

83

La Crónica Médica

APARTADO 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL

LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN

ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER

LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO

JOSE B. JIMENEZ CAMACHO

GUILLERMO KUON CABELLO

Vol. 72

Año 72.-Núm. 1099

Enero 1955

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

Acción del ácido ascórbico sobre la colesterolemia,
por la Q. F. Srta. Ana Consuelo Mendoza.

Substancias farmacológicas que influyen sobre el co-
lesterol, pág. 4

Acción del ácido ascórbico sobre el colesterol sangui-
neo, pág. 12

Investigaciones efectuadas e interpretación de los re-
sultados, pág. 14

Conclusiones, pág. 18

para que el
"gran acontecimiento"
tenga un desenlace feliz

cápsulas prenatales

Lederle



Un suplemento dietético de vitaminas y minerales que satisface tanto las necesidades crecientes que trae consigo el metabolismo elevado de la embarazada como las demandas del feto. Porque con las cápsulas PRENATALES se le suplen a la madre los factores dietéticos que le son esenciales, en cantidades mensurables diariamente, también se indican durante la lactancia.

ENVASES: Frascos de 30 y 100 cápsulas.



LEDERLE LABORATORIES DIVISION

Cyanamid Inter-American Corporation
49 West 49th Street, New York 20, N.Y.

LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay N° 172 - Lima.
G. BECKEMEYER & Co. S. A. — Avda. Argentina N° 232 - Lima.

LA CRONICA MEDICA

APARTADO POSTAL 2563

LIMA — PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

Edmundo Escomel

Luis D. Espejo

Rafael M. Alzamora

Ernesto Ego-Aguirre

Humberto Portillo

Jorge Avendaño

Luis Quiroga Quiñones

José Marroquín

Guillermo Kuon Cabello

José B. Jimenez Camacho

Año LXXII.- 1955

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

LA CRONICA MEDICA

LIMA - PERU

APARTADO POSTAL 2563

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. MARRASCO

REDACTORES

Roberto Bascuñán
Luis H. Espinoza
Humberto de Alencastro
Francisco del Valle
Humberto del Valle
Luis Arce
Luis Quintana
Luis Quintana
Luis Quintana
Luis Quintana
Luis Quintana
Luis Quintana
Luis Quintana



Año LXXII - 1952

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

LA CRONICA MEDICA

VOL. 72.— 1955

LIMA.—PERU

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

Acción del ácido ascórbico sobre la colesterolemia

Por la Q. F. Srta. ANA CONSUELO MENDOZA C.

Con respecto a la difusión del empleo de la Vitamina C. basta recordar que los Estados Unidos destinaron con fines militares nada menos que 17 toneladas de Acido Ascórbico en el año 1940 y que, en años posteriores llegó a emplear 100 toneladas anuales.

A. Morelli y L. D'Ambrosio, en 1938, estudiaron la acción del Acido Ascórbico sobre el Colesterol sanguíneo; Kinso Arai, en 1941, realizó similar investigación. No habiéndose estudiado aún en el Perú, he tratado de comprobar experimentalmente en el conejo la acción del Acido Ascórbico sobre el colesterol sanguíneo.

Este trabajo que estudia la influencia del Acido Ascórbico sobre la colesterolemia, consta de las siguientes partes: En la primera, enumero diversas sustancias que actúan sobre la colesterolemia; en la segunda, expongo la Acción del Acido Ascórbico sobre el Colesterol sanguíneo; en la tercera parte, describo los resultados de las investigaciones experimentales realizadas en conejos; formulando enseguida las conclusiones que resumen el trabajo y al final consigno la bibliografía consultada.

Expreso mi sincera gratitud al catedrático del curso de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima Dr. Carlos A. Bambarén, quien sugirió el tema de este trabajo, prestándome su inteligente dirección y proporcionándome bibliografía apropiada. Agradezco, también, al Dr. Carlos A. Payva, por permitirme llevar a cabo los experimentos

Este trabajo terminó de redactarse en enero de 1952.

en el Laboratorio de Bioquímica Aplicada y Bromatología Especial y a la Q. F. Srta. Victoria Vargas, por la valiosa ayuda prestada en las determinaciones fotocolorimétricas.

SUSTANCIAS FARMACOLOGICAS QUE INFLUYEN SOBRE EL COLESTEROL

La colesterolemia normal en ayunas, es en término medio de 1.50 gr. por 1,000, con variaciones individuales comprendidas entre 1.30 y 1.80 gr. presentando algunas variaciones fisiológicas de orden cuantitativo, que se relacionan con edad, sexo, alimentación, etc. En la mujer se presenta periódicamente hipercolesterolemia relacionada con el ciclo menstrual y el embarazo.

Diversas sustancias farmacológicas pueden influir sobre el colesterol. Estudiaremos primero, las que lo disminuyen:

Rodnyansky (63), en perros pancreatectomizados, inyectando subcutáneamente Lipocaico, produjo ligera disminución en el contenido de colesterol hepático. El colesterol de la bilis novario.

El lipocaico no tiene efecto sobre la concentración de colesterol sanguíneo en animales normales; previene el aumento de colesterol sanguíneo y el desarrollo de arterioesclerosis en la aorta, en conejos alimentados con una dieta abundante de colesterol según Huber, Brown y Casey (34).

Vermeulin, Dragsted, Clark y Allen (49) administrando colesterol por vía oral a conejos, produjeron hiperlipemia, hipercolesterolemia, arterioesclerosis de la aorta y acumulación de grasa en el hígado y suprarrenales; la simultánea administración oral de Lipocaico, impidió el depósito de grasa y colesterol en el hígado.

G. N. Long y E. G. Fry (46) en ratas a las que habían inyectado por vía subcutánea o intravenosa Adrenalina, encontraron disminución en el colesterol suprarrenal. Este efecto no se produjo en ratas hipofisectomizadas.

La papaverina, eupaverina y trasentin, generalmente disminuyen la proporción de colesterol sanguíneo, según lo afirma Koeser (39).

El sintropan, teobromina y cloruro de magnesio, aumentan la colesterólisis, pero disminuyen el colesterol sanguíneo. Estas drogas transforman el colesterol en ácidos biliares.

George Herrmann (31), administró diariamente a gallinas 0.5 gr. de Clorhidrato de Colina por 2 a 11 semanas y encontró marcada disminución en el colesterol de la sangre, aorta, corazón e hígado. El mismo efecto se comprobó en pollos con dieta abundante en grasa, en los que la colesterolemia estaba aumentada. (30) Baumann, en conejos que recibían una dieta

que contenía 0.22 a 0.43 por ciento de colesterol que les producía marcadas lesiones ateromatosas y notable aumento de colesterol de la aorta y sangre, administró 300 mg. de clorhidrato de colina diariamente y estos efectos no se presentaron.

F. Cattaneo y A. Colli, (4) tratando a 30 diabéticos en los que el colesterol total está aumentado y el aumento es más grande en la fracción esterificada, comprobaron, por efecto de la insulina, que el colesterol total retornaba a la normalidad, lo mismo que la relación de ésteres y colesterol libre.

E. Fenz (23) demostró que en diabéticos susceptibles a la insulina que tienen la concentración de colesterol aumentada, el tratamiento insulínico hace que se reduzca rápidamente, a cantidad subnormal. En pacientes insulino-resistentes el colesterol sanguíneo está aumentado moderadamente y es poco afectado por el tratamiento insulínico.

Rabinowitch, Fowler y Corcoran (62) hicieron experimentos con protámina-insulina y encontraron que el colesterol sanguíneo disminuye más que con insulina ordinaria.

A. Lewin (44) en lipemia experimental en conejos dándoles colesterol en aceite, comprobó hipercolesterolemia; el coeficiente lipocítico aumentó probablemente debido a almacenamiento de colesterol por los tejidos; con la administración de insulina que acelera la asimilación del colesterol, la hipercolesterolemia apareció más lentamente y no se presentaron cambios arterioescleróticos.

