

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 HÜENER
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 71.- Núm. 1095

Setiembre 1954

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

Acción de las hormonas de la hipófisis anterior sobre calcemia y potasemia del conejo, por el Q. F. Sr. Antón Pachas.

Hormonas de la hipófisis anterior en estados normal y patológico, pág.	157
Hormonas hipofisarias del lóbulo anterior, pág. . .	159
Influencia de las hormonas de la hipófisis anterior sobre el calcio y potasio de la sangre, pág. . .	164
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág.	166
Conclusiones, pág.	173

¡NUEVO!

Importante progreso
de la terapéutica
de la diabetes mellitus

Invenol

PARA EL TRATAMIENTO ORAL

N1—sulfanilil—N2—butilcarbamida

La adaptación al Invenol debe efectuarse bajo la vigilancia rigurosa del metabolismo por el médico.

PRESENTACION

Tubo de 20 tabletas de 0,5 g.

Envase para clínicas:

Frasco de 200 tabletas de 0,5 g.



FARBWERKE HOECHST AG. *vormals Meister, Lucius & Brüning* Frankfurt (M)-Hoechst (Alemania)

Representantes Exclusivos en el Perú: **TRANSMARES S.A.** Pie. Encarnación 115-5° Piso Tel. 37624 LIMA

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

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

Acción de las hormonas de la hipófisis anterior sobre calcemia y potasemia del conejo

Por el Q. F. Sr. **PEDRO FRANK ANTON PACHAS**

La calcemia y potasemia adquirió desde hace algunos años, importancia inusitada, cuando los fisiólogos afirmaron la constancia en cantidad de éstos iones sanguíneos, cuando se comprobó su variación en diversos procesos morbosos y cuando, en fin, se demostró que muchas sustancias farmacológicas alteraban su equilibrio y otras restituían la perturbación ocasionada por el morbo.

La acción de las hormonas de la Hipófisis anterior sobre la calcemia y potasemia, aunque no se ha estudiado aún en toda su amplitud, ha dado lugar a controversias sobre los resultados, pues, se afirma y niega que influyan sobre la cantidad de Calcio y Potasio de la sangre.

El Calcio y Potasio, además de guardar cierta relación entre sí, ofrece antagonismo químico-farmacológico manifiesto; así, por ejemplo, el ión Calcio, es necesario para la actividad del sistema nervioso; mientras que el Potasio disminuye la cronaxia y la excitabilidad nerviosa; el Calcio detiene los movimientos involuntarios del intestino y el ión Potasio, al contrario, los excita.

Tanto el Calcio como el Potasio son componentes normales de la sangre, y de ellos depende, en gran parte, la normalidad de muchas funciones del organismo animal.

El presente trabajo, que estudia la acción de las hormonas de la Hipófisis anterior sobre la calcemia y potasemia, consta de las siguientes partes: En la primera, estudio las hormonas de la Hipófisis anterior en estado normal y patológico, teniendo en éste último caso que considerar, las alteraciones patológicas por hiper e hipofunción; en la segunda, analizo la acción que poseen las hormonas de la Hipófisis anterior sobre la cantidad de

Este trabajo terminó de redactarse en noviembre de 1951.

Calcio y Potasio de la sangre; en la tercera parte se exponen las técnicas para determinar Calcio y Potasio sanguíneos, las Unidades de "Prolán" con que se ha trabajado y se interpreta los resultados obtenidos; por último, formulo, a manera de resumen, las conclusiones. La bibliografía consultada, va al final.

Mi gratitud más sincera al Dr. Carlos A. Bambarén, que en todo momento supo alentarme para proseguir este trabajo; también mi agradecimiento para la Casa "Bayer", que proporcionó el "Prolán", que he utilizado.

HORMONAS DE LA HIPOFISIS ANTERIOR EN ESTADOS NORMAL Y PATOLOGICO

No se conoce el número exacto de hormonas de la Hipófisis anterior. Si bien es cierto que una parte de dichas hormonas se conocen perfectamente y sus funciones se han demostrado, también lo es que un número mayor no se conocen en toda su amplitud. Así es como se ha comprobado ciertas acciones farmacológicas de los extractos, pero no se ha podido asegurar con precisión, que hormona es la que origina aquella acción; suponiéndose que pueda ser el resultado de una hormona primaria con la cooperación secundaria de otras.

Houssay (14) clasifica las funciones de la Hipófisis anterior en:

- 1.— Morfogénética y de crecimiento;
- 2.— Estimulante y de regulación endocrina;
- 3.— Sexual y reproductiva; y
- 4.— Metabólica.

Es por todas éstas acciones, órgano directriz de las glándulas endocrinas del organismo.

Suprimiéndola se observa hipotrofia o atrofia e hipofunción de las demás glándulas. Recíprocamente, su hiperfunción produce, también, hiperfunción de otras glándulas. Su funcionamiento normal se hace en correlación recíproca con otras glándulas endocrínicas; así, por ejemplo, la Hipófisis estimula el ovario y éste modera la acción de la Hipófisis.

Función morfogenética y de crecimiento.— La Hipófisis segrega una hormona de crecimiento, necesaria para el desarrollo y mantenimiento normal de los órganos. Su ausencia trae consigo la deficiencia o retraso del crecimiento y su exceso produce gigantismo y acromegalia.

Función estimulante y de regulación endocrina.— El extracto antero-hipofisario actúa por intermedio de otras glándulas a las cuales comunica su acción, estimulando su desarrollo anatómico y funcional. Por eso la ablación de la Hipófisis anterior provoca en los animales jóvenes, escaso desarrollo de las demás glándulas y en el caso de animales adultos, provoca hi-

pofunción. A su vez, las glándulas estimuladas por la ántero-hipófisis, tienen acción reguladora sobre la estructura y función de la Hipófisis anterior.

Función sexual y reproductiva.— Las glándulas sexuales, están gobernadas por las gonadotrofinas hipofisarias, que contribuyen a producir la maduración de las gametas, sean óvulos o espermatozoides y también desarrolla las gonadas, manteniendo su estructura. A pesar de ésto, no producen acción directa sobre los caracteres sexuales secundarios, pero si lo hacen directamente estimulando las funciones de las gonadas, provocando la secreción de las hormonas ováricas o testiculares.

Función metabólica.— La inyección de extracto ántero-hipofisario produce aumento del Calcio plasmático, por excitación de la paratiroides (Hoffman y Anselmino, 1934); además, aumenta el anhídrido carbónico total, el fósforo inorgánico, el magnesio; hay disminución del sodio, del cloro, según datos de Marrenzi y Gerschman (19). La hormona tirotrópica al aumentar el metabolismo basal, incrementa pasajeramente la eliminación del Calcio por el intestino.

