

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 73.- Núm. 1113

Marzo 1956

SUMARIO

Influencia de la desoxicorticosterona sobre la lipide-
mia del conejo por la Srta. Carmen E. Torres Ron-
ceros.

Introducción, pág.	41
Lipidemia en estados normal y patológico, pág.	42
Influencia de las hormonas córticosuprarrenales sobre la lipidemia, pág.	46
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág.	51
Conclusiones, pág.	54

Investigación de pigmentos biliares en la orina por el Sr. Manuel Mata, pág.	57
---	----

Universidad Nac. May. de San M
 INGRESADO EN
 - 1 SET 1960
 BIBLIOTECA CENTRA
 LIMA - PERU

*para que los
años sean leves...*



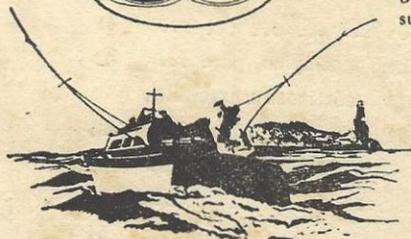
No hay duda de que las personas de edad avanzada necesitan refuerzos nutricios para aliviar las inevitables manifestaciones patológicas que trae consigo el correr del tiempo.

En tal caso, al médico le conviene suplementar la dieta del paciente con cápsulas de *GEVRAL Lederle*, una fórmula geriátrica muy potente y gracias a la cual hay la seguridad de que no surjan deficiencias primarias de las vitaminas y los minerales que contiene, facilitando así el régimen geriátrico y la terapia de la convalecencia.

Cápsulas de

GEVRAL*

Suplemento geriátrico de vitaminas y minerales



*Otras fórmulas geriátricas Lederle: GEVRABON**, suplemento geriátrico de vitaminas y minerales en líquido; *GEVRAL* PROTEINA*, suplemento geriátrico de vitaminas, minerales y proteína, en polvo; *GEVRIN***, suplemento geriátrico de vitaminas, minerales y hormonas en cápsulas.

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

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

*Marca registrada **Marca de fábrica

DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay 172
G. BERCKEMEYER y Cía. — Avda. Argentina 232

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

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

Influencia de la desoxicorticosterona sobre la lipidemia del conejo

Por la Srta. **CARMEN E. TORRES RONCEROS**

El estudio e importancia de los lípidos en el organismo animal, demostró que las grasas de la sangre en estados normal y patológico, tienen participación en variadas actividades funcionales, de modo que forman parte del cuadro químico-patológico, que cambia por la enfermedad y por acción de sustancias farmacológicas cuando el individuo vuelve al estado de hígidez.

En los últimos años se han realizado numerosos e importantes progresos en el estudio de los lípidos, que poseen múltiples acciones biológicas. El mantenimiento de las constantes químicas del medio interior, requiere la intervención ineludible de las grasas; los elementos celulares de la sangre necesitan su concurso para conservar sus caracteres morfo-funcionales; los anticuerpos que determinan la inmunidad, tienen como soporte a sustancias lipídicas; muchas enzimas poseen entre los elementos químicos que las integran cierta variedad de grasas bastante estudiadas en la actualidad; algunos tóxicos y venenos se neutralizan por las grasas y muchos mecanismos farmacodinámicos se han elaborado haciendo participar a lípidos de la sangre o de las células, en el proceso íntimo de la acción farmacológica.

Lo enunciado pone de manifiesto la importancia del estudio de la lipidemia, que puede experimentar variaciones cuantitativas importantes por acción de sustancias farmacológicas, como las hormonas de la Corteza Suprarrenal, que en los últimos tiempos ingresaron en el tratamiento de numerosas enfermedades.

Este trabajo, que estudia en forma experimental el influjo de la Desoxicorticosterona sobre la lipidemia del conejo, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo las variaciones de la lipidemia en estados normal y patológico; en la segunda parte analizo la acción de las hormonas de la corteza suprarre-

Este trabajo terminó de redactarse en noviembre de 1952.

nal sobre la lipidemia; en la tercera, enumero las técnicas de determinación de lípidos totales en sangre y describo detalladamente el método turbidimétrico de Kunkel y Ahrens que he empleado; en la cuarta parte describo las investigaciones efectuadas en el conejo para probar la acción de la "Doca" sobre la lipidemia, tratando enseguida, de interpretar los resultados; por último, formulo las conclusiones, citando al final la bibliografía consultada.

Dejo constancia que el tema lo propuso el catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, a quien me es grato presentar mi agradecimiento, tanto por su constante colaboración y ayuda, cuando por su acertada orientación bibliográfica. Asimismo mi agradecimiento al Dr. Oscar Miró Quesada Cantuarias por su dirección en la parte experimental; fué él quien me sugirió la técnica turbidimétrica de Kunkel y Ahrens para determinar lípidos en sangre, llevada a cabo hondadosamente en su laboratorio, con gentil acogida.

LIPIDEMIA EN ESTADOS NORMAL Y PATOLOGICO

La sangre normalmente contiene sustancias lipídicas; fueron descubiertas por Christisen, médico legista de Edimburgo. Mas tarde Bang demostró que una parte de estos lípidos del plasma sanguíneo se encuentran combinados con las proteínas formando cuerpos muy complejos.

Al estudio de las sustancias grasas de la sangre generalmente se le denomina lipemia, aunque Umber prefiere la denominación de lipidemia.

Estos lípidos se encuentran tanto en los elementos figurados como en el plasma, adoptando cuatro formas:

- 1º.— Glicéridos de ácidos grasos (oleico, palmítico, esteárico).
- 2º.— Fosfolípidos.
- 3º.— Esteres de colesterol.
- 4º.— Colesterol libre.

El colesterol libre predomina en los elementos figurados y en el plasma los ésteres.

La concentración de lípidos totales en ayunas, en sujetos normales, es de 5 a 7 gramos por mil, con algunas variaciones personales.

