

6.3

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

Universidad Nat. May. de San Marcos

INGRESADO EN

- 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 QUINONES — HUMBERTO PORTILLO

JOSE B. JIMENEZ CAMACHO

GUILLERMO KUON CABELLO

Año 73.- Núm. 1119

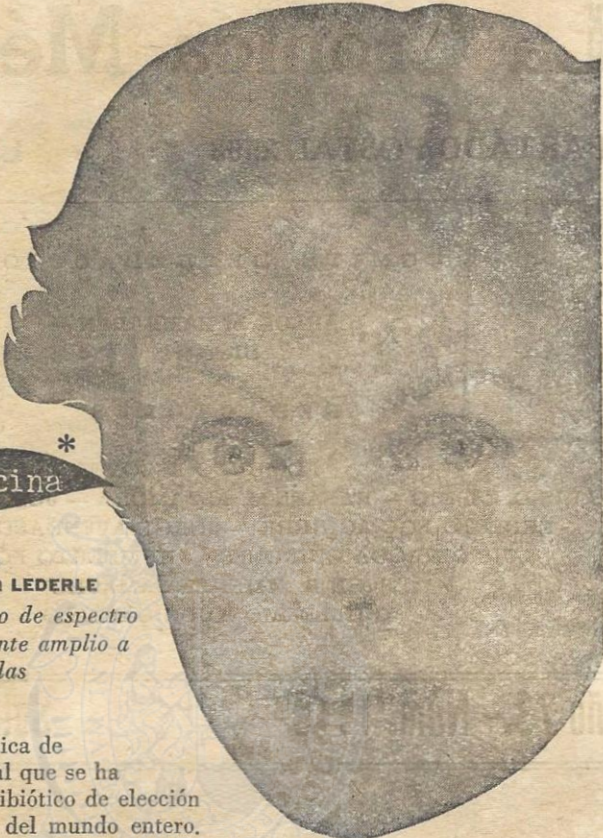
Setiembre 1956

SUMARIO

Córticoesteroides urinarios en estado normal y después de intervención quirúrgica, por la Srta. Victoria Salazar Bustamante.

Introducción, pág.	161
Córticoesteroides urinarios en fisiología y patología, pág.	162
Determinación de córticoesteroides urinarios pág. ..	166
Técnica de Corcoran e Irvine Page, para determinar córticoesteroides urinarios, pág.	169
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág.	173
Conclusiones, pág.	176
Medicina norteamericana, pág. ..	179

Para
proteger
un don
preciosísimo


*
Aureomicina

Clorhidrato de
clortetraciclina **LEDERLE**

*El antibiótico de espectro
verdaderamente amplio a
dosis reducidas*

La potencia terapéutica de
la Aureomicina es tal que se ha
convertido en el antibiótico de elección
de los oftalmólogos del mundo entero.

La conjuntivitis, sea cual fuese su
origen, responde satisfactoriamente a las
aplicaciones tópicas de Aureomicina, según
ha sido dado comprobar en la práctica.
Es, asimismo, de eficacia decisiva contra numerosas
infecciones bacterianas y a virus de los ojos, incluso las
de la córnea y periorbitales, blefaritis, tracoma y uveítis.

Productos oftálmicos de Aureomicina:

Ungüento oftálmico al 1,0% (en tubos de 3,5g c/u)

Solución oftálmica (1 frasco de polvo; 1 frasco de gotero esterilizado)

 ... un timbre de honor

*Marca registrada

Lederle Laboratories Division • Cyanamid Inter-American Corporation • 49 W. 49th St., New York 20, N. Y.

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, Rexona de América

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

Córticoesteroides urinarios en estado normal y después de intervención quirúrgica

Por la Srta. **VICTORIA SALAZAR BUSTAMANTE**

En los últimos tiempos ha adquirido gran importancia el estudio de los esteroides, y de éstos los de procedencia suprarrenal, por los efectos que tienen en la regulación del metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, electrolitos y agua.

Los que poseen en su molécula 21 átomos de carbono, constituyendo hormonas, se han utilizado en farmacoterapia para el tratamiento de muchas enfermedades, y los que se elaboran en las suprarrenales y se excretan por la orina pueden servir para valorar correctamente la función de estas glándulas endocrínicas.

Este trabajo, que estudia la eliminación urinaria de córtico-esteroides en personas aparentemente sanas y después de intervención quirúrgica, consta de las siguientes partes: En la primera, estudio el rol que desempeñan los córtico-esteroides en Fisiología y Patología; en la segunda, enumero las técnicas para su determinación; en la tercera describo la técnica de Corcorán y Page seguida para determinar corticoesteroides urinarios; en la cuarta expongo las investigaciones e interpreto los resultados obtenidos y por último, formulo las conclusiones y menciono la bibliografía consultada.

