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 QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 71.-Núm. 1096 Octubre 1954

SUMARIO

Variaciones de la salicilemia experimental del conejo por la hialuronidasa por la Q. F. Srta. María Angélica Valera Odiaga.

Influencia de la hialuronidasa sobre la acción farmacológica, pág. 177

Influencia de la hialuronidasa sobre el salicilato de sodio, pág. 180

Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. 182

Conclusiones, pág. 189

Grafo-erotismo, una forma anormal del amor platónico por el Dr. Lázaro Sirlin, pág. 191

Prensa médica.— Prevención y tratamiento en la terapia anticoagulante por el Dr. H. Alessandri, pág. 195

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

Pfizer

terapia
combinada específica
contra
las infecciones

para combatir
los agentes
patógenos

para fortalecer
las defensas
orgánicas

Terramicina-SF

MARCA DE LA OXITETRACICLINA CON VITAMINAS

Tetracyna-SF

MARCA DE LA TETRACICLINA CON VITAMINAS

S *uprime más rápidamente la infección*

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

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

Variaciones de la salicilemia experimental del conejo por la hialuronidasa

Por la Q. F. Srta. MARIA ANGELICA VALERA ODIAGA

Presento los resultados obtenidos en la determinación experimental en el conejo de la salicilemia con y sin hialuronidasa, tratando de comprobar si dicha enzima contribuye a facilitar la absorción y a mantener la concentración sanguínea del salicilato de sodio.

El primer trabajo peruano sobre hialuronidasa lo efectuó la Q. F. Srta. Lila Ortiz (15), quien, en 1950, preparó con éxito el mucopolisacárido partiendo de testículo de toro. Antes, la Q. F. Srta. María Tejero (28) había estudiado la influencia del ácido paraminobenzoico sobre la salicilemia, comprobando que por vía endovenosa no tiene influencia alguna.

En la primera parte de este trabajo, refiero brevemente la acción de la hialuronidasa sobre la actividad farmacológica, de acuerdo con investigaciones practicadas en Italia, Inglaterra, Francia, Estados Unidos y México; en la segunda, expongo la influencia de la hialuronidasa sobre el salicilato sódico; en la tercera parte relato las investigaciones experimentales que he efectuado en el conejo, así como la interpretación de los resultados a través del análisis biométrico-estadístico; por último, formulo las conclusiones que resumen el trabajo e indico la bibliografía consultada.

Dejo constancia de mi gratitud al catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, quien me sugirió el tema y en todo momento me prestó su valiosa ayuda. En igual forma, agradezco al Q. F. Dr. Carlos Payva y a la Q. F. Srta. Victoria Vargas, quienes con su cooperación hicieron posible la realización de los experimentos.

Este trabajo terminó de redactarse en diciembre de 1951.

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

INFLUENCIA DE LA HIALURONIDASA SOBRE LA ACCION FARMACOLOGICA

Los trabajos farmacológicos sobre hialuronidasa dan resultados verdaderamente notables. Ella está ligada al bioquimismo de la fecundación, a la patología de ciertas infecciones, a la morfología y fisiología de varios tejidos y también a la regulación en terapéutica, de la absorción de líquidos, difusión de medicamentos en los tejidos e intervención en el mecanismo de la permeabilidad tisular al ácido hialurónico.

Es interesante señalar, brevemente, el mecanismo por medio del cual la hialuronidasa actúa sobre su sustrato específico, el ácido hialurónico.

Favilli (3) interpreta la disociación entre disminución de viscosidad y liberación de sustancias reductoras, suponiendo que aquella se debe a modificaciones de la molécula del sustrato, que no implica una fragmentación tan completa hasta llegar a la liberación de las dos sustancias constitutivas: acetil-glucosamina y ácido glucorónico; la despolimerización sólo alcanza los enlaces más débiles que unen los disacáridos para formar el polisacárido, o bien que la disminución de viscosidad y liberación de sustancias reductoras son fenómenos distintos, determinados por mecanismos enzimáticos diferentes.

Esta interpretación la confirman los experimentos sucesivos realizados en este campo por numerosos investigadores. En efecto, las observaciones de Meyer, Hanhnel, Han y Rögers (3), muestran la acción incompleta de dos hialuronidasas, de distinta procedencia y preparación, en la demolición del sustrato.

Hahn (3), más recientemente, anunció haber separado dos enzimas de los extractos testiculares: una llamada mucopolisacaridosa que hidroliza el ácido hialurónico hasta la formación de ácido aldobiónico, y otra llamada mucoligosacaridasa, que hidroliza el disacárido a monosacárido. La primera enzima fué apreciada con técnica viscosimétrica, y la segunda con reductimétrica.

Se puede, de acuerdo con Mayer (3), afirmar que las distintas hialuronidasas contienen, sin duda alguna, diferentes enzimas, aún cuando no se conocen completamente su número y mecanismo de acción.

En lo que respecta a la influencia farmacológica propiamente dicha, sobre la absorción de líquidos, se ha demostrado por Jaworsky, Farley y Calabi (25), que la hialuronidasa está privada de efectos tóxicos generales o locales en niños y sujetos adultos.

Por otra parte, N. Quarti y A. Verga (20), experimentaron en 101 niños sometidos a hipodermoclisis de líquidos con hialuronidasa, observando que determina mayor facilidad de hi-

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

podermoclisis, reducción del edema y ausencia de dolor. También se observó que abrevia este proceso en los recién nacidos, en quienes la única vía accesible a las transfusiones está representada por el seno longitudinal anterior.

Con relación al plasma, los resultados han sido igualmente satisfactorios en los expermientos realizados por Banks, por Seligman en los perros y por Schwartzman (23) en el campo clínico.

Schwartzman investigó si la hialuronidasa podría influir en la absorción de la sangre diluída con soluciones fisiológicas o total, comprobando que la cantidad de hemoglobina aumentaba ligeramente, cuando se empleaba sangre no diluída.

