

6.3

# La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

Universidad Nac. May. de San Marcos  
 INGRESADO EN  
 1 SET. 1960  
 BIBLIOTECA CENTRAL  
 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 QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO  
 JOSE B. JIMENEZ CAMACHO  
 GUILLERMO KUON CABELLO

**Año 73.- Núm. 1114**

**Abril 1956**

## SUMARIO

Acción de la metionina y colina sobre la colesterolemia, por la Srta. Lily Daisy Linares Gadea.	
Introducción, pág. . . . .	61
Acción de la metionina y colina sobre la colesterolemia, pág. . . . .	62
Técnicas para investigar colesterolemia, pág. . . . .	65
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. . . . .	67
Actividad farmacológica del azul de metileno, por Francisco Guzmán Román, pág. . . . .	72
Prensa médica.— Hormona hiperglucemiante gluconolítica del páncreas, por R. Clement.— Anomalías tónicas, miastenia grave y mediastinografía gaseosa por M. Bariety, pág. . . . .	77

PARA  
LA TERAPIA  
PERORAL



Un progreso en la terapia de la Diabetes mellitus

# RASTINON®

## »HOECHST«

N-[4-metil-benzolsulfonil]-N'-butil-urea

Ninguna acción quimioterápica • Excelente tolerancia

Nuestra representación  
abajo indicada proporciona gustosamente informes y literatura

PRESENTACIÓN:

20 tabletas de 0,5 g / 40 tabletas de 0,5 g

Envase para clínicas



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

Representantes: HOECHST PERUANA S. A.

Contumazá 933 — 5o. piso — Teléfono 40343 — Casilla 2311

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

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

## Acción de la metionina y colina sobre la colesterolemia

Por la Srta. LILY DAISY LINARES GADEA

La Metionina es aminoácido que ha alcanzado gran interés por la multiplicidad de aplicaciones farmacoterápicas. Por su contenido en metilos lábiles, tiene actividad nutriólogica única, en el mantenimiento del metabolismo lipídico.

Mueller, en 1921, observó que la peptona hidrolizada favorecía el crecimiento del Estreptococo hemolítico, y siguiendo estos estudios, obtuvo un nuevo amino-ácido azufrado, esencial para la vida.

Rose y colaboradores, utilizaron aminoácidos químicamente puros, comprobando que la dieta deficiente en Metionina, hace perder al animal peso, pelos, lanas y las hormonas se deterioran, perturbándose el transporte de las grasas.

La Metionina se transforma en el organismo en otros aminoácidos, Colina y Cistina; para demostrarlo se administró Metionina sintética, cuya molécula contenía isótopos; estos factores marcados, al seguirse su recorrido en el organismo, permitieron comprobar que en el hígado se realiza su transformación.

La Metionina ayuda el metabolismo lipídico del hígado, razón por la cual mejora la cirrosis hepática, que se acompaña de perturbación metabólica.

Este trabajo, que estudia el influjo de la Metionina y Colina sobre la colesterolemia del conejo, se ha dividido en las siguientes partes: En la primera, analizo la influencia de la Metionina y Colina sobre la colesterolemia; en la segunda, expongo los métodos de determinación del colesterol en la sangre, detallando la técnica de Sheftel, que es de fácil manejo y además da buenos resultados; en la tercera parte relato las investigaciones efectuadas e interpreto los resultados; por último, formulo las conclusiones e indico la bibliografía consultada.

El tema me lo sugirió el catedrático de Farmacología y Po-

---

Este trabajo terminó de redactarse en diciembre de 1952.

sología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, quien me proporcionó bibliografía y su sabia dirección, que agradezco sinceramente. Mi gratitud, igualmente, al Instituto Sanitas Sociedad Peruana, que por intermedio del Dr. Jack Harrison me proporcionó Metionina Merck y a los químicos farmacéuticos, Srta. Victoria Vargas y Sr. Tomás Olcese, que me brindaron su concurso técnico en los Laboratorios de Bioquímica Especial e Investigaciones, respectivamente, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lima.

#### ACCION DE LA METIONINA Y COLINA SOBRE LA COLESTEROLEMIA

La eficacia de la Colina como sustancia lipotrópica, fué descrita por primera vez por Best (4) y colaboradores en 1932, hallándose mucho después, otras de acción similar, como el Inositol y la Metionina.

Según refiere Fongi (17), se realizaron muchos experimentos, tanto en animales como en el hombre, para demostrar que estos aminoácidos, no sólo remueven la grasa del organismo, sino que detienen el proceso cirrótico del hígado.

La Colina posee tres radicales metilos en su molécula, siendo el más potente reservorio de dichos radicales y el principal factor de metilación del organismo animal, ya que éste es incapaz de sintetizarlos. Como es parte constituyente de la Lecitina y fosfolípidos, participa en su síntesis, trasportando grasa.

Peters y Van Slyke (31), han realizado una serie de ensayos con diferentes dietas, en sujetos con hígados grasos, encontrando que la Metionina y Colina son sustancias con acción lipotrópica positiva e indispensables para la síntesis de fosfolípidos.

Es marcada la relación que existe entre metabolismo de las grasas y sustancias lipotrópicas (Colina y Metionina), y la degeneración grasosa del hígado y por ende, del proceso cirrótico de esta viscera.

La Metionina, a diferencia de otras sustancias lipotrópicas, está dotada, según Chiriga y Bonomo (4), de otras propiedades de indudable actividad hepatoprotectora y antitóxica.

Antiguamente se creía que la cirrosis hepática era producida por sustancias tóxicas, como el alcohol; en la actualidad prima como factor etiológico principal, la deficiencia de aminoácidos en la alimentación.

Beattie y Marshal (3) sostienen que los efectos benéficos de la Metionina y Colina sobre la hepatosis, sólo detienen la enfermedad, impidiendo que siga evolucionando.

Best y Ridout (6) comprobaron que la acción liporeguladora de numerosas proteínas, depende de la proporción en que se encuentra la Metionina y Cistina en su molécula; este último

amino-ácido es de acción contraria, con referencia a la acción lipotrópica, ya que favorece la acumulación de grasa; por esto no puede considerársele de acuerdo con Melville y Sahyum (26), con total acción lipotrópica. Según este autor la acumulación de grasa en las células del hígado, se debe a anormales circunstancias fisiológicas o a perturbaciones patológicas.

Do Prado Valladares (12) refiere que en 1889, Minkowski extirpó el páncreas en perros, notando acumulación adiposa excesiva con disminución de la función hepática.