HORMONAS HIPOFISARIAS DEL LOBULO ANTERIOR

Houssay (13) dice que se conoce un número limitado de hormonas ántero-hipofisarias, que se han obtenido al estado puro; en cambio, existe mayor número de acciones funcionales directas o indirectas sobre otras glándulas que no se conocen bien.

Las siguientes hormonas, proceden del lóbulo anterior de la Hipófisis:

1.— Hormona de crecimiento.— 2.— Hormona gonadotrópica (Prolán A y Prolán B).— 3.— Hormona tirotrópica.— 4.— Hormona adrenotrópica.— 5.— Hormona galactógena.— 6.— Hormona diabotógena.— 7.— Hormona pancreatotrópica.— 8.— Hormona reguladora del metabolismo del Nitrógeno.— 9.— Hormona reguladora del metabolismo lipídico.— 10.— Hormona paratirotrópica y 11.— Hormona rectora de la eritropoyésis.

Las funciones de las hormonas de la Hipófisis anterior, tanto en estado normal como patológico, tienen que analizarse teniendo en cuenta los trastornos que origina la hipo e hiperfunción.

La extirpación de la Hipófisis, produce en el organismo trastornos, en especial de carácter metabólico y morfológico. En el animal jóven se produce retraso del crecimiento, quedando enano y con caracteres infantiles. Hay hipoplasia o atrofia de la glándula tiroides, corticosuprarrenal, órganos sexuales, paratiroides; etc. El metabolismo básica está disminuído y a pesar

de que la ausencia de la Hipófisis no produce la muerte directamente, sin embargo, facilita la aparición de trastornos metabólicos intensos que producen la muerte fácilmente.

Todos los trastornos se pueden compensar, según estudios en la rata, con el aporte diario de ántero-hipófisis fresca.

Hormona del crecimiento.— Su principal función es estimular el crecimiento, acelerando el desarrollo de todos los órganos y tejidos, con excepción del útero, y particularmente estimulando el desarrollo del esqueleto y los músculos.

El efecto normal depende de la receptividad de las células efectoras y una vez obtenido el límite del crecimiento, en el caso de producirse un aumento de estímulo normal, puede no alcanzar un efecto ulterior, debido a que el órgano no está capacitado para utilizar la sustancia estimuladora.

En el caso que se produzca desarreglo de la secreción hormonal, se presentan en el organismo animal, una serie de diversas anomalías, sobre todo de carácter óseo y muscular. Existiendo hipersecreción antes que la osificación sea completa, el cuerpo se alarga en forma exagerada, dando lugar al gigantismo. Por otro lado, si se produjera esta hipersecreción hormonal, cuando la formación del cuerpo humano es completa, entonces ocurre ensanchamiento de los huesos, hipertrofia de las manos y los pies, y el paciente se hace acromegálico.

Si la hormona del crecimiento fuera excretada en forma insuficiente durante el período del crecimiento activo, entonces el individuo no se desarrolla y sufre un retardo en el crecimiento, constituyendo el enanismo. Cuando éste desarreglo hormonal se produce después que el crecimiento ha terminado, entonces los trastornos ya no son tan intensos y por lo tanto, sólo pueden notarse ciertos trastornos metabólicos, pero nunca se manifiesta en forma de desarreglos del desarrollo.

Hormonas gonadotrópicas.— Estas hormonas que son en número de dos, al estado normal se encargan de regular el completo y perfecto desarrollo de las glándulas sexuales. Por dichas funciones la Hipófisis es un órgano de importancia en la función de reproducción. Los nombres con que se les conoce son: Prolán A o folículo madurador y Prolán B o factor luteinizante.

Como resultado de su estímulo, el folículo produce su propia hormona: la Estrina, que controla la preparación uterina y los cambios concomitantes del cuerpo durante la primera mitad del ciclo menstrual.

La fracción luteinizante, en cambio, no se presenta hasta el momento en que el primer folículo es reemplazado por otro maduro. Y así es como producida la ovulación, el Prolán B regula la luteinización de las células foliculares, que a su vez gobiernan la segunda mitad del ciclo menstrual. Actúa directamente sobre el cuerpo Lúteo y en la secreción de Progesterona,

siendo ésta la que influye para que el endometrio pase a su fase secretoria premenstrual.

El Prolán A, actúa sobre el epitelio germinal del macho y de la hembra. No tiene influencia directa sobre el útero, pero sí actúa sobre él, a través del ovario. En el macho estimula la secreción de elementos espermáticos (espermatogonias), indirectamente a través de las hormonas testiculares, pudiendo motivar un aumento de volumen de la próstata.

El Prolán B, estimula preferentemente el tejido conectivo de las gonadas. Indirectamente y por vía ovárica y el cuerpo Lúteo, estimula la fase secretoria del endometrio. Determina en el macho crecimiento de los órganos sexuales.

La insuficiencia de esta hormona, en caso que se produjera en la infancia, trae consigo el infantilismo sexual, y si su falta se produjera en la adolescencia, sufriría retrocesión al estado de desarrollo en que se encuentre. Su falta provoca frigidez e impotencia; también se borran casi por completo los caracteres sexuales secundarios; obstaculízase la menstruación. Se afectan los ovarios en la mujer, directamente por la insuficiencia de la hormona gonadotrópica, no así, la porción tubárica genital (vagina, útero), que se modifica, pero por acción indirecta.

La hipersecreción de la hormona gonadotrópica, da lugar a desarrollo precoz de las gonadas, acompañada en el macho de pronunciado aumento del tamaño de la próstata y vesículas seminales. En las hembras se puede observar superovulación y producción de un número supernormal de hijos y dilatación de los folículos ováricos.

Hormona tirotrópica.— Actúa sobre la tiroides, estimulando su desarrollo completo, tanto anatómico como funcional. Estimula la producción de Tiroxina, excita el crecimiento del epitelio tiroideo y facilita la eliminación de sustancias coloides.

Su conocimiento exacto data del año 1929, en que fué descubierta por Aarom y Loeb. Solamente actúa a través de la Tiroides y no tiene efecto cuando la glándula no existe o no funciona. Cuando hay insuficiencia de la hormona tirotrópica, se produce disminución del metabolismo basal, de igual manera se produce hipoyodemia. Se ha comprobado éstos desarreglos extirpando el lóbulo anterior de la Hipófisis.

En caso de haber una hipersecreción hormonal, se nota aumento del tamaño de la glándula tiroides, aumenta la cifra del metabolismo basal, acelera el pulso y la diuresis.

La hormona tirotrópica actúa a través de la Tiroides y a su vez es modificada por la misma Tiroides.

Hormona galactógena: Prolactina.— Esta hormona estimula la secreción láctea en la glándula mamaria. Su función se aprecia al terminar el embarazo, ya que en este momento no están presentes las hormonas ováricas, que son las que inhiben la acción hormonal de la Hipófisis. En el caso que se produ-

jera mas Estrina, la hormona galactógena (Prolactina) se inhibe.