Agradezco al Dr. Carlos A. Bambarén, Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos, por haberme sugerido el tema, allanando las dificultades que se presentaron para realizar este trabajo, guiándome, también, con acertada dirección, en la búsqueda de los datos bibliográficos; al Q. F. Sr. Antonio Muñoz Armestar y al personal del Instituto "Sanitas" que permitió que en el Laboratorio de esa Institución realizase las investigaciones correspondientes.

Este trabajo terminó de redactarse en Enero de 1953.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

CORTICO-ESTEROIDES URINARIOS EN FISIOLOGIA Y PATOLOGIA

Los esteroides que derivan del ciclo pentano-fenantreno o esterano, se caracterizan por propiedades fisiológicas y farmacológicas relevantes.

Francisco Donoso (9) y colaboradores, de Santiago de Chile, que hicieron últimamente una magnífica revisión de la materia, aseguran que su estructura química es semejante a la de las hormonas gonadales masculinas y femeninas y a más de una veintena de compuestos esteroides cristalinos aislados por Kendall a partir de la corteza suprarrenal.

Grollman (14) indica que el empleo de métodos poco adecuados para su valoración, ha producido confusión y que muchas de esas sustancias se han considerado como hormonas de la corteza suprarrenal, siendo su función de reemplazo de la glándula muy débil o nula.

Según Selye (31), fué Brown-Sequard quien demostró que las glándulas suprarrenales eran esenciales para la vida; pero por la administración de extractos córtico-suprarrenales, Rogoff y Slevan (1925), Hartman y otros (1928), Swingle y Pfiffner (1931) comprobaron que se contrarrestan las alteraciones que se producen, como, aumento de potasio sanguíneo, disminución del sodio plasmático, cuya excreción aumenta acompañada de agua, que se desplaza de la sangre a los tejidos, aumento del nitrógeno proteico produciendo síntomas de colapso renal, disminución del glucógeno hepático y muscular, al igual que del catabolismo proteico y formación de glucosa a partir de las proteínas. La arginasa hepática que actúa en el metabolismo, disminuye su actividad, lo mismo que el trabajo muscular, resistencia a los tóxicos, traumatismos y modificaciones al medio ambiente según Venancio Deulofeu (10).

Desde 1937, por trabajos de Giroud (12), se ha demostrado que el ácido ascórbico de las suprarrenales guarda estrecha relación con su actividad, pudiéndose prevenir la hipertrofia de estas glándulas mediante la administración de grandes dosis de esta vitamina.

Trabajos realizados por Lowenstein y Zwener (22), probaron en 1946 que la Vitamina C unida a un esteroide quetónico, constituye sustancia de actividad cortical. La regulación de la descarga hormonal se realiza, según Jores (20), por intermedio de la hormona córticotropa de la hipófisis, que se origina en casos de deficiencia de cortina según Rim, produciendo hipertrofia de la corteza suprarrenal. Estas y la hipófisis ejercen papel importante en la detoxicación de esteroides y se considera que actúan por la influencia que tienen sobre las células hepáticas residiendo aquí, tal vez, la razón de la ineficacia de ciertos esteroides absorbidos por vía oral, debido a su destrucción en el hígado; la detoxicación se realiza probablemente por interven-

ción de una enzima, que los transforma en un compuesto inactivo o conjugándolos y transformándolos, acelerando el ritmo de su excreción.

Respecto al origen de los córtico-esteroides, algunos investigadores afirman que se originan por síntesis directa a partir de moléculas más pequeñas, y otros aseguran que proceden del colesterol por degradación de la cadena lateral; acéptase más la primera hipótesis, por encontrarse en esteroides muy oxidados restos de Hidratos de carbono, creyéndose en la posibilidad que ese ha sido su origen, reduciéndose luego hasta compuestos tipo colesterol.

No se sabe con certeza cómo circulan en la sangre los córticoesteroides, debido a su insolubilidad, aunque se cree que forman ésteres hidrosolubles o que se unen a proteínas; pero lo interesante está en la acción fisiológica que ejercen sobre el organismo para el mantenimiento de la vida, según Mika (25), la desoxicorticosterona, testosterona y dehidrocorticosterona.

Los córticoesteroides con actividad hormonal tienen una marcada acción inhibidora sobre el consumo de oxígeno, dependiendo esta acción de su constitución química; así, la desoxicorticosterona actúa en forma intensa sobre el hígado, riñón y cerebro, mientras que los otros esteroides actúan sólo sobre el hígado.

Los esteroides sin actividad hormonal no provocan disminución de oxidaciones, sin que esta acción inhibidora guarde relación con el metabolismo proteico, ni con el sistema citocromooxidasa.