Como la lipidemia en un mismo sujeto puede ofrecer variaciones en el curso de la vida, para tener un exponente que traduzca éstos hechos, se utiliza el coeficiente lipocítico de Mayer y Schaeffer dado por la relación que existe entre el colesterol total y ácidos grasos totales.

Cito a continuación las cifras que dan diversos autores sobre los lípidos totales de la sangre, en individuos considerados normales o sanos.

Gilberto Villela	680	%
Wilson y Hansen	657	%
Boyd E.	589	%
Julia Mercado Reina	550	%

En los trabajos realizados por Allen se encuentran los datos de los valores máximos, mínimos y medios, haciendo observar que las oscilaciones en los individuos normales son pequeñas.

Bloor (7) demostró que la ligadura del conducto torácico suprime la hiperlipemia alimenticia, fenómeno constante al pasar la grasa absorbida por la sangre. Se calcula que puede absorberse hasta el 85 por ciento de grasa ingerida.

Nisen (38) ha demostrado que la lipidemia en ayunas, es mayor en la sangre venosa que en la capilar; en esta situación la grasa sale de los depósitos de los tejidos a la sangre; en cambio, en plena hiperlipemia alimenticia la relación se invierte, siendo mayor en la sangre capilar, expresión ésta de su paso de la sangre a los tejidos.

La intensidad del aumento de grasa producida por las comidas depende de factores antagónicos; de la velocidad y aumento de la absorción, que influye en sentido positivo, y de la facilidad con que se deposita en las vísceras.

La lipidemia puede aumentar:

- 1º.— Durante la absorción alimenticia.
- 2º.— En ayuno o durante ejercicio intenso.
- 3º.— Por acción de los anestésicos y el alcohol.
- 4º.— Durante el embarazo y la lactancia o por acción de los estrógenos.
- 5º.— Por inyecciones repetidas de hormona del lóbulo anterior de la hipófisis.

Son dos los principales estados patológicos en que se encuentra aumento permanente y a veces considerable en la concentración de las grasas en la sangre, diabetes y nefrosis lipídica.

En la diabetes se presenta hiperlipemia, pudiendo llegar en casos extremos a 200 gramos por mil, ofreciendo la sangre en estos casos aspecto lechoso.

Joslin (29) encontró 19.9 gr. % de lípidos totales en la sangre de un diabético en estado de coma y Kemplerer señaló un caso de Diabetes con 26 gr. %.

Blix ha estudiado particularmente este problema metabólico en los diabéticos, encontrando que en la diabetes grave las hiperlipemias intensas son excepcionales. Este trastorno es se-

cundario al trastorno metabólico de los glúcidos y no depende de la mayor o menor ingestión de grasas.

El trastorno metabólico de los lípidos en la diabetes se explica del siguiente modo: El agotamiento del glucógeno hepático, lleva consigo, por la inversa proporcionalidad que este órgano mantiene entre su contenido en grasa e hidratos de carbono, la llamada continua a las grasas de la periferie, para que llenen el vacío glucídico del hígado. Este fenómeno se traduce humoralmente, por aumento en la concentración de grasas en la sangre, no solo de las grasas neutras, sino también de los lípidos totales y colesterol.

La hiperlipemia es, por lo tanto, un fenómeno fundamental de transporte, que al traducir la pobreza glucogénica hepática y su incapacidad glucopéxica, refleja de modo claro la gravedad del proceso.

Alvarez y Quiralte (3) dicen que la hiperlipemia explica la esclerosis vascular prematura que se produce en el enfermo diabético.

Manuel Mata (26) de Matanzas (Cuba) afirma que el estudio de la lipidemia en relación con la glucemia, es el mejor índice del trastorno de la diabetes, ya que en ésta enfermedad la mayor o menor cifra de glucemia, no corresponde exactamente al mayor o menor grado de intensidad del trastorno que la produce. El aumento o disminución de la lipidemia, es índice de gravedad o mejoría del enfermo, siempre que se tome en cuenta la lipidemia total obtenida y la relación de ésta y la glucemia. A la relación que existe entre glucemia y lipidemia denomina índice glúcido-graso, representando la proporción decimal que mantienen en la sangre los glúcidos y lípidos.

Este índice glúcido-graso en individuos normales, oscila entre 0.12 y 0.20. Como esta cifra guarda relación con el proceso morbo, se debe aceptar que si el índice obtenido pasa de la cifra máxima normal, indica que la enfermedad es grave.

En la nefrosis lipóidica, también se presenta frecuentemente hiperlipemia más o menos manifiesta, con aumento simultáneo y más acentuado del colesterol total, que se traduce por aumento del coeficiente lipocítico de Mayer y Shaeffer.

Leonidas Corona (8), de Santiago de Chile, dice con acierto, que en estos casos no se trata de afección del riñón, sino de un profundo trastorno metabólico general, que se traduce, entre otros desequilibrios humorales, por hipoproteinemia e hiperlipemia.

Existe también alteración de la lipidemia en los trastornos endocrinos. Frohlich (10) insiste sobre la hiperlipemia de la insuficiencia tiroidea, más constante y pronunciada que la lipopenia de los hipertiroides.

Estudios realizados en 1939 por Gildea, Man y Peters (12) han confirmado la estrecha relación entre hiperlipemia e hipotiroidismo. Esto se comprueba por la hipolipemia consecutiva a la administración de tiroides.

Boyd y Connell (5) estudiando la composición de los lípidos totales del plasma, en pacientes con metabolismo basal disminuido, indican que el aumento del colesterol en el hipotiroidismo forma parte de la hiperlipemia general, demostrando que el aumento no se debe a la disminución del metabolismo basal, sino a la alteración característica del hipotiroidismo.

