

64

# 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. 1092

Junio 1954

## SUMARIO

<b>Acción de la tiroxina sobre la colesterolemia del conejo, por la Q. F. Srta. Elena Spallarosa Podestá.</b>	
Acción fisiológica y farmacológica de la tiroxina, pág. ....	98
Colesterolemia en estados normal y patológico y variaciones por la tiroxina, pág. ....	99
Métodos para determinar colesterol sanguíneo, pág. ....	104
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. ....	106
Conclusiones, pág. ....	108
<b>Historia del cáncer del estómago, por el Dr. Luis Quiroga Quiñones, pág. ....</b>	111
<b>Prensa médica.— Anemias gravídicas, con especial mención de las formas sideropénicas por los Drs. Carlos Trincao y Francisco Parreira.— Acción anti-tiroidea del ácido paraamino salicílico y de la hidrazida del ácido isonicotínico por el Dr. C. A. Buttaro.— Asociación de tres hormonas genitales en la terapéutica de la menopausia por los Drs. G. Juster y N. Guiard. pág. ....</b>	114

*Primera*

... en el campo de la  
investigación antibiótica

*Primera*

... en introducir un  
nuevo y superior antibiótico:

**ACROMICINA\***

TETRACICLINA

*Lederle*

*Y, ahora, primera*

... en lanzar una forma *intramuscular*  
antibiótica *nueva y superior*:

CLORHIDRATO DE

**ACROMICINA**

HCl DE TETRACICLINA CRISTALINA

**INTRAMUSCULAR**

*Lederle*

Envases: frasco de 100 mg.  
(a diluirse con agua, para inyección,  
agregando 2cm<sup>3</sup> a cada frasco de 100 mg.  
Las soluciones se mantienen a la  
temperatura ambiente durante 24 horas).

\*\*Marca de fábrica

*Lederle*

*Las primicias en materia de investigación antibiótica provienen de:*

LEDERLE LABORATORIES DIVISION, Cyanamid Inter-American Corporation, 49 West 49th Street, 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

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Valle de Cauca de Armenia

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

## Acción de la tiroxina sobre la colesterolemia del conejo

Por la Q. F. Srta. ELENA SPALLAROSA PODESTA

El Colesterol sanguíneo es elemento que integra la composición química del medio interior y que desempeña papel fisiológico importante, ofreciendo variaciones que por su frecuencia sirven de elemento para el diagnóstico y pronóstico de muchas enfermedades. Es sustancia básica para la elaboración de hormonas esteroideas a nivel de las glándulas de secreción interna, indispensables para el proceso de adaptación en estados de hígidez y enfermedad, permitiendo que el organismo dé la señal de alarma ante cualquier agresión que perturba su equilibrio vital.

La colesterolemia es el mejor índice de la forma cómo se comporta este lípido del organismo animal; de aquí que su determinación cuantitativa haya preocupado a fisiólogos, bioquímicos y clínicos que, desde hace años, trataron de encontrar técnicas precisas y fáciles que se han divulgado indiscutiblemente en el Perú y con las cuales puede demostrarse la exactitud de la afirmación de Hurxthal y colaboradores, quienes dicen "la colesterolemia es indispensable para el estudio de la tiroidea, no sólo como medio de diagnóstico sino, también, como pronóstico".

Este trabajo, que estudia en forma experimental la acción de la Tiroxina sobre la colesterolemia del conejo, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo en forma breve la acción fisiológica y farmacológica de la Tiroxina; en la segunda, refiero los conocimientos actuales sobre colesterolemia en estados normal y patológico y las variaciones que se presentan por acción de la tiroidea; en la tercera, enumero las técnicas que se han propuesto para determinar Colesterol sanguíneo, exponiendo en detalle la elaborada por G. Sheftel, que es la que he empleado; en la cuarta parte refiero las investigaciones efectuadas en el conejo, para probar la acción de la Tiroxina sobre la colesterolemia, tratando enseguida de interpretar los resul-

Este trabajo terminó de redactarse en octubre de 1951.

tados; por último, formulo las conclusiones, citando al final la bibliografía consultada.

Es oportuno dejar constancia que el tema lo propuso el Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, quien poseyendo gran cultura y abundante bibliografía, orienta la investigación farmacológica de modo que está formando una Escuela que hace honor a esta Casa de estudios y que le dará en breve tiempo nombradía Continental; sin sus consejos, sin su deferente acogida para resolver los problemas de búsqueda bibliográfica y de consulta técnica, sin la bondad que lo caracteriza al llenar sus funciones de maestro, habría sido muy difícil redactar este trabajo, interesante por más de un concepto.

La parte práctica se efectuó en los Laboratorios de Investigaciones y de Bioquímica especial de la Facultad de Farmacia, donde la Q. F. Srta. Victoria Vargas me ha prestado invaluable concurso, que le agradezco debidamente.

#### ACCION FISIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LA TIROXINA

En 1914 Kendall, por hidrólisis de la tiroides, extrajo la Tiroxina. En 1924 Harington determinó su constitución química y en 1927 Harington y Barger la obtuvieron sintéticamente, aislando también la Diyodotirosina, que parece ser un producto intermedio en la producción de la hormona, según Deulofeu y Marenzi (11).

La Tiroxina la utiliza el organismo en una proporción de 0.3 mg. por día aproximadamente. La cantidad requerida varía de uno a otro momento del día y a la espera de esta demanda, la Tiroxina se acumula en la substancia coloidal de la tiroides. La cantidad acumulada es, aproximadamente, de 15 mg. y la cantidad circulante es más o menos la misma.

T. Sollmann (44) y J. Comsa (8) dicen que la Tiroxina ejerce su efecto al cabo de 24 horas de haber sido administrada, en cambio, B. A. Houssay (18) afirma que esta Hormona produce aumento intenso del metabolismo después de 48 horas de latencia, durando su efecto de 6 a 10 semanas. El grado de respuesta es eminentemente individual.

Cuando la glándula es capaz de elaborar normalmente la hormona, apenas se manifiesta la acción de dosis añadidas.

Probablemente existe un mecanismo compensador que mantiene el equilibrio entre la cantidad necesaria y la entrega por parte de la glándula.

La cantidad de Tiroxina contenida en el organismo, según se ha calculado, es de 8 a 14 mg. siendo su consumo diario según Boothby de 0.25 mg. y según Plummer de 0.33 mg.

Las principales acciones farmacológicas de la Tiroxina son las siguientes:



a. — Regula la velocidad de los procesos metabólicos, inclusive del agua;

b. — Sensibiliza el organismo a la acción de la adrenalina; y

c. — Regula la velocidad de la diferenciación de los tejidos.