La falta de un átomo de Oxígeno en el carbono 11, según Cruz Coke (4), en forma de hidróxilo o cetona, es indispensable para que el esteroide no tenga actividad sobre glúcidos; la desoxicorticosterona carece de esta actividad, pero regula los electrolitos.

Según Verzar (41), la insuficiencia suprarrenal acarrea trastornos de la esterificación fosforilada o perturbación del metabolismo celular; la fosforilación desempeña papel importante en el metabolismo de glúcidos y lípidos, así como la síntesis del citocromo; de no ser posible la fosforilización hay trastornos en la absorción de carbohidratos y grasas procedentes del intestino, y, según Grollman (14), los córticoesteroides y sus derivados aumentan la conversión de proteínas en hidratos de carbono por intermedio del hígado, aumentando la cantidad de glucógeno almacenado por esta viscera, aún en animales sometidos a ayuno.

El mantenimiento de la vida en la insuficiencia suprarrenal se debe, según Selye (31) y Cantarow (3), a la combinación de las acciones de los córticoesteroides sobre el metabolismo, circulación sanguínea, regulación térmica, etc. concentración de iones, eliminación de potasio por los riñones, retención de clo-

ro, sodio y agua en los tejidos, mantenimiento de la permeabilidad capilar y normo-afinidad de los tejidos por el agua.

Los córtico-esteroides con OH en posición 17, tienen acción sobre el sodio; sólo los esteroides que tienen OH en posición 11, tienen influencia en el metabolismo de los glúcidos y establecen el equilibrio dinámico de la glucosa; cuando ésta disminuye, se perturba el equilibrio osmótico y iónico indispensable para mantener la concentración normal que exige un mecanismo glandular complejo, constituido por insulina, adrenalina y córticotrofina.

En el metabolismo proteico, según Donoso (9), la acción de los córtico-esteroides se puede apreciar por el balance nitrogenado negativo, produciéndose pérdida de nitrógeno y aumento de la excreción de ácido úrico y creatinina; esta acción de los córtico-esteroides debe tenerse en cuenta en el Síndrome general de adaptación.

Para Selye (31), ciertos mecanismos fisiológicos que aumentan la resistencia a las noxas, se realizan por intervención directa del sistema endocrino, que así organiza el síndrome general de adaptación. El sistema hipofiso-adrenocortical constituye una importante parte del mecanismo homeostático del cuerpo, pudiendo apreciarse el rol de la corteza adrenal por los cambios que se producen durante los estados patológicos.

El síndrome general de adaptación, pasa por tres períodos distintos:

- 1o.— Reacción de alarma;
- 2o.— Período de resistencia;
- 3o.— Período de agotamiento.

El primer período se define como la suma de todas las reacciones generales, inespecíficas, provocadas por la exposición súbita a estímulos a los que el organismo no ha logrado adaptarse especialmente, sin incluir cambios en su naturaleza. Al producirse la reacción de alarma, la corteza suprarrenal se hipertrofia, disminuyen los lípidos y el ácido ascórbico, y como consecuencia de la falta de corticotrofina se incrementa la producción de hormonas corticoesteroides. Esta fase puede producirse por ligeras exposiciones a estímulos, inevitables en el transcurso de la vida.

El shock produce reacciones que aumentan la resistencia a la agresión, especialmente en el período post-operatorio, cuando la intervención ha sido intensa.

El período de resistencia se caracteriza porque el organismo reacciona ante el estímulo, después de la experiencia adquirida a expensas de otros estímulos. Durante este período aumenta el peso de la corteza suprarrenal, reaparecen los lípidos, colesterol y ácido ascórbico y otras reservas que se excretaron durante la reacción de alarma.

La concentración no se efectúa en forma paralela; así, el ácido ascórbico permanece disminuído, mientras que los lípidos y el colesterol son abundantes.

El periodo de agotamiento es semejante a la fase de reacción de alarma, pero se producen fenómenos agudos, que se interpretan como un derrumbe suprarrenal por hiperactividad.

Durante el curso del síndrome de adaptación se incrementa el metabolismo basal, el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos, sustancias nitrogenadas, electrolitos y agua. Los polipéptidos sanguíneos aumentan, y el timo y tejido linfoide experimentan involución y se incrementan las globulinas.

Todas las manifestaciones individuales del síndrome de adaptación son manifestaciones de fenómenos coordinados, cuyo fin es la defensa del organismo.

La intervención de los esteroides en patología es muy importante, por lo cual describiré las principales comprobaciones que se han descrito.

Enfermedades infecciosas.— Shipley (32) ha comprobado que la excreción de córtico-esteroides aumenta, alcanzando algunas veces ocho veces la cifra normal. Reynan (29) demostró que la corticotropina y cortisona no tienen efecto en la formación de anticuerpos y la acción de éstos en diversas infecciones varía de acuerdo a modo y dosis terapéuticas.