Esta hormona fué aislada el año 1933, por Riddle y colaboradores; posee dos acciones específicas: la secreción de leche en las mamas ya desarrolladas y provocando la proliferación del epitelio y la secreción lechosa del buche de la paloma.

En la insuficiencia hormonal, hay hipoplasia de las mamas y no aparece secreción láctea. En las mujeres agalácticas se ha empleado con mucho éxito el Prolactin, aumentando la producción de leche.

La hipersecreción de la hormona galactógena, es causa de secreción láctea sin necesidad fisiológica, ésto se debe por lo general a la retirada de la Estrina o la incapacidad de la hormona estrógena que actúa como inhibidor.

Hormona adrenotrópica.— Descubierta por Evans (9), en 1933, estimula la corteza suprarrenal y mantiene su desarrollo tanto funcional como anatómico. La suprarrenal de los animales hipofisoprivos está en hipofunción, con trastornos metabólicos de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.

Un exceso de hormona adrenotrópica resultante de la hipersecreción de la Hipófisis o la inyección de hormona, produce una marcada atrofia de las adrenales. La adrenalina contenida en la sangre aumenta la glucemia; además hay aumento a la resistencia a la Insulina, y el peristaltismo intestinal se inhibe.

Hormona diabética.— En 1930, Houssay y Biasotti (14), sostuvieron que la Hipófisis segregaba una hormona que incrementa el azúcar sanguíneo. Se acepta que cuando la glucemia alcanza cierta concentración normal, la pituitaria se inhibe y en caso que disminuya, se produce secreción hormonal diabética.

La ausencia o hipofunción de esta hormona trae consigo desarreglos de la cantidad de azúcar sanguíneo; a veces la hipoglucemia puede ser fatal, sino se administra a tiempo cierta cantidad de azúcar. También produce notable aumento de sensibilidad a la Insulina y disminución de las reservas de glucógeno.

La hiperfunción de la hormona, motiva aumento de la glucemia y de la glucosuria, y desde luego una predisposición para la Diabetes; así lo demostraron Houssay y Biasotti (1933), al comprobar que la implantación o inyección de antero-hipófisis intensifica la diabetes pancreática del sapo. El estado diabético debido a un exceso de hormona diabética se caracteriza por: Hiper glucemia, glucosuria, cetonuria, poliuria, hiperlipemia y resistencia a la Insulina. La acción diabética no se produce cuando falta el hígado, pues en ese caso no aumenta la glucemia, ni la cetonemia.

Hormona pancreotrópica.— Esta hormona solo posee acción pancreotrópica, según Hoffman y Anselmino (1933) en la

rata, pues hace aumentar los islotes de Langerhans y el contenido de Insulina. En el perro produce en algunos casos, lesiones transitorias o definitivas de los islotes de Langerhans, quedando en este último caso una Diabetes permanente.

Al inyectar extracto pituitario anterior, aumenta el número de los islotes de Langerhans y por el incremento de Insulina, provoca disminución del azúcar sanguíneo.

Hormona del metabolismo nitrogenado.— Se cree que existe una hormona encargada de mantener el nitrógeno no proteico de la sangre. Así, en la insuficiencia hipofisaria, hay retraso del crecimiento y por consiguiente menor formación de proteína corporal y menor retención de Nitrógeno. Los perros hipofisoprivos, tienen menor capacidad que los normales para consumir sus proteínas y si se les tiene en ayuno total o proteico, excretan una cantidad sub-normal de Nitrógeno y creatinina.

La inyección de extracto ántero-hipofisario produce disminución del nitrógeno no proteico de la sangre. En caso de hiperpituitarismo, la excreción de creatinina, está aumentada.

Hormona paratirotópica.— Se sostiene que hay una hormona paratirotópica según Hoffman (15), en el sentido de que actúa a travez de las paratiroides, estimulando la producción de hormona paratiroidea e influyendo sobre la cantidad de Calcio y Fósforo sanguíneo.

Hoffman, Anselmino y Herold, en los años 1933, 1934, y 1935 observaron la acción del extracto ántero-hipofisario sobre la calcemia en los animales sin paratiroidectomizar y en los paratiroidectomizados, viendo que solamente aumentaba la calcemia en los animales intactos y que, además, se observaban ciertos cambios morfológicos e histológicos de las paratiroides. Pero Smith (1916), no encontró relación entre la Hipófisis y Paratiroides.

Se ha comprobado en animales de laboratorio, que en caso de ausencia de Hipófisis, hay atrofia de las Paratiroides, mientras que en ciertos adenomas hipofisarios, se observa hipertrofia paratiroidea.

Hormona cetogénica.— Aumenta los cuerpos cetónicos de la sangre, en particular el beta-oxibutírico y la acetona. Aumenta la acción dinámico específica de las proteínas, pero disminuye el metabolismo basal.

La hipofunción obstaculiza el metabolismo de las grasas y priva la conversión de éstas en azúcar.

Las inyecciones de extracto ántero-hipofisario produce hiperlipemia, según J. M. Muñoz (1932), acumulación de grasas en el pancreas y en los músculos. En el plasma hay aumento de ácidos grasos. El extracto ántero-hipofisario, aumenta el catabolismo de las grasas a juzgar por el aumento de la cetonuria y la cetonemia, según Hoffman y Anselmino (1931-36).

Hormona rectora de la eritropoyesis. — Se ha sugerido que la eritropoyesis, depende de la Hipófisis anterior. Noehlig y Bates, consideran la formación de las células rojas como una función de la pituitaria, que cierra los eslabones entre ésta, las adrenales y el sistema hemopoyético. La policitemia asociada con adenoma basófilo hipofisario, puede resultar de la actividad de esta hormona.

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS DE LA HIPOFISIS ANTERIOR SOBRE EL CALCIO Y POTASIO DE LA SANGRE

Muchos investigadores según Wolff (26), han expresado que las hormonas de la Hipófisis anterior, tienen influencia sobre Calcio y Potasio de la sangre. Entre ellos merecen citarse Hoffman y Anselmino, B. Houssay, P. Mazzoco, A. Marenzi, R. Gerschman, H. M. Evans.

Hasta el momento no se ha aislado según Parodi (21) la hormona que causa el aumento del Calcio y Potasio de la sangre. Todos los fisiólogos se han limitado a decir que posiblemente exista un factor o una función del lóbulo anterior de la Hipófisis que modifica la concentración de éstos minerales en la sangre.

Hoffman y Anselmino dicen que la acción de esta hormona se realiza a través de las paratiroides. Sin embargo, Riddle y Dotti, en 1936 opinan que la acción de este factor se realiza a través de las células del ovario y de las paratiroides. Vernetti (1939) dijo que la acción calcemiente del lóbulo anterior de la Hipófisis, se realiza secundariamente como un complemento de la acción que ejerce dicha parte de la Hipófisis, sobre el metabolismo del Fósforo.