Posteriormente, J. M. Hershey y S. Soskin (22) descubrieron, que la lecitina de la yema de huevo era capaz de reemplazar al páncreas, en animales despancreatizados, haciendo que retorne el normal funcionamiento hepático.

Esto fué confirmado por Best y colaboradores (5), en 1932, quienes también demostraron que el agente de actividad lipotrópica en la Lecitina, era la Colina.

Vacirca (38) afirma, que la Metionina desenvuelve su actividad lipotrópica en animales despancreatomizados, tratados con Insulina y alimentados con carne magra. Este hecho reforzó la idea de que el páncreas contenía una sustancia lipotrópica capaz de partir la molécula protídica y liberar Metionina, a fin de emplearla en el metabolismo intermediario de los lípidos. Otros autores no atribuyen a la Metionina y Colina esta capacidad fisiológica, sino al páncreas mismo, porque administrando extracto pancreático y Lipocaico consiguen reducir el depósito graso en el hígado de las ratas.

Posteriormente experimentos de C. Entemnan y I. Chaikoff (15), administrando Colina y Metionina a perros despancreatizados que se alimentaron con carne magra, probaron que el lote que no recibió Metionina tenía adiposis hepática y el otro no; en cuanto a fosfolípidos, no tuvieron ninguna diferencia. Este experimento demostró que el perro despancreatizado es capaz de sintetizar Colina recibiendo Metionina pura; pero cuando se halla combinada, como sucede en los protídeos, y el perro no posee capacidad de sintetizarla, se piensa que el páncreas tenga una enzima proteolítica capaz de liberar la Metionina de los protídeos que la contienen.

Los pacientes con hígado graso, según Meville Shayun, no consumen grasa, pero no tienen lipemia normal, aunque sí disminución de ésteres de colesterol y fosfátidos.

Los animales con dieta sin Colina, pero que contiene adecuada cantidad de caseína, no acumulan grasa.

Estos experimentos prueban que la Metionina y la Colina tienen gran importancia en el campo de la bioquímica, por su papel fundamental en la trasmetilación, pasando el grupo metilo de un metabolito a otro.

Du Vigneaud (13) estudió el concepto general de metilación, que después otros autores analizaron con más detalle, sugiriendo que la formación de Colina y Creatinina, se debe a un

mecanismo de metilación que tiene su lugar de origen en otros amino-ácidos.

La acción lipotrópica de la Metionina se debe a la propiedad de ceder metilos, para dar lugar a la formación de Colina a base de etanol-amina. Esta transmetilación de Metionina a Colina se realiza en todos los animales. Al principio se creyó que los pollos carecían de esta facultad. Burke (9) y colaboradores estudiaron, si los pollos eran capaces o no de utilizar el grupo metilo de la Metionina, para síntesis de Colina, concluyendo que este hecho era positivo, ya que encontraron un porcentaje de 6.4% de Colina en el esqueleto, proveniente de la Metionina ingerida.

Metionina y Colina son dos excelentes agentes de trasmetilación en el animal. Aún cuando estos componentes dentro de su estructura química sean diferentes, sin embargo, poseen metilos lábiles para el transporte de grasa (Colesterol). Cada una de ellas asume un rol específico en el metabolismo lipídico, y sólo en ese aspecto efectúan similar acción.

La Metionina, al dar metilos para la formación de Colina "in vivo", se precursora esencial de la lecitina.

Para el trasporte de grasas, necesariamente el metilo lábil debe provenir de una molécula especial; la trasmetilación, sin embargo, más depende de la misma molécula que del propio metilo. Los metilos se hallan unidos ya sea al nitrógeno o al azufre en todas las sustancias litrópicas conocidas. Siendo de suma importancia la presencia de metilos en el organismo; cuando faltan en la alimentación, determinan serios trastornos en el metabolismo que requiere Metionina y Colina.

La Metionina al ceder metilos se transforma en homocistina, pudiendo ésta a su vez, convertirse nuevamente en Metionina, en presencia de un cuerpo químico donador de metilos. La homocistina no se presenta en los alimentos al estado natural, y necesita para convertirse en Metionina, radicales metilos; es por lo tanto un metilo-receptor, y cuando no encuentra radicales para la metilación, se produce infiltración grasa.

Aunque Metionina y Colina son excelentes compuestos de trasmetilación, realizando el complicado metabolismo graso, L. Arrigo (2) sostiene, que cada una asume un rol específico en el metabolismo, superando a todas las sustancias lipotrópicas, como las de origen pancreático.

Para comprobar que la Metionina se convierte en Cistina, se han realizado numerosos trabajos, que refiere Melville Sahyun (26), empleando elementos radioactivos marcados.

La distribución del Colesterol por acción de la Metionina y Colina, se realiza en el hígado y en la sangre, encontrándose en las heces, pruebas de estos hechos. Monti y Arrigo (28); realizaron experimentos en ratas sometidas a una dieta priva-

da de grasas y luego tratadas con factores lipotrópicos, Metionina y Colina, encontrando los siguientes resultados.

Antes de la administración de lipotrópicos	Después del tratamiento con factor lipotrópico
31 mg. de colesterol %	Rata tratada con Colina 24 mg. de colesterol %
21 mg. de coleserol %	Rata tratada con Metionina 27 mg. de colesterol %

El resultado probaría aumento del metabolismo graso y por lo tanto, su eliminación por esa vía.

Hermann (21) ha demostrado, que la Colina y Metionina corrigen los desórdenes grasos del hígado y los riñones por su influjo sobre el colesterol, más que sobre la Lecitina y fosfolípidos; y no sólo tienen efecto en el colesterol sanguíneo, plasmático, sino también en el que se acumula en las placas de la túnica arterial, que se conoce con el nombre de íntima.

En pacientes con hipercolesterolemia y enfermedades de las arterias coronarias del corazón, la restricción de grasa animal en la dieta, la administración de ioduro de potasio y extracto tiroideo, hizo disminuir la concentración de Colesterol, después de 6 meses a 2 años; por acción de las sustancias lipotrópicas, Metionina y Colina, se produjo mejoría de 2 a 6 meses.

Cornatzer (10) y colaboradores, usando fósforo radioactivo con Colina y Metionina, en animales con infiltración grasa, comprobaron aumento de fosfolípidos en el hígado y en el plasma. El empleo de fósforo radioactivo, parece ofrecer, por primera vez, un método objetivo de valuar los efectos de agentes lipotrópicos en el tratamiento de hígados grasos. Este aumento de fosfolípidos en el plasma, sólo se realiza en personas con hígados grasos, no así en los normales.