La corticotropina no da protección contra los efectos tóxicos e influencia del virus de la Rickettsia del tifus.

La cortisona no interfiere con los mecanismos de inmunidad. La acción divergente de estos esteroides causa beneficios algunas veces y perjuicios en otras.

Acidosis diabética.— Según Warthur (43), parece existir una correlación directa entre la cantidad de hormona eliminada y la gravedad del caso, que puede apreciarse por la reserva alcalina; la cantidad de corticoesteroides que se elimina aumenta, alcanzando cifras que varían de 2 a 8 veces la inicial.

La corteza adrenal, según Tippermann (36), aumenta la respuesta ante gran variedad de agentes productores de shock, pero el rol que le corresponde a la corteza adrenal en la resistencia del organismo a los shocks está todavía en estudio.

Selye (31) ha indicado que la hipertrofia adrenal después del shock, se produce durante el segundo periodo de éste (counter shock). El incremento de proteínas catabólicas en la hipertrofia adrenal, puede ser: 1º.— Por destrucción de los tejidos en las quemaduras, y 2º.— Por shock producido en sujetos quemados.

Toxemias e hipertensión.— Louis Toblán Jr. (37), en mujeres grávidas e hipertensas comprobó incremento de córtico-esteroides, que está en relación no con la hipertensión pero sí con el estado grávido, especialmente con el desarrollo del edema durante el embarazo.

Trauma e infecciones.— Según Shipley (32), se produce un incremento de córticoesteroides cuando el sujeto ha sufrido una quemadura o una intervención quirúrgica o enfermedades infecciosas, llegando a alcanzar cifras que en algunos casos son hasta ocho veces la inicial.

En el post-operatorio, esto aparece durante los primeros dos días, después y durante el proceso de recuperación del "stress".

La orina de estos pacientes contiene tal incremento de córtico-esteroides que pueden prolongar la vida de ratas adrenalectomizadas, según Vening y Hoffman (39).

Diabetes mellitus y enfermedad de Addison.— Según trabajos de Emerson Ward (42), los córticoesteroides de poder reductor y los 11 oxicorticosteroides, considerados como metabolitos de la corteza adrenal, se encuentran aumentados en la orina, por determinación química.

Artritis reumatoide.— Según Torres Morales (38), de México los 11 y 17 oxiesteroides ejercen marcada influencia en el metabolismo perturbado de los artríticos.

Síndrome de Cushing.— Anderson (1) indica que en el estado hiperadrenocortical, la excreción del sodio y potasio es opuesto completamente a lo encontrado en la enfermedad de Addison (insuficiencia adrenal).

DETERMINACION DE CORTICO-ESTEROIDES URINARIOS

Existen varias técnicas para determinar córtico-esteroides, que pueden agruparse en:

- 1o.— Métodos biológicos.
- 2o.— Métodos físicos.
- 3o.— Métodos químicos.

Métodos biológicos.— Miden la capacidad de los extractos urinarios por la cantidad de glucógeno que se deposita en el hígado de los animales adrenalectomizados y en ayunas y la expresan en unidades glucogénicas, definiéndose por unidad glucogénica E. U. la actividad biológica de un microgramo de 17 hidroxí 11 dihidrocorticosterona.

A. N. Wich, E. Pecka Jr. y Medz R. Cripp (44), determinaron que por este procedimiento se obtenían cifras menores que por procedimientos químicos; de aquí, que se les considere como pruebas imprecisas.

Métodos físicos.— Se basan en la determinación de los córtico-esteroides por el polarógrafo, pero se ha tropezado con el inconveniente de obtener resultados menores que por los procedimientos químico-colorimétricos, según Barnett (2).

Métodos químicos. —Según María Garcinavia (13) de México, son los más precisos y se basan en propiedades de las cadenas laterales existentes en los esteroides corticales.

Lo mas conocidos son:

a) Reducción del sulfato de cobre a Oxido cúprico, según la técnica de Nelson Talbott (35).

b) Reducción del Acido Fosfomolibdico a Oxido de Molibdeno, según la Técnica de Heard, Sobel y Wilkin.

c) Oxidación de la alfa ketol y alfa glicol (cadena lateral) de los esteroides C_{21} con Acido peryódico y su trasformación en aldehído fórmico.

N. Talbott, Wixon, y J. Wolfe (35) demostraron que en la orina humana se encontraban sustancias semejantes a los 11 oxicorticosteroides por sus características químicas y biológicas, que los que pueden aislarse de la corteza adrenal. La técnica de Talbott (35) comprende un procedimiento analítico y otro colorimétrico.