Se ha calculado que 1 mg. de Tiroxina produce 1,000 calorías, de tal manera que por sus efectos 1 mg. de Tiroxina equivale a 2 gr. de extracto tiroideo.

La Tiroxina activa particularmente el metabolismo de las proteínas, aumentando grandemente la excreción de nitrógeno en forma de úrea y de creatinina.

El metabolismo de los hidratos de carbono se acelera, puesto que a través de la acción de la adrenalina, se movilizan grandes cantidades de glucógeno hepático, reduciéndose la capacidad del hígado y de los músculos para almacenar esta sustancia.

El metabolismo de los lípidos se acelera por acción de la Tiroxina, al parecer indirectamente, por la mayor actividad de los músculos.

El metabolismo del agua se incrementa en el sentido de aumentar la diuresis, así como la excreción del calcio y fósforo y sin que se afecten las cantidades relativas en que estos elementos existen en la sangre.

En conclusión, la hormona tiroidea regula las reacciones metabólicas, en cuanto a que con su presencia todas las células son más activas y las sustancias se queman más rápidamente.

### COLESTEROLEMIA EN ESTADOS NORMAL Y PATOLOGICO Y VARIACIONES POR LA TIROXINA

En 1833 Boudet indicó la presencia normal de Colesterol en la sangre, habiendo sido Becquerel y Rodier los primeros que dieron a conocer la concentración normal de colesterolemia.

La colesterolemia normal varía según los individuos y las técnicas empleadas.

Las cifras encontradas por autores peruanos son las que siguen:

Juan Antonio Orellana (Técnica de Grigaut) ... ..	165 mg. %
Alterto Guzmán Barrón (No indica la técnica) ... ..	139 mg. %
Germán Eyzaguirre (Técnica de Grigaut) ... ..	145 mg. %
Guillermo Llosa Ricketts (Técnica de Sackett) ... ..	162 mg. %
Julio Pons Muzzo (Técnica de Bloor) ... ..	137 mg. %
Vitaliano Manrique (Técnica de Bloor) ... ..	161 mg. %
Julia Mercado Reina (Técnica de Manuel Mata) ... ..	160 mg.m%

En la sangre el Colesterol se halla tanto en el plasma como en los glóbulos, variando su concentración de acuerdo con edad, sexo, alimentación, ayuno y diversos factores individuales.

En el Perú la colesterolemia ha sido estudiada por:

Juan Antonio Orellana (36) quien en 1927 efectuó estudios acerca de la colesterolemia en la malaria, comprobando que en esta enfermedad se produce hipocolesterolemia de estado y una hipercolesterolemia relativa en la convalecencia. El polimorfismo de la curva colesterolémica en la malaria es evidente y está en relación con la intensidad y fase crónica de la infección. Comprobó, también, que en los casos de malaria con anemia intensa, casi siempre existe hipocolesterolemia bien pronunciada.

En 1930, Alberto Guzmán Barrón (15) estudió la colesterolemia en la enfermedad de Carrión, concluyendo que en esta enfermedad hay hipocolesterolemia cuando el parasitismo de los hemafios es intenso, alcanzando gradualmente cifras normales al desaparecer los gérmenes de la sangre. El estado infeccioso, por lo tanto, puede considerarse como factor principal en la disminución del Colesterol sanguíneo. Al estudiar la colesterolemia, siguiendo el curso de la enfermedad, encontró que en el período inicial la hipocolesterolemia es leve, de acuerdo a lo incipiente de la enfermedad; en el período anémico la hipocolesterolemia es marcada debido, entre otros factores, a las insuficiencias orgánicas.

Miguel Noriega del Aguila (34), en 1934 realizó estudios sobre colesterolemia normal, empleando en la determinación del colesterol el método de Grigaut modificado, demostrando que el alcohol de 50° basta para desdoblar los ésteres del Colesterol de la sangre.

Germán Eyzaguirre (13) estudió en 1935 la colesterolemia y sus modificaciones en el curso de la tuberculosis pulmonar, llegando a la conclusión que en las formas evolutivas de tuberculosis la hipocolesterolemia se debe a las lesiones de las cápsulas suprarrenales, a alteraciones pulmonares del foco tuberculoso y quizá también, a una disfunción tiroidea y que la colesterolemia aumenta cuando se practica el neumotórax.

En 1941, Guillermo Liosa Ricketts (26), estudió la colesterolemia en relación con la distrofia y toxicosis de los niños, observando que existe relación bien marcada entre el peso y cantidad de Colesterol sanguíneo. En la distrofia existe siempre hipocolesterolemia, tanto más marcada cuando más grave es la distrofia. En los toxicósicos la colesterolemia es inferior a la cifra media normal.

Julio Pons Muzzo (38), en 1941, realizó observaciones sobre los ácidos grasos totales del plasma en la sangre de perros infectados con Bartonella canis y llegó a la conclusión de que, en este caso, se verifican cambios idénticos a los que se observan en la enfermedad de Carrión.

Berta Pareja (37), estudió en 1943 la influencia que ejerce la estrona en la colesterolemia, comprobando que ésta, en tales circunstancias, disminuye.

En 1943, Vitaliano Manrique (32) estudió las variaciones que experimenta la colesterolemia en el curso de las anemias, comprobando que aquellas que comprometen el hígado, de manera más o menos marcada, originan ligera disminución del Colesterol total.

Julia Mercado Reina (27) determinó en 1945 el Colesterol de la sangre, siguiendo la técnica recomendada por Manuel Mafía, de Cuba, utilizando el fotocolorímetro de Evelyn. Para hacer la valuación de la sustancia investigada determinó primero las desviaciones fotocolorimétricas de cantidades conocidas de Colesterol; las obtenidas enseguida con las muestras sanguíneas, las comparó con las anteriores y de este modo determinó con mucha exactitud la cantidad de Colesterol que se deseaba averiguar. Las cifras medias que obtuvo de lípidos totales, Colesterol, ácidos grasos y coeficiente lipocítico, contenidos en la sangre de sujetos supuestos sanos, empleando la técnica indicada anteriormente, fueron las siguientes: En el sexo masculino: 510 mg. % de lípidos totales, 171 mg. % de Colesterol, 394 mg. % de ácidos grasos y 0.50 de coeficiente lipocítico. En el sexo femenino: 492 mg. % de lípidos totales, 169 mg. % de Colesterol, 323 mg. % de ácidos grasos y 0.52 de coeficiente lipocítico.