Gaisford y Evans afirman que los resultados obtenidos con hipodermoclisis asociada a hialuronidasa, se pueden parangonar a los que se obtiene con inyecciones por vía endovenosa, de solución salino-glucosada o de plasma diluído con soluciones glucosadas.

El valor de la hialuronidasa en la esterilidad, según R. Kurzrok (14), se ha probado tanto en zootecnia como en la clínica humana.

N. Simón y L. Narins (22) han demostrado que es más rápida la absorción sanguínea de las sustancias radiopacas, empleando hialuronidasa.

Sorce refiere que los anestésicos locales abarcan siempre mayor superficie de zona anestesiada, cuando se emplea hialuronidasa, en comparación con la anestesia local, sin esta sustancia farmacológica.

Gianantoni notó también una más rápida aparición de la anestesia cutánea y mayor extensión de la superficie anestesiada cuando se usa hialuronidasa. Igualmente observó que la Adrenalina, conjuntamente con los anestésicos locales, parece aumentar más bien que disminuir la acción farmacológica de la hialuronidasa.

Es reciente el uso de hialuronidasa con el fin de obtener una mayor concentración sanguínea de diversos medicamentos, y disfrutar, por lo tanto, en forma más amplia de su actividad farmacodinámica.

Particular importancia reviste en este campo experimental el uso de hialuronidasa asociada con antibióticos y hormonas.

M. L. Som (27), y colaboradores, han observado una mayor concentración sanguínea de Penicilina después de instilarla en los senos maxilares agregando hialuronidasa, debido a que penetra y se difunde con mayor intensidad por acción de este medicamento.

P. Fornaroli y M. Koller (7), observaron en ratones que la asociación del factor difusor de Duran-Reynald con Insulina determina que las convulsiones aparezcan con dosis menor que la habitual; y en un segundo experimento demostraron que aso-

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

ciando Insulina con hialuronidasa se obteiene no sólo una disminución más rápida de la glucemia, sino sobre todo, una disminución netamente menor a la que se obtiene con la hormona sola, en conejos. Es de particular interés llamar la atención que el efecto más rápido no es seguido de un más rápido retorno hacia cifras normales, sino que la glucemia se mantiene en cifras mínimas por un tiempo mayor a aquel que se obtiene con la hormona sola. Basándose en los resultados obtenidos en las diversas pruebas, los autores italianos afirman que la hialuronidasa determina una verdadera y característica potenciación de la acción biológica de la Insulina, cuya actividad resulta prácticamente duplicada.

C. Boltraffio (3), llega a la conclusión que la hialuronidasa puede favorecer y exaltar los efectos biológicos generales y locales de las más variadas sustancias farmacológicas, y Favilli precisa que es el resultado de una acción local extendida a una mayor superficie de tejidos, o en cambio, el efecto de acelerarse la absorción a través de los capilares, que en mayor número se ponen en contacto con los fármacos.

Desde el año 1950, el catedrático de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, (comunicación personal) comenzó a usar en su clientela particular hialuronidasa con otras sustancias farmacológicas, como hormonas, por ejemplo, comprobando que los efectos farmaco-dinámicos eran mejores, pues los pacientes indicaban que éstos eran más satisfactorios que cuando se utilizaban sin emplear el factor de Durán Reynald. Desgraciadamente, no pudo hacer comprobaciones de laboratorio, para determinar la mayor concentración sanguínea o el retardo de eliminación del remedio por la orina.

INFLUENCIA DE LA HIALURONIDASA SOBRE EL SALICILATO DE SODIO

El uso del salicilato de sodio en medicina es de suma importancia para el tratamiento de fiebre reumática, reumatismo articular, etc., habiendo demostrado últimamente Champy (5), de manera indubitable, la similitud de acción de cortisona, ACTH y salicilato de sodio.

Los experimentos realizados con salicilato de sodio y hialuronidasa los iniciaron F. Guerra, Dorfman y Pike.

F. Guerra (8), en 1946, estudió la influencia del salicilato de sodio sobre la hialuronidasa, comparando sus resultados con los obtenidos con sulfadiazina, que no influencia en forma definitiva el curso de la fiebre reumática, concluyendo que la administración de sulfadiazina no interfiere el efecto de difusión provocado por la hialuronidasa, y antes bien, parece favorecerla,

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

reconociendo que se discute el significado de la interacción entre hialuronidasa y salicilato de sodio en la fiebre reumática.

El mismo Francisco Guerra, en unión de J. Robles (9), también en 1946, estudiaron "in vivo" el mecanismo de acción de los salicilatos en la fiebre reumática. Analizaron cuantitativamente el fenómeno de inhibición cutánea enzimática en individuos normales, que sirvieron de testigos, comparando los resultados con los que se obtienen en individuos reumáticos, comprobando que en individuos normales la administración de 0.25 cc. de dilución de hialuronidasa al 1% aumenta unas tres veces el área de difusión de 0.25 cc. de azul de Evans al 1%, cuando este colorante se inyecta intradérmicamente en el antebrazo, en comparación con los testigos.

Guerra ha puesto de manifiesto que la inhibición de la hialuronidasa por el salicilato de sodio está en relación con la dosis administrada.

Los mismos investigadores, en 1947, (10) estudiando la inhibición por el salicilato de sodio de la difusión cutánea de la hialurodinasa en enfermos reumáticos, llegaron a las siguientes conclusiones:

1.— En los enfermos con artritis reumatoide y fiebre reumática, la hialuronidasa se difunde en el tejido cutáneo, tres o cuatro veces más que el colorante control.

2.— En los mismos enfermos la difusión de la enzima es más extensa que en los sujetos sanos; y

3.— La administración del salicilato de sodio disminuye el poder de difusión de la hialuronidasa en el tejido conectivo cutáneo de enfermos con artritis reumatoide y fiebre reumática.

Dodfman y Reimers (6), han demostrado que para inhibir la acción enzimática de la hialuronidasa "in vitro" se necesita concentraciones de Salicilato Sódico que son considerablemente grandes en comparación con las usadas "in vivo".