Anselmino y Hoffman (1), demostraron con experimentos sobre perros y ratas, que el contenido de Calcio de la sangre aumentaba por acción de extractos del lóbulo anterior de la Hipófisis. Así los perros inyectados con dicho extracto, aumentaron el calcio a 12.5 mg. ocho a nueve horas después de la inyección. También experimentaron en ratas normales, a las cuales les inyectaron la misma cantidad de extracto hipofisario y observaron que el aumento del Calcio sanguíneo, tres o seis horas después, varió a 11.2 a 12.3 mg. %, con un promedio de 11.9.

Asimismo lograron demostrar que actúa a través de las paratiroides, ya que los extractos hipofisarios inyectados sobre animales paratiroidectomizados no producía ninguna variación en el contenido de Calcio de la sangre.

Anselmino y sus colaboradores, demostraron que efectivamente la Hipófisis actuaba a través de las paratiroides, produciendo cambios histológicos de las paratiroides de la rata, en

la cual después de la inyección de extracto ántero-hipofisario, se puede apreciar aumento hasta de tres veces el volumen primitivo de las paratiroides.

Hoffman (15), para comprobar que la Hipofisis actúan a través de las paratiroides, trató con extracto hipofisario, a 2 lotes de ratas, unas paratiroidectomizadas y otro intactas, comprobando que en el lote de las ratas paratiroidectomizadas no variaba la concentración del Calcio sanguíneo, mientras que el aumento de dicho mineral era más o menos ostensible en las ratas intactas. Estos autores concluyen afirmando que los extractos del lóbulo anterior de la Hipófisis, actúan sobre el Calcio sanguíneo, a través de las paratiroides.

N. S. Shapiro y H. Zwarenstein (24), en 1934, demostraron que la hipofisectomía va seguida de manifiesta hipocalcemia e hipotasemia. Estos autores trabajaron sobre el "Xenopus Leavi", comprobando que el Potasio disminuye 22% y el Calcio 32%. Ya en 1931, Charles, había opinado de la misma manera.

R. E. Smith, S. Koster y A. Gaesenk, confirmaron también que después de la hipofisectomía se notan cambios regresivos y degeneración de las paratiroides, constituyendo esta afirmación, una prueba más de que la Hipófisis tiene acción paratirotrópica.

P. Mazzoco (18), de Buenos Aires, encontró también que había disminución del Potasio en los perros hipofisoprivos.

A. Marenzi y R. Gerschman (19) de Buenos Aires, en 1934, encontraron la acción hipercalcémigena del extracto hipofisario anterior, a través de las paratiroides, para lo cual utilizaron animales hipofisoprivos, tiroprivos y paratiroprivos, a los cuales inyectaron extracto hipofisario, comprobando que la acción hipercalcémigena se apreció en los animales privados de Hipófisis y de Tiroides, no sucediendo lo mismo en los animales sin paratiroides.

Estos mismos autores, hicieron a su vez numerosas experimentos que demostraron que, efectivamente, en los perros hipofisoprivos había disminución del Potasio plasmático, encontrando como término medio 15.7 mg. %, mientras que en los normales encontraron un promedio de 13.9 mg., es decir, que había disminución más o menos de 17%. En lo relativo al Calcio, comprobaron que no había disminución de calcemia.

La comprobación de la disminución del Potasio plasmático por la hipofisectomía, la hicieron utilizando 4 cachorros, a dos de los cuales se extirpó la Hipófisis y luego después de 136 días de la operación, se efectuó la determinación, tanto en los hipofisoprivos como en los intactos, comprobando que en los animales hipofisoprivos había disminución del Potasio, mientras que el Calcio prácticamente no se modificaba.

La acción de los extractos alcalinos de lóbulo anterior de Hipófisis, preparado según el método de Evans y Simpson, se comprobó inyectando a 4 animales normales, a dosis de 7 cc. por kilo de animal, durante 6 días. Observaron en las determinaciones, que aumentaba ligeramente el Calcio, mientras que el Potasio no experimentaba ninguna variación.

R. Gerschman (11) prosiguiendo sus estudios en 1943, encontró que la calcemia en el "Bufo Arenarum", es mayor en la hembra que en el macho y que la extirpación de la Hipófisis hace disminuir muchas de las sustancias minerales del plasma, entre ellas el Calcio y en menor proporción el Potasio.

Nishida en 1934 encontró normal el Potasio en los perros hipofisoprivos. Anderson y Oetsler (2), en 1938, demostraron que la hipofisectomía no tenía influencia sobre la Calcemia.

Friedgood y MacLean (9), en 1937, obtuvieron ligero aumento de la calcemia del Cobayo. Koster y Gessenk (17) en 1929, efectuaron determinaciones en dos perros hipofisectomizados, encontrando 10 y 12.2 mg. %, mientras que en los testigos había 13 a 14.2 mg. %.

Muchos autores afirman que la hipofisectomía no influye en la calcemia; así Mazzoco (18), en 1927, realizó determinaciones en 5 perros, sobre concentración del Calcio en la sangre, encontrando un promedio de 10.43 mg. %.

L. Cannavó (4), también ha estudiado la influencia que pudiera tener en el hombre, perros y conejos, las inyecciones de extracto hipofisario anterior sobre el contenido de Calcio sanguíneo, y ha demostrado que este complejo hormonal no tiene influencia apreciable sobre la calcemia; pero no afirmando en modo alguno, que en realidad no tenga influencia sobre el metabolismo del Calcio, ya que está demostrado que pueden presentarse grandes desequilibrios del metabolismo del Calcio con calcemia normal.

En la insuficiencia ántero-hipofisaria, hay retardo en la osificación endocranal y perióstica, y por lo tanto del crecimiento de los huesos, especialmente en longitud, y ésto es debido a la hiposecreción de los hormonas de la Hipófisis, las cuales ya casi no tienen acción sobre el metabolismo del Calcio.

Por eso es interesante el estudio de éstos dos minerales, contenidos normalmente en la sangre, ya que ellos al guardar una cierta relación, casi se puede decir constante dentro de la circulación sanguínea, intervienen en muchas funciones del organismo, guardando a la vez cierto antagonismo "in vivo".

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Las investigaciones que se han efectuado, tuvieron por objeto comprobar la acción de las hormonas de la Hipófisis anterior, sobre el Calcio y Potasio sanguíneos.

Se han utilizado conejos, de los dos sexos, trabajando en un lote de 12 animales, inyectándoles 2,000 U. de Prolán y en un lote de 4 conejos, a los cuales se les inyectó 4,000 Unidades.