Estableciendo porcentajes máximos, mínimos y medios de Colesterol, según los sexos, de los sujetos supuestos sanos, obtuvo las siguientes cifras:

	Sexo masculino	Sexo femenino
Máximo	196 mg. %	193 mg. %
Mínimo	125 mg. %	130 mg. %
Medio	171 mg. %	169 mg. %

En 1950, Clotilde Romo Mayurí (39) estudió experimentalmente la influencia que, sobre la colesterolemia, ejercen el Metil y Propil tiouracilo, comprobando que por acción de dichas drogas aparece hipocolesterolemia.

Frida Zegarra Manrique (49), estudiando las variaciones de la colesterolemia por influjo del Aloxano, ha encontrado que la dosis de 100 miligramos produce en los conejos un corto período de hipocolesterolemia, un período más o menos amplio de hipercolesterolemia y un período de inestabilidad colesterolemica.

La Tiroxina ejerce influencia muy importante sobre la colesterolemia porque actúa sobre las grasas, favoreciendo su oxidación.

Luelen (7), en 1918, fué el primero que expuso la relación que existe entre tiroides y colesterolemia, haciendo notar que

administrando tiroidina a un mixedematoso se observaba disminución en la colesterolemia.

En 1922, Epstein y Land (12) observaron que en el hipertiroidismo el Colesterol sanguíneo disminuye, mientras que en el hipotiroidismo pasa lo contrario.

Este fenómeno ha sido confirmado luego por otros autores y en el último decenio, en forma especial por Hurxthal, Mason y Hunt (3), quienes encontraron que la colesterolemia oscilaba, en 23 casos de mixedema, entre 257 y 500 mg.

Gilligan, Volk, Davis y Blumgart (16) han seguido la marcha del Colesterol de la sangre en la tiroidectomía practicada para mejorar la enfermedad crónica del corazón y han hallado que el Colesterol sanguíneo aumenta, al mismo tiempo que se desarrollan los signos del hipotiroidismo, disminuyendo, incluso, el metabolismo basal.

Aún cuando no existe relación estricta entre cantidad de Colesterol sanguíneo y actividad tiroidea en un individuo dado, se ha demostrado por medio de estadísticas que hay una relación inversa entre ambas.

Cutting, Rytand y Tainter (19), han estudiado 205 casos en los que se ha confirmado tal relación.

Estudios realizados por Boyd y Connell (6), relacionados con la composición de la totalidad de los lípidos en pacientes de metabolismo basal disminuido, indican que el aumento de Colesterol en el hipotiroidismo forma parte de la hiperlipemia general, habiéndose demostrado, además, que este aumento no se debe tanto a la disminución del metabolismo, sino más bien a una alteración característica del hipotiroidismo.

Boyd y Connell han llegado a afirmar que la apreciación de la colesterolemia es método de diferenciación de la enfermedad tiroidea.

Más recientemente, Gildea, Man y Peters (17), han confirmado la asociación de la hiperlipemia con el hipotiroidismo. En efecto, se comprueba la existencia de un estrecho paralelismo entre la disminución de la lipemia y la administración de tiroides, la mejoría de los síntomas y el aumento del metabolismo basal. Según estos autores cifras de Colesterol sanguíneo inferiores a 275 mg. por 100 c.c. casi excluyen el diagnóstico de hipotiroidismo.

Marañón (30), de Madrid, dice que en una insuficiencia tiroidea dudosa, el hallazgo de una cifra aumentada de Colesterol es dato de interés para confirmar la sospecha.

Jiménez Díaz (21) de Madrid, ha comprobado que hay aumento de la colesterolemia al extirpar la tiroides, así como también en los estados hipotiroideos.

William Reilly (41), en 1951, examinando la sangre de un niño hipotiroideo, ha encontrado aumento de Colesterol.

En conclusión, la hipercolesterolemia es probablemente un efecto específico de la insuficiencia tiroidea, puesto que no se

observa cuando el metabolismo basal aumenta por otros medios, tales como la administración de dinitrofenol.

En el hipertiroidismo, según Epstein y Lande (12) disminuye la colesterolemia, de tal manera que, en la mayoría de estos casos, el contenido de Colesterol es de 120 mg. por 100 c.c. o sea que a un aumento de metabolismo de 45 a 50%, se produce casi siempre una reducción del Colesterol de un 25 a un 30%.

En los casos graves de hipertiroidismo o en los de mediana intensidad, la disminución puede ser relativamente pequeña. Durante la iniciación o en el período de crisis del bocio exoftálmico, las alteraciones son más notables. Como en el hipotiroidismo existe relación entre la hiperlipemia general y el aumento del Colesterol, en el hipertiroidismo hay una relación en sentido inverso, vale decir, disminución de la lipemia y de la colesterolemia.

Aún cuando las diferencias son amplias de un individuo a otro, los trabajos que Boyd y Connell (6) han realizado al respecto, permiten afirmar que de 6 casos de hipertiroidismo, 5 presentan cantidades totales de lípidos del plasma, inferiores a las que tienen 5 de cada 6 individuos normales. Estos autores sugieren que esta disminución se debe a una interrupción estructural o funcional del transporte de la grasa neutra del intestino o de la conversión de ella en el hígado, en ésteres de Colesterol o en fosfolípidos.

Según Braier (3), de Buenos Aires, la ingestión de tiroides o la inyección de Tiroxina, determina disminución del Colesterol sanguíneo en 20 a 30%. Si se sigue suministrando tiroides o Tiroxina, la curva colesterolémica corre en sentido opuesto a la del metabolismo basal. Estas modificaciones, dependen probablemente de alguna acción que la hormona tiroidea ejerce sobre el catabolismo, acelerando intensamente el metabolismo lipídico y glucémico.

Hughes (20) ha efectuado estudios referentes a la variación que experimenta la colesterolemia del perro al administrarle Tiroxina o glándula tiroides desecada. Estos trabajos han demostrado que si la colesterolemia del animal es superior a la normal, se reduce a concentraciones más bajas, mientras que si es inferior a la normal, no experimenta variación alguna.

En Argentina, Víctor Rietti (40), ha estudiado los efectos que produce la ingestión de diversas dosis de tiroides sobre el peso corporal, la excreción del nitrógeno y cuerpos cetónicos y la glucemia de ratas normales que recibían cantidades constantes de un mismo alimento y ha comprobado disminución de peso, que guardó relación con la dosis de tiroides administrada. Probablemente aumenta el metabolismo general y con ello se reduce el Colesterol de la sangre.

Morató (28), de Madrid, admite que la hipocolesterolemia con cifras inferiores a 0.70% se encuentran en casi todos los

enfermos graves de la glándula tiroidea. Su determinación en estas enfermedades, en las que se incluye el hipertiroidismo, tienen un valor pronóstico indiscutible.