Por su parte R. M. Pike (19), en 1947, basándose en los trabajos de Guerra, utilizó caldo de cultivos filtrados de un mucoide del grupo A de estreptococos como sustrato, y observó que 0.005 cc. de un extracto crudo testicular de bovino destruye 0.5 mg. de ácido hialurónico. La adición a la mezcla reaccionante, de 5 mg. de salicilato de sodio no dismniuyó la desaparición del ácido hialurónico.

En un segundo experimento, diluyó el extracto testicular de 1 a 100 y preparó salicilato de sodio al 10%. Comparando su actividad con otras soluciones al 1% sin salicilato de sodio, encontró igualmente que el salicilato de sodio no inhibía la actividad del extracto testicular.

La acción del salicilato de sodio sobre el estreptococo fué también examinada, usando el caldo de cultivo filtrado de un mucoide del grupo A de estreptococos como fuente de enzima, que se mezcló con el filtrado de un mucoide del grupo A de los

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

estreptococos conteniendo ácido hialurónico. La enzima destruyó 0.5 mg. de ácido hialurónico en una noche. La adición de 0.1% de salicilato de sodio en el sistema no alteró la reacción.

Estos experimentos demostraron que existe efecto inhibitorio del salicilato de sodio sobre la hialuronidasa testicular y estreptocócica.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Materiales y métodos.— Se utilizaron diez conejos a los cuales se les inyectó por vía endovenosa salicilato de sodio al 10%. Se determinó la salicilemia a los 15, 30 y 60 minutos. Cuatro días después de asegurar la ausencia de salicilato en la sangre, se procedió a una nueva inyección de salicilato y por vía intradérmica, 1,000 unidades Benger (1 mg.) de hialuronidasa, determinándose enseguida la salicilemia.

Se suministró salicilato por medio de una sonda gástrica a diez conejos en condiciones similares a los anteriores, agregando bicarbonato de sodio para evitar inflamación de la mucosa gástrica, y se determinó la salicilemia. Cuatro duías después, se repitió la administración gástrica de salicilato de sodio, previa inyección de hialuronidasa, averiguándose enseguida la concentración salicilémica.

Determinación de salicilemia.— Entre los métodos empleados para determinar salicilemia, mencionaré el de Harissey (12), Snell y Snell (22), Ontaneda y Ferloni (16), Herrera Ramos y Visca (11), Brodie, Underfried y Coburn (2), Camponovo (4), William Keller (13) y Vélez Orosco y Guerra (30) siendo el más recomendable el método de William Keller, que he empleado en las determinaciones.

Este método permite determinar salicilemia en laboratorios pequeños, con el mínimo de tiempo y equipo. La salicilemia se aprecia casi con un 100% de exactitud. Se determina el total de ácido salicílico, más los productos metabólicos del ácido salicílico.

Fundamento.— Se basa este método en la reacción de coloración del nitrato de fierro, acidificado, con suero o plasma, sin extraer proteínas o sustancias que interfieran en la reacción.

Reactivos.— 1) Solución de Nitrato férrico hidratado, Eimer Amend, al 1%, en ácido nítrico 0.07 normal.

2) Nitrato férrico diluído. —Se diluyó la solución 1) con agua destilada, tomando cinco partes de reactivo, más cuatro partes de agua.

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

3) Acido nítrico 0.038 normal.— Para preparar este reactivo se debe diluír el ácido nítrico 0.07 normal, en la proporción de cinco a nueve con agua destilada (cinco partes de reactivo más cuatro partes de agua). El ácido nítrico 0.07 normal se prepara usando 4.69 cc. de ácido nítrico concentrado, densidad 1.42 y completando un litro con agua destilada.

4) Solución stock de salicilato de sodio.— Se preparó disolviendo 116 mg. de salicilato de sodio puro Merck, en 100 cc. de agua destilada. 1 cc. = 1.16 mg. de salicilato de sodio = 1 mg. de ácido salicílico.

5) Solución standard de salicilato de sodio.— Se disolvió 1 cc. de solución stock en 9 cc. de agua destilada, 1 cc. = 0.1 mg. de ácido salicílico. Luego se colocó 0.5-1-2-3-4 y 5 cc. de solución standard de ácido salicílico en seis tubos de fotocolorímetro calibrados, que corresponden a 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mg., respectivamente, completando con agua destilada cada uno de ellos hasta 5 cc.; se añadió 5 cc. de solución concentrada de nitrato de fierro y se llevó al fotocolorímetro "Lumetron" con filtro 530 mu., usando un tubo con agua para ajustar la transmisión a 100.

En los seis standards mencionados, el factor de calibración fué 0.64.

Para obtener la cantidad de salicilato sódico se aplicó la siguiente fórmula:

$$cx = \text{factor} \times d \times \frac{100}{v}$$

Modus operandi.— Se extrajo 3 cc. de sangre de la vena marginal de la oreja del conejo, que no había recibido salicilato sódico y mediante centrifugación se separó el suero; se colocó 1 cc. en un tubo de fotocolorímetro y se añadió 9 cc. de nitrato férrico diluído. Se preparó el fotocolorímetro ajustándolo al 100% de transmisión. Se apreció la densidad óptica del tubo que corresponde a suero normal.

Luego, se extrajo 3 cc. de sangre de la vena marginal de la oreja del conejo al cual se administró previamente salicilato de sodio se separó el suero mediante centrifugación y se tomó 1 cc. en el tubo fotocolorimétrico, agregándole 9 cc. de nitrato férrico diluído y se investigó la densidad óptica del tubo; a la cifra encontrada se sustrajo la densidad óptica de la interferencia de color encontrado con el suero normal.

Los lotes de diez conejos, se sometieron a los siguientes experimentos:

a) Salicilato de sodio endovenoso e investigación de salicilemia.

b) Salicilato de sodio endovenoso y hialuronidasa intradérmica, investigación de salicilemia.