En varios procesos morbosos infecciosos se han estudiado los lípidos de la sangre, porque estas enfermedades, además de producir estados tóxicos, determinan fenómenos hemolíticos en mayor o menor grado, con la anemia consiguiente, y por la propiedad anti-tóxica y anti-hemolítica que poseen las grasas, es lógico convenir que en estos casos adquiere importancia su determinación cuantitativa en la sangre.

En 1930 Alberto Guzmán Barrón (13), de Lima, realizó estudios sobre las variaciones de la lipidemia en la enfermedad de Carrión, afirmando que el colesterol disminuye durante el proceso de la enfermedad y que la hipocolesterolemia se acentúa en forma paralela a la anemia que acompaña a esta enfermedad.

Julio Pons Muzo (35), en 1942 efectuó estudios en Lima sobre los ácidos grasos totales del plasma, en la sangre de perros infectados con Bartonella Canis, llegando a la conclusión que en éste caso se verifican cambios idénticos a los que observó Alberto Guzmán Barrón en la enfermedad de Carrión.

En las enfermedades del hígado se presentan también, variaciones lipídicas. Así, Kunkel (20) afirma que en pacientes con cirrosis hepática hay disminución de lípidos sanguíneos, comprobándose que el estado de gravedad de la cirrosis, puede deducirse por la disminución cada vez mayor de los lípidos totales del plasma sanguíneo.

En la esteatosis hepática se ha observado aumento marcado de los compuestos lipídicos de la sangre, que permite diferenciar un enfermo de hígado graso debido a alcoholismo crónico, de una verdadera cirrosis hepática. Igualmente existe aumento de los lípidos totales en las ictericias obstructivas.

El aumento de lípidos totales en la sangre, es bastante específica en los enfermos graves del hígado.

El aumento de la concentración de los lípidos sanguíneos en la mujer embarazada, fué señalada por primera vez, en 1911, por Neuman y Herman. Más tarde Shemons y Stander (6) hallaron que la concentración aumentaba desde 600 mg. % en la sangre antes de la preñez, a 900 mg. % al término de la misma. Boys ha investigado, posteriormente, la lipidemia en el embarazo, obteniendo idénticos resultados.

Fila Torres (42), en Lima, ha estudiado la influencia de la Insulina sobre la lipidemia con la técnica de Manuel Mata (26) en el hombre aparentemente sano, en diabéticos y en pacientes psicóticos tratados con shock insulínico, averiguando las variaciones cuantitativas de lípidos totales y colesterol. Sus con-

clusiones fueron las siguientes: En el hombre aparentemente sano la disminución de los lípidos totales es casi nula. En los diabéticos la hiperlipemia excesiva o moderada disminuye por acción de la Insulina, comprobándose disminución apreciable en las hiperlipemias acentuadas. Asimismo el aumento del colesterol en los diabéticos, disminuye por acción de la Insulina. La lipidemia de los psicópatas tratados con fuertes dosis de Insulina, para provocar su curación, es normal o menor que las cifras aceptadas como normales.

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES SOBRE LA LIPIDEMIA

El conocimiento del control hormonal en el metabolismo de los lípidos, es limitado, aunque experimentos realizados y observaciones clínicas demuestran que tal relación existe.

Actualmente está probado que las hormonas de la corteza suprarrenal intervienen en el metabolismo de los lípidos. El rol probable de la corteza suprarrenal en el metabolismo de los lípidos, puede explicarse por algunas observaciones clínicas hechas en enfermos de las suprarrenales. El aumento de la grasa en los tejidos, y la presencia de estrias abdominales en estos pacientes, puede explicarse por el aumento de las hormonas que influyen en el metabolismo de las grasas.

El contorno redondeado de la cara y la joroba de búfalo en la región cervicotorácica durante la terapia con Cortisona y A. C. T. H. se debe probablemente al mismo mecanismo.

El típico adelgazamiento en la enfermedad de Addison, por pérdida de grasa de los tejidos, así como en los animales adrenalectomizados, se explica por disminución de estas hormonas.

El aumento de colesterol del suero sanguíneo en pacientes con el síndrome de Cushing y la concentración disminuída en pacientes con enfermedad de Addison, se explicaría por hipo o hiperproducción de tales hormonas.

Algunos autores afirman que la enfermedad de Cushing está asociada con la arterioesclerosis generalizada. Recientemente se ha dado importancia a la alteración del metabolismo de los lípidos en la génesis de la arterioesclerosis, en la xantomatosis, y en la arterioesclerosis familiar juvenil.

La frecuente incidencia de la arterioesclerosis con el síndrome de Cushing, puede de este modo relacionarse con la sobre-producción de hormonas de la corteza suprarrenal, que influyen en el metabolismo lipídico.

La suprarrenalectomía impide la infiltración de grasa en el hígado y el trasplante de la suprarrenal produce marcada hipercolesterolemia; ambos hechos pueden explicarse aceptando que la corteza suprarrenal interviene en el metabolismo lipídico. La detención de la pérdida de grasa corporal en el animal adre-

nalectomizado por medio de la administración de Cortisona, también se aclara.

J. Mussio Fournier (32), de Montevideo, afirma que animales sin suprarrenales mantenidos con un buen régimen de cloruro de sodio, ofrecen absorción inadecuada de grasa en el intestino, que se restaura administrando extractos corticales; asimismo, en animales en estas condiciones, hay deficiencia en la acumulación de grasa en el hígado.

Según Verzar y Lastz (32) las hormonas de la corteza suprarrenal intervienen en la absorción, movilización y almacenamiento de las grasas.

Marañón, Sergent y Parhon (30) han dado valor a la determinación de lípidos sanguíneos en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal en el hombre, afirmando que este dato bastante constante, en unión de otros signos clínicos, puede contribuir a un buen diagnóstico.