### MÉTODOS PARA DETERMINAR COLESTEROL SANGUINEO

Existen diversos métodos para determinar colesteroemia. Ellos se basan en los 4 procedimientos siguientes:

1.— Extracción del Colesterol por medio del alcohol; alcohol-éter, acetona, alcohol-acetona; desecación y disolución del residuo en cloroformo, para aplicar luego la reacción de Lieberman Burchard. A esta categoría pertenecen los métodos de Bloor, Sacket, Neuschoz (24), Braier y Chouela (2), Sperry y Brand (47), Sheftel (45) y Manuel Mata (29).

2.— Extracción por medio de un disolvente, precipitación con digitonina y valoración del compuesto por gravimetría (método de Windaus y Manckel) (9). También se puede valorar el compuesto extraído por volumetría o verificar una valoración en la hidrólisis del producto. Finalmente se pueden aplicar las técnicas colorimétricas, fotométricas, etc.

En este grupo están comprendidos los métodos de Rappaport, Kaufman y Muhlbook (9).

3.— Hidrólisis del suero o plasma con hidrato de sodio o potasio y extracción con cloroformo (Método de Engelberg) (9).

4.— Desecación de la sangre en un medio determinado y extracción posterior con cloroformo o éter. A este grupo pertenecen los métodos de Leiboff, Kamlet, Bernardi (1).

Aparte de estos métodos, existen otros, que no se sujetan a ninguno de los procedimientos anteriores. Ellos son los métodos de Sols (42), de Cobel, Goodman y Blau (43) y el de Foldes y Wilson (14).

**Técnica de Sheftel.**— Como es la técnica que he usado, la describiré detalladamente.

Esta técnica se funda en la extracción del Colesterol sanguíneo por medio de una mezcla de alcohol y acetona; desecación y disolución del residuo en cloroformo. Luego se aplica la reacción de Liebermann-Burchard modificada por Lobo (23) con la que el Colesterol da coloración verde.

El material que se necesita, es el siguiente:

Tubos de centrifuga, graduados; Vasos de Bohemia, pequeños; Varillas de vidrio, delgadas; Cocina eléctrica; Pipetas y Fotocolorímetro.

Los reactivos que se requieren, los enumero enseguida:

Alcohol-acetona, a partes iguales; Cloroformo anhidro; Acido acético glacial; Anhídrido acético y Acido sulfúrico químicamente puro.

La solución stock de Celesterol se preparó disolviendo 40 miligramos de Colesterol "Merck" en 250 c.c. de cloroformo anhidro. 1 c.c. de esta solución corresponde a 0.16 miligramos de Colesterol.

El standard de trabajo se preparó, tomando 1 c.c., 2 c.c., 3 c.c., 4 c.c., 5 c.c., de la solución anterior, que se colocaron en 5 tubos de centrifuga graduados, completando cada uno de ellos hasta 5 cc. con cloroformo. Después de añadir los reactivos indicados por la técnica, se dejaron en reposo 27 minutos. Luego se procedió a la lectura en fotocolorímetro "Lumetrón" 400 filtro 650.

Los cálculos se hacen teniendo en cuenta la siguiente fórmula del fotocolorímetro:

$$\frac{\text{Concentración standard}}{\text{Densidad}} = \text{Factor}$$

Sumando los resultados de las concentraciones y dividiendo entre la suma de las densidades, se obtuvo el factor de calibración, 0.7534.

Para obtener las cantidades de Colesterol en los ensayos efectuados se aplicó la siguiente fórmula:

$$Cx = \text{Factor} \times \text{Densidad} \times \frac{100}{0.3}$$

Lo que equivale a multiplicar la densidad del problema por 251.1.

**Método operatorio.**— Se coloca en un tubo graduado de centrifuga, 4 c. c. de la mezcla alcohol-acetona, a la que se añade 0.5 cc. de sangre oxalatada. Se agita con una varilla de vidrio delgada, con la que se sumerge en un baño de agua hirviendo, agitando continuamente hasta hacerlo hervir tres veces, evitando que se derrame. Se deja enfriar y se completa a 5 cc. con la mezcla alcohol-acetona, lavando el agitador. Se centrifuga a velocidad moderada. Se decanta el líquido que sobrenada y de éste se toman 3 cc. que se colocan en un vaso de Bohemia. Se calienta el vaso sobre una plancha eléctrica evaporando el alcohol-acetona y cuidando que el residuo no se carbonice. A éste residuo se le agrega 3 o 4 cc. de cloroformo, evaporando hasta más o menos la mitad. El líquido así obtenido se vierte en un tubo de centrifuga graduado. La operación se repite 2 o 3 veces hasta completar 5 cc. Se agrega al tubo 1 cc. de ácido acé-

tico, 2 cc. de anhídrido acético y 0.2 cc. de ácido sulfúrico, procurando mezclarse bien después de cada adición de reactivo. Se introduce en agua fría y se mantiene en la oscuridad 27 minutos.

Se lleva el fotocolorímetro, se aprecia la transmisión que luego se convierte en densidad, según las tablas (33) y se aplica la fórmula de la concentración.

### INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Se ha empleado conejos, por ser animales de manejo fácil, cuyo peso fluctuó entre 1,250 gr. y 2,100 gr.; se les alimentó con verduras.

La extracción de la sangre se efectuó por la vena marginal de la oreja, en la que se practicó un pequeño corte en la forma indicada por la técnica.

La Tiroxina se administró por vía intramuscular y por vía oral en dosis crecientes (de 6 gammas a 2 mg.).

La cifra normal de colesterolemia en los conejos, según Frida Zegarra (49), de Lima, oscila entre 30 y 60 miligramos por 100 cc.; pero, según Boyd (5), fluctúa entre 18 y 45 mg. %

### CONEJOS TRATADOS CON TIROXINA INTRAMUSCULAR

Núm. de conej.	Dosis de tirox. gammas	Concentración de Colesterol sanguíneo en mg. %							
		k.	Antes	Después de inyectar tiroxina.					
			1h.	3hs.	6hs.	8hs.	24hs.	48hs.	72hs.
1	6	45.19	29.88	35.90	32.89	35.90	52.22	—	—
2	33	48.71	55.72	43.69	40.42	37.41	53.98	53.98	—
3	44	63.27	52.22	—	57.50	48.71	57.11	92.45	—
4	58	55.47	53.98	43.69	25.61	34.40	31.38	34.40	57.50
5	60	29.88	27.11	29.88	23.62	—	43.69	35.90	—
6	120	45.19	40.42	38.92	41.93	43.69	48.71	52.22	—
7	240	53.98	53.98	52.22	41.93	43.69	27.11	46.95	—
8	360	50.47	46.95	67.29	50.47	—	—	—	—

## CONEJOS TRATADOS CON TIROXINA ORAL

Núm.	Dosis de de conej. tirox. mg.	Concentración de Colesterol sanguíneo en mg. %							
		Antes	Después de administrar tiroxina.						
			12hs.	24hs.	36hs.	48hs.	60hs.	72hs.	84hs.
1	1	71.31	69.30	80.10	77.84	73.32	69.30	—	—
2	1	41.93	61.26	50.47	57.50	73.32	—	—	—
3	2	73.32	59.51	61.26	57.50	—	67.89	41.93	41.93
4	2	71.31	55.74	53.98	41.93	63.27	61.26	61.26	—

Interpretando los resultados, debo formular las siguientes consideraciones:

Se administró a conejos machos, Tiroxina "Roche", cedida galantemente por sus representantes de Lima La Química Suiza S. A., comprobándose que, tanto por vía oral como por vía intramuscular, determina disminución del Colesterol sanguíneo.