Para trabajar sobre estos animales, ha habido que tener presente que la cantidad mínima de suero, que se necesita por vez para hacer las dos determinaciones es de 3 cc. por lo cual, se ha tenido que extraer cada vez 5 c.c. de sangre, para lograr un rendimiento de mas o menos 3 c.c. de suero.

En primer término, se hizo una extracción previa, para de ésta manera, tener un dato inicial. Esta determinación se realizó, estando el animal en ayunas, ya que de esta manera, tanto el Calcio como el Potasio, se encuentra en cantidades mas o menos estables.

Después de hacer esta primera extracción, se inyectó una dosis de 2,000 U. de Prolán, por vía intraperitoneal.

Se hizo una nueva determinación a las tres horas de haberle inyectado la sustancia farmacológica. Por lo general, se ha observado que a partir de esta hora, el Calcio tiende a aumentar, lenta y progresivamente.

Una nueva determinación se llevó a cabo a las 6 horas y finalmente se realizó una última 12 horas después.

Se ha observado que por lo general, el suero se comienza a separar a las 2 horas, prefiriéndose esperar a que se separe por sí sólo, ya que en el caso de centrifugarse, siempre habría hemólisis y traería como consecuencia un apreciable error en la determinación del Potasio, ya que es sabido la gran cantidad de Potasio que contienen los glóbulos rojos.

Para determinar tanto el Calcio como el Potasio, se ha utilizado la Técnica de Kramer y Tisdall, la mas apropiada y la mas sencilla, por cuanto sus reactivos son fáciles de preparar. El método se ha empleado con resultados ampliamente satisfactorios.

Técnica de Kramer y Tisdall para determinar Calcio sanguíneo.— Se precipita el Calcio del suero sanguíneo, directamente con Oxalato de Amonio, en forma de Oxalato de Calcio; este precipitado se lava varias veces con amoníaco diluido, luego se disuelve con ácido Sulfúrico liberando ácido Oxálico, el cual es apreciado con Permanganato de Potasio. Se utilizan los siguientes reactivos:

- 1.— Acido Sulfúrico Normal.
- 2.— Solución decinormal de Oxalato de Sodio (disolver 6.7 gr. de esta sal pura, en 1 litro de agua destilada, y adicionarle 5 c.c. de Acido Sulfúrico).
- 3.— Solución centinormal de Oxalato de sodio.
- 4.— Solución decinormal de Permanganato de Potasio, preparada a partir de una solución casi Normal de Permanganato. Se le titula con la solución de Oxalato respectiva.

5.— Solución centinormal de Permanganato de Potasio, valorizada con solución centinormal de Oxalato de sodio.

6.— Solución saturada de Oxalato de Amonio.

7.— Solución de Amoníaco al 2 %.

Modo operatorio.— Se toman 2 c.c. de suero, medidos exactamente con pipeta graduada al centésimo y se coloca en tubo de centrifuga graduada al décimo, y luego se le agrega 2 c.c. de agua destilada, y 1 c.c. de solución saturada de Oxalato de Amonio, se agita y se deja en reposo durante media hora.

Al cabo de este tiempo se centrifuga por espacio de media hora hasta que el Oxalato de Calcio formado y depositado, está cubierto por el líquido limpio, se decanta cuidadosamente hasta la división 0.3 c.c., luego se diluye hasta 4 c.c. con la solución de Amoníaco al 2% y se centrifuga durante 5 minutos, repitiendo otra vez éstas operaciones, con lo cual se tiene bien lavado el precipitado (3 centrifugaciones en total) de Oxalato de Calcio, teniendo así la seguridad, que no queda sustancia orgánica capaz de reaccionar con el Permanganato de Potasio.

Luego que se ha decantado el líquido limpio por última vez, se le añade 2 c.c. de ácido sulfúrico normal y se calienta al B.M. durante algunos minutos, hasta que el precipitado esté completamente disuelto. Enseguida a la temperatura de 75°, se deja caer gota a gota desde una bureta graduada al centésimo, la solución de Permanganato de Potasio centinormal, hasta que persista la coloración rosada, que indica que todo el ácido oxálico libre se ha oxidado y el permanganat excedente es el que dá el color rosa.

Para realizar el cálculo del contenido de Calcio en la sangre, existe una fórmula sencilla que es la siguiente:

$$2 \times n \times \frac{100}{v} = \text{mg. de Calcio \% de suero.}$$

n = c.c. de permanganato de potasio gastados;

v = volun.en de suero tomado, en éste caso; 2 c.c.

por lo tanto $0.2 \times n \times 50 = 10 \times n$ mg. Calcio \% de Suero.

Por la facilidad con que se altera la solución centinormal de permanganato, se debe titular cada vez. En un tubo de centrifuga perfectamente limpio, lavado con agua destilada, se colocan 4 c.c. de oxalato de sodio centinormal, mas 2 c.c. de ácido sulfúrico normal; se lleva al B.M. y cuando está la temperatura a 70°C mas o menos, se deja caer desde la bureta, la solución de permanganato de potasio, gota a gota, hasta que aparezca color debilmente rosa persistente.

Como en estas condiciones he gastado, por ejemplo, 4.08 de permanganato centinormal, hay que tener en cuenta que ca-

da 4 c.c. de oxalato de sodio centinormal corresponde a 4.08 de permanganato de potasio.

Como se gastó, por ejemplo, 1.15 de permanganato, se razona de la siguiente manera:

$$\begin{array}{r}
 \text{si } 4 \text{ cc. de Oxalato N}100 \dots\dots\dots 4.08 \text{ Permanganato potásico N}100 \\
 \times \dots\dots\dots 1.15 \\
 \hline
 4 \times 1.15 \\
 \hline
 x = \frac{\dots\dots\dots}{4.08} \times 1.127 \text{ mg. } \%
 \end{array}$$

Esta cifra de 1.127 corresponde al gasto exacto de solución centinormal de permanganato, por 2 c.c. de suero.

Aplicando la fórmula, se multiplica por 10, dando la cantidad de Calcio en miligramos, en este caso, 11.27 mg. por 100.

Técnica de Kramer y Tisdall para determinar potasemia.—

Se ha llevado a cabo en el suero sanguíneo, evitando la hemólisis, ya que la diferencia glóbulo-plasmática del Potasio es muy significativa, debido a que los elementos figurados de la sangre, contienen bastante Potasio, mientras que en el suero solamente se encuentran 22.64 mg. %, y el menor vestigio de glóbulos rojos en el suero cambiaría totalmente los resultados.

El Potasio se precipita de sus soluciones neutras o debilmente ácidas, por el Cobaltinitrato de sodio, al estado de Cobaltinitrito de Sodio y Potasio, de color amarillo.

Se determina el compuesto de Cobaltinitrito de sodio y potasio por medio de permanganato de potasio, debido a su acción reductora.