El procedimiento analítico ofrece las siguientes etapas:

1º.— Recolección y extracción de la muestra.— La muestra de orina es de 24 horas, y la extracción se realiza con un solvente apropiado, el cloroformo al 15%, seguido de purificación del extracto clorofórmico mediante lavado con NaOH al 0.1N, y agua fría y cloroformo, luego una separación con benceno y agua del extracto clorofórmico; por último, separación del extracto en fracción ketónica y no ketónica por el reactivo de Girard.

La determinación colorimétrica se lleva a cabo usando solución de reactivo de cobre y arseniomolibdato, obteniéndose coloración azul que se mide con fotocolorímetro.

Con la técnica de Venning, Hoffman y Browne (40) se trabaja a pH 5 para realizar la extracción de los córtico-esteroides de la orina, luego para la determinación colorimétrica se emplea el reactivo fosfomolibdico, que se reduce a óxido de molibdeno de color azul, midiéndose la intensidad del color con el fotocolorímetro.

La técnica de Ramanoff, Planger y Pincus (30) se basa también en el mismo proceso de extracción.

E. B. Hershberg y Wolfe (17) emplean un aparato extractor especial, usando como disolvente el Tetracloruro de carbono.

La técnica de Pettersen y Marian (27) supone que la orina humana contiene dos tipos de compuestos formaldehídricos conjugados; son esteroides conjugados derivados de la corteza adrenal, uno de los cuales se extrae de la orina acidificada con Cl_3CH , mientras que el otro no lo es; de lo que se desprende que los esteroides libres obtenidos del primer tipo son menos estables a pH. 1.25 que los del segundo tipo.

Existen técnicas basadas en la oxidación de la cadena lateral por el ácido peryódico y determinación de formaldehído

oxigenado por el ácido cromotrópico, como la técnica de Lowenstein, Corcoran y Page (21).

La técnica de Lowenstein, Corcoran e Irvine Page (21), fundada en la que emplean estos autores (6) para determinar manitol en plasma y orina, es sencilla, pero existe el inconveniente de sustancias que interfieren con el color de la reacción; la determinación con el ácido cromotrópico se realiza por el método de McFayden (24), que es el empleado para el formaldehído en líquidos biológicos.

La técnica de Mason (23), es un procedimiento casi idéntico, pero presenta un fraccionamiento con el reactivo de Girard y los resultados no son satisfactorios.

La técnica de Daughday, Jaffe y Williams (7) se basa en un proceso de oxidación, igual que el método de Corcoran, empleado en el presente trabajo, pero ofrece las siguientes desventajas: El destilado del formaldehído se recibe en solución de sulfito de sodio alcohólico, pero esto no es necesario puesto que el formaldehído puede recuperarse en agua totalmente. En este método se emplea una separación entre Benceno y agua, por la incompleta extracción por el agua de ciertos esteroides de la fracción bencénica.

Sprechler (34) ideó una técnica fundándose en la de Talbott e indicando la poca ventaja que ofrecía la de Heard, Sobel y Vening (15) por la presencia de sustancias cromógenas y también la poca ventaja que ofrece la separación entre la fracción bencénica y acuosa. La técnica consiste en acidificar la orina a un pH 1, extraer los esteroides reductores con el Reactivo de Girard, igual que con el método de Talbott (35), Shipley y Dorfman. Los córticoesteroides urinarios podrían ser completamente extraídos empleando el dicloruro de etileno y separando el material inactivo con hidróxido de sodio, luego se completa la determinación con la prueba del glucógeno del hígado.

Vá enseguida el cuadro que resume las cifras de excreción de corticoesteroides en sujetos supuestos sanos, proporcionadas por varios investigadores, según Daughdal, Jaffe y Williams (8).

EXCRECION DE CORTICOSTEROIDES EN SUJETOS SANOS

Método	Mg. en 24 hrs.	Referencia standard
10. Métodos biológicos:		
a) Prueba en frío.		
Shipley, Dorfman,		
Buchwall y Ross	0.15 — 1.8	11 Dehidrocorticosterona.
b) Glucógeno depositado.		
Venning		
y colaboradores	0.029 — 0.055	11 Dehidrocorticosterona.
	machos	
	0.045 — 0.060	Hidroxycorticosterona.
	hembras	

20. Métodos Químicos:**a) Poder reductor.**

Talbot y colab.	0.12 — 0.34	Corticosterona.
Salter y colab. modificado	0.14 — 0.67	Corticosterona.
Heard, Sobell y Venning	1.1 — 2.1	
	machos	
	1.0 — 2.0	11 Desoxicorticosterona.
	hembras	

b) Formaldehído liberado.**Daughday, Jaffe**

y Williams

1.0 — 1.6 Unidad cortin.