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

c) Salicilato de soda por vía oral e investigación de salicilemia.

d) Salicilato de soda por vía oral y hialuronidasa intradérmica, investigación de salicilemia.

Solicilato sódico endovenoso.— Se utilizaron diez conejos cuyos pesos variaban entre 1,900 gr. y 2,500 gr. y se les administró por vía endovenosa, salicilato de sodio en dosis de 0.30 gm. por kg. de peso corpóreo, utilizando la vena marginal de la oreja. Después de 15, 30 y 60 minutos de administrar la sustancia farmacológica se extrajo sangre de la vena marginal de otra oreja y se determinó la salicilemia.

Las cifras obtenidas fueron las siguientes:

Animal No.	Peso gm.	Dosis kg. p.	Solicilemia mg. en 100 cc. 15'	30'	60'
1	2,000	0.30	57.6	52.48	39.68
2	1,900	0.30	60.16	55.04	40.32
3	1,900	0.30	57.6	55.04	40.32
4	2,000	0.30	64	53.12	40.32
5	2,000	0.30	64	53.56	40.96
6	2,000	0.30	64	53.12	40.32
7	1,900	0.30	62.72	57.60	40.24
8	2,100	0.30	64	53.56	41.60
9	2,350	0.30	51.20	55.04	35.20
10	1,950	0.30	51.20	60.16	26.44

Resumiendo los resultados, según los datos que proporciona el análisis matemático-estadístico, se obtuvo los siguientes coeficientes:

Tiempo en minuts.	Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. de Variac.	Cifras extremas
15	59.64 ± 1.93	5.81 ± 1.37	9.70%	51.20—64
30	54.87 ± 0.75	2.25 ± 0.53	4.1 %	52.48—60.16
60	38.54 ± 1.45	4.35 ± 1.02	11 %	26.44—41.60

Salicilato de sodio endovenoso y hialuronidasa intradérmica. — Para este experimento se dejaron descansar los diez conejos cuatro días, asegurándose la absoluta ausencia de salicilato en la sangre, previa investigación cuali-cuantitativa. Procedióse, entonces, a administrar por vía endovenosa salicilato de sodio y hialuronidasa por vía intradérmica. Las dosis usadas fueron, para el salicilato de 0.30 gr. por kg. de peso, y 1,000 unidades

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

Benger de hialuronidasa, que se inyectó 15 minutos antes del salicilato de sodio.

La salicilemia se dterminó 15, 30 y 60 minutos después de administrar salicilato sódico, obteniéndose la sangre, como en el caso anterior, de la vena marginal de la oreja del conejo. Las cifras de salicilemia se indican a continuación.

Animal No.	Peso gm.	Hialuronidasa U. Benger	Salicilato Sódico	Salicilemia mg. en 100cc. 15'	30'	60'
1	2,000	1,000	0.30	74.24	55.04	42.24
2	1,900	1,000	0.30	79.36	57.60	40.32
3	1,900	1,000	0.30	79.36	57.60	40.32
4	2,000	1,000	0.30	74.88	55.68	42.88
5	2,000	1,000	0.30	75.52	56.32	43.52
6	2,000	1,000	0.30	74.88	55.68	42.88
7	1,900	1,000	0.30	76.80	70.16	42.88
8	2,100	1,000	0.30	75.52	53.56	43.52
9	2,350	1,000	0.30	76.80	55.04	39.68
10	1,950	1,000	0.30	81.92	62.72	46.08

Resumiendo los resultados, según los datos que proporciona el análisis matemático estadístico, se obtienen los siguientes coeficientes:

Tiempo en minuts.	Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. de Variac.	Cifras extremas
15	76.92±0.87	2.62±0.61	2.40%	74.24—81.92
30	57.94±1.56	4.7 ±1.10	8.1 %	53.56—70.16
60	42.43+0.61	1.85±0.43	4.3 %	39.68—46.08

Salicilato de sodio por vía gástrica.— Se utilizó un lote de 10 conejos, machos, cuyos pesos variaban de 2,300 a 1,800 gr. La edad era más o menos la misma.

Se administró el salicilato sódico por vía oral, por medio de sonda. En este experimento se administró el salicilato de sodio a la dosis de 1.50 mg. por kilo de peso corpóreo, adicionándole el doble de bicarbonato de sodio, para evitar posible inflamación gástrica.

La salicilemia se determinó a 15, 30 y 60 minutos de administrarse la sustancia farmacológica. La cantidad encontrada se indica enseguida.

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

Animal No.	Peso gr.	Salicilato gr. por kg.	Salicilemia mg. en 100cc. suero 15'	30'	60'
1	2,300	1.50	25.60	42.24	56.64
2	1,800	1.50	28.80	41.50	64.64
3	1,800	1.50	28.80	41.60	64.64
4	2,100	1.50	29.44	31.12	70.40
5	2,200	1.50	23.04	41.60	67.84
6	1,900	1.50	30.08	41.60	75.52
7	1,300	1.50	30.08	42.24	81.92
8	1,900	1.50	31.36	42.88	72.34
9	2,150	1.50	28.16	34.53	80.64
10	1,800	1.50	30.08	44.24	85.76

Resumiendo los resultados, según los datos que proporciona el análisis matemático-estadístico, se obtienen los siguientes coeficientes:

Tiempo en minuts.	Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. de Variac.	Cifras extremas
15	28.54±0.79	2.38±0.56	8.3 %	23.04—31.36
30	40.35±1.32	3.97±0.46	9.8 %	31.12—44.24
60	72.03±3.05	9.17±2.16	12 %	56.64—85.76

Salicilato sódico por vía gástrica y hialuronidasa intradérmica.— Se dejaron descansar los animales seis días y después de efectuadas las dlterminaciones previas para comprobar la ausencia de salicilato sódico en la sangre, se administró 1.5 gr. de sustancia farmacológica por kg. de peso y el doble de bicarbonato de sodio, pero 15 minutos antes se inyectó hialuronidasa, 1,000 unidades Benger, por vía intradérmica.