En individuos arterio-esclerosos se ha encontrado concentración aumentada de lípidos plasmáticos. Han tratado de encontrar una relación entre hipercolesterolemia y presencia de Colesterol en la arterio esclerosis; así, Gordon (18) que ha realizado estos trabajos, cree que el Colesterol que se encuentra en las placas depende de la proporción del Colesterol plasmático.

#### TECNICAS PARA INVESTIGAR COLESTEROLEMIA

Para la determinación del colesterol en la sangre, se poseen varias técnicas, todas más o menos exactas. Presentan algunas el inconveniente de ser lentas y por lo tanto no útiles para trabajos de Laboratorio clínico.

Se agrupan según Marenzi (24), en:

a.— Gravimétricas, basadas en el precipitado que forma el colesterol con la digitonina, que se puede pesar.

b.— Titrimétricas, que aprecian el Colesterol tratado con exceso de digitonina, separando la colesterindigitonina formada y determinando luego, la digitonina en forma de exosa, previamente liberada con ácido sulfúrico.

c.— Volumétricas, basadas en el empleo de bicromato de potasio y ácido sulfúrico, que oxidan el Colesterol.

d.— Colorimétricas, que se basan en reacciones características como la de Salkowsky, que consiste en tratar la solución clorofórmica de Colesterol, por ácido sulfúrico, originando una gama de colores que va del amarillo al rosa, lila y azul cereza, y la de Petenkoffer, que consiste en tratar la solución alcohólica de Colesterol, con ácido sulfúrico y furfurool. Además, la de Liebermann-Bouchar se hace añadiendo a la solución clorofórmica de Colesterol, ácido sulfúrico y ácido acético. En este grupo se tiene la técnica de Myers (11), que precipita con yeso el Colesterol, y lo extrae luego con cloroformo; la de Braier y Chohuela (8), que emplea acetona como disolvente, con el fin de eliminar a los demás lípidos y evitar errores que pueden interferir en la reacción; la de Manuel Mata (25), sencilla, pero que necesita mucho tiempo y demasiado cuidado, ya que en una parte de la técnica hay que actuar con papel de filtro impregnado en la muestra y desecar a la estufa y luego cortar en tiras pequeñas sobre el reactivo.

Elena Sepúlveda Escobar (33), de Santiago de Chile, que ha estudiado acuciosamente la determinación del Colesterol sanguíneo, emplea 4 métodos: el de Pelkan y Hallen, que extrae el Colesterol del suero con mezcla alcohol-éter, evapora a sequedad y el residuo lo recupera con cloroformo, practicando después la reacción de Liebermann; el del alcohol absoluto, que precipita las proteínas del suero con alcohol absoluto, filtra y evapora, sobre el residuo añade cloroformo y efectúa la reacción anterior; el de Sackett y el del Sulfato de cobre anhidro, que, según la autora chilena, es el que dá mejor resultado.

**Técnica de Sheftel.**— Esta técnica tiene su fundamento en la reacción de Liebermann, modificada por Lobo (23).

Los reactivos deben ser químicamente puros y anhidros; empleé los de la casa Merck.

Alcohol absoluto-acetona (partes iguales).

Acido acético.

Cloroformo.

Anhidrido acético.

Acido sulfúrico.

**Solución stock de Colesterol.**— Se pesan 140 miligramos de Colesterol que se disuelven en 250 cc. de cloroformo, en una fiola provista de tapa esmerilada.

De esta manera se tiene una solución que por centímetro cúbico contienen 0.16 miligramos de Colesterol.

**Standard de Colesterol.**— Se toman cinco tubos en los que se colocan 1 cc. de la solución anterior en el primer tubo; 2 cc. en el segundo; 3 en el tercero; 4 en el cuarto y 5 cc. en el quinto, que corresponden a 0.08, 0.16, 0.32, 0.48, 0.64 miligramos de Colesterol. Se completa el volumen a 5 cc.; se añaden los reactivos, según la técnica indicada; se dejan en cámara oscura por espacio de 27 minutos y se llevan luego al fotocolorímetro Klett-Summerson, empleando el filtro 650 mu.

Tubos	Concentr. en mgrs.	Lecturas	Densidad óptica
1	0.08	5	0.09
2	0.16	25	0.51
3	0.32	50	0.102
4	0.48	83	0.168
5	0.64	98	0.197

Luego se obtuvo el factor de acuerdo a la fórmula:

$$F = \frac{C. St.}{D. St.}$$

Se suman los factores y se divide el número de sumandos, obteniéndose el factor 3.15.

#### INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Las investigaciones se realizaron en conejos, por ser animales aparentes para este trabajo.

El peso fluctuaba entre 1,800 y 2,800 gramos, según los sexos.

Fueron sometidos, una semana antes de realizar el experimento, a alimentación uniforme, constituida por alimento seco para conejos, por las mañanas, y en las tardes hoja de col y agua consumida a voluntad.

La administración de Metionina se realizó por vía oral, mediante sonda. La Metionina se disolvió en agua destilada ligeramente caliente, para favorecer la disolución.

La extracción de sangre se obtuvo mediante un corte en la vena marginal de la oreja, recogiéndola en un tubo de centrifuga sin graduar, completamente seco, procurando que las gotas cayesen de frente sin correrse por las paredes; de esta ma-

nera se evitó la hemólisis; se extrajo una cantidad aproximada de 2.5 cc.

Se extrajo la sangre antes de administrar la Metionina y después de 1 hora, 3, 9, 12 y 24, hasta que volvió la colesterolemia a su cifra primitiva.

Apenas extraída la sangre, se colocó el tubo de centrífuga en un vaso con agua, que se puso en la refrigeradora hasta el momento de hacer la determinación.

El suero se obtuvo unas veces por centrifugación, otras por coagulación, de acuerdo a la hora en que se realizó la investigación.

El Colesterol encontrado en los conejos fluctúa entre 18 y 40 miligramos por 100 gramos de suero, cantidades que concuerdan con las halladas por Elena Spallarosa (16) y Frida Zegarra (37) investigadores peruanos.

Elena Spallarosa encontró en un conejo 81.9 miligramos de Colesterol por 100 gramos de suero, pero era conejo hembra que estaba grávida.

Después de inyectar el amino-ácido, la concentración de Colesterol empezó a disminuir a las tres horas; sólo en dos casos aumentó ligeramente, tal vez por la alimentación. A las 24 horas, algunos restablecieron la cantidad primitiva, pero en los otros sobrepasó la colesterolemia. Administrando a diferentes dosis, se determinó el momento en que se restablece la colesterolemia primitiva, que varía, según la dosis, de 36 a 60 horas.