Corcoran, Page

1.0 — 1.4

machos

0.30 — 1.0 Unidad cortin.

hembras

TECNICA DE CORCORAN E IRVINE PAGE PARA DETERMINAR CORTICOESTEROIDES URINARIOS

Fundamento.— Se basa en la extracción y parcial separación de córtico-esteroides neutros de la orina, oxidación de la alfa ketol o alfa glicol (cadena lateral) de los esteroides C21 oxigenado por el ácido peryódico, seguido de una medida colorimétrica del formaldehído originado en la oxidación.

La especificidad de este procedimiento depende de la oxidación peryódica, que es comparable a la reducción de los azúcares por los reactivos cúpricos.

El formaldehído originado se determina con el ácido cromotrópico, originando una coloración que se mide en el fotolorímetro y espectrofotómetro en un máximo de absorción de 570 m. u.

Material empleado.— Se necesitan los siguientes aparatos: Frascos Erlenmeyer de 500 cc. Probeta graduada de 100 cc. Pera de decantación de 210 cc. Probeta de 0.5, 1 y 5 cc. Tubos de prueba de 10 y 12 cc. Bureta de 25 cc. Aparato de semimicro-destilación. Aparato de destilación al vacío. Fiola de vidrio con tapa esmerilada de 100 cc. Espectrofotómetro o Fotocolorímetro.

Reactivos —

Cloroformo químicamente puro, redestilado.

Acido Acético glacial Baker, libre de empireumas.

Sulfato de Sodio (Seco anhidro).

Sol 0.1N de NaOH saturado.

Sol. de Acido Clorhídrico 2.5[N].

Acido Sulfúrico 15 M.

Acido Sulfúrico 9 M.

Acido Peryódico. —Peryodato de Potasio 0.03 M en 0.25 M de Acido sulfúrico.

Cloruro estañoso. — Se prepara disolviendo cerca de 1.4 gr. de Cloruro estañoso en 50 cc. de ácido clorhídrico 2.5[N]; esta solución se titula con ácido peryódico, usando como indicador engrudo de almidón y ajustado de tal manera que 10.2 de ácido peryódico oxide a 10 de cloruro estañoso; este reactivo se prepara diariamente.

Acido Cromotrópico. — Disolver 0.2 gr. de ácido cromotrópico (1.8 dioxinaftaleno sulfónico) en 4 cc. de agua en una fiola de 100 cc. y completar ese volumen con ácido sulfúrico 15 M. Esta solución se prepara también diariamente.

Recolección y extracción de la muestra. — La orina recolectada puede ser de 12 horas noche o 24 horas. En lo referente al tiempo de recolección, hay diferencia entre el método de Corcorán (6) y el de Daughday (9). El primero acepta las dos muestras, pero recomienda de manera especial la de 12 horas noche. El segundo aconseja trabajar con orina de 24 horas. No he encontrado diferencia empleando las dos muestras.

Todos los autores recomiendan una recolección correcta, porque de ello depende el éxito de la determinación, ya que una indebida altera los resultados finales.

Cuando se realiza la recolección, la orina debe ser adecuadamente refrigerada, no debe añadirsele ningún conservador o, en caso contrario, 5 cc. de cloroformo según Corcorán (5) o 10 cc. según Daughday (7) o 1 cc. de solución acuosa de Meritolato.

Una porción de 4 - 6 horas (200 cc.) se lleva a un pH 1 con ácido clorhídrico concentrado (esta pequeña cantidad ofrece ventaja para el trabajo, por la fácil manipulación y da resultados eficientes). Este volumen de orina se trata con 100 cc. de cloroformo.

La mezcla se sacude y refrigera hasta el análisis. La orina se extrae cuatro veces con 100 de cloroformo, sacudiéndola durante 15 minutos en cada operación. La porción orina se descarta con un embudo de separación y los extractos combinados y emulsionados se centrifugan; la orina resultante de la centrifugación y el extracto y la emulsión se mezclan y secan por adición de sulfato de sodio anhidro.

La acidificación de la orina se hace siguiendo la recomendación de Heard, Sobel y Venning (15), porque da cifras dobles de cortico-esteroides biológicamente activos.

Es evidente que cantidades de compuestos liberadores de formaldehído pueden extraerse a pH bajo. Heard ha demostrado un similar incremento en esteroides urinarios, cuando se aprecian por su poder reductor.

La diferencia en los resultados obtenidos por este método y el de Talbott (35), puede explicarse porque los últimos investigadores usan orina no acidificada y reactivo de Girard, para purificar el extracto. La razón que el pH afecta la cantidad de córtico-costeroides urinarios, permanece ignorada.

El uso de hidrólisis fuerte con ácido clorhídrico concentrado, hirviendo la orina durante 7 minutos, que se usa para determinar 17 cetoesteroides, destruye la mayoría de las sustancias liberadoras de formaldehído.

