

6-3

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 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



Año 72.- Núm. 1102

Abril 1955

SUMARIO

Acción de la desoxicorticoesterona sobre la colesterolemia, por Carmen S. Sotomayor Gonzáles.

Introducción, pág. 65

Corteza suprarrenal y colesterolemia, pág. 67

Influencia de los extractos corticales sobre la colesterolemia, pág. 70

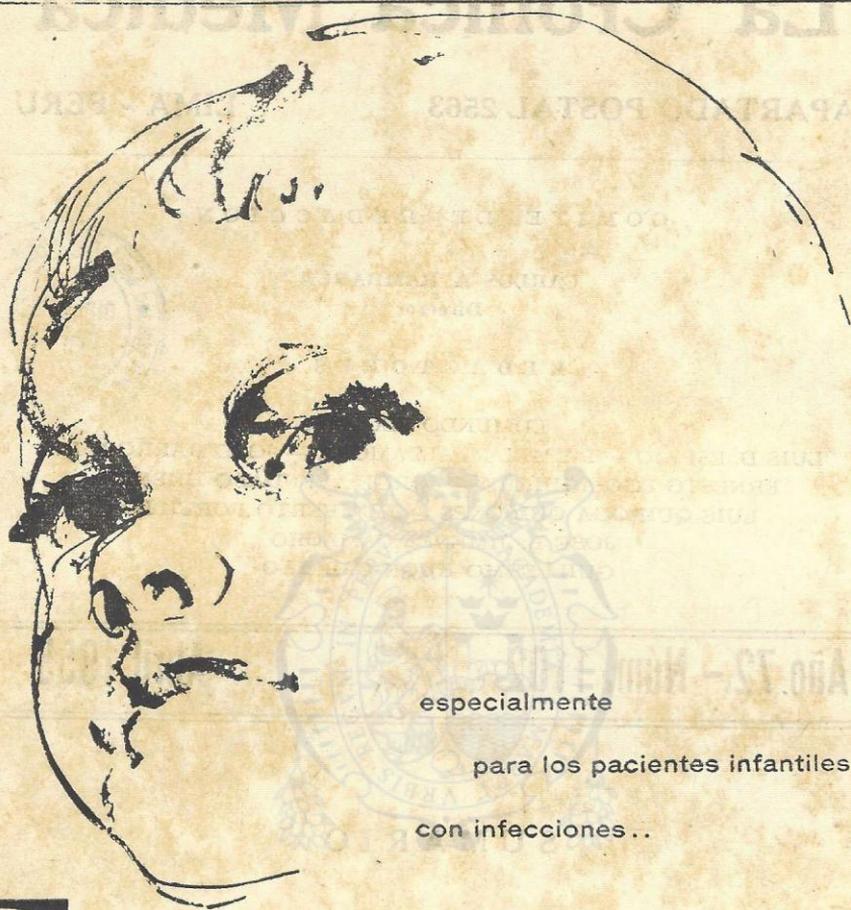
Acción de la desoxicorticoesterona y la corticoesterona, sobre la colesterolemia, pág. 74

Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. 77

Conclusiones, pág. 80

Prensa médica.— Hemoglobina C, homocigota. Nueva enfermedad hemolítica hereditaria, por J. Terry,

pág. 83



especialmente

para los pacientes infantiles

con infecciones...



nuevo **Terramicina* SF***
(marca de la oxitetraciclina con vitaminas)

nuevo **Tetracyna* SF***
(marca de la tetraciclina con vitaminas)

potente terapia antimicrobiana combinada para

Suprimir mas rápidamente la infeccion

Facilitar la convalecencia

Pfizer Corporation. Avda. Abancay 235. Of. 317 Tel. 72201.

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

Acción de la desoxicorticoesterona sobre la colesterolemia



Por la Q. F. Srta. **CARMEN S. SOTOMAYOR GONZALES**

El Colesterol es conocido como constituyente normal del organismo animal a partir de los trabajos de Chevreul en 1815. Boudet fué el primero que señaló la presencia de Colesterol en la sangre como elemento normal y las primeras cifras las dieron Becquerel y Rodier en 1844, quienes hallaron concentraciones reducidas, debido a lo imperfecto del método de extracción. Hurthle en 1895 estudió la colesterolemia, admitiendo que en la sangre el Colesterol se encuentra en estado libre, una parte, y otra al estado de combinación, formando ésteres. Fué Windaus el que dió los primeros datos del contenido de Colesterol de las suprarrenales, al estudiar estos órganos en ovejas, en las que halló de 0.14 a 0.53 gr. % de Colesterol total.

A partir de los trabajos de Chauffard y su escuela, recopilados por Grigaut en su tesis "Le cycle de la Cholesterolemie" (1913), se ha planteado el problema de la intervención de las glándulas suprarrenales en el metabolismo del Colesterol. Si bien para unos investigadores estas glándulas no son sino un depósito para el Colesterol, en cambio, para otros, son órganos colesterolígenos de funcionamiento continuo, siendo el cuerpo amarillo de funcionamiento periódico.

Actualmente está comprobado que las glándulas endocrinas mencionadas intervienen en el metabolismo del Colesterol; así, en la enfermedad de Addison, el típico adelgazamiento se debe a la profunda perturbación del metabolismo de las grasas, que sigue a la falta de hormonas corticales. La desaparición de las reservas lipídicas y del Colesterol en estos órganos, y por contraste su enorme acúmulo en los estados de hiperfunción cortical, ha hecho que se asigne a la corteza suprarrenal una acción fijadora de los lípidos. Según Verzar y Laszt (1936), las hormonas corticales intervienen en la absorción, movilización y al-

Este trabajo terminó de redactarse en diciembre de 1951.

macenamiento de las grasas. En el diagnóstico de la enfermedad de Addison, la hipocolesterolemia ha sido valorada por Parhon, en 1909, y por Marañón y Collazo, en 1935, que hallaron en 83 % de casos colesteroemia muy disminuída. Estos datos demuestran la indudable intervención, ya afirmada por Chauffard, Reiss y otros, de las suprarrenales en el metabolismo del Colesterol.

Es por ello interesante investigar la acción de la Desoxicorticosterona sobre la colesteroemia, objeto del presente trabajo, que consta de las siguientes partes: En la primera, estudio el origen del Colesterol de las glándulas suprarrenales y las distintas interpretaciones que se han dado a éste respecto de la intervención de dichas glándulas en el metabolismo del Colesterol y por último las relaciones estructurales entre hormonas corticales y Colesterol; en la segunda parte expongo la acción de los extractos corticales sobre la colesteroemia, los trabajos experimentales realizados, los resultados diversos obtenidos y la causa de ellos; en la tercera hago un breve estudio entre la hormona suprarrenal natural y la sintética y la acción que ejercen sobre la colesteroemia; en la cuarta parte relato las investigaciones efectuadas, tratando, luego, de interpretar los resultados; finalmente formulo las conclusiones y cito la bibliografía consultada.

Expreso mi sincero agradecimiento al Dr. Carlos A. Bamba-rén, profesor de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima por haberme sugerido el tema y por la orientación que constantemente me brindó. De igual manera agradezco a la Q. F. Srta. Victoria Vargas, por su colaboración en la parte experimental.