Wolf (44) afirma que los lípidos de la sangre, en especial el colesterol, disminuyen en la insuficiencia suprarrenal y que atendiendo a que una de las actividades de éstos compuestos lipídicos es de ser antitóxicos, no debe sorprender que el organismo desprovisto de corteza suprarrenal, sucumba ante las infecciones.

Los primeros investigadores que se ocuparon de este estudio, fueron, Harrop, Swingle y Pfiffner (16), en 1931, quienes inyectaron por primera vez extractos corticales en animales, llegando a la conclusión que no hay cambios definidos en el nitrógeno, glucosa y lípidos sanguíneos.

Un año después repitieron esos experimentos Greene, Rwentre, Swingle y Pfiffner (14) inyectando los mismos extractos, pero en pacientes con enfermedad de Addison, llegando a la misma conclusión, afirmando que los lípidos sanguíneos no ofrecen cambios con respecto a las cifras normales.

Posteriormente, nuevos experimentos demostraron que las hormonas de la corteza suprarrenal tienen acción sobre el metabolismo de los lípidos. En la adrenalectomía, existe hiperlipemia y la administración de extractos corticales produce disminución en la concentración de dichos lípidos.

Reis (36) ha publicado experimentos hechos en conejos y perros, que demuestran que los lípidos hemáticos disminuyen después de inyectar extractos corticales en cantidades variables.

Goldzieher (29) ha comprobado también marcada disminución de los lípidos de la sangre, especialmente colesterol y fosfolípidos.

La acción de la corteza suprarrenal en el metabolismo de los lípidos la estudiaron Thaldea y Fasshaner (25), quienes sostienen que inyectando extractos de la corteza suprarrenal, se provoca disminución de colesterol sanguíneo, coincidiendo éstos experimentos con los anteriores.

Schmits y Milbrat (33) han comprobado ésta misma acción con el preparado farmacéutico Cortisupren.

En el Brasil, en 1941, Gilberto Villela (42) realizó el primer experimento con hormona sintética, la Desoxicorticosterona, que solo en 1937 sintetizaron Reichstein y Steiger. Villela estudió la influencia de esta hormona sintética sobre los lípidos sanguíneos, especialmente el colesterol.

Los animales del experimento fueron ratas y cobayos. En las ratas estudió el efecto de la Desoxicorticosterona extirpando una suprarrenal, luego inyectó 0.05 mg. de esta hormona por 6 días consecutivos; después de este plazo extirpó la otra glándula, llegando a la conclusión en este primer experimento que la Desoxicorticosterona a dosis de 0.05 a 1 mg. mantiene la vida de animales adrenalectomizados, sin producir fenómenos tóxicos. En el segundo experimento empleó 6 cobayos a los que inyectó 1 mg. de hormona diariamente, por espacio de 7 días, al final de los cuales los mató, controlándolos con un número de animales en iguales condiciones, pero que no recibieron Desoxicorticosterona.

El colesterol de las glándulas suprarrenales, calculado para 100 de tejido, se mantuvo prácticamente invariable en los cobayos inyectados con esta hormona.

Villela afirma que el colesterol del plasma sanguíneo disminuye ostensiblemente en los cobayos que recibieron inyecciones diarias en un período de siete días, con una dosis de 1 mg. de acetato de Desoxicorticosterona y que al mismo tiempo el peso del cuerpo disminuye de 60 a 80 como promedio.

Esta última afirmación de Villela es contraria a la sostenida por Atchley y colaboradores (1), que en clínica han observado aumento de peso en pacientes que se les administró esta droga.

Vicente Kelly y John Adams (22) afirman que la administración de extractos corticales produce hiperlipemia en conejos. Además dicen que en animales adrenalectomizados no se comprobaban estos cambios por la administración de hormona adrenocorticotrópica, pero sí después de la inyección de extractos corticales.

Estos mismos experimentos los realizaron posteriormente en sujetos y afirman, igualmente, que existe aumento uniforme de colesterol, después de administrar dichas hormonas.

En 1947, Selye (40) afirmó que la administración prolongada y en exceso de Desoxicorticosterona, produce aumento de la colesterolemia, sobre todo, en la insuficiencia renal.

Carmen Sotomayor (39), de Lima, estudió el influjo que tiene sobre la colesterolemia del conejo, tanto la hormona sintética como la natural; para esto empleó dos lotes de conejos; en el primer lote inyectó la misma hormona estudiada por Villela, con una dosis mínima de 0.41 mg. por kilo de peso y como dosis máxima 5 mg. determinando el colesterol con la técnica de Shefftel, encontrando que esta hormona en las siete prime-

ras horas produce simplemente oscilaciones y luego marcada hipocolesterolemia, retornando a la concentración primitiva a las 72 horas. En el segundo lote empleó extracto total de Cortirrenal Fuerte "Hormona" de México, a dosis de 0.35 a 2 c.c. por kilo de peso, determinando el colesterol con la misma técnica que en el lote anterior, comprobando nítida hipercolesterolemia a los 30 minutos de administrar la droga por vía intravenosa. Este aumento duró hasta 120 minutos, retornando a su cifra normal a las 24 horas.

Zañurto y Lozada (45) se han ocupado del influjo de la Cortisona sobre los lípidos sanguíneos, comprobando por experimentos recientes, que hay aumento de colesterol y lípidos en general y disminución del metabolismo basal, debido a la inhibición de la Tiroides. Con respecto al metabolismo lipídico afirman que hay aumento de la absorción y depósito de grasa.

Aldesberg, Shaefer y Drachman (2) en pacientes con diversas enfermedades tratadas con Cortisona, han estudiado los lípidos del suero hemático en un grupo de 18 enfermos que recibieron acetato de Cortisona por un período de 6 a 30 días, con dosis que variaban de 0.6 a 3.2 gramos por persona. Estos pacientes tenían diferentes enfermedades, incluyendo lupus erimatoso, esclerodermia, artritis reumática, leucemia, nefrosis, enfermedad de Hodgkin y fiebre reumática aguda. La mayoría de los pacientes estuvieron gravemente enfermos y tres de ellos fallecieron. Durante la administración de Cortisona, se observó aumento gradual del colesterol total y esterificado, con un promedio de 19% para el colesterol total y 23% para los ésteres. Una tendencia similar se observó con los fosfolípidos. El aumento del colesterol y fosfolípidos del suero se presentó en dos casos con una dieta sin sal, grasa y colesterol. Observaron marcada disminución de grasa neutra del suero, que alcanzó un promedio de 43% en el grupo total.