La Metionina disminuye la colesterolemia de pacientes y gallinas hipercolesterolémicos; Hermann (32) comprobó este efecto dándoles metionina durante seis a diez semanas, el colesterol total y el colesterol esterificado disminuyen. La metionina por lo tanto, parece actuar como un agente descolesterolizante.

Roffo (64) demostró que una de las más importantes propiedades de las hojas de "Cynara Scolymus" es la disminución de colesterolemia, hasta 46% en algunos casos. La hipocolesterolemia es en sangre y suero total. La acción de los principios activos de estas hojas indican una función estimulante del metabolismo del colesterol del hígado. La administración oral actúa más rápidamente que las inyecciones.

Roffo indica que la colesterolemia no siempre disminuye inmediatamente, sino que se produce primero aumento de colesterol; esto se debe a la movilización de colesterol y luego disminuye en proporción a su eliminación.

El fluoruro de sodio, disminuye el colesterol en conejos normales (dosis mayor de 20 mg. por kg.).

En los conejos que reciben 0.25 gr. de colesterol diariamente con 0.02 gr. por kg. de fluoruro de sodio, el aumento en colesterol sanguíneo es sustancialmente pequeño, según Leychencho (43).

La tiroides, según Handler (28), en ratas con hipotiroidismo producido por tiroidectomía y alimentadas con tiouracilo, dándoles tiroides produjo gran disminución en la concentración de colesterol.

A ratas que recibían dietas con gran porcentaje de carbohidratos, escasa proteína, grasa libre, colina deficiente, encontró Forbes (25) en el hígado disminución de colesterol, cuando recibían 1 mg. de tiroxina por 100 gr. de dieta.

Luelen (9) administró tiroxina a un mixedematoso y observó disminución de la colesterolemia. Según Braier (11) la ingestión de tiroides o la disminución de tiroxina determina disminución de colesterol sanguíneo en 20 a 30%.

Hughes (35) administró a perros tiroxina o glándula tiroidea desecada; si la colesterolemia del animal es superior a la normal, no experimenta variación alguna.

En personas con hipercolesterolemia, la administración de tiroxina causa marcada disminución en los ésteres del colesterol, según Barbier y Pequignot (6).

Elena Spallarrosa (72), de Lima administró tiroxina a conejos, por vía digestiva y parenteral y comprobó disminución de colesterol sanguíneo.

La hormona tirotrópica de la hipófisis produce disminución de colesterol sanguíneo en conejos hipercolesterolémicos, sin considerar la presencia o ausencia de tiroides, según Turner y Lamater (77).

Wright, Robinson y Trikojus (85), comprobaron en conejos hipercolesterolémicos, a los que inyectaban hormona tirotrópica, disminución inicial en el colesterol sanguíneo, seguido por un prolongado aumento. Los previamente tiroidectomizados no ofrecen este aumento subsiguiente.

La hormona adrenotrópica inyectada intraperitonealmente en ratones machos de 24 días y conejillos de indias machos, cuyo peso oscilaba entre 300 y 450 gr. en dosis de 4 mg. por 100 gr. de peso, disminuye el colesterol suprarrenal, que retorna a la normalidad en 24 horas, según Sayers (75) y colaboradores.

El pitosin y el pítresin impiden aumento o causan disminución en el colesterol del plasma de pacientes, siguiendo a la ingestión de alimentos grasos, según Blotner (10).

El acetato de desoxicorticoesterona en dosis de 4 mg. por día, durante seis días, inyectado por Gilberto G. Villela (85) a conejillos normales produjo disminución del colesterol del plasma. Pero en conejos que se les dá colesterol, el acetato de desoxicorticoesterona tiene escaso efecto sobre el colesterol sanguíneo; no impide el desarrollo de arterioesclerosis ni la acumulación de colesterol en el hígado, según Bruger (13) y colaboradores.

La hormona cortical, generalmente disminuye el colesterol en personas normales, según Medvei (52).

Levin (49) en ratas, comprobó el mismo efecto, pues en éstas el colesterol disminuía en gran proporción.

El Inositol en pacientes y gallinas hipercolesterolémicas, produce disminución del colesterol sanguíneo a las seis o diez semanas, según G. Hermann (32). En gallinas 0.5 gr. de inositol, produce en los primeros treinta días cambios muy pequeños en el colesterol de la sangre y tejidos, pero si marcada disminución después de 55 a 68 días (33).

La ingestión de Berenjena, tanto del fruto como de las hojas, ya sea como alimento o en polvo desecado y la inyección de su cocimiento o de su extracto hidroalcohólico, producen en los animales y en el hombre disminución de colesterol sanguíneo en forma manifiesta, llegando en algunos casos a disminuir más de 50%.

Esta propiedad se interpreta como un estímulo del metabolismo hepático del colesterol, pues experimentalmente en el perro, la secreción biliar aumenta considerablemente hasta alcanzar tres veces su volumen durante las 24 horas que siguen a la inyección del extracto. Junto con esta mayor eliminación biliar, se produce, también, aumento del colesterol de la bilis eliminada, por estímulo de las sales magnésicas y potásicas que contiene este vegetal. La hipocolesterolemia que se produce por acción de la berenjena está supeditada a la mayor eliminación de colesterol, que integra los ácidos biliares. Roffo (65), aconsejó el tratamiento con berenjena en la hipercolesterolemia de los cancerosos.

La tiamina, según Morelli y Ambrosio (57) inyectada por vía endovenosa en la dosis de 1,000 U.I. produce disminución de colesterol sanguíneo, que alcanza su mínimo después de tres horas.

Con estrógenos, Artom y Cioglia (3), en conejos machos y hembras, a los que inyectaron pequeñas dosis de Foliculina (8 y 15 U.I. por kg.) no comprobaron cambios; a dosis moderadas (20-100 U.I.) los efectos fueron variados y a dosis grandes (100-200) produjeron hipocolesterolemia. Repetidas inyecciones de dosis pequeñas después de una o dos semanas, también disminuyen el colesterol. Los mismos investigadores en dos conejos hembras ovariectomizadas, a las que inyectaron 100 U. I. por kg. comprobaron rápida y marcada disminución de colesterol.

Bertha Pareja (64) de Lima, estudió la influencia de los estrógenos sobre la colesterolemia, llegando a la conclusión que la administración hipodérmica de la estrona produce hipocolesterolemia, que no guarda relación con el número de unidades administradas.

Fleischmann y Freed (22), en pollos de tres semanas, a los que inyectaron diariamente 1 mg. de propionato de estradiol, comprobaron aumento de colesterol.

Heller y Thayer (29), alimentando a pollos y patos de diferentes edades, con dieta que contenía estrógenos sintéticos, observaron aumento de colesterol, el que retornaba a la normalidad tres o cuatro días después que cesaba la administración de los estrógenos.

Entre las sustancias que aumentan el colesterol, se pueden citar las siguientes:

Los anestésicos gaseosos producen aumento de colesterol sanguíneo, según Carlos Gutierrez Noriega (27) de Lima. En efecto, en los perros anestesiados, aumenta el colesterol sanguíneo. Cloroformo y Avertina causan aumento mayor, lo mismo que Eter, protóxido de nitrógeno y etano oxi etano, dependiendo este aumento de la duración de la anestesia. Períodos de menos de una hora son inefectivos, excepto con cloroformo, según Maruta (50).

En conejos con sarcoma trasplantado, después de 10 a 15 sucesivos tratamientos con cloroformo y éter, el colesterol total contenido en la sangre y suero aumenta considerablemente. Este aumento de colesterol sanguíneo, probablemente resulta de perturbaciones de la función del hígado, según Yasunami (86).

El alcohol etílico, aumenta la colesterolemia según C. Gutierrez Noriega (27). En conejos con sarcoma trasplantado, el alcohol aumenta el contenido en colesterol (86).