CORTEZA SUPRARRENAL Y COLESTEROLEMIA

La corteza suprarrenal se caracteriza por contener abundante Colesterol, que según Aschoff (2) llega a 56 gr. por 100 de tejido fresco. Se ha discutido mucho el origen de esta sustancia en dicho órgano. Según Chauffard, Laroche y Grigaut (8) y en general para los investigadores franceses, el Colesterol se elaboraría como una hormona más en la corteza suprarrenal, regulándose desde aquí la colesteroemia. Los puntos de apoyo para esta interpretación son que los animales muertos bruscamente, contienen cantidad muy grande de Colesterol en esta víscera, lo que haría pensar que en este órgano se elabora; además, en los estados patológicos que hay hiperplasia de la glándula, también hay hipercolesterolemia. Finalmente, si se extirpa una suprarrenal, se determina hipertrofia de la otra glándula con hipercolesterolemia, que comienza pocos días después de la operación. A esta opinión se oponen Aschoff y colaboradores, especialmente Landau (22), que han puesto en duda el papel co-

lesterológeno de las suprarrenales, porque la colesterolemia aumenta después de extirpar las glándulas, debiendo buscarse otro mecanismo genético. Los autores alemanes explican la hipercolesterolemia que sigue a la extirpación experimental de la suprarrenal, sosteniendo que el Colesterol no teniendo tejido específico donde almacenarse, se acumula en la sangre.

Reiss (33) propone una tercera interpretación, según la cual la hormona cortical actuaría fijando el Colesterol en los tejidos. La mayor cantidad de Colesterol en la corteza suprarrenal, solo explicaría la mayor fijación de Colesterol en ese órgano. Reiss se funda en lo siguiente: la inyección de hormona cortical en los animales de experimentación da lugar a disminución de la colesterolemia, debido, según él, a la mayor fijación en los tejidos del Colesterol circulante, ya que en el ratón tratado mucho tiempo con hormona cortical se produce aumento total de colesterol tisular.

Si no está aún probado definitivamente el papel colesterológeno de la corteza suprarrenal, se sabe que el Colesterol del organismo tiene origen endógeno y exógeno (alimentos); el origen endógeno lo probó Beumer y Lehmann (24) cuantificando el Colesterol contenido en el organismo de perritos de 2 semanas de edad, alimentados desde el primer día de su vida extrauterina con dieta exenta de Colesterol, encontrando que el contenido total de Colesterol era 20 veces mayor que la cantidad de esta sustancia ingerida con la alimentación.

El Colesterol lo elaboran varios órganos, siendo las suprarrenales, el sistema retículo-endotelial y el cuerpo lúteo, los principales.

En 1937 Shonheimer y Rittenberg (37) demostraron con átomos marcados de agua pesada, que el Colesterol lo sintetiza el organismo.

Habiéndose comprobado que la corteza suprarrenal desempeña papel importante en la regulación de la colesterolemia, Marañón (23) considera de gran importancia su investigación en las alteraciones espontáneas de la función suprarrenal, para cotejarlos con los trabajos experimentales. La opinión de Landau no explica la muerte de los animales privados de suprarrenal, pues, si la corteza de las cápsulas suprarrenales solo almacena Colesterol, no se comprende porqué mueren los animales que se les ha extirpado estas glándulas, a pesar de que en la alimentación se les administra abundante Colesterol.

Por su parte Eduardo Cruz-Coke (5), de Santiago de Chile, afirma que la corteza adrenal está implicada en el metabolismo del Colesterol.

Gilberto Villela (42), de Río de Janeiro, afirma, también, la participación activa de las glándulas suprarrenales en el metabolismo de este estérido.

Edwin Kepler y William Loke (25) estudiando los esteroides de la corteza suprarrenal que pueden influir sobre el metabo-

lismo de las grasas y por lo tanto sobre el Colesterol, ya que según Houssay (13) el metabolismo de los lípidos está relacionado con el de los esteroides, a pesar de que estos cuerpos no son lípidos, afirma que la 11-d-hidrocorticoesterona (compuesto A de Kendall) es el principal factor que influye en el metabolismo lipídico. Se ha demostrado por algunos experimentos, que la administración de esta hormona a cierta cepa de ratones, produce aumento de la cantidad absoluta y relativa de la grasa del cuerpo.

En relación al efecto de la suprarrenalectomía sobre el Colesterol sanguíneo, no hay aún acuerdo; sostienen algunos autores que existe hipercolesterolemia, debido a que la extirpación de las suprarrenales haría disminuir el Colesterol cortical y este acumulándose en la sangre explicaría la hipercolesterolemia consecutiva a la operación.

Randles y Knudson (34) después de trabajos experimentales en ratas, llegaron a la conclusión que la extirpación del bazo y de las glándulas suprarrenales, no tiene efecto sobre el contenido de Colesterol de la sangre de éstos animales.

Existe relación estructural entre Colesterol y hormonas corticales, ya que ambos poseen el mismo núcleo esteroide; este hecho y el que tanto el Colesterol como las hormonas corticales se encuentran en la misma glándula, hizo pensar a los investigadores que las hormonas corticales se originaban probablemente a partir del Colesterol; ello explicaría, también, la gran afinidad que tienen éstas glándulas por el Colesterol, ya que es uno de los órganos que lo contiene en mayor cantidad.

Efectivamente, por los trabajos de Long (17) se ha comprobado que el Colesterol origina los esteroides corticales, por pérdida de su cadena lateral; en cambio, otros suponen que a partir de compuestos más pequeños que tienen de 3 a 6 átomos de carbono se constituiría primero el Colesterol y luego de éste derivarían los esteroides.

Según J. M. Manaro (25) varios experimentos con deuterio apoyan esta última hipótesis.

Conn, Vogel, Land y Fajans (6) han comprobado en sujetos normales que las inyecciones de A.C.T.H. al cabo de unas horas producen marcada disminución del Colesterol sérico; ésta disminución no se produce en los enfermos addisonianos.

Esto puede interpretarse de dos maneras: o bien la disminución de Colesterol sérico resulta de la acción de uno o más esteroides corticales bajo la influencia de la A.C.T.H. o bien el Colesterol sérico es utilizado para la síntesis de las hormonas suprarrenales, después que la corteza ha consumido sus reservas de colesterol por influencia de un estímulo prolongado de la A.C.T.H.

Los investigadores norteamericanos se inclinan por la segunda interpretación.

Otro punto de apoyo para explicar que las hormonas corticales se originan a partir del Colesterol, sería el hecho que Reichstein y Steiger (32), en 1937, consiguen la síntesis de la Desoxicorticoesterona, una de las muchas hormonas de la corteza adrenal, a partir de una esterina (Colesterol) o también de la estigmasterina de la soya.

Actualmente en la industria las obtienen a partir de la progesterona sintética. Según Thanhauser (39) la capacidad hormonomógena de las glándulas está en relación con su contenido en Colesterol.

Es importante el estudio de la colesterolemia en las disendocrinias infantiles, porque la investigación del metabolismo basal tiene dificultades prácticas, ya que se requiere la "colaboración" del paciente; en cambio, las variaciones del Colesterol sanguíneo, en las mismas enfermedades, según M. A. Jáuregui (15), de Montevideo, facilitan el diagnóstico.