Los experimentos realizados en estos animales, han permitido comprobar las afirmaciones de los investigadores que sostienen que la Tiroxina determina hipocolesterolemia.

La cifra media de Colesterol sanguíneo en los conejos, antes de inyectar la Tiroxina por vía intramuscular, fué de 49 miligramos por 100 c.c. Esta cifra empezó a disminuir después de inyectar Tiroxina; así se encontraron cifras medias de 45, 48, 36 y 42 miligramos por 100 c.c. determinadas al cabo de 1, 3, 6, y 8 horas, respectivamente. A las 24 horas, casi todos los animales recuperaron la concentración colesterolémica primitiva y la sobrepasaron.

No se sabe con exactitud a qué se debe esta acción de la Tiroxina sobre la colesterolemia, suponiéndose que se origina por alteración del metabolismo de la célula hepática. En efecto, los trabajos experimentales llevados a cabo en animales, han demostrado que la ingestión de tiroides produce disminución del glucógeno almacenado en el hígado, acelerando al mismo tiempo el metabolismo lipídico.

Se ha pretendido explicar esta acción de la Tiroxina, admitiendo que ella acelera el metabolismo de los lípidos, incluso del Colesterol, y ello al parecer indirectamente por la mayor actividad impresa por ésta a los músculos.

Cuando la Tiroxina se administra a un animal que tiene la glándula tiroides normal, se observó que el metabolismo basal aumenta, pero los resultados son irregulares cuando se trata de seres privados de tiroides.

## CONCLUSIONES

1ª.— El Colesterol normal en la sangre del conejo, en Lima, es, por término medio, de 56 miligramos.

2ª.— Se ha empleado la técnica de G. Sheffel para determinar colesterolemia del conejo.

3ª.— Se ha administrado Tiroxina a los conejos, a 4 por vía digestiva y a 8 por vía parenteral, para comprobar la acción que produce sobre la colesterolemia, encontrándose que disminuye el Colesterol sanguíneo.

4ª.— La proporción en que se produce la hipocolesterolemia es la siguiente:

1ª. hora: 75 %	8ª. hora: 85 %
3ª. hora: 71 %	24ª. hora: 43 %
6ª. hora: 100 %	48ª. hora: 33 %

## BIBLIOGRAFIA

1.— Bernardi A.: Un método rápido para la determinación de Colesterol en suero sanguíneo.— "Archivos de Farmacia y Bioquímica de Tucumán".— Vol. 2.— Pág. 319.— Tucumán 1945.

2.— Braier B. y Chouela A.: Determinación colorimétrica del Colesterol sanguíneo.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 15.— Pág. 45.— Buenos Aires 1949.

3.— Braier B.: Contribución al estudio del metabolismo del Colesterol en los tejidos. Influencia de los alimentos y radiaciones.— Tesis.— Buenos Aires 1944.

4.— Bodansky M. y Bodansky O.: Bioquímica de la enfermedad.— Pág. 357.— México D. F. 1942.

5.— Boyd E.: Species variation in normal plasma lipids stimated by oxidative micromethods.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 143.— Pág. 131.— Baltimore 1942.

6.— Boyd E. and Conell W. F.: The lipopemia of hyperthyroidism.— "Quarterly Journal of Medicine".— Vol. 6.— Pág. 231.— Oxford 1937.

7.— Bonilla E.: Valor de la colesterolemia en las enfermeaddes de la tiroides.— "Congreso Médico del Centenario".— Tomo 3.— Pág. 220.— Montevideo 1930.

8.— Comsa J.: Action synergique de la adrenaline et de la thyroxine sur la cholesterine sanguine du cobaye.— "Comptes rendus a la Societé de Biologie".— Vol. 140.— Pág. 614.— París 1946.

9.— Corona L.: Química normal y patológica en la sangre.— Pág. 814.— Santiago de Chile 1943.

10.— Cutting W. C., Rytand D. A. and Tainter M. L.: Relationship between blood Cholesterol and increased metabolism from dinitrophenol and thyroid.— "Journal of Clinical Investigation".— Vol. 13.— Pág. 547.— New York 1934.