En conejos con arterioesclerosis experimental, se comprobó que en el grupo que recibían alcohol y colesterol, el colesterol aumentaba más que en el que recibía colesterol solamente, según Eberhard (21).

Experimentos hechos por Kinnunen, (40) en ratas adultas para determinar los efectos de Sulfaguanidina, Sulfatiazol, Sulfanilamida comprobaron aumento de colesterol, que continuó hasta la sexta semana de experimentación.

El arsénico en sujetos normales y pacientes con psoriasis, administrado por vía subcutánea de 3 mg. de anhídrido arsenioso diariamente, por diez días, causó pequeño aumento de colesterol libre y total, según Auken (4).

La Vitamina A aumenta la colesterolemia. Van Bruggen y Straumfjord (78) estudiaron el efecto en treinta pacientes que recibían 100,000 unidades de Vitamina A diariamente y comprobaron que a los 24 y 36 meses, aumentaba la concentración de colesterol, alcanzando de 13.8% a 20% para el colesterol libre, 22.3% para el colesterol total. Seis meses después todo volvió al estado anterior, siendo similar a los pacientes que no recibían vitamina A.

Villaverde y Vidal (82) determinaron en doce personas, antes y 30 y 60 minutos después de la inyección parenteral de 1,000 unidades de Vitamina A, las variaciones del colesterol sanguíneo, sin comprobar acción hipercolesterolémica. Sin embargo,

el hecho de que el colesterol varía menos después de 30 y 60 minutos lo aceptan como prueba que la vitamina A, de algún modo regula la colesterolemia.

Sarret y Jandorff (69), intoxicando con D.D.T. en aceite a ratas, comprobaron aumento en el peso del hígado hasta 40% y en el colesterol.

La Glucosa en conejos, a los que se inyectó cada 15 minutos 10 cc. de glucosa al 20%, durante un período de 2 y media horas, produjo, según Krit y John (41) aumento del colesterol esterificado en la sangre.

Fitz y Brugger (24) experimentaron en hombres, a los que hacían ingerir 100 gr. de glucosa en solución al 15% en dosis divididas igualmente, cada media hora, después de 14 horas de ayuno, les producía aumento de colesterol total, que comenzaba invariabilmente en los ésteres.

Sperry (73) determinó antes y después de la administración de dextrosa la concentración de colesterol libre y total del suero sanguíneo, obtenido de 11 jóvenes sanos, varones, adultos y no encontró variación de estas fracciones.

El metabolismo del colesterol es influenciado por el sistema nervioso para-simpático. Sus núcleos de origen están estimulados por la diuretina, de aquí que la inyección de diuretina aumente el colesterol de la sangre y bilis del conejo. El salicilato de sodio actúa como la diuretina, sobre el metabolismo del colesterol, según Osima Kamusi (60).

Hueper (36) experimentó en perros y conejos dándoles Sulfocianuro de Potasio, encontrando aumento en el colesterol sanguíneo, junto con lesiones ateromatosas en la aorta y sus ramas. A conejos que se les dá colesterol y sulfocianuro de potasio, también ofrecen hipercolesterolemia, pero las lesiones ateromatosas son menos intensas.

La administración de Sulfato de Magnesio a pacientes diabéticos, causa disminución en la concentración del colesterol del plasma, si la concentración es de 200 mg.%. Si la concentración de colesterol del plasma es menor de 200 mg.%, aumenta, según Schemberg (74).

La tuberculina causó marcado aumento en el colesterol sanguíneo de conejos, a los que Kato (37) inyectó subcutánea o intravenosamente 0.1-0.3 cc. de dilución al 1 por 10, aumento que llegó a su máxima concentración en el segundo y tercer día y regresando a la normalidad a la semana.

Trabajando en conejos, Lumiere y Monchal (47) comprobaron aumento de 50-100% de colesterol por una o más inyecciones diarias de 0.1 gr. por kg. de Hiposulfito de Magnesio. Esto puede explicar su acción antishock.

Paul Van de Calseyde (79) inyectó a conejos tres extractos antiperniciosos: Campolón, Hepracton y Pernaumon y encontró que les producía marcada hipercolesterolemia.

La ingestión diaria de 200 gr. de extracto de hígado durante dos a tres semanas, causa marcado aumento en los colesterinósteros de la sangre. Los cambios en el colesterol libre son pequeños si se producen (80).

Livieratos y Tselios (45) corrigen la hipercolesterolemia frecuentemente observada en las endocrinopatías (particularmente en deficiencias ováricas) administrando extracto de hígado.

En conejos, el diario análisis de sangre a los que Matswira (51) inyectaba 200,000 unidades de vitamina D, por vía subcutánea diariamente, comprobó que los ácidos grasos totales y el colesterol de la sangre total aumentaba mucho más después de 20 días. Estas inyecciones hacen que los conejos pierdan el apetito, peso y enflaquezcan.

En 45 casos de tuberculosis pulmonar, el colesterol y el poder colesterolítico de la sangre varían grandemente en relación con el grado de la enfermedad. En casos de tuberculosis cuando estos dos factores eran normales, las inyecciones de grandes dosis de Vit. D (12 inyecciones subcutáneas de 10 cc. de "Irvasterine Byla" o 60,000 U.D. antirraquífticas) producen aumento de colesterol y disminución del poder colesterolítico de la sangre; en casos agudos cuando el colesterol está disminuído, la Vitamina D no tiene efecto, según Amat (1).

Según Kasatkin y Bogdanova (38) en el hombre la Radiación Ultravioleta, produce aumento de colesterol, lo mismo que las lámparas de rayos de Sol (Sollux).

Dervilleé, Castagnou y Chomerian (20) observaron en conejos a los que hacían ingerir de 0.15 a 0.75 cc. por kg. de Tetracloruro de carbono, que se producía un pequeño aumento en el colesterol total.

La administración de Vitamina E, a una serie de mujeres, que habían sufrido uno o más abortos espontáneos y en las que el colesterol estaba disminuído, produjo aumento en muchos casos, según Vogt (84).

El tiouracilo y tiourea, usados en el hipertiroidismo, producen aumento de colesterolemia, según Gavack y Drekter (26).

El tiouracilo dado a pacientes con bocio reduce el metabolismo basal y mejora la salud general; generalmente aumenta el colesterol sanguíneo en pacientes con bocio clínicamente tóxico, pero no tiene efecto uniforme sobre el colesterol en casos moderados o dudosos, según Coockson (17).

Clotilde Romo (66) de Lima comprobó hipercolesterolemia en conejos después de administración de metil y propil tiouracilo.

Fleschmann y Freed, (22) dieron a pollos de tres semanas tiourea y tiouracilo y encontraron solo aumento en el colesterol del suero.

Los ácidos biliares aumentan el colesterol sanguíneo. Member, Bruger y Oppenheim (53) dando colesterol con ácido cólico o glicocólico a conejos, observaron que el colesterol sanguíneo aumentaba más que cuando se daba colesterol solo. En estas condiciones, el ácido cólico aumenta los colesterol-ésteres de la sangre y el ácido glicocólico aumenta el colesterol del hígado.

Sano y Oshima, (68) inyectando en conejos por vía endovenosa bilis o glicocolato de sodio, comprobaron aumento de la concentración de colesterol en la bilis y en la sangre. El aumento de colesterol en la bilis y en la sangre resulta de la estimulación del nervio parasimpático que controla el metabolismo del colesterol en el hígado.

La hormona luteínica, solo aumenta el colesterol, pero cuando es seguida por 100 unidades de foliculina por kg. se produce hipocolesterolemia de corta duración y menos marcada que con foliculina solamente, según Cioglia y Tore (18).