Estos experimentos confirman, una vez más, la acción hipocolesterolémica de la Metionina, merced a sus metilos lábiles.

Según P. M. Re (31), por acción de la Metionina los lípidos disminuyen en la proporción de 41%.

Va enseguida, el detalle de las comprobaciones:

**VARIACIONES DE LA COLESTEROLEMIA CON 200 MGRS. DE METIONINA POR KILOGRAMO DE PESO**

Conejos	Sexo	Peso	Metio- nina	Coleste- rol inic.	1 h.	3 hs.	9 hs.	24 hs.
No. 1	H	1800	360	25.2	21.42	22.68	19.9	27.7
No. 2	M	1920	384	31.5	26.46	23.94	22.68	34.02
No. 3	M	2001	400	35.28	32.76	30.24	28.98	35.28

**VARIACIONES DE LA COLESTEROLEMIA DEL CONEJO CON 264 MGRS. DE METIONINA POR KILOGRAMO DE PESO**

Conejos	Sexo	Peso	Metio- nina	Coleste- rol inic.	1 h.	3 hs.	9 hs.	24 hs.
No. 1	H	2460	650	36.54	35.28	37.8	30.24	37.8
No. 2	H	2702	715	17.64	16.38	15.12	16.38	26.46

**VARIACIONES DE LA COLESTEROLEMIA DEL CONEJO CON 350 MGRS.  
DE METIONINA POR KILOGRAMO DE PESO**

Conejos	Sexo	Peso	Metio- nina	Coleste- rol inic.	1 h.	3 hs.	9 hs.	24 hs.
No. 1	M	2750	962.5	31.05	30.98	28.98	26.56	36.64
No. 2	H	1784	624.4	24.68	23.86	16.38	24.68	29.8
No. 3	H	1830	640	27.99	25.36	24.12	24.12	29.98

**VARIACIONES DE LA COLESTEROLEMIA POR INFLUJO  
DE LA COLINA**

Conejos	Sexo	Peso	Metio- nina	Coleste- rol inic.	1 h.	3 hs.	9 hs.	24 hs.
No. 1	M	2009	350	41.58	40.52	40.52	41.58	57.96
No. 2	M	2230	650	35.6	81.9	74	83.16	103.84
No. 3	M	2516	975	34.12	32.76	31.5	31.5	35.28

Los resultados encontrados, prueban que la misma cantidad de Metionina no hace variar en igual proporción la colesteroemia; en algunos animales disminuyó más que en otros, porque este amino-ácido no tiene influjo exclusivo sobre la colesteroemia, sino sobre varios procesos metabólicos. Por lo tanto, toda la cantidad administrada, no puede emplearse únicamente en el metabolismo graso, incluyendo el Colesterol; varía de acuerdo con las necesidades del animal; así, cuando hay disminución de proteínas alimenticias que contienen azufre, la Metionina amino-ácido azufrado, tiende a regular ese déficit y los metilos utilizables para el transporte del colesterol, toman otra labor funcional y en el caso de la transulfhidración, cede radicales SH, para actuar como antitóxico, según sostienen Chirigo y Bonomo (14).

Puede sostenerse, pues, que cualquier efecto específico de la Metionina está en relación con el metabolismo de los metilos y con el suministro de metilos disponibles en la alimentación.

Las investigaciones para comprobar el efecto lipotrópico de la Colina (Citrato de Colina), demostraron que es aproximadamente igual a la Metionina, disminuyendo la colesteroemia por aumento en el metabolismo de las grasas, aunque el efecto fué mayor que cuando se empleó Metionina.

## CONCLUSIONES

1a.— Se ha estudiado por primera vez en el Perú y de modo experimental en 14 conejos la acción lipotrópica de la Metionina y Colina, apreciándola a través de las variaciones colesterolemicas.

2a.— La acción de la Metionina y Colina sobre la Colesterolemia, se explica por los metilos lábiles que posee la molécula de estos compuestos, que trasmetilizan los lípidos.

3a.— La cantidad de Colina y Metionina que se administra, hace variar proporcionalmente la colesterolemia; pero esta variación no es igual en todos los animales, porque unos emplean los compuestos, indicados en el proceso de trasmetilación, como metabolitos, y otros como elementos plásticos.

4a.— La acción hipocolesterolemica de Metionina y Colina, que he comprobado en el conejo, sirve de base para que se prescriban en Medicina estas sustancias farmacológicas que se emplean mucho principalmente en la esteatosis hepática.

5a.— La determinación del Colesterol sanguíneo se hizo empleando la técnica de Scheffel, que es segura, fácil y bien regulada, comprobándose la exactitud de sus resultados que ya demostraron Elena Espallarossa, Frida Zegarra y Hernán Bobadilla, en el Perú.

6a.— La cantidad de Colesterol se determinó en suero sanguíneo y se expresa en miligramos por ciento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Angulo Bar J.— Una sencilla "batería" de análisis de sangre para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades hepato-biliares; estudio en 320 casos incluyendo la hepatitis por *Bartosellosis* (enfermedad de Carrión).— "Anales de la Facultad de Medicina".— Vol. 29.— Pág. 223.— Lima 1946.
- 2.— Arrigo L.— El contenido de proteína del fegato graso in seguito al tratamiento con factori lipotropiche.— "Buletino della Societa Italiana de Biologia Sperimentale".— Vol. 27.— Pág. 3382.— Nápoli 1952.
- 3.— Beattie J. and Marshall J.— Studies en hepatic dysfunction: II The value or sulfurcontaining amino acids and casein digest in the prevention of post arspenamine jaundice.— "British Medical Journal".— Vol. 2.— Pág. 651.— London 1948.
- 4.— Best C. H. and ccl.— The control of deposition of liver fat.— "American Journal of Physiology".— Vol. 101.— Pág. 7.— Baltimore 1932.
- 5.— Best C. H. and Huntsman M. F.— The effects of the components lecithin upon of deposition of fat in the liver.— "American Journal of Physiology".— Vol. 75.— Pág. 405.— Baltimore 1932.
- 6.— Best C. H. and Ridout J. H.— Diet and the insulin content of pancreas.— "American Journal of Physiology".— Vol. 97.— Pág. 107.— Baltimore 1939.