Se extrajo sangre de la vena marginal de la oreja 15, 30 y 60 minutos después y se determinó la salicilemia.

Las cifras halladas se indican enseguida.

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

Animal No.	Peso gr.	Hialuronidasa	Salicilato	Salicilemia mg. x 100cc. 15'	30'	60'
1	2,300	1,000	1.50	65.92	72.32	88.32
2	1,800	1,000	1.50	53.76	64.64	80.64
3	1,800	1,000	1.50	53.76	64.64	80.64
4	2,100	1,000	1.50	58.88	89.96	93.83
5	2,200	1,000	1.50	56.32	67.84	94.72
6	1,900	1,000	1.50	47.36	56.32	80.64
7	1,800	1,000	1.50	56.64	65.92	81.92
8	1,800	1,000	1.50	46.08	88.32	96.00
9	2,150	1,000	1.50	47.36	56.32	80.64
10	1,800	1,000	1.50	57.60	69.12	88.32

El análisis matemático estadístico de las comprobaciones efectuadas, permite obtener los siguientes coeficientes:

Tiempo en minuts.	Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. de Variac.	Cifras extremas
15	54.38±1.89	5.69±1.34	10 %	46.08—65.92
30	69.54±3.63	10.91±2.52	10.91%	56.32—89.96
60	86.56±3.60	10.81±2.54	12 %	80.64—96.00

Tratando de interpretar los resultados, hay que referir que en la actualidad se emplea hialuronidasa para difundir en el tejido celular subucutáneo los líquidos medicamentosos administrados por hipodermoclisis y para favorecer la absorción de sustancias farmacológicas que ingresaron al organismo y cuya concentración sanguínea es indispensable para los efectos farmacodinámicos.

He investigado la acción que tiene la hialuronidasa sobre la salicilemia, para lo cual utilicé conejos a los cuales se les administró salicilato sódico por vía endovenosa y por vía gástrica.

He empleado la técnica de William Keller al determinar la salicilemia, por ser exacta, requerir reducido material y reactivos y determinar rápidamente la salicilemia.

Los resultados aritméticos obtenidos, así como el análisis estadístico-matemático, demuestran que hay evidente aumento de salicilemia cuando se administra salicilato sódico y hialuronidasa, tanto por vía endovenosa como por vía gástrica, pero principalmente por ésta.

En términos porcentuales, el incremento de la salicilemia, cuando el salicilato sódico se administra por vía endovenosa y la hialuronidasa por vía intradérmica, es mayor comparada con la

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

salicilemia sin hialuronidasa. A continuación se enumeran los porcentajes:

A los 15 minutos	28.3%
A los 30 minutos	5.5%
A los 60 minutos	10.5%

Cuando se administró el salicilato sódico por vía oral, el incremento de la salicilemia por acción de la hialuronidasa, fué:

A los 15 minutos	92.9%
A los 30 minutos	72.5%
A los 60 minutos	19.5%

Estos resultados prueban, en primer lugar, que la hialuronidasa aumenta la salicilemia, y luego que ésta fué más pronunciada cuando se administró el salicilato de sodio por vía gástrica.

Por otra parte, el análisis matemático-estadístico demuestra que las cifras de salicilemia se mantienen en una menor área de dispersión cuando se administra salicilato sódico por vía endovenosa y hialuronidasa por vía intradérmica y que la administración de salicilato sódico por vía oral, aunque aumenta la salicilemia marcadamente, tiene en su concentración sanguínea un área de dispersión casi igual a la que corresponde al salicilato sódico solo, sin hialuronidasa por vía intradérmica.

Estos hallazgos poseen alguna novedad, porque hasta el presente es muy limitada la bibliografía sobre el particular, siendo nula la de América del Sur.

La salicilemia se incrementa por acción de la hialuronidasa y la concentración sanguínea de salicilato sódico se mantiene un espacio de tiempo mayor, para que su acción farmacodinámica se haga satisfactoriamente. De aquí que deba recomendarse su empleo, sobre todo en aquellos procesos morbosos, como el Reumatismo, en los cuales la concentración es condición "sine qua non", porque, de otro modo, la acción farmacodinámica no se produce.

Los resultados que obtuvieron Dorfman y Pike, estudiando este tema, coinciden con los que he alcanzado; por estos motivos debe recomendarse el empleo de hialuronidasa cuando se desea favorecer la absorción medicamentosa y mantener la concentración sanguínea. En el caso del salicilato de sodio, los resultados son evidentes en el campo experimental; en patología humana debe ensayarse este procedimiento de administrar salicilato sódico, porque no hay razón en contrario para que el fenómeno farmacológico deje de producirse.

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

CONCLUSIONES

1a.— Se ha estudiado, por primera vez en el Perú, la influencia de la hialuronidasa en la salicilemia experimental del conejo, empleándose para determinarla, el método fotocolorimétrico de William Keller.

2a.— Se administró salicilato sódico por vía venosa y oral a lotes de diez conejos machos, sometidos a dieta igual y de la misma edad, más o menos.

3a.— Cuando se administró por vía venosa salicilato de sodio y hialuronidasa por vía intradérmica, la salicilemia en los diez conejos aumentó en relación con la salicilemia sin factor de difusión en 28.8, 5.5 y 10.6%, a 15, 30 y 60 minutos, respectivamente.

4a.— Cuando se administró salicilato de sodio por vía oral y por vía intradérmica hialuronidasa, la salicilemia se incrementó en los diez animales tratados, en 92.9, 72.5 y 19.5% con respecto a los controles, a 15, 30 y 60 minutos, respectivamente.

5a.— La hialuronidasa favorece la absorción del salicilato y mantiene la concentración sanguínea en forma más intensa cuando se administra éste por vía oral.

6a. —El análisis matemático-estadístico demuestra que las cifras de salicilemia, se mantienen en un área menor de dispersión cuando se administra salicilato sódico por vía endovenosa, con hialuronidasa; siendo algo mayor cuando se administró salicilato sódico por vía oral.