Carrayet, Golla y Reiss (16) estudiaron la acción de la hormona gonadotrópica sobre el colesterol contenido en las suprarrenales de ratones machos; la inyección de 10 a 40 unidades de hormona gonadotrópica de suero de yegua preñada, provocó aumento de colesterol que llegaba a un máximo de 80% en seis horas, seguido por una disminución de 40-10% a los siete días.

Morioka (55) comprobó en conejos adultos machos, que recibían por una semana inyecciones subcutáneas diarias de prolán y sus fracciones, en dosis correspondientes a 10 cc. de orina original, aumento de colesterol total.

Kusakabe y Kusano (42) en conejos machos inyectaron diariamente durante 5 a 10 días Prolan, comprobando aumento de colesterol total de 19 a 25%, 7 a 9% en los ésteres y 29 a 38% en el colesterol libre. Inyecciones similares en conejos machos que previamente se castrarón dos semanas antes, dieron los mismos resultados, solamente disminuye el colesterol total y libre de 4-6% respectivamente, no encontrando cambios en los ésteres.

P. de Boissezon (8) trabajó con orina de mujer recientemente embarazada; inyectaba dosis de 4 cc. durante 4 días a conejillos de indias inmaduros. El examen histológico subsiguiente de las glándulas suprarrenales reveló hipertrofia acompañada de aumento de colesterol contenido en la corteza.

Cioglia, (15) inyectó a conejos, con orina del primero al tercer mes de embarazo, comprobando aumento de 6.1-24.5% del colesterol original; orina del quinto al noveno mes, no tiene efecto o disminuye la colesterolemia.

Kendall, Meyer, Levis y Víctor, (58) estudiaron la acción del aloxano en conejos sobre la colesterolemia, comprobando que aumenta desde los momentos iniciales de la diabetes experimental. Ellos cuantificaron colesterol total del suero.

Sevel, León, Norman, Goldstein y Treadwell, (74) estudiaron en 1949, las variaciones del colesterol libre y de los ésteres en la diabetes experimental por Aloxano. Administraron aloxano en dosis fraccionadas para evitar los característicos efectos tóxicos del aloxano. El aumento de colesterol total se efectúa a expensas de la parte libre, los ésteres se hallan en proporción normal. El aumento de la fracción libre fué paralelo a la de colesterol total.

Frida Zegarra, (87) de Lima, ha estudiado las variaciones de la colesterolemia por in flujo del Aloxano en el conejo, afirmando que dosis entre 100 y 150 mg. por kg. de peso, produce un corto período de hipocolesterolemia, seguido de hipercolesterolemia intensa, que precede a un período de inestabilidad colesterolémica.

L. H. Strauss y P. Scheer (76) experimentaron en personas y animales el efecto de la Nicotina sobre el colesterol sanguíneo. Estas investigaciones se hicieron en fumadores ocasionales, hipertiroideos o individuos hipersensibles a la nicotina por inhalación de grandes cantidades de humo de cigarrillos y por inyección endovenosa de nicotina (1 mg. por kg.), en conejos y perros. En fumadores habituales, hipertiroideos o animales habituados a la nicotina por inyecciones subcutáneas de dosis gradualmente aumentadas (0.25 a 2 mg.) en la mayoría de los inhaladores, se observó aumento de colesterol sanguíneo.

ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE EL COLESTEROL SANGUINEO

A. Morelli y L. D'Ambrosio (56 y 57) estudiaron la acción del ácido ascórbico, administrado por vía endovenosa, sobre el colesterol sanguíneo, en sujetos que no padecían enfermedades del metabolismo, ni infecciones agudas, ni enfermedades del hígado. El ácido ascórbico (Redoxon Roche), lo administraron a dosis de 200 mgs.; la determinación de colesterol se hizo en el suero. Los resultados que obtuvieron se consigna en el siguiente cuadro:

Enfermedades	Colesterolemia en mg. por 100			
	En ayunas	Después de inyección endovenosa de 200 mg. de ácido ascórbico		
		Desps. de 1h.	Desps. de 2h.	Desps. de 3h.
Fleuresia	185	230	200	180
Bronquitis crónica	175	250	170	174
Tabes dorsal	200	250	150	170
Úlcera duodenal	150	240	165	160
Colitis amebiana con apendicitis crónica	200	285	220	200
Alteración mitral	205	280	235	190
Aortitis luética	200	300	210	200
Absceso pulmonar	190	230	200	185
Úlcera gástrica	160	240	210	170
Apendicitis crónica	172	245	204	180

De lo que deducen que el Acido ascórbico inyectado por vía endovenosa, a la dosis de 200 miligramos, determina aumento de la colesterolemia, que alcanza su cifra más alta después de 1 hora de la inyección y retorna a la normalidad después de seis horas.

A. Morelli y L. D'Ambrosio, estudiaron la acción ejercida por el Acido Ascórbico sobre la colesterolemia en las hepatopatías: neoplasias del hígado, cirrosis hepática, hepatitis luética, cirrosis biliar, absceso hepático, debiendo tenerse presente que el hígado desempeña rol importante en el metabolismo de la vitamina C. En estos casos a pesar del suministro de fuertes cantidades de vitamina C., el aumento de su contenido es lento, pero duradero.

En las hepatopatías, el Acido Ascórbico inyectado por vía endovenosa a dosis de 200 miligramos, determina hipercolesterolemia que alcanza su máximo, 3 horas después de la inyección, persistiendo aún después de las 6 horas.

Kinso Arai (2) experimentando en cuyes la influencia del Acido Ascórbico sobre el colesterol sanguíneo, comprobó que el aumento mayor de colesterol se producía en la sangre en relación con los otros tejidos.

En conejillos con escorbuto, el contenido de colesterol disminuye apreciablemente, pero si a estos conejos se les adiciona Acido Ascórbico en la dieta escorbútica, el contenido normal de colesterol es restaurado.

A. L. Myasnikov, (58) en un trabajo que intitula: "Influencia de vitaminas hidrosolubles sobre algunos factores del metabolismo", llega a las siguientes conclusiones: Generalmente el Acido Ascórbico tiende a aumentar el nivel de azúcar sanguíneo

y a incrementar el ácido pirúvico (en casos donde la concentración inicial está aumentada se observó la tendencia contraria). La colesterolemia también disminuyó en casos patológicos. La actividad de la catalasa sanguínea aumentó.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

El trabajo experimental se llevó a cabo en conejos, cuyo peso osciló entre 1,500 y 3,250 gramos; la alimentación que se les proporcionó fué un concentrado que prepara la Fábrica "Alianza" y agua.

A estos conejos les determiné primero, en ayunas, el colesterol, siendo la cifra de 30 a 60 mg. %, luego les inyecté Acido Ascórbico ("Redoxon Roche") proporcionado galantemente por La Química Suiza S. A., en dosis de 20, 25, 40, 50, 60 y 70 miligramos por kg. de peso, por vía endovenosa, por la vena marginal de la oreja, y procedí a hacer extracciones de sangre para observar las variaciones producidas por el Acido Ascórbico en el colesterol sanguíneo; estas extracciones las hice por la vena marginal de la oreja y por punción directa al corazón.

He dividido a los conejos en tres lotes para los ensayos: el primero estuvo constituido por conejos hembras, el segundo por conejos machos, ambos lotes fueron de conejos sanos. El tercero estuvo formado por conejos que sufrieron de una afección en el hocico y orejas y que presentaban hipercolesterolemia sanguínea, estuvo constituido por tres conejos hembras y tres conejos machos.

La determinación de colesterol se efectuó utilizando la técnica de Scheffel, de gran exactitud.

Fundamento.— Se utiliza la reacción de Liebermann-Bouchar, ácido sulfúrico y anhídrido acético, con lo que el colesterol dá color verde. Se determina colesterol libre y ésteres.

Material.— Tubos de centrífuga. Beakers pequeños. Cocina eléctrica. Centrífuga. Fotocolorímetro.