- 11.— Deulofeu V. y Marenzi A. D.: Química Biológica.— Pág. 273.— Buenos Aires 1946.
- 12.— Epstein A. and Land H.: Studies in blood lipoids.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 30.— Pág. 563.— Chicago 1922.
- 13.— Eyzaguirre G.: Contribución al estudio de la colesterolemia; sus modificaciones en el curso de la tuberculosis pulmonar.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1935.
- 14.— Foldes F. and Wilson B. C.: Determination of Cholesterol.— "Analytical Chemistry".— Vol. 22.— Pág. 1210.— Washington D. C. 1950.
- 15.— Guzmán Barrón A.: El síndrome humoral sanguíneo en la enfermedad de Carrión.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1930.
- 16.— Gilligan D., Volk M., Davis C., and Blumgart H. L.: Relationship between serum cholesterol values.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 54.— Pág. 746.— Chicago 1942.
- 17.— Gildea E., Man E., and Peters J. P.: Serum lipoids and proteins in hypothyroidism.— "Journal of Clinical Investigation".— Vol. 18.— Pág. 739.— New York 1939.
- 18.— Houssay B. A.: Fisiología humana.— Pág. 554-730.— Buenos Aires 1945.
- 19.— Holt I. y Mc Intosh R.: Tratado de Pediatría.— Vol II. —Pág. 764.— México D. F. 1947.
- 20.— Hughes H.: The cholesterol content of plasma and Erythrocytes as related to the thyroid activity.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 133.— Pág. 46.— Baltimore 1940.
- 21.— Jiménez Días C.: Lecciones de Patología Médica.— Vol. III.— Pág. 644.— Madrid 1941.
- 22.— Kolmer J. A.: Diagnóstico clínico por los análisis de laboratorio.— Vol. 2.— Pág. 1042.— México D. F. 1945.
- 23.— Lobo A.— Colesterinemia y su valor clínico.— "Revista de la Asociación Bioquímica Argentina".— Vol. 6.— Pág. 23.— Buenos Aires 1941.
- 24.— Lobo A.: Desificación del colesterol sanguíneo.— "Revista de la Asociación Bioquímica Argentina".— Vol. 9.— Buenos Aires 1943.
- 25.— Lenhartz H., Meyer E.: Análisis clínicos.— Pág. 108.— Barcelona 1936.
- 26.— Llosa Ricketts G.: El colesterol en la distrofia y toxicosis de los niños.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1941.
- 27.— Mercado Reina Julia: Investigación de ácidos grasos y colesterol sanguíneos con la técnica de Manuel Mata de Cuba.— "La Crónica Médica".— Vol. 62.— Pág. 289.— Lima 1945.
- 28.— Morato Cárdenas T.: Análisis clínicos.— Pág. 116.— Madrid 1947.
- 29.— Mata Manuel: Método breve y algunas consideraciones sobre colesterolemia práctica.— "Medicina".— Vol. 30.— Pág. 291.— México D. F. 1950.
- 30.— Marañón G.: Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo.— Pág. 67.— Buenos Aires 1939.
- 31.— Mussio Fournier J.: Tratado de endocrinología clínica.— Vol. 2.— Pág. 285.— Buenos Aires 1950.
- 32.— Manrique Vitaliano: El coleserol y sus fracciones en algunas anemias.— "Segundo Congreso Peruano de Química".— Vol. 2.— Pág. 310.— Lima 1934.

- 33.— Methods of Analysis: A. O. A. C.— Pág. 601.— Washington D. C. 1945.
- 34.— Noriega del Aguila M.: Determinación colorimétrica cuantitativa del colesterol en pequeñas cantidades de sangre y otros líquidos del organismo.— "Boletín de la Sociedad Química".— Vol. 2.— Pág. 217.— Lima 1936.
- 35.— Nogales Ch. de: Hacia nuevas concepciones sobre la endocrinología tiroidea.— "Revista de la Facultad de Medicina".— Vol. 17.— Pág. 537.— Bogotá 1949.
- 36.— Orellana J.: La Colesterolemia en la Malaria.— Tesis de Bachiller en Medicina.— Lima 1927.
- 37.— Pareja Bertha: Influencia de los estrógenos sobre la colesterolemia.— "La Crónica Médica".— Vol. 62.— Pág. 193.— Lima 1945.
- 38.— Pons Muzzo J.: Los ácidos grasos totales y el colesterol del plasma en la enfermedad de Carrión y en la Bartonellosis del perro.— "Boletín de la Sociedad Química del Perú".— Vol. 8.— Pág. 29.— Lima 1942.
- 39.— Romo Mayurí Clotilde: Variaciones de yodemia y colesterolemia del conejo por acción del Metil y Propilticuracilo.— "La Crónica Médica".— Vol. 68.— Pág. 69.— Lima 1951.
- 40.— Rietti V.: Acción de diversas dosis de tiroides sobre el metabolismo de la rata normal.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 25.— Pág. 200.— Buenos Aires 1949.
- 41.— Reilly W.: Hypothyroidism in childhood. Its genesis.— "Journal of the American Medical Association".— Vol. 146.— Pág. 234.— Chicago 1951.
- 42.— Sols A.: Determinación directa de colesterina total en suero.— "Revista Española de Fisiología".— Vol. 3.— Pág. 225.— Barcelona 1947.
- 43.— Sobel A. E., Goodman J. and Blau M.: Cholesterol in blood serum.— "Analytical Chemistry".— Vol. 23.— Pág. 516.— Washington D. C. 1951.
- 44.— Sollmann T.: Farmacología.— Pág. 1100.— Barcelona 1949.
- 45.— Sheftel A. G.: Chemical determination of total and free cholesterol.— "Journal of Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 29.— Pág. 875.— St. Louis 1944.
- 46.— Shonheimer R. and Sperry W.: A micromethod for the determination of free and combined cholesterol.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 106.— Pág. 745.— Baltimore 1943.
- 47.— Sperry W. and Brand J.: The colorimetric determination of cholesterol.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 105.— Pág. 315.— Baltimore 1943.
- 48.— Torres Ramos Fila: Influencia de la Insulina sobre la lipemia.— "La Crónica Médica".— Vol. 65.— Pág. 8.— Lima 1948.
- 49.— Zegarra Manrique Frida: Variaciones de la colesterolemia del conejo por influjo del Aloxano.— "La Crónica Médica".— Vol. 68.— Pág. 21.— Lima 1951.
- 50.— Villela G.: Bioquímica do sangue.— Pág. 392.— Río de Janeiro 1941.
- 51.— Villamil M.: Los inhibidores de la función tiroidea.— "Medicina".— Vol. 9.— Pág. 135.— Buenos Aires 1949.

## Historia del cáncer del estómago

Por el Dr. LUIS QUIROGA QUIÑONES

Si bien el cáncer en general ha dejado en la historia huellas que se han podido recoger, el cáncer del estómago, en particular, ha tenido y tiene una investigación mucho más difícil. A esta dificultad concurren diversos factores, pero el principal deriva de la misma localización interna del mal. Desde los más remotos tiempos se tienen datos sobre los procesos cancerosos superficiales, lo cual es natural dada la facilidad de su apreciación. El cáncer en general, es, junto con las deformaciones, una enfermedad que el hombre ha adquirido en el llamado "período de domesticación". Pero si el estudio anatómico organizado no se hacía, según el concepto que hoy tenemos sobre esta disciplina, las operaciones quirúrgicas, corrientes entre los médicos hechiceros del período neolítico, que realizaban entre otras prácticas quirúrgicas, la cesárea, y la evisceración que realizaban varias civilizaciones antiguas para el embalsamamiento de sus muertos, debían haber hecho conocer, si hubieran existido, los cánceres digestivos en general, que macroscópicamente son algunos, la mayoría, tan llamativos. Sin embargo no nos han dejado de ello ninguna noticia o mayores datos.