Después de interrumpir la administración de cortisona, se observó retorno a la cifra primitiva de los lípidos. Se comprueba pues que el compuesto "E" de Kendall (Cortisona) influye en la concentración de los lípidos del suero sanguíneo, probando el papel importante de la corteza suprarrenal en el metabolismo graso.

Arnold Rich y colaboradores (37) han estudiado la influencia de la Cortisona sobre la lipidemia. El experimento lo realizaron en conejos a los que administraron 7.5 gs. de acetato de Cortisona durante 16 días consecutivos, concluyendo que la administración diaria de esta hormona, produce en los conejos marcada hiperlipemia, con aumento de ácidos grasos totales y colesterol total en el suero sanguíneo. Asimismo, afirman que se deposita apreciable cantidad de grasa en el hígado.

TECNICAS PARA DETERMINAR LIPIDOS TOTALES EN LA SANGRE

Son numerosas las técnicas para valorar los lípidos totales en la sangre, pudiendo agruparse en: Gravimétricas, volumétricas y turbidimétricas.

Entre las primera pueden mencionarse la de Kunawa y Suto que después de las modificaciones hechas por Schimidzu y Lemelend en 1922 y 1923, constituye una de las más exactas. Otra técnica gravimétrica es la de Manuel Mata (26), de Matanzas (Cuba), empleada en el Perú con excelentes resultados por Julia Mercado Reina (28).

En las técnicas volumétricas intervienen saponificaciones, oxidaciones y titulaciones, siendo la más conocida y empleada la de Bloor (7) para sangre total, plasma o suero. La determinación es nefelométrica y ha ganado en exactitud con la modificación hecha por su autor en la oxidación.

La técnica turbidimétrica para determinar lípidos en suero sanguíneo de Henry Kunkel y Edward Ahrens (21), es la que he empleado en el presente trabajo con excelentes resultados y por ser una técnica nueva la describo detalladamente.

Técnica de Kunkel y Ahrens.— La dilución del suero sanguíneo en solución de Fenol al 1%, en presencia de alta concentración electrolítica, produce precipitación de los lípidos totales del suero, sin interferencia proteica.

La densidad óptica de la suspensión de los lípidos así producida, es proporcional a la concentración de los lípidos totales del suero sanguíneo.

Material empleado: Tubos de centrífuga, Pipetas, Tubos de ensayo, Centrífuga, Nevera y Colorímetro fotoeléctrico de Leitz.

Reactivo: Contiene 1% de Fenol líquido Q.P. y 12% de cloruro de sodio y agua destilada en cantidad suficiente. Este reactivo debe conservarse en la nevera.

Método operatorio:

1º— Medir exactamente un volumen de suero (0.1 c.c.) y echarlo en 18 volúmenes de reactivo (1.8 c.c.) y agitar vigorosamente.

2º— Dejar en reposo 30 minutos, agitar nuevamente y apreciar el enturbiamiento en un colorímetro fotoeléctrico con filtro de 650 mμ.

3º— La desviación del galvanómetro producida por el enturbiamiento, se compara con la curva standard del test de enturbiamiento que produce el timol con el suero sanguíneo, según la reacción de Mc Laglan.

4º— Las unidades obtenidas pueden expresarse en miligramos por ciento de lípidos totales, aplicando la siguiente fórmula.

Lípidos totales mg.% = (Unidades de enturbiamiento x 16.6) + 267.

Nota.— Las reacciones **deben** efectuarse inmediatamente después de haber extraído la **sangre**, porque después de unas horas se comprueban cambios.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Los experimentos los he llevado a cabo en tres lotes de cinco conejos cada uno, cuyo peso **fluctuó** entre 1,250 y 2,000 gramos, alimentándolos únicamente **con** verduras.

La extracción de la sangre **la** **efectué** de la vena marginal de la oreja, en la que se **practicó** un pequeño corte.

He empleado **Desoxicorticosterona** que se encuentra al estado de acetato en solución oleosa (**Aceite** de maní) con el nombre comercial de "Doca" de los **laboratorios** "Organon" de Holanda, que **bondadosamente** **me** **proporcionaron** sus representantes en Lima, La Química Suiza S. A. Se administró por vía intramuscular; la dosis **mínima** que **inyecté** fué 2.5 mg. por kilo de peso y la dosis **máxima** **6** mg.

La cifra normal de **lípidos** **totales** en sangre de conejos, según Boyd (4), es de 283 mg. **por** ciento, pudiendo oscilar alrededor de esta cifra, dá como **promedio** 279, según experimentos realizados con el método **micro-oxidativo**.

A continuación expongo los **resultados** de los experimentos, agrupados según la dosis de **Desoxicorticosterona** empleada.

PRIMER GRUPO DE EXPERIMENTOS
Dosis 2.5 mg. de Desoxicorticosterona.

Conejo	Lípidos totales en mg. %									Variación sobre la cifra inicial
	Inic.	1 h.	2 hs.	4 hs.	6 hs.	8 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	
1	289	281	273	276	280	285	286	286	—	— 9
2	281	281	276	270	270	283	286	286	285	—11
3	298	291	286	281	288	285	300	—	296	—10
4	291	288	285	285	288	290	288	295	292	— 3
5	290	288	288	284	285	290	291	—	292	— 5
Cifra media	289	285	281	279	282	285	290	288	289	— 7

SEGUNDO GRUPO DE EXPERIMENTOS
Dosis 4 mg. de Desoxicorticosterona.