Reactivos.— Alcohol-acetona, partes iguales de alcohol étílico absoluto. Cloroformo Q.P. Acido Acético glacial. Anhídrido Acético. Acido Sulfúrico concentrado.

Solución stock de colesterol.— Se preparó disolviendo 40 miligramos de colesterol "Merk" en 250 cc. de cloroformo anhidro. 1 cc. = 0.16 miligramos de colesterol.

Preparación del standard.— Se tomó 1, 2, 3, 4 cc. de la solución anterior y se colocaron en tubos graduados de centrífuga, se completó a 5 cc. con cloroformo. Después de añadir los reactivos indicados en la técnica, se llevaron al fotocolorímetro

"Lumeirón" 400, con filtro rojo, número 650, para apreciar el color.

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

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

Sumando los resultados y dividiendo entre 4 se obtuvo el factor de calibración 0.0997.

Para obtener las cantidades de colesterol en los ensayos efectuados se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración} = \text{Factor (0.0997)} \times \text{Densidad} \times \frac{100}{0.3}$$

que equivale a multiplicar la densidad del problema por 33.2.

Procedimiento.— Se extraen 4 cc. de sangre que se deja coagular para que se separe el suero. En un tubo de centrifuga graduado se deposita 4 cc. de alcohol-acetona al que se añade 0.5 cc. de suero sanguíneo; se agita con un agitador con el cual se sumerge el tubo en agua hirviendo, agitando continuamente hasta hacerla hervir unas tres veces, evitando pérdidas. Enfriar y completar con alcohol-acetona hasta 5 cc. lavando el agitador, centrifugar a velocidad moderada, se decanta de nuevo el líquido y de éste se toma 3 cc. que se depositan en un vaso de bohemia; este vaso se coloca en una plancha eléctrica o sobre tela metálica donde se calienta y se evapora el alcohol-acetona, quedando el colesterol en el fondo del vaso (cuidando de no carbonizar), agregar al residuo 3 o 4 cc. de cloroformo, evaporando este en plancha más o menos hasta la mitad; se pasa el líquido restante a un tubo graduado a 5 cc., se repite la operación 3 o 4 veces con menores cantidades de cloroformo, hasta completar 5 cc., agregamos enseguida a dicho tubo 1 cc. de ácido acético glacial, 2 cc. de anhídrido acético y 0.2 cc. de ácido sulfúrico concentrado, procurando mezclar bien cada vez que se echa una sustancia; al final se coloca en la oscuridad 27 minutos (70).

Se lleva el fotocolorímetro, se aprecia el color que luego se convierte en densidad, según las tablas (54) y se aplica la fórmula de concentración.

En tres determinaciones de colesterol en ayunas encontré cifras aumentadas de colesterol inicial debido a que los conejos hembras estaban preñadas. Las cifras de colesterol encontradas fueron de 85.80, 85.80 y 23 mg. %.

El porcentaje normal de colesterol encontrada es de 30 a 60 mg. %; éste aumenta por influjo del ácido ascórbico, aumento

que se produce a la 1 o 2 horas después de haberlo inyectado; luego se produce disminución de colesterol, que en algunos casos llega a cifras por debajo de las normales, como en los conejos N° 2, N° 8, y N° 10, a las 6 horas, fué de 29.37 mg. en los tres casos; luego el colesterol vuelve a aumentar hasta una cifra normal, esto ocurre generalmente a las 12 horas.

En los conejos 11, 12, 13, 14, 15 y 16, el colesterol se hallaba en una cifra superior a la normal, al inyectarle el ácido ascórbico se produjo disminución de colesterol sanguíneo que llegó a cifras por debajo de las normales, como se pudo apreciar en los conejos: en el N° 12, a las 6 horas era de 29.37 mg.; en el N° 13 a las 6 horas 10.56; en el N° 15, a las 3 horas 12.87 mg.; y en el N° 16, a las 3 horas 25.74 mg., luego el colesterol vuelve a aumentar hasta cifras normales.

Estos conejos tuvieron una afección cutánea en el hocico y en las orejas, que aumentó el colesterol, pues era de 61.71 a 85.80 mg. %, lo que comprobaría lo dicho por A. L. Myasnikov: "La colesterolemia disminuye en casos donde está aumentada, por acción del ácido ascórbico".

En el cuadro que sigue se resumen los resultados de la investigación:

VARIACIONES COLESTEROLEMICAS POR ACCIÓN DEL ACIDO ASCORBICO

I.— Lote de conejos hembras preñadas

Conejo 1.— Peso 2,350 gr.— Colesterol inicial 55.11 mg por 100.— Después de inyectar 25 mg de Acido ascórbico por vía endovenosa, 108.24 mg. a las 2 horas, 91.08 mg. a las 6 horas y 57.42 mg. a las 12 hs

Conejo 2.— Peso 2,350 gr.— Colesterol nicial 31.02 mg. por 100.— Después le inyectar 50 mg. de ácido ascórbico por vía endovenosa, 59.40 mg. a las 2 horas, 49.17 a las 4 horas, 29.37 a las 6 horas y 30.36 a las 12 horas.

Conejo 3.— Peso 3,250 gr. Colesterol inicial 57.42 mg. por 100.— Después de inyectar 40 mg. de ácido ascórbico por vía endovenosa, 70.95 mg. a la hora, 77.22 a las 2 horas, 53.13 a las 4 horas, 34.65 a las 6 horas y 56.43 a las 12 horas.

Conejo 4.— Peso 2,350 gr.— Colesterol inicial 57.42 mg. por 100.— Después de inyectar por vía endovenosa 60 mg. de ácido ascórbico, 62.70 mg. a las 2 horas, 40.22 mg. a las 4 horas, 49.17 a las 6 horas y 53.13 mg. a las 12 horas.

Conejo 5.— Peso 1,550 gr.— Colesterol inicial 47.19 mg. por 100.— Después de inyectar por vía endovenosa 70 mg. de ácido ascórbico, 68.64 mg. a la hora, 30.36 a las 2 horas, 41.25 a las 3 horas y 45.21 mg. a las 12 horas.

II.— Lote de conejos machos

Conejo 6.— Peso 2,200 gr.— Colesterol inicial 43.23 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 20 mg. de ácido ascórbico, 61.71 mg. a las 2 horas, 55.11 mg. a las 4 horas, 37.62 mg. a las 6 horas y 41.25 mg. a las 12 horas.

Conejo 7.— Peso 2,850 gr.— Colesterol inicial 51.15 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 40 mg. de ácido ascórbico, 64.02 mg. a la hora, 43.51 a las 2 horas, 43.23 mg. a las 4 horas, 37.62 a las 6 horas y 49.17 mg. a las 12 horas.

Conejo 8.— Peso 2,200 gr.— Colesterol inicial 33.66 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 25 mg. de ácido ascórbico, 43.23, 34.65, 26.62, 27.72 y 29.37 a la hora, dos horas, tres horas, cuatro horas y cinco horas, respectivamente.

Conejo 9.— Peso 1,850 gr.— Colesterol inicial 33.66 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 60 mg. de ácido ascórbico; 61.71, 50.16, 30.36 y 31.02 mg. de colesterol, a las dos horas, cuatro, cinco y doce horas, respectivamente.

Conejo 10.— Peso 1,500 gr.— Colesterol inicial 34.65 mg. por 100. Después de inyectar por vía intravenosa 70 mg. de ácido ascórbico, 53.13, 44.22, 29.37 y 57.66 mg. de colesterol, a las dos, cuatro, cinco y seis horas, respectivamente.

III.— Lote de conejos con afección micósica en el hocio

Conejo 11.— Peso 2,350 gr. Colesterol inicial 80.02 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 40 mg. de ácido ascórbico, 64.02, 41.25, 14.19 y 37.62 mg. de colesterol a las, tres, seis, nueve y doce horas, respectivamente.