Las primeras referencias sobre el cáncer en general, se han encontrado en papiros escritos alrededor de los 1,600 a 2,000 años antes de Cristo, por Ebers, en Tebas (antiguo Egipto). Hay otro documento muy antiguo, de casi 1,000 años antes de Cristo, llamado Asyzech - Nachoy que también suministra referencias sobre el cáncer en general. En momias egipcias pertenecientes a la V dinastía Gizeh, se han observado tumores óseos. A pesar de ello, localizar el cáncer en general en la Historia Antigua con más precisión, es prácticamente imposible, entre otros motivos, además del de la escasez de datos, por la desigualdad de la nomenclatura usada en las referencias que hasta nosotros han llegado. Así, por ejemplo, en las Sagradas Escrituras, se vé que la sexta plaga del Egipto consistió en úlceras y tumores, según se lee en el título del capítulo noveno donde textualmente los versículos 9, 10 y 11 dicen así: "9º "Y extiéndase este polvo por todo el Egipto del que resultarán úlceras y tumores apostemados en hombres y animales por todo el país del Egipto". 10º "Cogieron pues cenizas de un fogón y se presentaron al Faraón; y Moisés las esparció hacia el cielo; y luego sobrevinieron "tumores

apostemados" en hombres y animales". 11º: "Ni los hechiceros podían comparecer ante Moisés a causa de las úlceras que padecían, igualmente que todos los demás egipcios".

Una aclaración al versículo 9 refiriéndose a los "tumores apostemados" dice que eran una especie de sarna que extendiéndose por todo el cuerpo producía inflamaciones, tumores, postillas, llagas muy dolorosas, continuo desasosiego y dolores muy agudos (Textual, al lado de unas palabras escritas en hebreo antiguo). Todo este padecimiento, según algunos autores, no sería más que cánceres de la piel, y de toda esta diversidad de nombres y conceptos deriva la lógica opinión que la nomenclatura para una misma enfermedad era muy confusa entre los antiguos, aparte de que es muy posible que con la evolución a través de los tiempos, el mismo proceso haya adquirido distintas características. Muchos padecimientos signados antiguamente con lo que nosotros conocemos ahora por cáncer, resultaron enfermedades completamente distintas, como ha sucedido con la leishmaniasis, con el botón de Oriente etc.

El mismo término "cáncer" tiene también una historia muy antigua. Los griegos, con Asclepiades (Esculapio) fueron los primeros que usaron la palabra "karkinos" para designar a lo que actualmente conocemos por cáncer, término usado para señalar el conjunto de tumores de marcha invasora y rápida y que en aquel idioma significa cangrejo, animal con el que ellos comparaban el tumor. Este término no tuvo con el tiempo y el progreso médico la misma acepción, como tampoco la había tenido antes, porque los asirios y hebreos usaban para un posible idéntico concepto el término "sartán" que se identifica con la palabra árabe de "saratán", palabras ambas que equivalen también a cangrejo, término que los mismos árabes de la edad media cambiaron por la de "akilah" que equivale a roedor. En Timoteo, 11-2-17 se lee: "y su palabra comerá como un kanker", refiriéndose el bíblico pasaje a la gangrena.

En el siglo V antes de Cristo, Hipócrates hizo el primer intento de clasificación de los cánceres, al reservar el término karkinos a los tumores blandos y ulcerados, denominando en oposición "skirros" (escirros) a los tumores duros. Hipócrates fué, también el primero en describir el cáncer del estómago y en afirmar al mismo tiempo su incurabilidad.

Caída Grecia y floreciendo Roma, apareció Celso, que afirmó la recurrencia del cáncer y precisó sus caracteres generales y en cuyas afirmaciones se basó en aforismo silogístico de un autor muy posterior (Duparque) que dijo: "el cáncer es incurable, porque no puede ser curado; si es curable, no es cáncer".

Luego, saltando sobre Aristóteles, llegamos a Galeno el de los 4 humores: sangre, flema, bilis y atrabilis (bilis amarilla y negra respectivamente) que señaló como causa del cáncer un exceso de atrabilis, mencionando también los tumores del esófago y del estómago, descripción que mas tarde amplió Benivenius. Esta hipótesis de Galeno tuvo tanta aceptación que duró

hasta el siglo 17, desde cuya fecha fué sucesivamente remplazada por las teorías de la linfa (Descartes), inflamación (Boerhave), acidosis y alcalosis (Sylvius), extasis de sangre y linfa (Hoofman), éxtasis de linfa sola (Moro), linfa coagulada (Hunter), para llegar así, entre estas discusiones al fecundo siglo 19 el que trajo entre los clásicos de la medicina a Bichat, Laennec y Cruveilhier, que ya con la ayuda indispensable del microscopio, introdujeron, haciendo revolución científica, el concepto de célula, concepto fundamental sin el cual no se puede hablar de cáncer. En ese siglo 19 empezaron a aparecer descripciones más frecuentes sobre el cáncer del estómago, y Morgagni empíricamente escribió en su libro "De Sedibus et causis morborum" modelo modernizado del libro de Benivenis, varios casos de tumores malignos de localización gástrica. Otros autores individualizaron ya cánceres gástricos coloides como Laennec, encefaloide (Otto), a células cilíndricas (Reinhardt) para llegar finalmente a la época contemporánea, época que nos señala por la estadística, la frecuencia extraordinaria que ha alcanzado esta temible afección estomacal.

Personalmente estoy convencido que si el cáncer en general es tan antiguo como la humanidad, el de localización gástrica no tuvo, ni aproximadamente, la frecuencia de nuestra época, sino que lentamente, a través de los siglos ha ido aumentando, conforme la civilización se ha ido refinando. Solo así se explica la falta antigua de mayores datos, en contraste con las abundantes referencias de cánceres de otras localizaciones, sobre todo externas, pues, en resumen, la cirugía visceral es tan antigua como el hombre, que los hechiceros médicos del período neolítico la ejercían, que la evisceración era corriente, y más aún, los hombres de tiempos mucho más posteriores la siguieron practicando y mejorando. Tan es así, que se puede decir como dato curioso, que Herófilo, de la Escuela de Alejandria, consiguió que la justicia le entregara vivos los sentenciados a muerte, a los que así vivos diseccionaba y estudiaba, llegando ayudado por su amigo y colega Erasistrato a operar de casualidad abscesos del hígado, de lo cual ha dejado referencias.

Con toda esta actividad quirúrgica abdominal, parece muy raro que los cirujanos no hayan dejado descripciones más claras y frecuentes de cánceres del estómago, lo que atribuimos a su escasés, no comparable con la frecuencia de épocas posteriores, que han ido aumentando conforme han llegado nuestros días.

## Prensa médica

**Anemias gravídicas en las indígenas de la Guinea portuguesa, con especial mención de las formas sideropénicas**, por los Doctores Carlos Trincão, Almeida Franco, Egidio Gouveia y Francisco Parreira.— "Clínica Contemporánea".— Vol. 8.— Pág. 13.— Lisboa 1953.