- 7.— Boyd E.— Especies of variation in normal plasma lipids stimated by oxidative micromethode.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 143.— Pág. 131.— Baltimore 1943.
- 8.— Braier L. y Chohuela H.— Determinación colorimétrica del colesterol sanguíneo.— “Revista de la Sociedad Argentina de Biología”.— Vol. 24.— Pág. 45.— Buenos Aires 1948.
- 9.— Burke K. H. and col.— The role of Methionina as a methyl donor for Cholina syntesis in chick.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 118.— Pág. 256.— Baltimore 1951.
- 10.— Cornatzer W. and David Cayer.— The effects of lipotropic factor on phospholipide turnater in the plasma of patients whit cirrhosis of the liver, as indicated by radiactived phosphorus.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 29.— Pág. 542.— Boston 1950.
- 11.— Corona L.— Tratado de Química Normal y Patológica de la Sangre.— Pág. 1153.— Santiago de Chile 1948.
- 12.— Do Prado Valladares.— Metionina.— “Revista Brasileira de Gastroenterologia”.— Vol. 2.— Pág. 18.— Río de Janeiro 1950.
- 13.— Du Vignesud V.— Study on transmetilation whit Methionima containing varying amounts of deuterium in methyl group.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 170.— Pág. 631.— Baltimore 1947.
- 14.— Chirigo Mario e Bonomo Ernesto.— Su comportamiento de la colino esteracisotto carico di metionine con amide nicotina.— “L' Ospedale Maggiore”.— Vol. 39.— Pág. 66.— Milano 1951.
- 15.— Entenman C. and Chaikoff I. L.— On the determination de Choline the liver and plasma of the dog.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 160.— Pág. 377.— Baltimore 1945.
- 16.— Espalarfossa Elena.— Influencia de la tiroxina sobre la colesterolemia.— “La Crónica Médica”.— Vol. 70.— Pág. 97.— Lima 1954.
- 17.— Fongí Enrique.— Metabolismo.— Pág. 77.— Buenos Aires 1946.
- 18.— Gordon Israel.— Mechamism of liphopage depositioin in artherosclerosis.— “Archives of Pathology”.— Vol. 44.— Pág. 247.— Illinois 1947.
- 19.— Gutierrez Noriega C.— Farmacología.— Pág. 239.— Lima 1950.
- 20.— Harrow B. y col.— Tratado y Prácticas de Bioquímica.— Pág. 322.— México 1946.
- 21.— Herrmann G. R.— Experimental and clinical studies in hipercholesterolemia and the effects of descholisteroling agents.— “American Heart Journal”.— Vol. 33.— Pág. 711.— St. Louis 1947.
- 22.— Hershey J. M. and Soskin S.— Substitution of lecitin for raw pancreas in diet of despancreatisated dog.— “American Journal Phisiology”.— Vol. 98.— Pág. 74.— Baltimore 1931.
- 23.— Lobo A.— Colesterolemia y su valor clínico.— “Revista de la Asociación Química Argentina”.— Vol. 6.— Pág. 24.— Buenos Aires 1941.
- 24.— Marenzi A. D.— Bioquímica Analítica Cuantitativa.— Pág. 278.— Buenos Aires 1947.
- 25.— Mata M.— Método breve y algunas consideraciones sobre colesterolemia práctica.— “Medicina”.— Vol. 30.— Pág. 291.— México 1950.
- 26.— Melville Sahyun.— The present status of metionina.— “Texas Report on Biology and Medicine”.— Vol. 7.— Pág. 137.— Galveston 1949.

27.— Mongrut M. O.— Contribución al tratamiento de la distrofia, estudio experimental y clínico.— “Anales de la Facultad de Medicina”.— Vol. 33.— Pág. 2.— Lima 1950.

28.— Monti T. e Arrigo L.— Quadro lipidico fecale in vari tipi di esteatosi epatica durante tratamiento con alcuni factori lipotropi.— “Bolettino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale”.— Vol. 27.— Pág. 1376.— Nápoli 1951.

29.— Mueller J. H.— “Proceeding Society Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 18.— Pág. 14.— New York 1921.

30.— Peters R. A. and Van Slyke D. D.— “Quantitative Clinical”.— Pág. 425.— Baltimore 1946.

31.— Re Pedro M.— Amino Acidos.— Pág. 286, 305.— Buenos Aires 1940.

32.— Rose W. C.— Nutritive significance of amino acids.— “Physiological Reviews”.— Vol. 18.— Pág. 109.— Baltimore 1938.

33.— Sepúlveda Escobar Elena.— Estudios de los métodos de dosaje del colesterol sanguíneo.— Tesis de Bachiller en Farmacia.— Santiago de Chile 1946.

34.— Sheftel A. G.— Chemical determination and total and free cholesterol.— “Journal of Laboratory and Clinical Medicine”.— Vol. 29.— Pág. 875.— St. Louis 1944.

35.— Steigmann Frederick.— Efficacy of lipotropic substances in treatment of cirrhosis of liver.— “Journal American Medical Association”.— Vol. 137.— Pág. 239.— Chicago 1948.

36.— Tarver H. and Schmidt C. L. A.— The conversion of methionine to cystine, experiments with radioactivity sulfur.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 130.— Pág. 67.— Baltimore 1939.

37.— Zegarra Manrique Frida.— Variaciones de la colesterolemia en el conejo por influjo del Aloxano.— “La Crónica Médica”.— Vol. 68.— Pág. 21.— Lima 1951.

38.— Vacirca F.— Gli amino acidi in biologia e in terapia.— Pág. 237.— Milanc 1948.

## Actividad farmacológica del azul de metileno

Por FRANCISCO GUZMAN ROMAN

El azul de metileno actúa como agente óxidorreductor en algunas reacciones biológicas peculiares, probablemente por su grupo sulfhidrílico, pudiendo susistir al Glutation (Harrop y E. Guzmán Barrón, 1928) y se transforma en una serie de leuco-derivados, habiéndose identificado cuatro en la orina, que a su vez pueden oxidarse de nuevo.

Las acciones oxidantes (con decoloración del azul) comprenden la oxidación incompleta de la glucosa (Warburg), y la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina. Como agente reductor previene la acción oxidante del carbón animal (Warburg) y la oxidación espontánea de los ésteres. Impide la oxidación del ácido succínico en la papilla muscular (Battelli y Stern), no inhibiendo la deshidrogenación, sino la oxidación del hidrógeno (Thunberg). Aumenta la capacidad de respiración de los hematíes de los mamíferos y Meyerhof piensa que aumenta la respiración hística, pero no está demostrado que esta acción ocurra en las células vivas.