El metabolismo basal y el Colesterol sanguíneo están en relación inversa. Si el metabolismo basal está aumentado, el Colesterol sanguíneo disminuye y viceversa.

Colesterol sanguíneo disminuido y metabolismo basal aumentado, corresponden a hipertiroidismo y según Maraión (26) y colaboradores, que han hecho el estudio de dicho metabolismo basal en la insuficiencia suprarrenal, la extirpación de ambas suprarrenales, da lugar a disminución del metabolismo basal, colocando a las glándulas suprarrenales, desde este punto de vista, en situación semejante a la tiroides.

En la imposibilidad de realizar el metabolismo basal, se cuantifica el Colesterol, sin que uno excluye al otro; se complementan, pues, conociendo la colesterolemia, puede deducirse el metabolismo basal y sospechar el tipo de trastorno endocrino.

La determinación de la colesterolemia es, según Gregorio Maraión (28), un dato de laboratorio para diagnosticar la enfermedad de Addison, ya que de 400 casos que ha estudiado, 83% presentaban hipocolesterolemia constante.

Long (18) atribuye a la disminución del Colesterol y del ácido ascórbico en la sangre, significación importante para juzgar la función de la corteza suprarrenal.

La colesterolemia, según B. Braier (3), de Buenos Aires, tiene como límites 1.50 a 1.90 gr. por mil; éstas cifras aumentan en estados fisiológicos transitorios (embarazo) o en estados patológicos, como afecciones hepáticas, hipotiroidismo, estados hipercorticales, en los que Maraión da las siguientes cifras:

Colesterolemia disminuída entre 1 y 1.35 gr. por 1000.

Colesterolemia normal entre 1.35 y 1.65 gr. por 1000.

Colesterolemia aumentada entre 1.65 y 3 gr. por 1000.

Colesterolemia muy aumentada más de 3 gr. por 1000.

Hay hipocolosterolemia (en hipertiroidismo, intoxicaciones agudas e infecciones. En la insuficiencia suprarrenal, está disminuída y no habrá de sorprender que siendo una de las actividades del Colesterol las de naturaleza antitóxica, el organismo desprovisto de corteza suprarrenal sucumba fácilmente ante las infecciones y ciertas intoxicaciones, como las debidas a venenos de serpientes.

W. Falta (10) hace notar que las variaciones de la proporción en Colesterol de las cápsulas suprarrenales, es paralelo a las de la colesterolemia, salvo en algunos casos como en ictericias, infecciones y en la fatiga, en que se encuentra abundante Colesterol en la sangre, pero escaso en la corteza suprarrenal. Según este autor, tiene papel importante en los estados infecciosos y tóxicos, siendo necesario el normal contenido de Colesterol en la corteza suprarrenal, para la correcta función de la corteza suprarrenal.

S. Sayers (36) y colaboradores han demostrado que en las hemorragias hay disminución del Colesterol de las adrenales; así, una disminución de sangre en 1.4 ml. por 100 produce una fuerte disminución en el Colesterol contenido en las adrenales de una rata, que disminuye en 32%.

Para Libert (19) las hipercolesterolemias patológicas pueden resultar de un ingreso alimenticio excesivo o de un régimen demasiado abundante en grasas, de una sobre-actividad de los órganos colesterolígenos y, en particular, de las cápsulas suprarrenales y de la alteración de los órganos de eliminación, en particular del hígado.

INFLUENCIA DE LOS EXTRACTOS CORTICALES SOBRE LA COLESTEROLEMIA

Gregorio Marañón (28) y colaboradores al estudiar este tema en 1933, afirmaban que los antecedentes que se encuentran en la literatura son muy escasos.

G. Harrop, W. Swingle y J. J. Piffner (14) fueron los primeros que inyectaron de 15 a 20 cc. de extracto cortical a hombres y dosis mayores a perros, concluyendo que no produce variaciones definidas en el nitrógeno, proteínas, azúcar, fosfatos y Colesterol de la sangre.

Un año después, Green, Rowntree, Swingle y Piffner (11) al estudiar el metabolismo en la enfermedad de Addison, inyectando extracto cortical, comprueban que el Colesterol y los lípidos estudiados en algunos casos, no ofrecen grandes variaciones con respecto a las cifras normales.

Frente a estos experimentos que demuestran la inactividad de los corticoesteroides sobre el Colesterol sanguíneo, están los experimentos siguientes, que demuestran la acción hipocolsterolémica de dichas hormonas.

Goldzieher (28) con el preparado "Interrenin" ha observado disminución de los lipoides de la sangre (Colesterol y fosfátidos). Schmitz y Kunau (21) han aislado de la corteza adrenal tres sustancias, una de las cuales disminuye los fosfátidos de la sangre, otra, los aumenta y la tercera hace disminuir el Colesterol sanguíneo; según estos autores el hecho de que en el beri-beri además de existir hipercolesterolemia, esté hipertrofiada la corteza suprarrenal, demuestra la importancia que ésta tiene para el metabolismo del Colesterol. Inyectando extractos corticales a una paloma con beri-beri, se impide el aumento del Colesterol en la sangre; no se produce hipertrofia de la corteza suprarrenal y los síntomas de beri-beri se atenúan considerablemente.

Schmitz y Milbrat (28) han comprobado esta misma acción hipocolesterolémica con el preparado "cortisupren" y finalmente Reiss (33) ha publicado experimentos hechos en conejos y perros que demuestran que disminuye la colesterolemia después de la inyección del extracto cortical, en cantidades que varían de 3 cc. a 10 cc. en el conejo y en el perro. Sin embargo, este autor afirma que no ha encontrado una curva regular de colesterolemia, sino oscilaciones en las primeras determinaciones.

A estos hechos coincidentes en asignar a la hormona cortical efecto hipocolesterolémico, hay en la literatura aportaciones que se refieren al efecto contrario o sea a la acción hipercolesterolémica de dicha hormona.

Berhard y Simpson (28) inyectando de 5 a 15 cc. de "Eucortine" han visto que el Colesterol aumenta de 180 a 200 mg. alcanzando el máximo a los 60 y 120 minutos.

Este resultado hipercolesterolémico coincide con el primer trabajo de G. Marañón y J. Benítez (30). Estos investigadores teniendo en cuenta la probable intervención de la corteza adrenal en el metabolismo del Colesterol y no habiendo en la literatura de entonces (1933) datos sobre este punto, salvo algunas indicaciones de Harrop, Swingle y Pfiffner (14) acerca de la acción de la hormona cortical sobre la colesterolemia, comprobaron que su intervención era particularmente interesante, más aún si se tiene en cuenta las alteraciones de la colesterolemia en la enfermedad de Addison y como contraste confirmatorio se encuentra en las hiperfunciones corticales, colesterolemia anormalmente aumentada. Estos datos demuestran la indudable intervención, ya afirmada por Chauffard y su escuela, de las suprarrenales en el metabolismo del Colesterol. Los investigadores madrileños realizaron el primer trabajo en 15 pacientes; primero investigaron Colesterol en ayunas; segundo inyectaron 2 cc. de hormona cortical por vía endovenosa; tercero determinaron nuevamente Colesterol a la hora y a las dos horas, y como conclusión afirman que la hormona cortical provoca constantemente hipercolesterolemia con respecto a la cifra inicial



o en ayunas; que no hay diferencias claras en las curvas coles-terolémicas, según cual sea la enfermedad del paciente, y que el aumento del Colesterol persiste a las dos horas de la inyec-ción. Finalmente, dada la constancia de este resultado, propo-nen que podría aprovecharse como control para probar la efi-cacia de los extractos corticales.