El extracto claro, sobrenadante, se filtra a través de lana de vidrio y se lava dos veces con 0.1 volumen de 0.1N soda fría y una vez con agua. Cada lavado se extrae posteriormente con Cloroformo en igual volumen. Estos extractos se agregan al extracto clorofórmico lavado y la soda y el agua se eliminan, reduciéndose el tamaño de los residuos con lo que se evita la probabilidad de combinaciones no específicas del material que va a ser oxidado. Otros autores indican que esto no es esencial. Sin embargo, en varias ocasiones el residuo del lavado con agua y álcali contiene pequeñas cantidades significativas de material cromógeno.

El extracto clorofórmico se evapora el vacío a temperatura menor que 50° a un volumen de cerca de 10 cc.; la evaporación se continúa hasta sequedad.

Ensayo colorimétrico - Muestra oxidada.— El residuo seco del matraz se disuelve en 0.5 de Ácido acético glacial. Se usa este reactivo por su buen poder humectante; luego se agrega 8.5 de agua y 0.5 de ácido peryódico. La mezcla se deja en reposo o temperatura del cuarto durante 30 minutos; entonces la oxidación se arrastra por adición de cloruro estañoso.

Prueba en blanco.— Preparado con volúmenes iguales de reactivos. Este blanco se prepara de acuerdo a la indicación del método de Daughday (7).

Después de la oxidación se transvasa la mezcla a un balón de destilación pequeño y se la adapta un semimicro condensador al tubo de salida alargado del condensador y se coloca bajo el menisco de 1 cc. de agua; en una probeta de 10 cc. de capacidad cerca de 8 cc. de destilado se recoje por calentamiento con un microquemador. El destilado se completa a cierto volumen con agua.

Se coloca en un tubo de prueba 3cc. del destilado y 5cc. del reactivo de ácido cromotrópico; se mezcla rápidamente y se coloca en un baño de agua hirviendo por 30 minutos; luego se enfría a 25° completando el volumen a 10 o 12 cc. con ácido sulfúrico 9 M. y estabilizado a 25 en el baño de agua. La densidad del color formado se aprecia en el Espectrofotómetro con filtro de 570 milimicrones y pequeña abertura 0.06, usando el blanco llevado a través del proceso de oxidación.

Cálculos.— Aplicando la fórmula de Daughday (7) se determina la cantidad de formaldehído producida y teniendo en cuenta el factor encontrado, utilizando una curva de calibración

preparada con una solución de desoxicorticosterona al 20 % en alcohol.

$$\text{Mg. de Cortin} \times 24 \text{ hr.} = \frac{D \times K \times 10 \times V}{200}$$

D: Densidad óptica — 2 — log. g.

K: Factor de conversión = 0.108

10: Factor de dilución del método

V: Volumen total de orina en 24 hrs.

200: Cantidad alícuota tomada de orina.

El peso base de cantidad de formaldehído originado por la oxidación con ácido peryódico, podría ser aproximadamente entre 8 y 10 % de la cantidad de esteroide presente, y considerando que una solución de esteroide libera una de formaldehído, el factor de corrección usado en los cálculos representa 7.6 % de liberación de formaldehído.

Detalles referentes al proceso de oxidación y determinación colorimétrica.— Según estudios de H. Mason (23), el número de moléculas producidas por oxidación de las hormonas suprarrenales varía, dependiendo de la configuración de la cadena lateral en los esteroides no conocidos.

Los autores que han estudiado el tema indican que en el tratamiento con ácido peryódico, cada molécula de desoxicorticosterona da una molécula de formaldehído y por cada molécula de 17 hidrocorticosteroides se producen dos moléculas de formaldehído, lo que se debe a la estructura de la cadena lateral y no a la presencia o ausencia de átomos de oxígeno en cualquier parte de la molécula.

La producción de formaldehído no se puede atribuir a la presencia de un 17 hidroxil en la cortisona, habiendo solamente un átomo de carbono terminal, el cual lleva un grupo alcohol que es limitrofe o adyacente a un carbono que lleve un grupo cetónico o alcohólico.

Fiezer, Field y Liberman (11) afirman que compuestos con ketol en la cadena lateral, producen una molécula de formaldehído por cada molécula de esteroide.

Con la dihidroacetona tipo de cadena lateral, y realizando la reacción bajo ciertas condiciones, se puede formar de una o dos moléculas de formaldehído. La misma reacción se produce con el glicerol tipo cadena lateral.

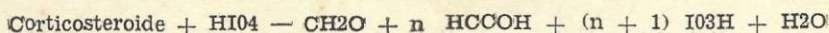
Eliminación de átomos de carbono no indica producción de formaldehído, solamente CH_2OH puede producir formaldehído cuando se separa de los esteroides.

Jackson (19) da un detalle completo de la oxidación por ácido peryódico y los productos formados de tal oxidación.