Se le emplea en la intoxicación por el óxido de carbono, basándose en que el Azul de metileno puede hacer las veces de la hemoglobina transportando oxígeno a los tejidos, pero se ha dicho, también, que aumenta la anoxia en los animales (Crisler, 1935). Mejora la eficiencia del hombre en la altitud, si se administra 0.2 a 0.4 gramos dos horas antes de ascender. (A. M. Brooks, 1945). El Azul de metileno puede oxidar la hemoglobina o de nuevo (en su forma de leucoderivado), reducir la metahemoglobina a hemoglobina, según las circunstancias. En la metahemoglobinemia grave producida por los nitritos, acetanilida o sulfamidas, en el hombre o en los animales de experimentación, la inyección intravenosa de pequeñas dosis de Azul de metileno disminuye con rapidez la metahemoglobina y aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (W. B. Wendel, 1938; A. F. Hartmann y colaboradores, 1938; A. P. Richardson, 1939; D. Campbell y Morgan 1939). Por otra parte, la inyección de Azul de metileno es eficaz en la intoxicación por cianuro (aunque no tan eficaz como los nitritos), produciendo metahemoglobina, que se conjuga con el cianuro. El Azul de metileno es además hemolítico.

**Formación y reconversión de la metahemoglobina.** — Tiene el Azul de metileno dos acciones interesantes y opuestas sobre la hemoglobina. En gran concentración convierte el hierro ferroso de la hemoglobina reducida en hierro férrico, y así se forma la metahemoglobina. Esta reacción también la produce la anilina, los ferricianuros, los nitritos, etc., y es la base del empleo del Azul de metileno como antídoto en las intoxicaciones por cianuros. En concentraciones pequeñas de este colorante o de su allegado químico, la Tionina, acelera "in vivo" la conversión de la metahemoglobina en el pigmento normal transportador de oxígeno. Cree Hanschild que esta acción reside en el sistema reversible de oxidación-reducción constituida por el Azul de metileno y su leucoderivado.

El Azul de metileno tiene propiedades antidóticas frente al Ácido cianhídrico y cianuros. Parece que esta acción se debe, de un lado a la metahemoglobina que produce el Azul de metileno con la consiguiente formación de cianometahemoglobina y a la acción frenadora o ligeramente inhibidora del vago. La sec-

ción de ambos nervios vagos en el cuello, realizada experimentalmente en animales de laboratorio, aumenta la tolerancia a los cianuros.

Fueron principalmente Sahlin (1926) y Eddy (1930) los que señalaron este antidotismo azul de metileno-cianuros. Como el Azul de metileno es metahemoglobinizante, y otros muchos fármacos formadores de metahemoglobina son también neutralizantes de la toxicidad de los cianuros, se piensa que el mecanismo de acción es idéntico.

**Acción sobre la tensión sanguínea y la respiración.**— El Azul de metileno intravenoso determina aumento de la presión sanguínea y acción paralizante del parasimpático (Kokowski); por esto los efectos farmacológicos sobre el corazón son, como antagonista de los fármacos estimulantes del parasimpático (Heymanns):

La inyección de 4 mg. por kg. de peso corporal produce señalada hipertensión sanguínea, seguida de disminución (Garfounkel y Frundlich, 1937). Los vasos sanguíneos perfundidos primero se contraen y después se dilatan.

La respiración se estimula con dosis pequeñas y se detiene con dosis grandes (Lundberg). El plazo se reduce si la exposición al oxígeno desarrolla edema pulmonar (Gregoire, 1931). El ritmo cardíaco se retarda, por la inyección intravenosa y por la perfusión de soluciones diluidas de Azul de metileno (Lundberg, 1924). Es antagónico respecto a drogas que estimulan el nervio vago, aunque es menos potente que la atropina (Heymanns). Este es efecto reversible sobre la superficie celular, antes de teñirse el protoplasma (R. P. Cook, 1926). El Azul de metileno inhibe la colinesterasa del suero en reducidas concentraciones, pero mucho menos eficazmente "in vivo" (E. Rentz, 1940). El corazón aislado de la rana se estimula con dosis pequeñas, pero las dosis grandes anulan su irritabilidad.

**Acción hipnótica coadyuvante.**— Konzett (1938) señaló que el tratamiento previo de ratas y otros animales con pequeñas dosis de Azul de metileno u otros colorantes liposolubles por vía intraperitoneal, exalta considerablemente la acción de los hipnóticos. Los colorantes por sí solos no son hipnóticos ni en grandes dosis. La inyección intravenosa de Azul de metileno aumenta la actividad eléctrica de la corteza cerebral (Moruzzi, 1938).

**Acción analgésica.**— Es escasa la acción analgésica del Azul de metileno. Fué la coloración de los cilindros ejes de las células de la médula, a consecuencia de una inyección con el Azul de metileno en las venas del conejo, lo que hizo esperar a P. Ehrlich que tuviese valor casi específico en el tratamiento de la neuralgia y de las neuritis; la experiencia clínica ha sido negativa.

**Acciones periféricas autónomas.**— En general las pequeñas concentraciones de Azul de metileno producen estimulación pa-

rasimpática, quizá por inhibición de la colinesterasa. Las concentraciones moderadas paralizan el mecanismo receptivo parasimpático, en forma semejante a la atropina (R. P. Cook, 1926).

**Acción hipertérmica.**— Inyectado por vía intravenosa a la dosis de 5 ctg. por kg. determina hipertermia de 3 y 4 grados, en el gato y perro (Heymanns y Maigre) como en el mono (Heymanns y Regniers).

Los conejos y conejillos de Indias son refractarios a la hipertermia por Azul de metileno. La hipertermia por el Azul de metileno es de breve duración, alcanzando su máximo en 1 hora y recobrando la normalidad a las 4 horas. En las ratas el aumento solo se presenta si los animales se mantienen en un ambiente caluroso, 28°C o más (Gregoire, 1931).

Las dosis moderadas aumentan la temperatura, como lo demostró primero Ehrlich. El mecanismo de acción es central y aumenta el metabolismo gaseoso y reduce el glucógeno hepático. En la rata no se presentan estas acciones, si la temperatura ambiental es menor de 24°C, según Gregoire.

**Acción sobre el intestino.**— El intestino es estimulado por concentraciones al 1:1,000,000 e inhibido por la de 1:10,000. La atropina solo es antagónica de una manera imperfecta de la acción estimulante (Lundberg).

**Acción sobre el útero.**— Estimula al útero con independencia de su reactividad a la adrenalina. Su acción puede inhibirse con grandes dosis de atropina, pero no con la ergotoxina (Lundberg). Las grandes concentraciones son depresoras (R. P. Cook 1926).