Después de este trabajo, Guinea (30), de Barcelona, afirma que "la hipocolesterolemia que presentan los tuberculosos, in-duce a proponer el uso de esta hormona en el tratamiento de los mismos".

El segundo trabajo lo realizan Marañón, Collazo, Roda, e Isabel Torres (28) con 37 pacientes y de ellos 11 addisonianos; usan la misma dosis, 2 cc. del preparado "Corthormona" que someten a control, para comprobar constantemente su eficacia, ya que permitió la supervivencia del gato adrenalectomizado.

La determinación del Colesterol se hizo con la técnica de Bloor. Los resultados se caracterizaron por hipercolesterolemia casi constante, obteniéndose aumento máximo a las dos horas de la inyección. En algunos casos estos investigadores encuen-tran depresión de la cifra en la primera hora, apareciendo des-pués hipercolesterolemia. En otros 7 pacientes aumentan las dosis a 15 cc. y usando la misma técnica de determinación, ad-miten que la hipercolesterolemia no es superior a la lograda con solo 2 cc. Para completar su trabajo, usan otros preparados distintos de la Corthormona". En 5 casos emplearon "Cortigen" (Richter) y comprueban que los resultados coinciden con los de Reiss, es decir, hipocolesterolemia. Usando la "Eucortina" obtienen resultados inciertos: disminución discreta en la prime-ra hora, con aumento en la segunda. Finalmente hicieron experi-mentos con "Cortical Baldacci" y solo notaron ligeros aumentos.

Al final de todos estos experimentos, surge la pregunta ine-vitable ¿Cómo explicar la disparidad de resultados?. Según el mismo Marañón (29) estas causas de variación provienen de la composición del preparado cortical, de la antigüedad del mismo y del estado del organismo. Pequeñas variaciones en la prepara-ción de los extractos, pueden influir en los efectos, pues, con distintos lotes igualmente recientes de la hormona, ha visto efec-tos distintos sobre la coles-terolemia, sin que las propiedades curativas difiriesen en unos o en otros.

En este punto, Marañón hace notar que los resultados hi-percolesterolémicos obtenidos por él con la "Corthormona" po-dría hacer pensar que contiene como impureza Adrenalina, toda vez que ésta aumenta el Colesterol, pero él tuvo cuidado de com-probar por reacciones químicas y biológicas que éste preparado estuviera exento de Adrenalina. Es evidente que la antigüedad de los extractos influye, pues, con los mismos extractos recién obtenidos ha visto producirse hipercolesterolemias considera-bles, mientras que la inyección 4 meses después y en el mismo

enfermo ya no daba los mismos resultados, sino que se producían ligeras variaciones. Finalmente el estado patológico del enfermo influye también en el modo de acción de la hormona cortical.

Refiere que en los tuberculosos ha encontrado fuertes aumentos de la colesterolemia; que los addisonianos presentan aumentos más discretos y en los enfermos hepáticos la hipercolesterolemia no existe después de la inyección o bien se produce fuerte hipocolesterolemia. Como conclusión a la acción hipercolesterolemica de la hormona cortical, Marañón opina que esta hormona moviliza el Colesterol de las suprarrenales, haciendo que afluya a la sangre. La rapidez del aumento de la colesterolemia, permite atribuirle solo a movilización y no a aumento de la síntesis, aunque ésta sea también posible.

La acción de la hormona cortical sobre la eliminación del Colesterol, la estudiaron Marañón, Collazo, Gaetán y Roda (7); estos investigadores, al comprobar que el Colesterol se elimina principalmente por la bilis, encontraron interesante estudiar la influencia que la "Corthormona" ejerce sobre esta eliminación.

Según Thanhausser (39) la cifra de Colesterol eliminada por la bilis en los casos de fístula es de 0.003 a 0.097 por 100 y el Colesterol en la bilis obtenida por sondaje duodenal alcanza la cifra de 0.2 a 0.6. Esta acción la estudiaron en enfermos adultos, extrayendo la bilis por sondaje duodenal y en perros con fístula biliar, previa inyección de "Corthormona" por vía endovenosa, encontrando que no hay variaciones de la cantidad total de bilis eliminada por las fístulas en los perros inyectados, lo que indica que la "Corthormona" no tiene acción colagoga; que no hay paralelismo entre la cifra de colesterolemia y la intensidad de eliminación del Colesterol por la bilis y que el máximo de hipercolesterolemia se presenta antes que el máximo de Colesterol en la bilis.

Para completar sus investigaciones Marañón, Collazo e Isabel Torres (40) han estudiado las variaciones del Colesterol en los tejidos por acción de la hormona cortical. Una vez verificado el aumento del Colesterol en la sangre y en la bilis, vieron que era necesario investigar a costa de que depósitos de esta sustancia se verifica esta movilización.

Fué Morros Sardá el que comenzó este trabajo en 1932, siguiendo las indicaciones de los autores mencionados; empleó conejos como animales de experimentos, a los que les inyectó 5 cc. de "Corthormona", sacrificándolos después a los 30, 60 y 90 minutos de la inyección; el Colesterol lo determinó con el método de Grigaut, en la sangre, suprarrenales, cerebro, hígado, bazo y ovario. Otro conejo no inyectado sirvió de prueba de control. En estos experimentos encontraron aumento de Colesterol hemático, disminución de Colesterol en el hígado,

bazo y ovario y aumento en las suprarrenales y cerebro. Repitieron el experimento en ratas y obtuvieron el mismo resultado, con excepción que en el ovario hay aumento y no disminución de Colesterol, diferencia que ellos explican por el método, animal empleado, etc.

La hormona cortical moviliza el Colesterol de ciertos órganos, principalmente hígado y bazo, abundantes en tejido retículo-endotelial y lo trasporta a otros, principalmente a las suprarrenales y el cerebro. Esta movilización y transporte se acusa por una fase de hipercolesterolemia.

La intervención del sistema retículo-endotelial en el metabolismo del Colesterol y la regulación de dicha intervención por la hormona cortical, fluye de estos trabajos.

ACCION DE LA DESOXCORTICOESTERONA Y LA CORTICOESTERONA SOBRE LA COLESTEROLEMIA

La Corticoesterona y la Desoxicorticoesterona son hormonas, natural y sintética de la corteza suprarrenal, con las que se trabaja en la actualidad, clínica y experimental, porque W. Wolf (14) afirma que tienen actividad farmacológica idéntica. La experiencia clínica demuestra que esta afirmación no es tan cierta, porque se ha comprobado que la Desoxicorticoesterona corrige todas las anomalías producidas en los electrolitos plasmáticos, mientras que la Corticoesterona, entre otras propiedades, regula el metabolismo de los hidratos de carbono; parece, pues, que la pérdida del grupo OH aumenta en la D.O. C.A. la acción sobre los electrolitos, pero anula su propiedad sobre los hidratos de carbono.