BIBLIOGRAFIA

1.— BENTON B.: Notas sobre el uso principal de la hialuronidasa: el factor propagador.— "La Farmacia Moderna".— Vol. 13. Pág. 11.— Chicago 1951.

2.— BRODIE B. B., UNDEFRIEND and COBURN J.: The determination of Salicilic acid in plasma.— "Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 80. Pág. 114.— Baltimore 1944.

3.—BOLTRAFFIO C.: La Jaluronidasi. Sintetice dei fenomeni biologici relativi e rassegma critica dei metodi d'indigagini.— "Il Farmaco".— Vol. 4.— Pág. 51.— Pavia 1949.

4.—CAMPONOVO PEDRO: Método para determinar salicilatos en sangre.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 21. Pág. 309.— Buenos Aires 1945.

5.—CHAMPY M. et DERMAY Ol.: Le mode d'action des salicylates (et analogues) se remane t- il aune action endocrine specifique.— "Bulletin de l'Académe Nationale de Medecine".— Vol. 135. Pág. 13.— París 1951.

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

6.—DORFMAN ALBERT and REIMERS ELIZABETH: Action of sodium salicilate in Hyaluronidase.— "Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine".— Vol. 64. Pág. 357.— New York 1947.

7.—FORNAROLI P. e KOLLER M.: Sulla attivitá del Insulina associatta al Jaluronidasi.— "II Fármaco".— Vol. 6.— Pág. 259.— Pavia 1951.

8.— GUERRA F.: La interacción del salicilato de sodio y de la sulfadiazina sobre la hialuronidasa en el conejo.— "Archivos del Instituto de Cardiología de México".— Vol. 19. Pág. 1.— México D. F. 1946.

9.— GUERRA F. y ROBLES J.: Estudio sobre el reumatismo. Inhibición de la hialuronidasa por el salicilato de sodio en individuos normales.— "Archivos del Instituto de Cardiología de México".— Vol. 16. Pág. 293.— México D. F. 1946.

10.— GUERRA F.: Inhibición por el salicilato de sodio de la difusión cutánea de la hialuronidasa en enfermos reumáticos.— "Archivos del Instituto de Cardiología de México".— Vol. 16. Pág. 743.— México D. F. 1947.

11.— HERRERA RAMOS J. y VISCA P.: Método para determinar salicilatos en la sangre.— "Revista Argentina de Reumatología".— Vol. 10. Pág. 297.— Buenos Aires 1945.

12.— HERISSEY: Citado por Camponovo.

13.— KELLER WILLIAM: A. rapid method for the determination of salicilates in serum or plasma.— "American Journal of Clinical Pathology".— Vol. 17. No. 5.— Baltimore 1947.

14.— KURZROK RAPHAEL: The clinical evaluation of hialuronidasse in human infertility.— "American Journal of Clinical Pathology".— Vol. 18. Pág. 491.— Batimore 1948.

15.— ORTIZ TORRES LILA: Preparación y propiedades de la hialuronidasa.— "La Crónica Médica".— Vol. 68. Pág. 3.— Lima 1951.

16.— ONTANEDA L. y FERLONI ANGEL: Dosajes de solicilato en la sangre.— "Revista de la Sociedad Argentina de Biología".— Vol. 11. Pág. 474. — Buenos Aires 1935.

17.— OLMER Y TOTIAN: Citados por Camponovo.

18.— PEREZ CHARLES: L'Hialurodinase. "La Semaine des Hopitaux".— Vol. 25. Pág. 2071.— París 1949.

19.—PIKE, R. M.: Failure of sodium salicilate to inhibit hyaluronidase.— "Science".— Vol. 105. Pág. 2728.— Washington D. C. 1947.

20.—QUARTI M. L. e VERGA A.: La jaluronidasi nella pratica pediatrica.— "II Fármaco".— Vol. 5 Pág. 393.— Pavia 1949.

21.— QUATRIN M.: Una nuova propietá della jaluronidasi: L'effetto anticoagutinante piastrinico.— "II Fármaco".— Vol. 5 Pág. 505.— Pavia 1950.

22.— SNELL FOSTER and SNELL C.: Colorimetrie methods of analisis.— Vol. 2 Pág. 166.

23.—SCHWARTZMAN JOSEPH, HANDERSON ARBIN T., and WILLIAM E. KING: Hyaluronidase in fluid administration.— "Journal of Pediatrics".— Vol. 33. Pág. 267.— St. Louis 1948.

24.— SIMON N. y NARINS L.: Efectos de la hialuronidasa en la absorción de depósitos subcutáneos de sustancia radiopaca.— "American Journal of Roentgenology".— Vol. 71. Pág. 91.— Springfield 1949.

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

25.— SOLDI A., SCHIFANI L. e CALABI B.: Preparazione di jaluronidase sterlizzate al calore e sue aplicazzione all'hipodermoclise.— "Il Farmaco".— Vol. 4. Pág. 649.— Pavía 1941.

26.— SOLDI A.: Jaluronidase e hipodermoclise.— "Il Farmaco".— Vol. 4. Pág. 589.— Pavía 1949.

27.— SOM M. L., SCHNEIERSON S. S., and SUSSMAN M. L.: Enhancement of penetration of peniciline into inflamed and normal mucos membrane by Hyaluronidase.— "Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine".— Vol. 70. Pág. 96.— Washington D. C. 1946.

28.— TEJERO MARIA: Influencia del ácido paraminobenzoico en la salicilemia experimental del conejo.— "La Crónica Médica".— Vol. 75. Pág. 74.— Lima 1948.

29.— VALDECASAS FRANCISCO: El fermento hialuronidasa y su importancia en medicina.— "Acta Médica Hispánica".— Vol. 6. Pág. 492.— Sevilla 1949.