**Acción quimioterápica.**— El Azul de metileno, el colorante más conocido por la facultad de impregnar y teñir todos los tejidos, especialmente el nervioso y de eliminarse con la orina y con la bilis, ha sido de los primeros en reclamar la atención de los farmacólogos, pero su empleo se ha limitado al tratamiento de la malaria en los casos resistentes a la quinina y a la desinfección por vía interna del aparato urinario; como antineurálgico su uso se ha ido haciendo cada día más raro. Sin embargo, nunca se ha de olvidar que se trata de una sustancia tóxica cuyos efectos son de temer sobre todo en los individuos que padecen de insuficiencia renal o hepática y que destruye los glóbulos rojos y produce metahemoglobinemia, trastornos graves del estómago y del intestino, vértigos, parestesias, irritación de la vejiga y de la uretra, escasamente moderada por la administración contemporánea de polvo de nuez vémica.

**Acción antiséptica.**— Es antiséptico débil. Por ejemplo, el *E. coli* vive durante 25 minutos en una solución de Azul de metileno al 1:10. El *T. pallidum* no muere en una solución al 1:1,000. El Azul de metileno es más eficaz como bacteriostático y al parecer en concentraciones reducidas inhibe el desarrollo del *Myc. tuberculosis*.

El Azul de metileno tiene acciones farmacológicas que le dan cierto interés, porque Ehrlich en unión de Guttman comprobó los buenos efectos "in vitro" sobre el plasmodium malariae. Sin embargo, la mayoría de los autores reconocen que su acción es debil (Ziemann).

Asociado a otros medicamentos, salvarsán (Appel), quinina (Reitler) su eficacia es mucho mayor y se pueden emplear menores dosis de esos medicamentos. Es antiséptico ligero frente al estafilococo, estreptococo, gonococo, etc. Muchos de estos gérmenes siguen vivos a pesar de la tinción (Pittaluga, 1904).

Tiene una cierta apetencia por los bacilos y tejidos tuberculosos (V. Linden). Posee la propiedad de teñir cilindro ejes nerviosos (Ehrlich) y tejidos cancerosos.

Está comprobado que es germicida debil, y prácticamente ineficaz en su forma reducida, que es como se elimina con la orina; quizás tenga alguna eficacia en la cistitis estafilocócica, pero es absolutamente ineficaz en la uretritis (Hinmann, 1915).

La inyección de Azul de metileno en los tumores de la rata y del ratón aumenta el número de regresiones de 3-8% a 25-44% (M. M. Brook, 1934).

A la dosis de 0.10 a 0.05 grs. ha sido recomendado por Froes (1934) como coadyuvante de la quinina o de la atebriana a la dosis corriente, en el tratamiento del Paludismo.

Rosenthal (1935) afirmó la disminución de las bacterias y de una señalada mejoría clínica por la inyección intravenosa de colorantes de anilina dotados de afinidad selectiv para las lesiones leprosas.

Se usa para el tratamiento local de la erisipela en lociones al 3%.

Proporciona éxito por via parenteral de 10 c.c. al 1% y alternado con tripaflavina, en la Blastomycosis.

Mackenzie y Bean hicieron una importante modificación al tratamiento empleando el Azul de metileno de Loeffler por su poder de teñir los flagelados disenterígenos. Sin embargo, en realidad éstos autores habían sido precedidos por Chase y Tasker quienes, en 1917, emplearon el medicamento tanto en enemas como por la boca; utilizaron este colorante puro (cloruro de metiltionina) en lugar del empleado en las tinciones, a causa de que éste contiene zinc.

En el Perú empleó el Azul de metileno en el tratamiento de la disentería balantidiana J. H. Negrón, en 1917.

## Prensa médica

**Hormona hiperglucemiante glucogenolítica del páncreas,** por R. Clement.—“La Presse Medicale”. —Pág. 746.— París 1955.

En los últimos tiempos se han estado realizando trabajos de investigación tendientes a la fabricación de una insulina pura, que han concluido con el aislamiento de una poderosa sustancia hiperglucemiante y glucogenolítica, a la que han dado el nombre de glucagona. Sustancia hormonal que se comporta como antagonista de la insulina. Después del descubrimiento de la insulina se había comprobado que en la administración endovenosa, previo un período de típica acción hipoglucemiante, aparecía un corto período de evidente acción hiperglucemiante. En la búsqueda de la causa de esta corta acción hiperglucemiante final, Abel y colaboradores consiguieron la preparación de una insulina cristalizada libre de acción paradójica, y prontamente se puso en evidencia que la acción se debía a impurezas de la insulina.

Esta sustancia ha recibido varias designaciones, sustancia Y, factor HG, o, HGF, o FHG, o finalmente, factor u hormona hiperglucemiante o glucogenolítico.

Esta nueva hormona ha sido aislada por distintos procedimientos, sobresaliendo de todos ellos el de la electroforesis. Sus propiedades químicas son muy semejantes a las de la insulina, es más resistente a los álcalis, su peso alrededor de 6,000 a 8,000. Tiene una constitución química algo semejante a la insulina, conteniendo todos los mismos amino ácidos, salvo la prolina, la isoleucina y la cistina; posee metionina y triptofano que no existen en la insulina.

La unidad de glucagona ha sido propuesta por Staub, siendo una décima de gamma del producto cristalizado, habiendo demostrado que la mitad de esta unidad es suficiente para provocar hiperglucemia en un gato anestesiado.

En cuando al origen de la nueva hormona, hay sólidos argumentos para sostener su origen en las células alfa de los islote

de Langerhans; se la ha encontrado en los extractos pancreáticos de animales en los que por acción del aloxano, las células beta, productoras de insulina estaban destruidas. Trabajos recientes han puesto en evidencia que este factor hiperglucemiante tiene su origen en las células alfa, gracias a descubrimientos recientes que han demostrado que el cloruro de cobalto es tomado electivamente por las células alfa, y así la administración de este metal reduce alrededor de un 60 por ciento del contenido de glucagona en el páncreas. La investigación histológica no ha sido tan fructífera, pues no se ha podido demostrar la acción destructiva de las células alfa por el cobalto. Se han hallado cantidades variables de glucagona en la mucosa gástrica del perro, en el duodeno del mismo; igualmente en el estómago del conejo. Esta distribución corresponde groseramente a la de las células argentófilas, aun cuando no todas las células argentófilas contienen la hormona.

Se han hallado sustancias con acción similar a esta hormona, en la orina normal, en la orina de los diabéticos, en la orina de animales en los cuales se les ha producido diabetes, etc.

Experimentos realizados en perros, con circulación cruzada, han puesto en evidencia que esta hormona se vierte en la circulación general.