Edgard S. Gordon (12) afirma que de todos los compuestos que se han aislado de la corteza adrenal, la Desoxicorticoesterona tiene la propiedad de mantener el equilibrio electrolítico de la sangre; que no representa a la verdadera hormona de la corteza adrenal, sino que es uno de los esteroides fisiológicamente activos producidos por esta glándula y que no tiene efectos clínicos en las perturbaciones del metabolismo de los carbohidratos, que ofrecen los pacientes con enfermedad de Addison.

E. C. Kendall (16) al estudiar comparativamente la potencia de las hormonas ha llegado a la conclusión de que solamente las hormonas que tienen un OH en el carbono 11 tienen efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Long (17) y sus colaboradores han demostrado que la inyección de Corticoesterona y la 11-d-hidrocorticoesterona en ratas parcialmente despancreatizadas causa aumento en la glucosuria, mientras que la administración de la Desoxicorticoesterona tiene pequeña o casi ningún efecto.

Levy Sympson (20) es sin duda uno de los primeros en estudiar la acción de esta hormona sintética en el tratamiento de la enfermedad de Addison, ya que su trabajo data de 1938 y la hormona se sintetizó en 1935 y llega a la conclusión de que este producto sintético, el acetato de Desoxicorticoesterona, tiene la fórmula aproximadamente de la Corticosterona y se mostró efectiva en dos pacientes con enfermedad de Addison.

Haciendo la comparación de su acción con el extracto de suprarrenal (Cortin) manifiesta que 6 mg. de Desoxicorticoesterona (1 cc. de solución aceitosa) es equivalente a más de 5 cc. pero menos de 20 cc. de cortin.

George Thorn y W. M. Firor (41) han estudiado el tiempo que demora la solución oleosa en producir su efecto, comprobando que el máximo efecto de una inyección intramuscular de acetato de Desoxicorticoesterona se comprueba de 6 a 12 horas después, y que es de desear por ello que en la crisis adrenal para suplementar la inyección intramuscular del compuesto sintético, se administre intravenosa o subcutáneamente extracto acuoso cortical.

La mayor parte de los trabajos, sobre Desoxicorticoesterona se refieren a su acción sobre los electrolitos de la sangre, ya que parece que ésta acción es mayor que la de la hormona natural.

Solo Atchley, Ferrebes, Ragan y Loeb (1) hacen mención de su efecto sobre la colesterolemia. Estudian las variaciones que producen los ésteres de la Desoxicorticoesterona, principalmente el acetato, sobre los elementos de la sangre, determinando sodio, potasio, calcio, proteínas del suero, glucosa y Colesterol.

Las observaciones se hicieron en 6 pacientes que recibieron 25 miligramos de acetato de Desoxicorticoesterona. Investigaron retención de agua y sodio, excreción de potasio y disminución de calcio, observando también que el contenido de Colesterol en la sangre disminuye, después de la administración de acetato de Desoxicorticoesterona, por probable hemodilución. La disminución fué de 112 mg. a 102 mg. por 100 cc.

Reduciendo la dosis a 10 mg. diarios por 7 días, el Colesterol disminuye más, llegando a 86 mg. por 100 cc. y al reducir la dosis de D.O.C.A. a 5 mg. diarios cada dos o tres días, por espacio de 6 semanas, el Colesterol comenzó a aumentar. Lo que llamó poderosamente la atención de los investigadores fué que al final los pacientes habían aumentado considerablemente de peso; por ejemplo, uno de los pacientes desde el principio del tratamiento aumentó 14 kilos de peso; para ellos este aumento de peso se debería a la retención de agua y sodio.

En cuanto a trabajos experimentales sobre acción de la Desoxicorticoesterona sobre la colesterolemia, he encontrado solo dos trabajos, uno brasileño y otro norteamericano.

El primer trabajo es el realizado por Gilberto Villela (43) pues hasta 1941 no había ningún trabajo que estudiase la in-

fluencia de esta hormona sobre la colesterolemia, ya que solo en 1937 la sintetizan Reichstein y Steiger.

Villela emplea como animales de experimentación ratas y cobayos. En las ratas estudia el efecto de la Desoxicorticoesterona, extirpando una suprarrenal, luego inyecta 0.5 mg. de hormona sintética (0.1 cc.) de "Percorten" por 6 días; después de este plazo extirpa la glándula restante. El autor después de este primer experimento afirma que el acetato de Desoxicorticoesterona a dosis de 0.5 mg. a 1 mg. mantiene la vida de la rata adrenalectomizada, sin producción de fenómenos tóxicos, y que la glándula de los animales operados unilateralmente e inyectados con Desoxicorticoesterona no se hipertrofia, como acontece con los animales normales. En la segunda serie emplea seis cobayos, les inyecta 1 miligramo de hormona diariamente por 7 días, al final de los cual los sacrifica; un número idéntico de animales sin inyectar sirvieron de control.

El Colesterol fué determinado con la técnica de Bloor. El Colesterol de las glándulas suprarrenales calculado para 100 de tejido se mantiene prácticamente invariable en los cobayos inyectados con hormona; pero cuando se calcula por el peso de la glándula en dichos animales inyectados, las cifras son mayores dada la disminución del peso de las glándulas en los animales inyectados, como se ha comprobado.

El Colesterol del plasma, afirma Villela, disminuye sensiblemente en los cobayos inyectados, durante seis días seguidos con un miligramo de acetato de Desoxicorticoesterona y el peso del cuerpo disminuye de 60 a 80 gramos como promedio.

Como se vé esta última afirmación es contraria a la de Atchley (1) y colaboradores que han observado aumento de peso en los pacientes. Bruger y E. Lowenstein (4) han hecho el estudio de la arterioesclerosis experimental en 1948 y a la vez el efecto de la Desoxicorticoesterona sobre el Colesterol de la sangre de la aorta. Se ha comprobado que en conejos alimentados con Colesterol, se desarrolla rápidamente hipercolesterolemia y arterioesclerosis, pero como ambos representan anomalías del metabolismo, es lógico suponer que el sistema endocrino que es uno de los principales que gobiernan el metabolismo, puede poner en acción una considerable influencia sobre éstos efectos, y esta observación en realidad ha nacido experimentalmente; así, la administración de la sustancia inorgánica de la glándula tiroidea, el iodo, inhibe la acumulación del Colesterol en la arteria. Las hormonas esteroideas, también, son efectivas en éste sentido.

Los experimentos de los norteamericanos consisten en alimentar a los conejos con 1 gramo de Colesterol 3 veces por semana, durante 12 semanas y hacer la determinación de la colesterolemia cada dos semanas, empleando, el método de Bloor modificado por Sacket.

Se comprueba enseguida el efecto de 1.5 a 2.5 mg. de acetato de D.O.C.A. inyectando 3 veces por semanas a otro lote de conejos alimentados también con 1 gramo de Colesterol 3 veces por semana durante 12 semanas, determinado el Colesterol, igualmente, cada dos semanas.