Conejo	Lípidos totales en mg. %									Variación sobre la cifra inicial
	Inic.	1 h.	2 hs.	4 hs.	6 hs.	8 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	
1	288	285	281	281	280	286	286	290	292	— 8
2	291	288	288	284	284	286	290	291	—	— 7
3	285	283	283	280	276	278	289	—	291	— 9
4	285	280	281	283	275	285	283	283	286	—10
5	289	288	283	280	282	282	286	—	288	— 7
Cifra media	285	284	283	281	276	280	287	287	288	— 9

TERCER GRUPO DE EXPERIMENTOS
Dosis 6 mg. de Desoxicorticosterona.

Conejo	Inic.	Lípidos totales en mg. %								Variación sobre la ci- fra inicial
		1 h.	2 hs.	4 hs.	6 hs.	8 hs.	24 hs.	48 hs.	72 hs.	
1	280	288	284	285	278	279	282	286	280	-15
2	282	270	285	280	272	280	286	288	292	-10
3	280	282	285	280	270	276	285	285	288	-10
4	288	286	280	282	276	278	285	285	288	-12
5	289	282	276	270	273	279	285	286	—	-16
Cifra media	283	281	282	279	273	278	284	286	286	-10

Nota.— Las cifras de variación se obtuvieron tomando los resultados de la sexta hora posterior a la inyección, que se restó de la cifra inicial o sea antes de administrar Desoxicorticosterona.

En el primer grupo de conejos inyecté 2.5 mg. de Desoxicorticosterona por kilo de peso, administrada por vía intramuscular; en el segundo lote 4 mg. por kilo de peso y, por último, en el tercer grupo 6 mg. por kilo de peso.

La lipidemia se determinó siguiendo la técnica de Kunkel y Ahrens; la prueba de control se determinó en ayunas; después de administrada la hormona se hizo la primera determinación a la hora, siguiendo el control a las 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 horas, tiempo en que reaparece la concentración normal.

Obtuve como cifra normal de lípidos totales en el conejo 287 mg. por ciento.

Las variaciones que comprobé, fueron las siguientes: En la primera, segunda y tercera hora que siguieron a la inyección, se observó pequeña disminución de lípidos totales; luego, la disminución se acentuó en la sexta y octava hora, retornando a la cifra normal a las 24 horas; a las 72 horas casi todos los animales recuperaron la cifra lipémica y la sobrepasaron en algunos casos. El tiempo de recuperación fué independiente de la cantidad de hormona administrada.

Los experimentos han comprobado que la Desoxicorticosterona disminuye la concentración de los lípidos totales del suero sanguíneo en los conejos. Esta comprobación coincide con la de varios experimentadores, que sostienen que esta hormona de la corteza suprarrenal desempeña papel importante en el metabolismo lipídico.

Se explica la acción de esta hormona de la corteza suprarrenal, admitiendo que acelera indirectamente el metabolismo graso.

La técnica de Kunkel y Ahrens, que he seguido, es recomendable por su exactitud, por llevarse a cabo en corto tiempo, por emplear reactivos sencillos y de poco costo y, sobre todo, por la ínfima cantidad de sangre que es necesario extraer.

CONCLUSIONES

1º— Se ha estudiado, por primera vez en el Perú, la acción de la Desoxicorticosterona sobre la lipidemia total del conejo.

2º— La lipidemia total del conejo, es en término medio de 287 mg. por 100 c.c.

3º— Se ha empleado la técnica turbidimétrica de Kunkel y Ahrens para determinar lípidos totales en la sangre de conejo, con excelentes resultados.

4º— Se ha administrado acetato de Desoxicorticosterona en solución oleosa, por vía intramuscular, para estudiar su acción sobre la lipidemia.

5º— Se ha comprobado que se produce en las cuatro primeras horas que siguen a la administración de la Desoxicorti-

costerona, ligeras oscilaciones en la lipidemia, para luego disminuir, marcándose la lipidopenia a las seis u ocho horas, volviendo a las cuarentiocho horas a la cifra normal.

6°— La dosis de acetato de Desoxicorticosterona inyectada, influye en las variaciones de concentración de los lípidos totales del suero sanguíneo.

BIBLIOGRAFIA

- 11.— Atchley D. and Ferrebec E.— Desoxicorticosterona-esteres. Certain effects in the treatment of Addison's disease.— "Journal American Medical Association".— Vol. 113.— Pág. 1725.— Chicago 1939.
- 2.— Aldersberg D. and Drachman S.— Interrlations of serum lipids in patients with Cortisone and pituitary Adrenocorticotropic hormona.— "Journal Clinical Investigation".— Vol. 30.— Pág. 626.— Lancaster 1951.
- 3.— Alvarez F. y Quiralte A.— Patogenia y diagnóstico de la diabetes.— Pág. 46.— Madrid 1944.
- 4.— Boyd E.— Species Variation in normal plasma lipids oxidative micro-methods.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 143.— Pág. 131.— Baltimore 1948.
- 5.— Boyd E. and Connell W.— The lipopenia of hipertiroidisme.— "Quarterly Journal of Medicine".— Vol. 6.— Pág. 231.— Oxford 1937.
- 6.— Bodansky M. y Bodansky O.— Bioquímica de la Enfermedad.— Págs. 491, 658, 573, 260.— México 1942.
- 7.— Bloor W.— The determination of small amounts of lipids in blood plasma.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 77.— Pág. 138.— Baltimore 1928.
- 8.— Corona Leonidas.— Tratado de química normal y patológica de la Sangre.— Pág. 793 y 794.— Santiago de Chile 1942.
- 9.— Epstein A. and Land R.— Studies on blood lipids.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 30.— Pág. 563.— Chicago 1922.
- 10.— Froehlich A. L.— Las modificaciones de la lipidemia en patología.— "La Prensa Médica Argentina".— Vol. 38.— Pág. 931.— Buenos Aires 1951.
- 11.— Folch R.— Influencia de la narcosis sobre la lipemia.— "Los tratamientos Actuales".— Vol. 150.— Pág. 29.— Madrid 1931.
- 12.— Gildea E., Man E. and Peters J.— Serum lipoids and proteins in hipotyroidisme.— "Journal Clinical Investigation".— Vol. 18.— Pág. 739.— Lancaster 1939.
- 13.— Guzmán Barrón A.— El síndrome humoral sanguíneo en la enfermedad de Carrión.— "Tesis de bachiller en Medicina".— Lima 1930.
- 14.— Greene C. Swingle S. and Pfiffner J.— Metabolism studies in Addison disease.— "The American Journal of Medical Sciences".— Vol. 183.— Pág. 1.— Philadelphia 1938.
- 15.— Houssay Bernardo.— Guía de trabajos prácticos de química biológica de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires.— Pág. 92.— Buenos Aires 1942.
- 16.— Hari Paul.— Química fisiológica.— Pág. 185.— Barcelona 1937.