Conejo 12.— Peso 1,600 gr. Colesterol inicial 68.64 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 50 mg. de ácido ascórbico, 61.71, 53.13, 50.16, 29.37 y 56.43 mg. de colesterol, a la hora, dos, tres, seis y nueve, respectivamente.

Conejo 13.— Peso 1,500 gr. Colesterol inicial 61.71 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 70 mg. de ácido ascórbico, 41.25, 31.02, 25.74, 10.56 y 41.25 mg. de Colesterol, a la hora, dos, tres, seis y doce horas, respectivamente.

Conejo 14.— Peso 1,800 gr. Colesterol inicial 85.80 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa, 40 mg. de ácido ascórbico, 43.23, 21.78, 23.43 y 45.21 mg. de colesterol, a las dos, cuatro, siete y doce horas, respectivamente.

Conejo 15.— Peso 1,550 gr. Colesterol inicial 68.61 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 70 mg. de ácido ascórbico, 43.23, 37.02, 12.87, 23.43 y 37.62 mg. de Colesterol, a la hora, dos, tres, siete y doce horas, respectivamente.

Conejo 16.— Peso 1,500 gr. Colesterol inicial 61.71 mg. por 100. Después de inyectar por vía endovenosa 70 mg. de ácido ascórbico, 55.11, 47.19, 25.74 y 31.02 mg. de Colesterol, a la hora, dos, tres y siete horas, respectivamente.

CONCLUSIONES

1^º.— He determinado en 16 conejos, la acción del ácido ascórbico sobre la colesterolemia.

a.— La colesterolemia en los conejos sanos en Lima, oscila entre 30 y 60 miligramos por 100 de suero.

3^º.— El ácido ascórbico, en dosis de 20 a 70 mg. por kg., inyectado por vía endovenosa al conejo, produce aumento del colesterol que llega a su máximo, 1 o 2 horas después de la inyección.

Después de la hipercolesterolemia producida, se observa disminución de colesterol, que llega en algunos casos a ser inferior a la normal, volviendo luego a aumentar hasta cifras casi normales.

4^º.— En conejos que presentaron hipercolesterolemia por enfermedad en la piel del hocico y orejas, el Acido Ascórbico actuó disminuyendo la cifra de colesterol aumentado, hasta producirles hipocolesterolemia, que luego aumentó hasta porcentajes normales.

5^º.— En conejos hembras, en gestación, el porcentaje de colesterol está aumentado

BIBLIOGRAFIA

1.— Amat J.—Observations sur quelque essais biochimiques effectués dans malades avec tuberculose pulmonaire.— "Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc".— Vol. 17.— Pág. 58.— Montpellier 1936.

2.— Arai Kinso.— Influence of vitamin C on the non saponifiable matter content of the blood vessels.— "Journal of Biochemistry".— Vol. 33.— Pág. 39.— Tokio 1941.

3.— Artom C., Cioglia L.— Azione delle soluzioni acuose di foliculina.— "Rivista di patologia sperimentale".— Vol. 16.— Pág. 67.— Torino 1936.

4.— Auken C.— Influence of administration of arsenic on serum cholesterol.— "Acta Pharmacologica et Toxicologica".— Vol. 1.— Pág. 369.— Copenhagen 1945.

5.— Baumann C. and Rush H.— Effect of choline on atherosclerosis in the rabbit aorta.— "Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine".— Vol. 38.— Pág. 647.— New York 1938.

6.— Barbier P. et Pequignot H.— Influence de la sécrétion thyroïdienne sur le taux dans le sang des esters du cholestérol.— "Comptes rendus de la Société de Biologie".— Vol. 127.— Pág. 111.— Paris 1938.

7.— Bertrand E., Lowenstein, Bruger, Hinton W. and Lougs W.— The proteine bound plasma iodine in patients with thyroid disease.— "Journal of Clinical Endocrinology".— Vol. 5.— Pág. 181.— Springfield 1945.

8.— Boissezon P.— The adrenal cortex of the guinea pig and its modification after injection of urine from pregnant women.— “Bulletin di Histologie appliqué a la physiologie et a la pathologie et de technique microscopique”.— Vol. 13.— Pág. 129.— París 1936.

9.— Bonilla E.— Valor de la colesterinemia en las enfermedades de la tiroides.— “Congreso Médico del Centenario”.— Vol. 3.— Pág. 220.— Montevideo 1930.

10.— Blotner H.— Effect of pitosin, pitresin, and pituitrin on fat tolerance tests.— “Endocrinology”.— Vol. 19.— Pág. 587.— Boston 1935.

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

12.— Bruger M., Wright I., Wiland J.— Experimental atherosclerosis. Effect of testosterone propionate and estradiol dipropionate on the cholesterol content of the blood and the aorta in castrated female rabbits.— “Archives of Pathology”.— Vol. 36.— Pág. 612.— Chicago 1943.

13.— Bruger M., Wright I., and Wiland J.— Experimental atherosclerosis. The effect of desoxicorticosterone acetate on the cholesterol content of the blood, aorta and liver of the rabbit.— “Archives of Pathology”.— Vol. 46.— Pág. 536.— Chicago 1949.

14.— Cattaneo F. e Colli A.— Colesterole e Diabete mellito. Comparazione dello zucchero sanguineo e colesterolo prima e dopo del trattamento insulinico.— “Archivio per lo studio della fisiopatologia et clinica del ricambio”.— Vol. 10.— Pág. 181.— Roma 1942.

15.— Ciaglia L.— Colesterolemia e secrezioni interne sessuali femminili. V. Iniezioni di orina gravida.— “Rivista di patologia sperimentale”.— Vol. 16.— Pág. 373.— Torino 1936.

16.— Carreyet R., Golla M. and Reiss M.— The action of gonadotropic hormone and of pituitary hormone on the cholesterol content of the adrenals.— “Journal of Physiology”.— Vol. 104.— Pág. 210.— London 1945.

17.— Cookson H.— Thiouracil is goiter.— “Lancet”.— Vol. 249.— Pág. 485.— London 1945.

18.— Ciaglia L. y Tore D.— Colesterolemia e secrezioni interne sessuali femminili. IV. Azioni dell'hormone luteinica.— “Rivista di patologia sperimentale”.— Vol. 16.— Pág. 333.— Torino 1936.

19.— Dragsted L., Vermeulin C., Clark D. Aormond and Allen J.— Effect of the administration of lipocaic and cholesterol in rabbits.— “Archives of Surgery”.— Vol. 44.— Pág. 260.— Chicago 1942.

20.— Dervilleé P., Castagnou R. et Chomerian L.— Les variations de la colesterolemia chez le lapin après administration de tetrachlorure de carbone in ingestion.— “Comptes rendus des seances de la Societé de Biologie et de ses filiales”.— Vol. 127.— Pág. 61.— París 1935.

21.— Eberhard T.— Effect of alcohol on cholesterol induced arteriosclerosis in rabbits.— “Archives of Pathology”.— Vol. 21.— Pág. 616.— Chicago 1936.

2.— Fleischmann F. and Free W.— The mecanism of the hypercholesterolemia and hipercalcemia induced by estrogen in immature chicks.— “Endocrinology”.— Vol. 36.— Pág. 406.— Boston 1945.