Los reactivos que se utilizan son los siguientes:

Sol. A.— Disolver 25 gr. de Nitrito de Cobalto en 50 c.c. de agua destilada; se agrega una vez disuelto 12.5 gr. de ácido acético glacial.

Sol. B.— Disolver 120 gr. de Nitrito de Sodio en 180 c.c. de agua destilada. Mezclar el total de la sol. A con 120 de la solución B y enseguida se hace pasar una corriente de aire hasta desaparición completa de los vapores nitrosos. Esta solución tiene un pH 5.7, alcalino, respecto al punto isoeléctrico de las proteínas, necesario para que no precipiten las proteínas contenidas en el suero.

A pH. menor de 4.7 a 5.4, las proteínas precipitan.

C.— Acido sulfúrico 4 veces Normal (20 c.c. de Ac. sulfúrico concentrado, diluir hasta 100 con agua destilada).

D.— Solución de permanganato de potasio N|50, que se prepara diluyendo al quinto la solución decinormal y valorándola con solución N|50 de Oxalato de sodio.

E.— Solución de Oxalato de sodio centinormal.

Preparación del Cobaltinitrito de sodio.— No encontrándose en el comercio Nitrito de Cobalto, que es una de las sales que

interviene en la preparación del Cobaltinitrito de sodio, he tenido que emplear Cobaltinitrito de sodio Q.P. y como el ácido acético glacial de la solución A, reacciona con el Nitrito de sodio de la solución B, formando acetato de sodio, que actuaría como regulador del pH. y siendo innecesario el exceso de sodio bajo la forma de Nitrito destinado a combinarse con el Nitrito de Cobalto para formar Cobaltinitrito de Sodio, emprendí el trabajo de preparar el Nitrito de Cobalto, que es el que señala la técnica, con pH. 5.7 para que no precipiten las proteínas, obtenido con acetato de sodio en cantidad equivalente a los 12.5 de ácido acético y determinando el peso del Cobaltinitrito de sodio equivalente al peso del Nitrito de Cobalto.

Haciendo las operaciones respectivas para determinar la cantidad de Cobaltinitrito equivalente a los 25 gramos de Nitrito de Cobalto, he encontrado, que corresponde a 46.5095 gramos de Cobaltinitrito de sodio.

Ahora, determinando el peso del acetato de sodio, he encontrado que es igual a 29.6769 gramos, que corresponden a 12.5 de ácido acético glacial.

La cantidad de disolvente para la cantidad determinada de Cobaltinitrito de sodio y acetato de sodio, se obtiene por la suma de los volúmenes de la primera y segunda solución de la técnica original que se usa para preparar el reactivo, haciendo un total de 272.50 c.c.

Preparación del reactivo.— Se disuelven 46.5095 gr. de Cobaltinitrito de sodio Q.P. en 272.50 c.c. de agua destilada y después se agregan 29.6769 gr. de acetato de sodio. Los vapores nitrosos que se desprenden en pequeña cantidad, se eliminan por insuflaciones de aire. La solución no se altera por un mes como término medio.

Antes de cada determinación se insufla aire, para eliminar la pequeña cantidad de vapores nitrosos que se hubieran formado.

La preparación del reactivo, se hizo con la décima parte de las cantidades determinadas. El pH. de la solución estuvo comprendido entre 5.6 y 5.8, siendo 5.7 la media que exige la técnica de Kramer y Tisdall.

Técnica de extracción de sangre.— Por lo general al trabajar con conejos, he obtenido la sangre directamente de la vena marginal de la oreja, y en caso extremos la he obtenido del corazón. Se ha trabajado con toda asepeia, tratando que la sangre no se hemolice.

Se recibe la sangre en tubos de prueba, perfectamente lavados, esterilizados y completamente secos. Se deja en reposo para que se separe el suero, que es el elemento sobre el cual se vá a trabajar.

Técnica de determinación.— En un tubo de centrífuga graduado se coloca 1 c.c. de suero sanguíneo medido con pipeta graduada al centésimo y luego se agrega lentamente 2 c.c. de reactivo y se mezcla bien.

Después de 45 minutos de reposo, agregar 2 c.c. de agua destilada y centrifugar durante media hora; luego decantar con gran cuidado hasta la división 0.3 sin remover el precipitado y agregar lentamente 3 c.c. de agua destilada, como señala Pincussen y no 5 como indica Rondoni, porque en esta cantidad se disuelve una fracción de Cobaltinitrito de sodio y potasio. Enseguida centrifugar durante 5 minutos. Esta operación se repite tres veces más (cuatro centrifugaciones en total) quedando el líquido del lavado, límpido e incoloro.

Lavado de este modo, se agrega al precipitado 2 c.c. de solución N|50 de permanganato de potasio y luego 1 c.c. de ácido sulfúrico 4|Normal, se agita con varilla de vidrio delgada; se calienta al B.M. durante minuto y medio, tiempo suficiente en el cual ya no sufre más modificación el color, y con una pipeta graduada al centésimo se añade 2 c.c. de solución centinormal de oxalato de sodio, produciéndose la decoloración completa.

Se valora el exceso de oxalato de sodio con solución de permanganato N|50 hasta ligerísimo color rosa persistente.

El cálculo se hace de la siguiente manera:

Como se ha añadido permanganato dos veces, o sea que primero se ha oxidado con éste el compuesto de Cobaltinitrito de sodio y potasio aislado y lavado, y luego tratado con una solución conocida de Oxalato de sodio y como es necesario saber qué cantidad de permanganato ha servido para reaccionar con el compuesto Cobalto-potásico y como se sabe que 1 c.c. de permanganato centinormal oxida a una cantidad de Cobaltinitrito de potasio que corresponde a 0.071 mg. de potasio, la cantidad total en c.c. de permanganato necesarios para oxidar el Cobaltinitrito de Potasio obtenido de 1 c.c. de suero multiplicado por 7.1 da la cantidad de miligramos de potasio por ciento de suero.

Para apreciar la cantidad de permanganato que se ha gastado para oxidar el Cobaltinitrito, expongo un caso:

Si se añadió primero 2 c.c. de permanganato de potasio quincuagesimal y enseguida se agregó 2 c.c. de oxalato de sodio centinormal, para la valoración final se gastó 0.54 de permanganato normal cincuenta (N|50).

En total se gastó 2.54 de permanganato N|50 que ha oxidado al Cobaltinitrito y al Oxalato. Cuando se valora con permanganato se hacen ensayos en blanco, y suponiendo que hubiera dado 0.04 de permanganato, se resta del total de permanganato gastado, quedando en este caso 2.50 que se multiplica por 2 para convertir en valores centinormales. Se resta 2 c.c. de Oxalato de sodio N|100, empleados para decolorar la muestra que se examina, quedando 3, que multiplicado por 7.1, da la cantidad de Potasio en mg. % de suero.