- 17.— Harrop G., Swingle S. y Pfiffner J.— Metabolic studies on the Adrenal Cortical Hormona.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 92.— Pág. 56.— Baltimore 1931.
- 18.— Houssay Bernardo.— Fisiología Humana.— Pág. 562.— Buenos Aires 1951.
- 20.— Kunkel H. y Hogland C.— Persistence of elevated values for the thymol turbidity test following infectious hepatitis.— “Proceeding Society Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 62.— Pág. 258.— Ney York 1946.
- 21.— Kunkel H. and Ahrens I.— Aplicación de turbidimétricos métodos para estimación de gamma globulina and total lipid.— “Gastroenterology”.— Vol. 11.— Pág. 449.— Baltimore 1948.
- 22.— Kelly Vicent and Adams J.— Blood Chemical and inmunology effects of Adrenal Cortical extract in children.— “The Journal of Pediatrics”.— Vol. 32.— Pág. 282.— Washington D. C. 1948.
- 23.— Moyano Lopez Lola.— Test de los lípidos totales de Kunkel.— “Revista de la Universidad de Córdoba”.— Vol. 1.— Pág. 373.— Córdoba 1948.
- 24.— Marenzi A. D.— Influencia de la administración proteica y grasa sobre los lípidos del plasma.— “Revista Médica de Córdoba”.— Vol. 31.— Pág. 513.— Córdoba 1943.
- 25.— Marañón Gregorio.— La hormona cortical. Su significación biológica. Metabolismo de la colesteroína en la enfermedad de Addison.— “Gaceta Médica de Chile”.— Vol. 11.— Pág. 637.— Santiago de Chile 1932.
- 26.— Mata Manuel.— Métodos para la determinación de la lipemia y su interpretación en el diabetes.— “Medicina”.— Vol. 24.— Pág. 236.— México 1944.
- 27.— Marañón G.— Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo.— Pág. 326.— Buenos Aires 1939.
- 28.— Mercado Reina Julia.— Investigación de ácidos grasos y colesteroles sanguíneos con la técnica de Manuel Mata.— “La Crónica Médica”.— Vol. 62.— Pág. 289.— Lima 1945.
- 29.— Marañón Gregorio.— La colesteroemia en los estados patológicos de las glándulas suprarrenales.— “Anales de Medicina Interna”.— Vol. 1.— Pág. 305.— Madrid 1932.
- 30.— Marañón G. y Fernandez J.— La enfermedad de Addison.— Pág. 81.— Madrid 1949.
- 31.— Marañón G. y Collazo J.— Estudio fisiopatológico suprarrenal.— “Anales de Medicina Interna”.— Vol. 2.— Pág. 963.— Madrid 1933.
- 32.— Mussio Fournier J.— Tratado de Endocrinología clínica.— Vol. 2.— Pág. 94.— Buenos Aires 1951.
- 33.— Marañón G., Collazo J., Roda E. y Torres Isabel.— Estudio fisiopatológico suprarrenal.— “Anales de Medicina Interna”.— Vol. 2.— Pág. 963.— Madrid 1933.
- 34.— Marenzi A. y Deulofeu V.— Bioquímica Analítica cuantitativa.— Pág. 235.— Buenos Aires 1947.
- 35.— Pons Muzo J.— Los ácidos grasos totales y el colesteroles del plasma en los perros infectados con Bartonella canis.— “Boletín de la Sociedad Química del Perú”.— Vol. 8.— Pág. 29.— Lima 1942.

- 36.— Reiss M.— “Endocrinologie”.— Vol. 7.— Pág. 1.— 1955.
- 37.— Rich A., Terence C. y Mc. Goon D.— Marked lipemia from the administration of Cortisone.— “Bulletin of the Johns Hopkins Hospital”.— Vol. 38.— Pág. 101.— Baltimore 1951.
- 38.— Rondoni P.— Compendio de **Bioquímica**.— Pág. 445.— Buenos Aires 1949.
- 39.— Sotomayor Carmen.— Acción de la **desoxicorticosterona** sobre la colesterolemia.— “La Crónica Médica”.— Vol. 72.— Pág. 65.— Lima 1955.
- 40.— Selye J.— Endocrinología.— Pág. 515.— Barcelona 1952.
- 41.— Torres Ramos Fila.— Influencia de la **Insulina** sobre la lipemia.— “Revista de la Facultad de Farmacia y **Bioquímica**”.— Vol. 10.— Pág. 26.— Lima 1949.
- 42.— Villela Gilberto.— **Bioquímica do sangue**.— Pág. 381.— Río de Janeiro 1941.
- 43.— Vivone F. y Tuocco E.— **Modificaciones sanguíneas** de los lípidos y del caroteno en la insuficiencia tiroidea.— “**La Semana Médica**”.— Vol. 54.— Pág. 1.— Buenos Aires 1947.
- 44.— Wolf W.— Endocrinología en la **Práctica Moderna**.— Pág. 368.— Buenos Aires 1945.
- 45.— Zañurto J. y Lozada M.— **Experiencias con hormonas adrenocorticotrópica y compuesto “E” de Kendall (Cortisone)**.— “Revista Clínica Española”.— Vol. 40.— Pág. 359.— Madrid 1951.