30.— VELEZ OROSCO F. y GUERRA F.: Método para determinación cuantitativa de salicilatos en suero sanguíneo.— "Archivos del Instituto de Cardiología de México".— Vol. 16. Pág. 131.— México D. F. 1946.

Grafo-erotismo, una forma anormal del amor platónico

Por el Dr. LAZARO SIRLIN
(La Plata, Argentina)

En más de una ocasión he insistido en lo difícil que es hallar una demarcación neta, o por lo menos clara y sencilla, entre lo anormal y lo normal y de todo aquello que no siendo completamente normal sólo podría calificarse de excéntrico, no solo en la vida sexual sino también en la amorosa. Hay una gran zona donde pueden fluctuar una u otra interpretación; bajo este aspecto una de las modalidades amorosas donde esas fluctuaciones interpretativas son más posibles, es en el llamado amor platónico, el llamado amor espiritual y puro o "amistad amorosa".

Se puede, por diversas circunstancias, renunciar a las esteriorizaciones carnales del amor, durando los mismos toda una larga vida; generalmente esa devoción, mantenida invariablemente, se debe a que uno de ellos lo ignora o simula ignorarlo, como en el caso tan conocido del poeta francés D'Anvers.

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

Aunque hay que ser bastante escéptico en cuanto a la persistencia real del amor platónico, estos amores, cuando se mantienen en esos límites, suelen ser fugaces y pasajeros, aunque dejen honda huella en el amador y formen o contribuyan de manera decisiva en la constitución de la personalidad del mismo. Por lo general, el amor platónico no ha sido el triste y desdichado amor romántico como se ha pretendido alguna vez, sino el oculto y vergonsozo que no ha podido exteriorizarse plenamente, alimentado con algo más sustancioso que las frivolidades del romanticismo.

Pero aún en el caso excepcional que existiese un amor platónico y que por diversas circunstancias persistiese en tal condición y estado, por más espiritual y alejado que estuviese de la carnalidad, se nutre de la presencia, por el trato contínuo o discontínuo, pero trato al fin; o por lo menos de los recuerdos impresos en la memoria afectiva; de otro modo sólo sería una erotomanía o un ensueño erótico autista, formas debidamente deslindadas y clasificadas en el repertorio psiquiátrico y sexológico.

Pero si toda la relación erótica y la beatitud que ella produce es el resultado o se reduce a escribir y recibir cartas amorosas con exclusión absoluta de cualquier otro contacto, aún el visual o verbal para mantenerlo y aumentarlo, esta modalidad amorosa si bien entra dentro del más puro, aunque posiblemente no en el más auténtico, platonismo, tiene características especiales como para dedicarle unas cuantas líneas.

La epístola amorosa, cuya decadencia total estamos presenciando, tuvo su gran auge en épocas anteriores a la nuestra en que el teléfono, la facilidad y rapidez de los medios de comunicación han acercado "materialmente" a los enamorados convirtiéndola la mayoría de las veces en inoficiosa e innecesaria. Sinembargo, en el verdadero amor "una carta es una presencia más concreta que la presencia real; pone una gravedad lírica en el recuerdo y fija a nuestra voluntad las etapas de una pasión. Escribir es también una manera de mostrarnos tal y como deseamos ser amados, y las mentiras y las exageraciones de una carta de amor son tal vez más verdaderas que la misma verdad. La nobleza de sentimientos que expresamos, se convierte en una positiva auto-sugestión, y hay en el amor así cultivado, una especie de perfeccionamiento moral que no carece de belleza". (Jean de Gourmont).

Muchos literatos, artistas ya del teatro o del cine, músicos y pintores, etc. reciben infinidad de cartas de admiradoras, muchos no las contestan, pero otros, si. De este modo puede o no comenzar un romance amoroso o una aventura entre erótica y sentimental, su sentido se decide en la primera o segunda cita que subsigue a la contestación de la epístola inicial. Pero siempre hay entre ambos integrantes una finalidad erótica y extraerótica, cuyo objetivo puede realizarse y que la epístola en este

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

caso no ha sido nada más que la iniciadora o intermediaria; acercando a las dos personas hasta ayer desconocidas cumple la finalidad con que fué concebida y realizada. Realiza la carta el efecto de una presentación, todo lo demás depende ya de los otros incentivos espirituales o físicos que se pueden poner de manifiesto o entrar en juego.

Es distinto cuando la finalidad erótica sigue manifestándose única y exclusivamente en la carta que se espera con la misma ansiedad y turbación, con que se vá a una primera cita de amor. La carta, interesa por sí misma; toda la voluptuosa euforia se halla en la emoción que se experimenta al escribir o recibir una carta apasionada o la frase amorosa, que se suscita en su corresponsal, a la que se imagina con todos los atributos o posibilidades carnales más sugestivas.

Conozco varios casos de jóvenes de los dos sexos, activos y decididos en otros aspectos de la vida, pero tímidos, solitarios y castos en la esfera amorosa, que tratan de conocer las delicias, emociones y aún las torturas del amor sin exponerse a los riesgos del mismo, es decir, sin atreverse a corporizarlos, limitándose a entablar correspondencia con desconocidos, ocultando o dándose otra personalidad por medio de los anuncios de ciertas revistas. Idilio que persiste hasta que uno u otra insiste en una cita... que generalmente no tiene lugar. El tono y contenido de las cartas va desde el sentimental y romántico hasta el francamente realista...

En la historia literaria hay amores inventados, simple forma literaria, o reales que se manifestaron por correspondencia. Algunos como Balzac, quien se enamoró de la condesa Hanska con sólo haber cambiado correspondencia y concluyó casándose después de un intercambio de cartas que duró 17 años. Otros, no llegándose a ver y por lo tanto no se trataron los interesados por motivos extra-personales. Pero el caso de Tchaicovsky es posiblemente único, por la significación del mismo, y es el que da origen a estas breves líneas de psicopatología amorosa.