Los investigadores afirman que la administración de sólo acetato de Desoxicorticoesterona tiene poco o quizás ninguna influencia inhibitoria en el desarrollo de hipercolesterolemia en conejos alimentados con Colesterol, ya que la Desoxicorticoesterona es solo uno de los 28 compuestos aislados de la corteza adrenal y ésto no quiere decir que dicha corteza no juegue papel importante en el metabolismo del Colesterol.

El acetato de Desoxicorticoesterona no previene el desarrollo de arterioesclerosis de la aorta, ni la acumulación de Colesterol en el hígado del conejo, en condiciones experimentales.

Fiandacca y Cappizi (9) usando 3 fracciones de corteza adrenal, encuentran que una fracción corrige la hipercolesterolemia, otra reduce el Colesterol de la sangre, mientras que la tercera fracción no tuvo influencia sobre la concentración de este lípido en la sangre.

Para Selye (25) (1947), la administración crónica y en exceso de Desoxicorticoesterona llevaría a aumento de colesterolemia, sobre todo en presencia de insuficiencia renal.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTEPPRETACION DE LOS RESULTADOS

He trabajado en dos grupos de conejos, de seis cada uno.

Los animales del primer grupo fueron empleados para experimentar la acción de la Desoxicorticoesterona, que se encuentra en forma de acetato, en solución oleosa (aceite de sésamo) y cuyo nombre comercial es "Percorten", de los Laboratorios "Ciba" de Basilea, que bondadosamente me proporciónaron sus representantes en Lima.

La dosis mínima inyectada fué de 0.41 mg. por kilo de animal y la máxima que se empleó fué de 5 miligramos por kilo.

La colesterolemia se determinó en ayunas y las determinaciones posteriores a la administración de la droga se hicieron a la hora, 3, 7, 9, 24, 48, 72 y 96 horas, tiempo en que comienza a recuperarse la concentración normal de Colesterol y en algunos de los animales antes de este tiempo.

El peso de los animales se tomó antes de los experimentos y 3 o 4 semanas después se controló nuevamente. Personalmente no he observado cambios de peso, salvo en el conejo N° 2 y en el N° 6 que hubo ligero aumento.

La dosis de 5 miligramos por kilo de peso en los conejos no es tóxica, ya que no se observó ninguna manifestación en este sentido.

La colesterolemia se determinó utilizando la técnica de Shefftel.

Los resultados fueron: oscilaciones de la cifra de colesterolemia en la primera, tercera y a veces hasta en la séptima hora. Así, en los conejos N° 2 y N° 5 solo hubo ligera disminución en la primera hora que siguió a la inyección. En el conejo N° 6 no hubo cambio alguno en la primera hora, pero a las 3 horas aumentó el Colesterol, para luego disminuir. En el conejo N° 4 se observó hipercolesterolemia a la hora que siguió a la administración de la droga.

Estas oscilaciones desaparecieron a partir de las 7 horas y el Colesterol comenzó a disminuir y se mantuvo en casi todos los animales hasta 72 y 96 hora, en que comienza a recuperarse la concentración normal. En el segundo grupo de animales se empleó, el extracto de las glándulas suprarrenales o sea la hormona natural, usando para el efecto el "Cortirrenal Fuerte" de los Laboratorios "Hormona"; 1 cc. de solución acuosa equivale a 15 gramos de la glándula fresca.

La vía de administración fué en el primer grupo la parenteral y en el segundo grupo la endovenosa, utilizando la vena marginal de la oreja del animal.

El extracto se usó en dosis de 0.25 cc. a 2 cc. por kilo de peso.

El peso de los animales estuvo comprendido entre 1,200 y 2,000 gramos. Se utilizaron animales de los dos sexos.

Se comprobó hipercolesterolemia nítida a los 30 minutos de la administración de la sustancia farmacológica por vía endovenosa; este aumento fué creciendo hasta los 120 minutos, en forma casi regular, solamente en el conejo N° 4 se produjo disminución a los 120 minutos de la administración. La concentración de Colesterol se normalizó en algunos de los animales a las 24 horas y en otros a las 48 horas, siendo este tiempo de recuperación independiente de la cantidad de hormona inyectada.

A continuación van los resultados obtenidos:

Primer grupo de experimentos.

	Dosis mg.	Colesterol mg. %								Variación sobre la cifra inicial.	
		Inic.	1h.	3h.	7h.	9h.	24h.	48h.	72h.		96h.
1	0.41	40.42	35.90	52.22	37.41	23.10	34.40	38.92	—	—	17.32
2	0.50	55.74	53.98	45.44	45.44	21.59	50.47	48.71	—	—	34.15
3	1	71.31	61.26	55.74	38.92	35.90	38.92	50.47	63.27	—	32.29
4	2	46.95	50.47	40.42	50.47	43.69	38.92	38.92	29.88	43.	3.26
5	3	57.50	55.74	45.19	61.26	50.47	59.51	53.99	—	15.74	3.03
6	5	55.74	55.74	61.26	37.41	43.69	31.20	38.92	38.92	56.	12.05
Cifras											
	medias	54.61	52.18	50.04	45.15	39.91	42.26	46.20	42.02	48.	17.35

Segundo grupo de experimentos.

Conejo	Dosis		Colesterol mg. %					Variación sobre la cifra inicial.
	cc.	Inicial	30'	60'	120'	24hs.	48hs.	
1	0.25	65.28	71.31	75.58	69.30	69.30	67.29	+ 6.03
2	0.50	40.42	43.69	45.44	48.61	43.69	—	+ 3.17
3	0.75	55.74	59.51	69.30	63.27	55.74	—	+ 3.77
4	1	75.58	86.95	97.17	84.62	87.13	77.84	+11.37
5	1.50	63.27	73.22	75.58	80.10	71.31	67.29	+ 9.95
6	2	47.19	55.74	48.71	48.71	61.26	46.95	+ 8.55
Cifras medias:		57.91	65.07	68.63	65.76	64.73	64.02	+ 7.14

Nota.— Las cifras de variación se obtuvieron en el primer grupo tomando los resultados de la novena hora, posterior a la inyección y restando de la cifra inicial o sea antes de la administración de la droga. En el segundo grupo se tomó los resultados de los 30 minutos.

Los resultados obtenidos con "Cortirrenal Fuerte" de los Laboratorios Hormona de México, fueron hipercolesterolemia; según Marañón, que ha hecho experimentos con distintos preparados, no todos dan hipercolesterolemia y algunos solo producen oscilaciones indiferentes. Al hacer el experimento en el primer grupo de animales con Desoxicorticoesterona sintética (Percorten "Ciba") he comprobado que produce hipocolesterolemia, y como en la corteza adrenal existe dos grupos de hormonas, según clasificación que se ha hecho de acuerdo con su estructura química y que tienen distinta actividad fisiológica, relacionada con dicha estructura, hay que pensar que el grupo que produce hipocolesterolemia está representado por la Desoxicorticoesterona y que, al contrario, el grupo de la Corticoesterona (Cortirrenal Fuerte "Hormona") tiene acción hipercolesterolémica. Se confirma lo que Marañón afirmó hace tiempo, que la acción de los extractos de la corteza suprarrenal depende, entre otros factores, de la forma de preparación.