- 23.— Fenz E.— Uber die Wirkung der Entzuckerung auf die Hypercholesterinämie von insulinresistant diabetikern.— “Klinische Wochenschrift”.— Vol. 15.— Pág. 46.— Stugart 1936.
- 24.— Fitz and Bruger M.— The effect of dextrose ingestion on the cholesterol fractions of the blood.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 35.— Pág. 297.— Baltimore 1936.
- 25.— Forbes J.— Effect of thiroxine on the neutral fat and cholesterol content of the body and liver of rats.— “Endocrinology”.— Vol. 35.— Pág. 126.— Boston 1944.
- 26.— Gavack J. and Dreker I.— The behavior of blood cholesterol in thyrotoxic patients under treatment with thiouracil.— “Journal of Clinical Medicine”.— Vol. 30.— Pág. 586.— Shangai 1945.
- 27.— Gutierrez Noriega.— Farmacología y sus aplicaciones terapéuticas.— Pág. 25.— Lima 1946.
- 28.— Handler P.— Influence of thyroid activity on the liver and plasma lipides of choline and cistine deficient rats.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 173.— Pág. 303.— Baltimore 1948.
- 29.— Heller V. and Thayer R.— Chemical changes in the blood composition of chickens and turkeys fed sintetic estrogens.— “Endocrinology”.— Vol. 42.— Pág. 161.— Boston 1948.
- 30.— Hermann G.— Efecto lipotrópico de la colina en la arterioesclerosis experimental.— “Archivos del Instituto de Cardiología de México”.— Vol. 16.— Pág. 421.— México 1946.
- 31.— Hermann G.— Effect of choline on blood tissues, with special reference to cholesterol in olde hens.— “Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 61.— Pág. 302.— New York 1943.
- 32.— Hermann G.— Some experimental studies in hipercholesterolemie states.— “Experimental Medicine and Surgery”.— Vol. 63.— Pág. 436.— New York 1946.
- 33.— Hermann G.— Inositol decholesterolization in old hens.— “Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 63.— Pág. 436.— New York 1946.
- 34.— Huber M., Brown G. and Casey A.— Prevention of cholesterol atherosclerosis in the rabbit by use of pancreatic extract. (Lipocaico).— “Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 37.— Pág. 441.— New York 1937.
- 35.— Hughes H.— The cholesterol contents of plasma and erythrocytes as related to the thyroid activity.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 133.— Pág. 46.— Baltimore 1940.
- 36.— Hueper W.— The effect of medication with “KONS” on experimental atheromatosis.— “Archives of Pathology”.— Vol. 38.— Pág. 93.— Chicago 1944.
- 37.— Kato K.— Behavior of blood cholesterol after injection of tuberculin.— “Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 32.— Pág. 12.— New York 1934.
- 38.— Kasatkin E. and Bogdanova G.— The influence of ultraviolet radiation upon blood metabolism and blood cholesterol.— “Archives des Sciences Biologiques”.— Vol. 40.— Pág. 149.— Moscou 1936.

- 39.— Keeser E.— Ethologie und therapie der arteriosklerosis.— “Deutsche Zeitschrift für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten”.— Vol. 8.— Pág. 44.— Leipzig 1944.
- 40.— Kinnunen O.— Effect of the sulfonamides and metilthiouracil on the blood iodine and blood cholesterol values in the rat.— “Acta Endocrinológica”.— Vol. 1.— Pág. 299.— Tokyo 1948.
- 41.— Krit A. and John S.— Blood sugar and serum cholesterol content in the rabbits.— “Verslag van de Gewone Verbadering der Abdeeling”.— Vol. 53.— Pág. 217.— Amsterdam 1944.
- 42.— Kusakabe and Kusano.— Influence of prolán on blood cholesterol and calcium content. Experiments on male rabbits.— “Folia Endocrinológica Japonica”.— Vol. 12.— Pág. 3.— Tokyo 1936.
- 43.— Levchencho M.— Effect of sodium fluoride (NaF) on cholesterol in the blood on normal and experimentally hipercholesterolemia rabbits.— “Farmakologiya y Toksikologiya”.— Vol. 9.— Pág. 33.— Moscou 1946.
- 44.— Lewin A.— The influence of insulin on experimental lipemia.— “Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin”.— Vol. 96.— Pág. 532.— Amsterdam 1935.
- 45.— Livieratos S. y Tisellos P.— Der Einfluss hochkonzentrierter Leberextrakteinspritzungen auf das Blutcholesterol.— “Deutsche Medizinische Wochenschrift”.— Vol. 64.— Pág. 82.— Wiesbaden 1938.
- 46.— Long C. N. and Fry E. G.— Effect of Adrenaline on adrenal cholesterol and ascorbic acid.— “Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 59.— Pág. 67.— New York 1945.
- 47.— Lumiere A. et Monchal S.— Action des injections intravenues de hiposulfite de magnésium sur le taux du cholesterol sanguin.— “Comptes rendus des seances de la société de Biologie et de ses filiales”.— Vol. 24.— Pág. 178.— Paris 1937.
- 48.— Ludden J., Brugen M. and Wright I.— Effect of testosterone propionate and estradiol dipropionate on the cholesterol content of the blood and the aorta the rabbits.— “Endocrinology”.— Vol. 28.— Pág. 999.— Springfield 1940.
- 49.— Levin L.— The effects of several varieties of stress on the cholesterol content of the adrenal glands and of the serum of rats.— “Endocrinology”.— Vol. 37.— Pág. 34.— Boston 1945.
- 50.— Maruta K.— Einfluss der verschieden Allgemeinnarkosen auf den Bluteholesteringehalt.— “Tohoku Journal of Experimental Medicine”.— Vol. 28.— Pág. 479.— Sendai 1936.
- 51.— Matswira K.— The effect of vit. D on total acid and cholesterol content of blood.— “Sei-i-kai Medical Journal”.— Vol. 56.— Pág. 904.— Tokio 1937.
- 52.— Medvei V.— Der Einfluss von Cortikalhormonen auf das Blutcholesterol.— “Zeitschrift für Klinische Medizin”.— Vol. 128.— Pág. 58.— Berlin 1935.
- 53.— Member S., Bruger M. and Oppenheim E.— Experimental atherosclerosis. VI. Effects of various bile acids on cholesterol levels.— “Archives of Pathology”.— Vol. 38.— Pág. 210.— Chicago 1944.
- 54.— Methods of Analysis.— A.O.A.C.— Pág. 601.— Washington 1945.

- 55.— Morioka K.— The influence of the alcohol fractions of the so-called pituitary hormone (prolan) on the total cholesterol and calcium content of the blood and the ovary.— “Folia Endocrinologica Japonica”.— Vol. 15.— Pág. 45.— Tokio 1939.
- 56.— Morelli A. e D'Ambrosio L.— Azione dell'ácido ascórbico (Vitamina C) sulla colesterinemia.— “Bollettine della società italiana di Biologia Sperimentale”.— Vol. 18.— Pág. 716.— Nápoli 1938.
- 57.— Morelli A. e D'Ambrosio L.— Azione della vitamina B1 sulla colesterinemia.— “Bollettino della società italiana di biología sperimentale”.— Vol. 18.— Pág. 714.— Nápoli 1938.
- 58.— Myasnikov A.— Influence of water soluble vitamins on some factors of metabolism.— “Klinicheskaya Meditsina”.— Vol. 3.— Pág. 24.— Moscou 1945.
- 59.— Meyer, Kendall, Lewis and Victor.— “Proceedings Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 60.— Pág. 190.— New York 1945.
- 60.— Osima Kasumi.— Influence of diuretin and Na salicylate on cholesterol metabolism, and the mechanism of their action.— “Journal Experimental Pharmacology”.— Vol. 18.— Pág. 125.— Tokio 1944.
- 61.— Pareja B.— Influencia de los estrógenos sobre la colesterolemia.— “La Crónica Médica”.— Vol. 55.— Pág. 193.— Lima 1945.
- 62.— Rabinowich I., Fowler H. and Corcoran A.— The action of pro-tamin and insulin in the treatment of diabetes mellitus.— “Canadian Medical Association Journal”.— Vol. 35.— Pág. 124.— Toronto 1936.
- 63.— Rodnyansky B.— Effect of lipocaic extract on cholesterol metabolism of the liver of dogs with induced pancreatic diabetes.— “Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny”.— Vol. 13.— Pág. 26.— Warzawa 1942.
- 64.— Roffo A.— Decolesterinización por el Alcaucil (Cynara Scolymus).— “Boletín del Instituto de Medicina Experimental”.— Vol. 20.— Pág. 65.— Buenos Aires 1943.
- 65.— Roffo A.— La Berenjena como descolesterinizante (Solanum melongena).— “El Día Médico”.— Vol. 16.— Pág. 798.— Buenos Aires 1944.
- 66.— Romo Mayurí C.— Variaciones de Yodemia y Colesterolemia del Conejo por acción del metil y propil tiouracilo.— “La Crónica Médica”.— Vol. 68.— Pág. 69.— Lima 1951.
- 67.— Rossen R. and Ruchenbeg A.— Influence of vitamin E (dl-alfa tocoferol acetate) on blood cholesterol and fat acids on male squizofrenics.— “Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 49.— Pág. 55.— New York 1942.
- 68.— Sano S. y Oshima K.— The effect of bile on cholesterol metabolism.— “Japon Journal Medical Science of Pharmacology”.— Vol. 12.— Pág. 325.— Tokio 1936.
- 69.— Sarret H. and Jandorf B.— Effect of chronic D.D.T. intoxication in ratts on lipides and other constituents of the liver.— “Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics”.— Vol. 91.— Pág. 340.— Baltimore 1947.
- 70.— Scheffel A. G.— Determination total and free cholesterol.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 29.— Pág. 875.— St. Louis 1944.