Los primeros biógrafos del gran músico ruso Tchaicovsky se maravillaron de lo que consideraban su sequedad sentimental y erótica, pues no lograron descubrirle ninguna relación sentimental y amorosa. Los biógrafos posteriores descubrieron que mantuvo durante 10 años una extraña relación amorosa, pues era únicamente epistolar con una viuda. Los dos se escribían diariamente, pero nunca se conocieron personalmente; más aun, tenían pactado no verse nunca ni tratarse personalmente, tenían que contentarse con mirar los respectivos retratos que se habían canjeado, estando ligados entre sí únicamente por el espíritu. En la dama había el deseo de romper el extraño pacto, es decir, deseaba conocer personalmente, tratar y de ser posible casarse con el gran músico... Pero Tchaicovsky reclamó el estricto cumplimiento de lo pactado previamente... y cuan-

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

do la viuda, por escrúpulos religiosos, decidió interrumpir la correspondencia amorosa que mantenía, nuestro gran músico sufrió lo indecible ante esa determinación. Lloró, gimió y sufrió las torturas y el desencanto como cualquier desventurado enamorado a quien su novia acaba de darle calabazas... Su plenitud, la beatitud amorosa sólo se satisfacía al escribir esas cartas o cuando recibía las de la apasionada viuda. ¿Era simplemente un auto-erótico?. Seguramente, aunque en sentido estricto no lo fuera, pero sí por extensión y analogía, pues necesitaba el estímulo de la carta de la mujer para componer o inspirarse, para luego volcar su erotismo (*); esa modalidad erótica es índice siempre de una inmadurez del instinto erótico. Es una manifestación del infantilismo psico-sexual, se huye o se teme una ligazón más profunda con la mujer por los presuntos daños que pueden sobrevenirle como consecuencia de ideas o represiones y rechazos de la sexualidad infantil, que en la edad madura no se han podido sobrepasar o rectificar.

Sobre la realidad o ficción que encierran las famosas "Cartas a la Amazona" de Remy de Gourmont, por falta de elementos críticos y biográficos, no puedo emitir un juicio categórico, aunque creo que más bien sea una ficción novelada y no un episodio de la vida de ese gran "disociador" de ideas. Al revés de sus otras obras donde la "física del amor" era el motivo o fin esencial de sus protagonistas, en esta conceptúo que "hablar del amor con una joven, es un placer delicado, propio de nuestra civilización" —y ¿hablar o escribir, no viene a ser lo mismo en este caso...?— y a él se abandonó todo entero, disertando, como nunca lo había hecho, castamente sobre el placer, de los sentimientos y del amor...

Iwan Bloch, en "Vida sexual contemporánea", con el nombre de "erotografomanía" describe la manía de algunos individuos que se escriben asímismos, y en algunas ocasiones se hacen escribir por otros, cartas del más refinado y ardiente erotismo, llenas asimismo de obcenidades. También incluye en esta denominación las apasionadas epístolas que los adolescentes escriben a amantes ficticios. Una u otra forma, especialmente las segundas, las considera Bloch como una manifestación de auto-erotismo.

(*) En algún lado he leído que Tchaicovsky era homosexual; de ser cierta esta afirmación, que no interesa al fondo del problema que encaramos, el platonismo de sus amores heterosexuoles nos lleva de nuevo a plantear las relaciones que puede haber entre el homosexualismo y el amor platónico, tal como lo esbozáramos hace mucho tiempo en el estudio sobre el tópico, publicado en "La Semana Médica". No. 16.— Buenos Aires 1924.

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

Prensa médica

PREVENCION Y TRATAMIENTO EN LA TERAPIA ANTICOAGULANTE.— H. Alessandri y colaboradores manifiestan que en ocasiones, la heparina puede determinar complicaciones hemorrágicas. Estas se controlan: a) suspendiendo su administración; b) aplicando frío sobre el sitio de la inyección si ella ha sido intramuscular (lo que retarda su absorción), y c) inyectando una dosis equivalente de sulfato de protamina; este último neutraliza miligramo a miligramo a la heparina.

En ocasiones y aunque la terapia con agentes protrombopénicos se haga con un contralor riguroso y por personas experimentadas, puede producirse una hemorragia o disminuir la protrombina bajo el límite terapéutico. Si la hemorragia es importante ha de llevarse la protrombina a cifras normales, tan pronto como sea posible. Si la hipoprotrombinemia ha sobrepasado la cifra límite útil, es aconsejable volverla a concentración adecuada para disminuir el riesgo de hemorragia. En otras ocasiones es necesario interrumpir la acción de la bishidroxicumarina o similares por la necesidad de realizar un acto quirúrgico u otro procedimiento que significa una posibilidad de sangramiento.

La vitamina K^1, natural, y cuya fórmula estructural corresponde a la 3-fitilmenadiona, actúa rápidamente sobre la hipoprotrombinemia de todos los agentes protrombopénicos. Esta vitamina en dosis de 100 mg. por vía intravenosa normaliza pronto la cantidad de protrombina, pero hace refractario al individuo por lo menos durante algunos días a nuevas dosis de drogas protrombopénicas. Ello constituye un inconveniente cuando se desea continuar la terapia. En dosis menores por vía intravenosa o en dosis hasta de 100 mg. por vía bucal no se observa la producción de refractariedad.

El difosfato de menadiona presenta una acción similar aunque más rápida.

Si se ha producido una hemorragia o se desea interrumpir la acción del agente protrombopénico, además de suspender la administración de la droga, ha de efectuarse una inyección intravenosa de 100mg. de vitamina K^1. En cambio, si la hipoprotrombinemia es demasiado acentuada, sin que se hayan producido hemorragias, se pueden dar dosis importantes similares de vitamina K por vía venosa o administrar por la misma vía 50 mg. de vitamina K^1 que tiene la ventaja de permitir continuar el tratamiento, ya que el individuo no se hace refractario a nuevas dosis de agentes protrombopénicos. —"Revista Médica de Chile.— Vol. 81.— Pág. 134.— Santiago 1953.

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

Libros españoles modernos de medicina

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 7 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 patas.

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

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

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