En el estudio de las anemias gravídicas hay dos grupos fundamentales: anemias directamente relacionadas con el embarazo y en segundo lugar, las anemias no relacionadas directamente con la gravidez, pero que se agravan en el curso de la misma. En relación con las últimas, puede acontecer que un estado de desequilibrio hemopoyético compensado venga a ser agravado con el curso de un embarazo, llevando a estado de anemia grave.

Esto se comprueba en la anquilostomiasis siendo de tener en cuenta que en las ciudades o pueblos infestados por esta parasitosis, con el consumo de hierro que el embarazo impone, tanto para satisfacer las necesidades maternas como las fetales, se encuentren multitud de casos de descomposición hemopoyética. Ocurre lo mismo en las mujeres afectadas de malaria crónica o en aquellas que tienen una carencia de factores vitamínicos.

Los autores han hecho sus estudios en la Guinea Portuguesa durante los años de 1951-2, con el objeto de aclarar la importancia de las anemias del embarazo entre la población indígena y de su posible influencia sobre la mortalidad infantil.

Las observaciones se hicieron exclusivamente en mujeres de tribus que se alimentaban fundamentalmente de arroz, y que habían entrado en el sexto mes de la gestación, limitándose la investigación a los datos suministrados por la sangre periférica, y en algunos casos acompañados del valor hematócrito.

El estudio demuestra que el 68.2 por 100 de las mujeres estudiadas tenían glóbulos rojos con cifras inferiores a 3.500, 000, y la hemoglobina cifras inferiores a 10 gramos en 100 centímetros cúbicos (68 por 100).

**Acción antiroidea del ácido paraaminosalicílico y de la hidrazida del ácido isonicotínico**, por el Dr. C. A. Buttaro.— "La Riforma Médica".— Vol. 13.— Pág. 345.— Torino 1953.

La observación de un caso de mixedema surgido en un tuberculoso curado con ácido paraaminosalicílico y de un caso de hipotiroidismo aparecido en una hipertiroidea tratada con hi-

drazida del ácido isonicotínico despertó la atención de los autores sobre el peculiar poder antitiroideo ejercido por ambos productos antituberculosos.

El primer caso se refiere a un hombre de 32 años afectado de tuberculosis pulmonar bilateral úlcero-caseosa, que fué tratado con PAS durante seis meses a razón de 10 g. diarios y en el cual apareció un cuadro caracterizado por tumefacción de los tegumentos de la cara y en particular de los párpados, del dorso de las manos, de consistencia lardácea, piel seca, rugosa, engrosada al nivel del cuello, aumento del volumen de la lengua, caída progresiva de los cabellos y pelos de la barba, axilas y pubis, apatía, somnolencia diurna, anorexia y estreñimiento. El metabolismo básico estaba muy disminuído; la colesterolemia aumentada.

La suspensión del tratamiento (luego de cerca de 1350 g. de PAS) condujo a una espontánea y gradual regresión de las manifestaciones en el término de dos meses con retorno de los valores metabólicos a cifras normales.

Ya en 1950 Madigan y colaboradores, estudiando la acción del Pas sobre la función tiroidea llegaron a la conclusión que era nula, basados en los resultados de investigaciones sobre el metabolismo básico. Por su parte los autores efectuaron numerosas determinaciones metabólicas en individuos tuberculosos febriles, afebriles y sanos, sometidos a la acción del Pas sin lograr conclusiones valederas; recurriendo a métodos modernos de extrema precisión (determinación del yodo radiactivo acumulado en la glándula durante el tratamiento) ha sido posible confirmar, tanto clínica como experimentalmente, la acción antitiroidea del Pas y afirmar que "cuando el Pas es administrado a dosis terapéuticas cierta concentración en la sangre inhibe la síntesis de la tiroxina del mismo modo que el tiouracilo".

Considerando la excepcionalidad del accidente es obvio que en la génesis del mixedema por Pas debe influir un particular estado de hipersensibilidad individual vinculado a una meiópragia tiroidea.

Por lo que atañe a la acción de la hidrazida del ácido izonicotínico, los autores han realizado una serie de investigaciones originales observando el comportamiento del metabolismo básico en tuberculosis, en individuos sanos y en hipertiroideos sometidos a la acción del medicamento; resulta muy ilustrativa la observación de un caso de hipertiroidismo que, sometido durante dos meses al tratamiento por esta sustancia farmacológica presentó el cuadro típico de un hipotiroidismo. Como resultado de tales indagaciones resulta evidente su poder antitiroideó; dicha droga actuaría por un mecanismo análogo al Pas, inhibiendo la síntesis de la tiroxina, aunque no debe descartarse la hipótesis de un mecanismo córticogénico.

**Punción-biopsia del hígado y cirrosis pigmentaria.**— La punción-biopsia del hígado constituye, en la hora actual, el medio más adecuado para confirmar el diagnóstico de cirrosis pigmentaria. Tiene, además, el gran mérito de precisar la histogénesis, ya que permite apreciar las diferentes etapas evolutivas, imposibles de precisar por el estudio de las piezas de autopsia.

La inocuidad del método es reconocida y es particularmente seguro en la cirrosis pigmentaria donde se trata de un hígado grande y duro.

El estudio del pigmento permite comprobar que su repartición no es homogénea; ciertos grupos de células están fuertemente pigmentados, en particular en la zona yuxtportal; mediante coloraciones adecuadas es posible seguir la aparición del pigmento en forma de granulaciones que luego se condensa en bloques irregulares, quedando en libertad en el tejido escleroso por destrucción celular. La pigmentación en las células de Kupffer parece efectuarse de un modo diferente, lo que induce a admitir que el pigmento no se forma en ellas sino que se halla fijado por coloidopexia.

**Asociación de tres hormonas genitales en la terapéutica de la menopausia.**— Juster y Guiard indican los resultados interesantes que da la asociación de las tres hormonas genitales: estradiol (o hidrofoliculina), progesterona y testosterona, en el tratamiento de los trastornos menopáusicos. Bien sea por inyecciones intramusculares, bien per os, han obtenido la desaparición de las llamaradas de calor intensas, manifestaciones psíquicas graves, perturbaciones metabólicas, sin haber observado accidentes en los enfermos, a pesar de los tratamientos prolongados. Esta triple asociación de hormonas influye más en la menopausia que las demás medicaciones hormonales o sintéticas. Si este procedimiento tiene el inconveniente de necesitar inyecciones frecuentes (una ampolla cada ocho o quince días por término medio) esta sinergia trihormonal, tiene la ventaja de permitir tratamientos mejor adaptados a la fisiología de cada enfermo, sin exponerle a los peligros de la saturación hormonal de determinadas terapéuticas masivas.— “La Presse Medicale”.— 14 de marzo.— París 1953.