La técnica de Shefftel (38) que es la que se ha seguido en este trabajo, es recomendada como exacta; la extracción del Colesterol se hace por medio de la mezcla alcohol-acetona, que según Braier presenta entre otras ventajas el de extarar completamente el Colesterol y no los fosfolípidos.

Solución stock de colesterol.— Se preparó disolviendo 40 miligramos de Colesterol "Merck" en 250 cc. de cloroformo anhidro, por lo que 1 cc. = 0.16 miligramos de Colesterol.

Preparación del standard.— Se toma 1, 2, 3, 4, 5, cc. de la solución preparada anteriormente en 5 tubos de centrífuga, graduados, todos se completan hasta 5 cc. con cloroformo, y después de añadir los reactivos indicados por la técnica, se dejan en reposo por 27 minutos en la obscuridad y en agua fría.



Trascurrido este tiempo se hace la apreciación del color en el Fotocolorímetro "Lumetron", filtro 650 mu. El factor de calibración se halla dividiendo la concentración del standard entre la densidad (las tablas dan las densidades correspondientes a las trasmisiones leídas en el Fotocolorímetro)

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

Sumando los resultados y dividiendo entre 5 se obtuvo dicho factor de calibración que en este caso fué de 0.7534. Este factor corresponde a 0.3 de sangre, luego para 100 cc. se aplica la fórmula:

$$\text{Concentración} \times 7 \text{ Factor (0.7534)} \times \text{Densidad} \times 0.3 = \frac{100}{\text{Factor}}$$

CONCLUSIONES

1.— Las hormonas de la corteza suprarrenal, naturales y sintéticas, tienen acción sobre el Colesterol sanguíneo.

2.— La acción de los extractos totales de la corteza suprarrenal sobre la colesterolemia, no es uniforme para todos los preparados.

3.— Esta diferente acción depende de la forma de preparación de dichos extractos, del estado del organismo y finalmente del tiempo transcurrido entre la preparación del producto y su uso.

4.— Hay preparados que aumentan el Colesterol, otros disminuyen la cifra de colesterolemia y finalmente algunos solo producen oscilaciones.

5.— El extracto total "Cortirrenal Fuerte" Hormona produce hipercolesterolemia marcada, que se manifiesta en forma nítida a los 30 minutos de la administración endovenosa.

6.— La administración de la hormona sintética, Desoxicorticoesterona "Percorten Ciba" tiene acción hipocolesterolemica prolongada.

7.— El acetato de D.O.C.A. produce primero oscilaciones sobre la cifra de colesterolemia y después hipocolesterolemia.

8.— No hubo cambios notables en el peso de los animales.

BIBLIOGRAFIA

1.— Achley D., Ferrebee J., Ragan Ch. and Loeb J.— Desoxicorticoesterone esteres. Certain effects in the treatment of Addison's disease.— "Journal American Medical Association".— Vol. 113.— Pág. 1725.— Chicago 1939.

2.— Aschoff L.— Lectures of Pathology.— New York 1924.

- 3.— Braier B.— Contribución al estudio del Metabolismo del Colesterol.— Tesis.— Buenos Aires 1944.
- 4.— Gruger M. and Lowenstein E.— Experimental atherosclerosis: The effect of Desoxicorticoesterone acetate in the Cholesterol content of the blood, the aorta and the liver of rabbit.— "Archives of Pathology".— Vol. 46.— Pág. 536.— Chicago 1948.
- 5.— Cruz Coke E.— La Corteza Suprarrenal.— Pág. 59.— Santiago de Chile 1942.
- 6.— Conn J., Vogel W., Louis Land Fajans S.— Serum Cholesterol: A probable precursor of Adrenal Cortical Hormones.— "Journal of Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 35.— Pág. 504.— St. Louis 1950.
- 7.— Collazo J., Maraón G., Gaetán S., Roda E.— Acción de la Hormona Cortical sobre la eliminación de la Colesterina por la Bilis.— "Anales de Medicina Interna".— Vol. 3.— Pág. 517.— Madrid 1934.
- 8.— Chauffard A., Laroche G., Grigaut A.— Le cycle de la Cholesterinémie.— París 1913.
- 9.— Flandacca S. e Cappizi I.— "Endocrinologie".— Vol. 2.— Pág. 316.— París 1934.
- 10.— Falta W.— Tratado de las Enfermedades de las Glándulas de Secreción Interna.— Pág. 390.— Barcelona 1936.
- 11.— Greene C. H., Rowntree L. G., Swingle S. and Piffner J.— Metabolic studies in Addison's disease. The effect of treatment with the Cortical Hormone of the Suprarrenal Gland.— "The American Journal of the Medical Sciences".— Vol. 183.— Pág. 1.— Philadelphia 1932.
- 12.— Gordon Edgard.— The use of Desoxicorticoesterone and its esteres in the treatment of Addison's disease.— "The Journal American Medical Association".— Vol. 114.— Pág. 2549.— Chicago 1940.
- 13.— Houssay Bernardo.— Fisiología Humana.— Pág. 554.— Buenos Aires 1944.
- 14.— Harrop G., Swingle W., Piffner J.— Metabolic studies on the adrenal cortical hormone.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 92.— Pág. 56.— Baltimore 1931.
- 15.— Jáuregui M. A., Castelú F., Bacigalupo Blanca.— Importancia clínica y diagnóstica de la disociación metabolismo basal-colesterol sanguíneo.— "Archivos de Pediatría del Uruguay".— Vol. 22.— Pág. 127.— Montevideo. 1951.
- 16.— Kendall Eduard C.— Hormones of the Adrenal Cortex.— "Endocrinology".— Vol. 30.— Pág. 853.— Philadelphia 1942.
- 17.— Long C. N. H., Katzin B., Fry Edith.— The Adrenal Cortex and Carbohydrate metabolism.— "Endocrinology".— Vol. 26.— Pág. 309.— Philadelphia 1940.
- 18.— Long C. N. H.— Recent studies on the function of Adrenal Cortex.— "Bulletin of the New York Academy of Medicine".— Vol. 23.— Pág. 260.— New York 1947.
- 19.— Libert J.— Manual de Patología General.— Pág. 371.— Barcelona 1926.
- 20.— Levy Simpson.— The use of Desoxicorticoesterone acetate in Addison's disease.— "The Lancet".— Vol. 235.— Pág. 557.— London 1938.