- 71.— Scheinberg D.— The response of blood urea, nitrogen, uric acid and plasma cholesterol to parenteral liver extract. —“Journal of Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 21.— Pág. 690.— St. Louis 1936.
- 72.— Spallarrosa E.— Influencia de la tiroxina sobre la colesteroemia del conejo.— “La Crónica Médica”.— Vol. 71.— Pág. 97.— Lima 1954.
- 73.— Sperry Warren.— The effect of dextrose ingestion on the cholesterol fractions of the blood.— “Journal of Biological Chemistry”.— Vol. 116.— Pág. 65.— Baltimore 1936.
- 74.— Sevel León, Norman Goldstein and Treadwell J.— Changes in serum cholesterol and esters cholesterol in alloxan diabetes rabbits.— “Endocrinology”.— Vol. 56.— Pág. 57.— Boston 1949.
- 75.— Sayers G., Sayers M., Llang B. and Long C.— The effect of pituitary adrenotropic hormone on the cholesterol and ascorbic acid content of the adrenal of the rat the guinea pigs.— “Endocrinology”.— Vol. 38.— Pág. 1.— Boston 1946.
- 76.— Strauss L. und Scheer P.— Einfluß des Nicotins auf Blutjod- und Blutcholesterinspiegel.— “Klinische Wochenschrift”.— Vol. 15.— Pág. 187.— Berlín 1936.
- 77.— Turner K. and De Lamater A. —Effet of thirotropic hormone on the blood cholesterol of thyroidectomized rabbits.— “Proceedings of Society Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 49.— 150.— New York 1942.
- 78.— Van Bruggen J. and Straumfjord.— High vitamin A intake and blood levels of cholesterol, phospholipides, carotene, and vitamin C, A and E.— “Journal Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 33.— Pág. 66.— St. Louis 1948.
- 79.— Van de Calseyde P.— The influence of hepatic extracts on cholesterolemia Experimental study.— “Revue belge des sciences medicales”.— Vol. 8.— Pág. 321.— Bruxelles 1936.
- 80.— Van de Calseyde P.— Influence de l'opothérapie hépatique sur le cholestérolémie de l'homme normal.— “Comptes rendus des séances de la société de Biologie et de ses filiales”.— Vol. 126.— Pág. 253.— Paris 1937.
- 81.— Villaverde N. y Vidal R.— Acción de la insulina sobre el colesterol sanguíneo.— “Vida Nueva”.— Vol. 56.— Pág. 95.— Habana 1945.
- 82.— Villaverde M. y Vidal R.— Acción de la vitamina A sobre el colesterol.— “Vida Nueva”.— Vol. 56.— Pág. 19.— Habana 1945.
- 83.— Villela Guimaraes C.— Hormonio Cortical (Desoxicorticotserona) y colesterol.— “O' Hospital”.— Vol. 19.— Pág. 41.— Río de Janeiro 1941.
- 84.— Vogt Moller P.— Die Behandlung habituellen abortus mit Weizenkelmol, (vit. E.).— “Klinische Wochenschrift”.— Vol. 15.— Pág. 1833.— Berlín 1936.
- 85.— Wright, Robinson y Trikojus.— The influence of the thirotropic hormone on the blood cholesterol of intact and thiroidectomized rabbits fed cholesterol.— “Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science”.— Vol. 22.— Pág. 209.— Melbourne 1944.
- 86.— Yasunami H.— The effect of alcohol, cloroformo and ether on the growth and radiosensitivity of malignant tumors.— “Japanese Journal of Obstetrics and Gynecology”.— Vol. 23.— Pág. 233.— Tokio 1940.
- 87.— Zegarra Frida.— Variaciones de la colesteroemia por influjo del aloxano.— “La Crónica Médica”.— Vol. 68.— Pág. 21.— Lima 1951.

Libros españoles modernos de medicina

- H. REINDELL Y H. KLEPZIG.— LOS NUEVOS METODOS ELECTROCARDIOGRAFICOS.— Valoración clínica de las modernas derivaciones torácicas y de las extremidades, en la práctica. 1954. Vol. de 312 págs. (18 x 27) y 88 figs.
- E. A. ZIMMER.— RADIOSCOPIA TORACICA.— Técnica e interpretación 1955. Vol. de 176 págs. (16 x 22). 74 figs. y 19 láms.
- J. G. BONNIN.— TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS, FRACTURAS Y LUXACIONES. 1955. Vol. de 800 págs. (16 x 22). 711 figs.
- MINNIT Y GILLIES.— MANUAL DE ANESTESIOLOGIA. 1955. Vol. de 544 págs. (16 x 22) y 229 figuras.
- BRAENDCI-WYEE Y FRAUCHIGER.— DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DORSOPATIAS.— Anatomía, anatomofisiología y exploración clínica de la espalda. 1955. Vol. de 269 págs. (16 x 22). 94 figs. 33 láms.
- CHATTON Y COL.— MANUAL DE TERAPEUTICA CLINICA.— Para estudiantes y prácticos. 1955. Vol. de 814 págs. (10 x 18) y 58 figs.
- M. J. DEMOLE, A. FLEISCH Y Cl. PETIT PIERRE.— DIETETICA, Fundamentos fisiopatológicos de los regímenes alimenticios. 1955. Vol. de 400 págs. (16 x 22).
- J. KREBS.— LOS ULTRASONIDOS.— Fundamentos, técnica y terapéutica por las ondas supersónicas. 1955. Vol. de 160 págs. (10 x 22) y 73 figs.
- S. MOESCHLIN.— DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE LAS ESPLENOPATIAS MEDIANTE BIOPSIA NO QUIRURGICA.— Técnica, diagnóstico y deducciones hematológicas. 1955. Vol. de 356 págs. (16 x 22) y 44 figs.
- MONRIQUAND Y ABDERHALDEN.— AVANCES EXPERIMENTALES Y CLINICOS EN VITAMINOTERAPIA.— 1955. Vol. de 456 págs. (16 x 22) y 44 figs.
- O. RIESSER.— TRATAMIENTO DE LAS MIOPATIAS Y FARMACOLOGIA MUSCULAR.— 1955. Vol. de 288 páginas (16 x 23) y 83 figuras.
- CH. M. SEWARD.— MANUAL DE DIAGNOSTICO CLINICO DE CABECERA.— 1955. Vol. de 624 págs. (10 x 18) y 19 figs.
- J. M. TORRES ACERO.— SINTESIS TERAPEUTICA.— Principales medicamentos clasificados por su acción farmacológica o aplicación terapéutica más importante. 1953. Vol. de 110 págs. (10 x 18).

EDICIONES MORATA.— Madrid, España

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