En tubo de centrifuga, perfectamente limpio, colocamos 2 c.c. de permanganato N|50, al cual se agrega 1 c.c. de ácido sulfúrico, se coloca al B.M. hirviendo durante 1 y 1|2 minuto; se

agrega enseguida 4 c.c. de oxalato de sodio N|100 decolorándola totalmente; se deja caer desde una bureta el permanganato hasta color rosa persistente.

Ejemplo: colocamos en el tubo 2 c.c. de permanganato N|50 y 4 c.c. de Oxalato N|100, gastando para obtener color rosa 0.08 de permanganato N|50. Luego 2.08 equivalen a 4 c.c. de Oxalato.

Esta relación se tiene en cuenta al hacer el dosaje; así: en un caso hemos gastado 3.35 de permanganato N|50 en total, antes de restar los 2 c.c. de Oxalato N|100 hacemos el siguiente cálculo:

$$\begin{array}{r} \text{si } 2.08 \dots\dots 4 \text{ c.c. Oxalato} \\ 3.35 \dots\dots X \\ 3.35 \times 4 \\ X = \frac{\quad}{2.08} = 6.442 \end{array}$$

del cual se restan 2 c.c. de Oxalato y se multiplica por 7.1.

CALCEMIA Y POTASEMIA EN CONEJOS, DESPUES DE ADMINISTRAR 2,000 UNIDADES DE "PROLAN"

Conejo	Dosaje inicial		Inyec. "Prolán"	Dosaje a 3 horas		Dosaje a 6 horas		Dosaje a 12 horas	
	Ca	K		Ca	K	Ca	K	Ca	K
No. 1	11	22.3	2,000	11.7	22.4	11.5	22.4	11	22.4
No. 2	9	20.5	"	9.9	20.9	11	21.8	9.4	21
No. 3	12.3	19.8	"	13	20.6	13	21.5	12.6	21
No. 4	10.8	19.8	"	11.5	21.2	12.3	21	10.6	21
No. 5	11.3	21.3	"	12.7	21.8	13.5	23.8	11.8	22
No. 6	10	21.5	"	11.3	23.2	13.2	24	10.9	22

Los resultados, se expresan en mg. de Ca y K por 100 c.c. de suero.

CALCEMIA Y POTASEMIA EN CONEJOS, DESPUES DE ADMINISTRAR 2,000 UNIDADES DE "PROLAN"

Conejo	Dosaje inicial		Inyec. "Prolán"	Dosaje a 3 horas		Dosaje a 6 horas		Dosaje a 12 horas	
	Ca	K		Ca	K	Ca	K	Ca	K
No. 7	12.9	18.7	2,000	13	19.3	13	21.6	12.8	19.7
No. 8	9.8	19.7	"	12.3	21.4	13.2	21	10.2	20.9
No. 9	11.2	20	"	12.6	21.5	13.5	20.2	11.8	19.9
No. 10	8.8	19.3	"	9.5	20	10.4	20.8	9.2	18
No. 11	10.2	20.4	"	12.0	20.4	12.5	22	10	21.8
No. 12	10.6	21	"	10.6	21.6	13.5	23	10.8	22

Los resultados, se expresan en mg. de Ca y K por 100 c.c. de suero.

**CALCEMIA Y POTASEMIA EN CONEJOS, DESPUES DE ADMINISTRAR
4,000 UNIDADES DE "PROLAN"**

Conejo	inicial		"Prolán" Inyec.	3 horas		6 horas		12 horas	
	Dosaje			Dosaje a		Dosaje a		Dosaje a	
	Ca	K		Ca	K	Ca	K	Ca	K
No. 13	10.9	19	2,000	12.6	19.8	15	20	11	19
No. 14	12.8	21.2	"	14	23.2	14.2	23.2	13	22
No. 15	16.3	23	"	16.8	23.8	12	24	10.5	23.4
No. 16	11.2	19.6	"	11.9	20.3	12.8	20.3	10.5	20.4

Los resultados, se expresan en mg. de Ca y K por 100 c.c. de suero.

Estudiando el influjo que ejerce la hormona del lóbulo anterior de la Hipófisis, sobre la calcemia y potasemia del conejo, se ha llegado a interesantes comprobaciones, empleando la técnica de Kramer y Tisdall.

Las determinaciones se hicieron en conejos hembras, a las que se inyectó 2,000 U. de "Prolán" Bayer, que bondadosamente pusieron a mi disposición, sus representantes en Lima. Se pudo apreciar que el Calcio y Potasio sanguíneo aumentan después de la inyección. En ningún animal del lote se comprobó estacionamiento de la cantidad de dichos iones. Se comprobó que después de 3 horas, ya se vislumbra aumento cálcico y potásico, siguiendo en aumento hasta las 6 horas; después de 12 horas se aprecia que el Calcio y Potasio han vuelto mas o menos a su cifra inicial. Los experimentos realizados en animales machos, no dieron diferencia con los realizados en conejos hembras.

El aumento por lo general fluctúa sobre 2 mg. de la cifra inicial, en el caso del Calcio, lo mismo que el Potasio.

Trabajando con conejos machos, a los que se inyectó 4,000 U. de Prolán, no se comprobaron cifras mayores de calcemia y potasemia, no obstante haberse aumentado la cantidad de sustancia farmacológica empleada en los experimentos. Sólo se encontró un caso con aumento mayor de 4 mg. Esta comprobación permitiría sostener que no interviene en la génesis del fenómeno, el factor concentración en la sangre, sino, únicamente su presencia.

CONCLUSIONES

1.— Se ha estudiado, por primera vez en el Perú, y en conejos, la acción hipercalcémigena e hiperpotasémica de las hormonas del lóbulo anterior de la Hipófisis.

2.— La calcemia aumenta más que la potasemia.

3.— El aumento de la calcemia, por lo general, se produce a partir de 3 horas.

4.— El aumento de la potasemia, también se presenta por lo general, a partir de 3 horas.

5.— Tanto la calcemia como la potasemia, vuelven a su cifra normal a las 12 horas más o menos y alcanzan cifra máxima a las 6 horas.

6.— Para determinar el Calcio y Potasio sanguíneos, se ha utilizado la técnica de Kramer y Tisdall, habiendo obtenido resultados satisfactorios.

BIBLIOGRAFIA

1.— Anselmino, K. J.; und Hoffman, F.— Über die Wirkung von Hypophysenworderlappenextrakten auf den Hypophysenvorder.— "Klinische Wochenschrift".— Vol. 13.— Pág. 41.— Berlín 1934.

2.— Anderson, A. B.; and Oetsler, E. G.— The effect of hypophysectomy on the blood Calcium and Phosphorus of the rat.— "Journal of Physiology".— Vol. 92.— Pág. 124.— London 1938.