- 21.— Lehnartz E.— Fisiología Química.— Pág. 213.— Barcelona 1942.
- 22.— Landau J.— Die Nebennieren.— Jena 1915.
- 23.— Marañón Gregorio.— La Colesterolemia en los estados patológicos de las Glándulas Suprarrenales.— “Anales de Medicina Interna”.— Vol. 1.— Pág. 305.— Madrid 1932.
- 24.— Mibel S. y Mibel G.— Fisiología Humana.— Vol. 2.— Pág. 497.— Buenos Aires 1938.
- 25.— Mussio Fournier J.— Tratado de Endocrinología Clínica.— Vol. 2.— Págs. 84 y 207.— Buenos Aires 1950.
- 26.— Marañón G., Calvo Peña, Florit Osorio.— El metabolismo basal en la insuficiencia suprarrenal.— “Anales de Medicina Interna”.— Vol. 1.— Pág. 1075.— Madrid 1932.
- 27.— Marañón G. y Fernández J.— La Enfermedad de Addison.— Pág. 31.— Madrid 1949.
- 28.— Marañón G., Collazo J., Roda E., Torres Isabel.— Estudio Fisiopatológico Suprarrenal.— “Anales de Medicina Interna”.— Vol. 2.— Pág. 963.— Madrid 1933.
- 29.— Marañón Gregorio.— La Hormona Cortical. Su significación biológica. Su aplicación terapéutica. Metabolismo de la Colestereina en la Enfermedad de Addison.— “Gaceta Médica Española”.— Vol. 1.— Pág. 637.— Madrid 1932.
- 30.— Marañón G. y Benitez de Huelva.— Acción de la Hormona Cortical sobre la colesterolemia.— “La Medicina Ibera”.— Tomo 26.— Pág. 1080.— Madrid 1932.
- 31.— Marañón Gregorio.— Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo.— Pág. 219.— Buenos Aires 1939.
- 32.— Reichstein T.— Die Hormone der Nebennierenrinde.— “Handbuch biologische Arbeitsmethoden”.— Berlín 1938.
- 33.— Reiss M.— Endocrinologie.— Vol. 7.— Pág. 1.— París 1930.
- 34.— Randles F. S. and Knudson Arthur.— Studies on Cholesterol. The relation of Suprarrenal and Spleen to Cholesterol metabolism.— “The Journal of Biological Chemistry”.— Vol. 76.— Pág. 89.— Baltimore 1928.
- 35.— Santos Ruiz A.— Bioquímica de los Lípidos.— Pág. 231.— Madrid 1950.
- 36.— Sayers S. Sayers M., Tsan-King Liang and Long C. N. H.— The Cholesterol and Ascorbic Acid contents of the Adrenal, Liver and Plasma following Hemorrhage.— “Endocrinology”.— Vol. 37.— Pág. 96.— Philadelphia 1945.
- 37.— Schoenheimer Rudolf and Rittenberg D.— Deuterium as an Indicator in the study of Intermediary Metabolism.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 121.— Pág. 235.— Baltimore 1937.
- 38.— Shefftel A. G.— Determination of total and free Cholesterol.— “Journal of Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 29.— Pág. 375.— St. Louis 1944.
- 39.— Thanhausser J.— Tratado del Metabolismo y Enfermedades de Nutrición.— Pág. 541.— Madrid 1932.
- 40.— Torres Isabel, Marañón G. y Collazo J.— Variaciones de la Coles-

terina en los Tejidos por la acción de la Hormona Cortical. — "Anales de Medicina Interna".— Vol. 3.— Pág. 562.— Madrid 1934.

41.— Thorn George and Firor W. M.— Desoxicorticoesterone acetate. Therapy in Addison's disease. Clinical considerations.— "Journal American Medical Association".— Vol. 114.— Pág. 2517.— Chicago 1940.

42.— Villela Gilberto.— Bioquímica do Sangue.— Pág. 410.— Río de Janeiro 1941.

43.— Villela Gilberto.— Hormonio Cortical (Desoxicorticoesterone) e Colesterol.— "O Hospital".— Vol. 19.— Pág. 41.— Río de Janeiro 1941.

44.— Wolf W.— Endocrinología en la práctica moderna.— Pág. 380.— Buenos Aires 1945.

Prensa Médica

Hemoglobina C Homocigótica. Una nueva enfermedad hemolítica hereditaria, por J. Terry y colaboradores.— "New England Journal of Medicine".— Vol. 251.— Pág. 365.— New York 1954.

Hasta ahora se han descrito cinco tipos de hemoglobina humana, diferenciados entre sí por ciertas propiedades fisicoquímicas. Hay, así, el tipo A (normal del adulto); tipo S (célula falciforme); tipo F (fetal); y dos más recientes variedades anormales: tipo C y D.

La producción de por lo menos los tipos A, S, C y D, parece estar bajo regulación genética. Los cuatro han sido descritos en varias combinaciones heterocigotas, con la excepción de los C y D. Todas las formas de hemoglobina han sido descritas en el estado homocigótico, con la excepción de la DD.

Se han descrito tres casos de enfermedad hemoglobina C homocigótica. Ahora, los autores, estudian detalladamente un enfermo con hemoglobina C homocigota, y lo correlacionan con aquellos tres previos de Spaet y col. y de Levin y col., con lo que se configura así nueva entidad clínica. Sus características son, en síntesis:

La hemoglobina C, es hemoglobina anormal electroforéticamente diferente de las A, F, S y D. La enfermedad, de la cual sólo hay registrados cuatro casos, acaece en negros de los dos sexos. Ordinariamente hay esplenomegalia. La artralgia y la colicitiasis son hallazgos variables. Las características hematológicas son las siguientes: mediana anemia normocromica, normocítica y microcítica; muchas células en escudo o rodela y hematíes ocasionales nucleados en la sangre periférica; aumento de la resistencia osmótica de los hematíes a las soluciones sali-

nas hipotónicas; normal o mediano aumento del número de reticulocitos; bilirrubinemia normal o ligeramente aumentada; hiperplasia normoblástica de la médula ósea; defecto hemolítico intracorpúscular, con vida del eritrocito de 40 a 50 días y una "imagen" de hemoglobina electroforéticamente característica.

Los estudios genéticos muestran herencia de la hemoglobina C similar a la de la S, determinada por una "gena", cuyo efecto puede ser demostrado por electroforesis de la hemoglobina, tanto en el estado homo como heterocigótico. Todos los datos apoyan la hipótesis de que la "gena" que controla la síntesis de la hemoglobina C ocupa el mismo sitio cromosómico que las genes de las hemoglobinas A y S.

Los cálculos hechos para estudiar la frecuencia de este rasgo C en la población negra (2,5%) sugiere la presencia de esta enfermedad en 0,0172% o 1:1600 negros.

La enfermedad "hemoglobina C homocigética" debe ser considerada en todos los casos de anemia inexplicable, artralgia y esplenomegalia idiopática en un negro.

Bibliografía Médica Internacional

EXTRACTOS SELECCIONADOS DE LA LITERATURA MEDICA MUNDIAL

Directora: **Ma. Luisa Fraile Amelivia.**

REFERATAS DE LAS REVISTAS SIGUIENTES:

Alemanas: Klinische Wochenschrift — Medizinische Klinik.—Münchener Medizinische Wochenschrift.— Therapie der Gegenwart.— Wiener Klinische Wochenschrift y otras.

Suizas: Schweizerische Medizinische Wochenschrift y otras.

Norteamericanas: The Journal of the American Medical Association.— The American Journal of the Medical Sciences.— The Journal of Clinical Investigation.— Journal of Biological Chemistry y otras.

Inglésas: The Lancet.— The British Medical Journal y otras.

Francesas: La Presse Médicale y otras.

Italianas: Policlínico y otras.

Portuguesas: Lisboa Médica y otras.

PRECIO DE SUBSCRIPCION

50.00 pesos mexicanos al año.

5.00 pesos mexicanos, número suelto.

Correspondencia y giros:

APARTADO POSTAL 20698.— MEXICO, D. F.