Investigación de pigmentos biliares en la orina

Por **MANUEL MATA**
Matanzas — Cuba

Lorenzo Galindez y Edmundo Vanni, de la ciudad de La Plata, después de acertado reseña de los métodos más conocidos y empleados para la investigación de los pigmentos biliares en la orina, muestran su selectiva y final preferencia por el procedimiento de Harrison para fines cualitativos y por el de Hunter como cuantitativo.

Hay gran número de procedimientos para la investigación directa de los pigmentos biliares en la orina; útiles y demostrativos casi todos cuando son empleados en orinas que contiene cantidades apreciables de bilis, pero insuficientes cuando ésta se presenta en proporciones mínimas. Tampoco es corto el nú-

mero de los métodos de concentración conocidos, más exactos, aunque más laboriosos que los directos.

Durante largo tiempo, he probado casi todos los métodos conocidos, y unos por poco demostrativos y casi todos por poco sensibles, ninguno nos ha satisfecho lo suficiente como para ser aceptado como método sistemático en la diaria investigación de los pigmentos biliares de la orina. Por ello he preferido las pruebas de concentración, de preferencia la de Grimbert; pero como requiere más tiempo del que suele disponerse en los laboratorios para esa diaria investigación, he tratado de encontrar un procedimiento intermedio y lo suficientemente rápido y sensible para ser practicado rutinaria y sistemáticamente a la par de las demás determinaciones corrientes del análisis rutinario de la orina. Producto de este propósito es la siguiente prueba que nos permitimos ofrecer a nuestros colegas de laboratorio. Su seguridad y sensibilidad comprobadas en largas y repetidas series de pruebas comparativas, tanto en orinas humanas como en bilis de distintos animales, especialmente de cerdo, es casi igual a la de la reacción de Grimbert, mostrándose tan sensible como ella en algunas orinas, aunque menos específica.

Con esta prueba y la de Grimbert para casos excepcionales de duda, venimos resolviendo a satisfacción plena esta diaria investigación.

De paso describo también una modificación a la universalmente conocida reacción de Grimbert. Esta modificación simplifica la laboriosa técnica original y aumenta notablemente su sensibilidad, sin que pierda ninguna de las características originales que la han hecho famosa.

METODO PARA INVESTIGAR PIGMENTOS BILIARES EN ORINA

Técnica. — En un tubo cualquiera que sirva para la centrifuga de que se disponga, mezclar en el orden y cantidades aproximadas, las que a continuación se expresan:

2 cc. de alcohol puro o corriente.

10 gotas del reactivo de Obermeyer, mezclado suavemente.

10 cc. de orina.

1 cc. de cloroformo.

Agitar con insistencia, tapando la boca del tubo con el dedo.

Centrifugar durante uno o dos minutos para aclarar el cloroformo.

Resultado. — En presencia de pequeñas cantidades de bilis, el cloroformo se tiñe de un ligero color amarilloso. Cuando la cantidad de bilis contenida es mayor, el amarillo se acentúa llegando a tonalidades amarillo verdosas. En orinas francamente ictericas, además del cloroformo, se tiñe de verde mas o menos

oscuro la masa líquida toda. En las orinas normales el cloroformo queda casi incoloro.

Substancias extrañas pueden, accidentalmente, teñir el cloroformo; pero solo el color amarillo, amarillo-verdoso y los distintos tonos del verde, significan la presencia de bilis.

MODIFICACION A LA REACCION DE GRIMBERT

Uso el percloruro de hierro como oxidante y prescindo de preparar las soluciones bária y alcohol-clorhídrica de Grimbert.

El modus operandi, es como sigue:

A 10 cc. de orina colocados en tubo de ensayo Pyrex, que sirva para la centrifuga de que se disponga, se agrega un pellizo de cloruro de bario en substancia (medio gramo aproximadamente), agitando hasta disolución de la sal.

Centrifugar durante uno o dos minutos.

Arrojar el líquido sobrenadante, y substituirlo por agua.

Agitar fuertemente para lavar el precipitado de bario.

Centrifugar finalmente, y arrojar el agua de lavado.

Suspender el precipitado obtenido, en 2 cc. de agua, y calentar hasta ebullición directamente en la llama del reverbero, inclinándolo ligeramente el tubo, para evitar el riesgo de proyección.

Agregar, sin dar tiempo a que se enfríe, 3 cc. de alcohol, y 6 u 8 gotas del reactivo de Obermeyer, mezclando por ligeras sacudidas del tubo.

Resultado.— Cuando hay bilis en la orina, el alcohol se tiñe de verde más o menos intenso, según sea la cantidad de pigmentos biliares.

Nota.— Como se sabe, el reactivo de Obermeyer, se compone de ácido clorhídrico puro, adicionado de 6 cc. por cada mil de ácido, de la solución oficial de percloruro de hierro, o de cualquier otra solución concentrada que contenga su aproximado de 26 gramos de cloruro férrico anhídrico por cien de agua, o lo que es menos práctico y recomendable, empleando directamente la cantidad correspondiente de la sal anhidra.

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 300 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 314 págs. (10 x 18) y 58 figs.
- M. J. DEMOLE, A. FLEISCH Y CL. PETIT PIERRE.— DIETETICA, Fundamentos fisiopatológicos de los regimenes 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 pgás. (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

FLORIDA 12.

MADRID, ESPAÑA