3.— Benoit, J.; Clavert, J.; et Fabiani, G.— Intervention de la prehypophyse dans le mecanisme de l'action hypercalcemiant de la folliculine chez le Canard domestique.— "Comptes Rendus des Seances de la Societé de Biologie".— Vol. 136.— Pág. 571.— París 1942.

4.— Cannavo, L.— Hypophysenvorderlappenhormon und Mg, Ca, und Gehalt des Blutes.— "Biochemische Zeitung".— Band. 245.— Berlín 1932.

5.— Corona Leonidas.— Tratado de Química Normal y Patológica de la sangre.— Pág. 858.— Santiago de Chile, 1942.

6.— Del Castillo, E.— Endocrinología Clínica.— Pág. 24.— Buenos Aires, 1944.

7.— Evans, H. and Simpsom, M.— Hormones of the anterior Pituitary.— "American Journal Physiology".— Vol. 93.— Pág. 511.— Baltimore 1931.

8.— Evans, H., M.— Present position of our knowledge of anterior Pituitary function.— "The Journal of the American Medical Association".— Vol. 101.— Pág. 425.— Chicago 1933.

9.— Friedgood, H., B.; and MacLean, R.— The effect of the anterior Pituitary extract upon the serum calcium and phosphorus.— "American Journal Physiology".— Vol. 118.— Pág. 588.— Baltimore 1937.

10.— Gerschman, Rebeca.— Variaciones estacionales o por hipofisectomía de los elementos minerales del plasma del sapo.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 19.— Pág. 170.— Buenos Aires 1943.

11.— Gerschman, Rebeca.— Calcio y Fósforo del plasma sanguíneo de los perros hipofisoprivos.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 7.— Pág. 302.— Buenos Aires 1931.

12.— Guevara, José María.— Potasemia y Calcemia en el Cáncer.— Tesis Bachiller en Medicina.— Lima 1934.

13.— Houssay, B.; Lewis, J. Orías, O.; Braun Menendez, E. y Foglia, V.— Fisiología humana.— Pág. 696.— Buenos Aires 1946.

- 14.— Houssay, B.— Funciones del Lóbulo Anterior de la Hipófisis.— “V Congreso Nacional de Medicina”.— Tomo 3.— Pág. 199.— Buenos Aires 1934.
- 15.— Hoffman Jacob.— Female Endocrinology.— Pág. 209.— Philadelphia 1943.
- 16.— Hawk P. Oser and Summerson W.— Química Fisiológica Práctica.— Pág. 554 — México 1949.
- 17.— Koster S. und Gesenp, A.— “Pluggers Archiv fur der gesellschaff dez Physiologie”.— Vol. 222.— Pág. 293.— Berlín 1929.
- 18.— Mazzocco P.— Elementos inorgánicos del plasma sanguíneo de los perros hipofisoprivos.— “Revista de la Sociedad Argentina de Biología”.— Vol. 3.— Pág. 213.— Buenos Aires 1927.
- 19.— Marenzi A. D. y Gerschman, R.— Hipófisis y sustancias minerales de la sangre.— “Revista de la Sociedad Argentina de Biología”.— Vol. 10.— Suplemento.— Pág. 350.— Buenos Aires 1934.
- 20.— Lichtwitz Leopold.— Patología Funcional.— Pág. 381.— Buenos Aires 1945.
- 21.— Parodi Armando.— Hipófisis y sangre.— Pág. 36.— Buenos Aires 1938.
- 22.— Rivera Bermudez F.— Determinación de la Potasemia con la técnica de Kramer y Tisdall.— Tesis Bachiller en Farmacia.— Lima 1947.
- 23.— Rentería Alicia.— Influencia de la Insulina sobre la relación Calcio-Potasio.— “La Crónica Médica”.— Vol. 65.— Pág. 3.— Lima 1948.
- 24.— Shapiro H. A.; and Zwanchrtein, H.— The African frog Test for Pregnancy.— “Journal Clinical Endocrinology”.— Vol. 4.— Pág. 412.— Baltimore 1939.
- 25.— Schneider J. A.—Hipopalcemie ein simptom der Konstitutionen und hypophysenwischisnswache.— “Klinische Wochenschrift”.— Vol. 19.— Pág. 228.— Berlín 1940.
- 26.— Wolf William.— Endocrinología.— Pág. 25.— Barcelona-Buenos Aires 1945.
- 27.— Zegarra Napoleón.— Moderno estudio de la Hipófisis y clínica de la enfermedad de Cushing.— Tesis Bachiller en Medicina.— Lima 1934.

Libros de Cardiología y Tisiología

J. ABELLO.— COLAPSOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR. 1947.— Vol. de 512 págs. (17 x 25) y 532 figs.— 250 ptas.

R. ASCHENBRENNER.— EL TRATAMIENTO DIGITALICO OPTIMO EN LA PRACTICA MEDICA. 1941.— Vol. de 40 págs. (16 x 23) y 4 figs.— 20 ptas.

R. COBET.— TUBERCULOSIS Y CIRCULACION. 1942.— Vol. de 148 págs. (16 x 23) y 45 figs.— 40 ptas.

L. DELIUS.— LAS NEUROSIS CARDIACAS. 1941.— Vol. de 72 págs. (16 x 23) y 6 figs.— 20 ptas.

D. DURAN ARROM.— TERAPEUTICA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. 1944.— Vol. de 144 págs. (16 x 23) y 29 figs.— 40 ptas.

— PROPEDEUTICA DE PATOLOGIA CIRCULATORIA EN LAS PROFESIONES. 1947.— Vol. de 184 págs. (17 x 25) y 28 figs.— 60 ptas.

A. GOTTSTEIN.— EPIDEMIOLOGIA GENERAL DE LA TUBERCULOSIS. 1943.— Vol. de 192 págs. (16 x 23) y 86 tablas.— 40 ptas.

F. Ickert.— EL REINFECTO EXOGENO Y LA SUPERINFECCION EN TUBERCULOSIS. 1942.— Vol. de 96 págs. (16 x 23) y 41 figs.— 30 ptas.

St. J. LEITNER.— LA PRIMA INFECCION TUBERCULOSA. 1954.— Vol. de 204 págs. (16 x 22), 32 figs. y 27 láms.— 80 ptas.

H. REINDELL y H. KLEPZIG.— LOS NUEVOS METODOS ELECTROCARDIOGRAFICOS. 1954.— Vol. de 312 págs. (18 x 27) y 88 figs.— 300 ptas.

M. TAPIA.— LOS PROCESOS EPITUBERCULOSOS INFANTILES. 1945.— Vol. de 200 págs. (17 x 25) y 94 figs.— 70 ptas.

E. A. ZIMMER.— RADIOSCOPIA TORACICA. 1954.— Vol. de 176 págs. (16 x 22) 74 figs. y 19 láms.— 60 ptas.

EDICIONES MORATA.— Madrid, España