En cuanto al mecanismo hiperglucemiante, parece que el mismo se hace a expensas del glucógeno hepático, dependiendo de la cantidad del glucógeno hepático disponible, y disminuye cuando las reservas del glucógeno son reducidas, tales como en el caso del ayuno prolongado, enfermedades hepáticas graves, acidosis diabética, etc.

Ciertos investigadores han confirmado la hipótesis de que la glucagona provoca la hiperglucemia movilizandole la glucosa hepática por estimulación en los dos sentidos del sistema en el que interviene la fosforilasa que despolimeriza en glucosa el fosfato. La glucagona no produce efecto hiperglucemiante en los animales privados de hígado por hepatectomía. Mediante cateterismos venosos se ha comprobado que la perfusión de glucagona en el hombre aumenta notablemente la producción de glucosa en el hígado.

Igualmente parece haberse encontrado una demostración indirecta de la acción de la glucagona sobre el glucógeno hepático en el hecho de que la administración de cloruro de cobalto a la rata, origina una disminución inmediata del glucógeno hepático, con la consecuente hiperglucemia, que es seguida a las 24 horas después por un aumento en la reserva glucogénica del hígado con una tendencia a la hipoglucemia. Estos trabajos podrían ser explicados por la circunstancia que el cobalto da lugar a la destrucción de las células alfa de los islotes del páncreas, y en consecuencia la glucagona ya elaborada provoca glucogenolisis con hiperglucemia, seguida de una

fase de acumulación del glucógeno en el parénquima hepático por agotamiento de la hormona glucagona. Estos fenómenos se suceden en forma similar a la de la destrucción de las células beta por el aloxano, en los que la liberación de la insulina ya formada engendra un cuadro hipoglucemiante, seguido de una diabetes permanente. Pero, a pesar de ello, hay experimentos que parecerían demostrar que el efecto hiperglucemiante de la sal de cobalto se produce directamente en el hígado.

El agotamiento del glucógeno del hígado puede ser el responsable del aumento de los cuerpos cetónicos en la sangre: pues la glucagona actuaría oxidando los ácidos grasos, e inhibiendo su síntesis, acción en cierta forma opuesta a la de la insulina.

Otros trabajos experimentales han puesto en evidencia los siguientes hechos vinculados a la glucagona: liberación del glucógeno de los huesos y del miocardio, falta de acción sobre el ácido láctico de la sangre, no actúa sobre la presión sanguínea; esta hormona sería la responsable de la hiperglucemia provocada por la inyección de hormona somatotropa.

Parecería que la glucagona interveniría en el determinismo del diabético clásico o del renal. Hay autores que han admitido que la falta de lesiones necróticas en sujetos diabéticos sea debida a un exceso de esta nueva sustancia hormonal. Otros admiten que en el diabético, la insuficiencia de la insulina va asociada a un aumento de la producción de la glucagona, existiendo a la vez signos de disminución de la actividad histológica de las células beta (productoras de la insulina) y un aumento de las células alfa (productoras de la glucagona). Así se pudo demostrar histológicamente de 2,000 islotes de Langerhans de 10 sujetos normales y 10 sujetos diabéticos, que la relación células beta-células alfa, varía entre 15|1 y 5|1 en los sujetos normales, contra 6|1 y 2|1 en los diabéticos. Este aumento de las células alfa explicaría la eliminación renal de una sustancia del tipo de la glucagona en los diabéticos.

Desde el punto de vista de la clínica, se puede decir que no hay una idea clara de la utilidad de obtener insulinas comerciales libres de la fracción hiperglucemiante, pues parecería ser que hay un estado de estímulo de una hormona para la otra. La aplicación de la glucagona en los casos de enfermedad de von Gierke, han fracasado. No se han hallado tumores de las células alfa de los islotes de Langerhans, pero en casos de hipoglucemia idiopática se ha comprobado histológicamente que hay una disminución o ausencia de las células alfa; si ello tiene una mejor confirmación en el futuro, este cuadro podría ser susceptible de mejorar con el uso de la hormona.

**Anomalías tímicas, miastenia grave y mediastinografía gaseosa,**  
por M. Bariety, C. Coury y J. L. Gimbert.— "La Semaine des  
Hopitaux".— Vol. 32.— Pág. 3445.— París 1956.

Las hipertrofias y tumores de timo representan 6 a 11 por ciento de las afecciones mediastínicas del adulto. La mediastinografía gaseosa facilita el diagnóstico. El contraste gaseoso, creado en el espacio retro-esternal de Grawitz, suministra detalles anatomoradiológicos de complemento en caso de tumor ya reconocido. Permite sobre todo descubrir un gran número de timomas, cuya poca opacidad a los rayos hacia invisible en radiografías y tomografías corrientes.

La insuflación de la celda tímica tiene que practicarse con preferencia por vía supra y retro-esternal o por vía subxifoidea. El niño y el adulto la toleran muy bien, y aún los enfermos afectados de miastenia, con la condición de eliminar los casos demasiado graves, aumentar la dosis de prostigmina y no dar inyección previa de morfina.

Las imágenes tumorales de timo observadas después de insuflación gaseosa pertenecen a cuatro tipos principales: en coma con punta antero-inferior, en cuña con extremidad afilada, en plátano o badajo. Con menos frecuencia se trata de una sombra francamente ovalada o abollada, o de opacidad bilateral en alas de escarabajo, pareciéndose a la morfología del timo infantil. Los demás caracteres de la imagen mediastinográfica de timomas dependen de su sitio en el piso medio del mediastino anterior y de la existencia de una angosta faja clara la que, en las vistas de perfil, la separa de modo neto del esternón por delante, de la cara antero-superior del corazón y del origen de la aorta por detrás. El aspecto mediastinográfico no permite, sin embargo, afirmar la naturaleza benigna o maligna del tumor tímico.

En el adulto, dicho procedimiento de exploración se muestra especialmente útil en los enfermos afectados de miastenia. Gran número de ellos son portadores de alguna anomalía tímica: 15 veces de 21 en la serie de los autores, en otro enfermo, el tumor descubierto era un bocio de mediastino anterior. En 9 de estos 15 casos no se pudo evidenciar el timoma sino gracias a una mediastinografía sistemática. En el curso de la enfermedad de Erb-Goldfman, las indicaciones de timectomía tienen que ser limitadas y reservadas; sin embargo, y eso debido al poco éxito en los resultados: en 15 casos de miastenia con timoma, 10 sufrieron la exéresis del tumor: hubo 2 decesos, 5 fracasos y sólo 3 mejorías parciales.