Según Mason (23), Daughday y la mayoría de los más recientes investigadores se confunde el consumo de ácido peryódico con la producción de formaldehído.

La relación 1 a 1 entre formaldehído y corticosteroide, justifica convertir cifras de formaldehído a cifras de corticosteroide, aunque hay que considerar que existe la probabilidad que pequeñas porciones de éste provenga de la porción no esteroide, desde que los corticosteroides urinarios son una mezcla de hormonas corticales y sus productos metabólicos.

En lo que respecta a la determinación colorimétrica, la reacción que se produce es la siguiente:



El formaldehído con el ácido cromotrópico (Reactivo) produce una coloración rojo violeta. El mecanismo de esta reacción no se conoce bien aún.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

La excreción de Corticosteroides urinarios en mujeres aparentemente sanas dió los siguientes resultados:

Corticosteroides en mujeres aparentemente sanas

Caso	Nombre	Edad	Orina en 24 hrs.	Corticosteroides en 24 hrs.
1	L.J.	28 años	940 c.c.	0.48 mg.
2	E.B.	20 "	720 "	0.64 "
3	R.T.	24 "	620 "	0.76 "
4	L.S.	18 "	890 "	0.89 "
5	L.O.	20 "	1040 "	0.93 "
6	V.S.	23 "	1100 "	1.09 "
7	R.S.	10 "	1020 "	1.21 "

Efectuado el análisis biométrico-estadístico, obtuve los siguientes coeficientes:

	Media $\pm$ E. St.	Desviación St. $\pm$ E. St.	Coefficiente Variación	Cifras Extremas
Mg. en 24 hrs.	0.8571 $\pm$ 0.094	0.23 $\pm$ 0.0666	26%	0.48—1.21

La eliminación de Corticosteroides en hombres aparentemente sanos, dió los siguientes resultados:

Corticoesteroides en hombres aparentemente sanos

Caso	Nombre	Edad	Orina en 24 hrs.	Corticoesteroides en 24 hrs.
1	L.D.	16 años	640 c.c.	1.2 mg.
2	P.C.	20 "	590 "	1.3 "
3	S.S.	26 "	910 "	1.5 "
4	N.S.	24 "	980 "	1.69 "
5	A.O.	18 "	1190 "	1.92 "
6	F.R.	32 "	1020 "	2.46 "

El análisis biométrico estadístico, proporcionó los siguientes coeficientes:

	Media $\pm$ E. St.	Desviación St. $\pm$ E. St.	Coefficiente Variación	Cifras Extremas
Mg. en 24 hrs.	1.6 $\pm$ 0.189	0.424 $\pm$ 0.134	24.9%	1.2—2.46

VARIACIONES DE CORTICOESTEROIDES DESPUES DE
INTERVENCIONES QUIRURGICAS

Las determinaciones se realizaron en pacientes masculinos y femeninos antes y después de intervención quirúrgica y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Corticoesteroides en mujeres operadas

Caso	Nombre	Edad años	Diagnóstico	Antes de la operación mg.	Después de la operación mg.
1	J.P.	53	Hernia	1.10	1.20
2	R.O.	38	Hernia	0.46	1.50
3	A.L.	22	Apendicitis	0.98	2.15
4	A.T.	19	Apendicitis	0.38	2.23
5	O.S.	34	Quiste ovárico y fibroma	0.76	3.75

Corticoesteroides en hombres operados

Caso	Nombre	Edad años	Diagnóstico	Antes de la operación mg.	Después de la operación mg.
1	C.S.	32	Colecistitis	1.00	1.90
2	S.B.	26	Hernia	1.21	2.40
3	E.F.	22	Apendicitis	1.2	3.19
4	L.CH.	28	Colecistitis calculosa	2.10	3.28
5	R.M.	43	Hernia	1.6	4.50

Tratando de interpretar los resultados obtenidos, debo comenzar por exponer, que la cantidad de corticoesteroides excretada en la orina, está en relación con las condiciones fisiológicas y patológicas del sujeto.

Según Daughday (8), las cifras consideradas como normales en condiciones corrientes de alimentación y actividad varían de 0.4 a 1.6 mg. por día. Cuando se excreta cantidad mayor se presume hiperfunción adrenal.

En la enfermedad de Addison las cifras están entre 0.30 y 0.65 mg. por día, existiendo un aparente buen metabolismo y nutrición en estos pacientes.

En el síndrome de Cushing, según Anderson (1), la eliminación urinaria de corticoesteroides está aumentada. Daughday encontró 23 mg. en 24 horas, que atestigua hiperfunción adrenocortical.

En casos de Panhipopituitarismo, las cifras obtenidas por varios autores han sido intermedias entre las de la enfermedad de Addison y las de sujetos aparentemente sanos. En enfermos tiroideos la excreción alcanza cifras mayores, que volvieron a cifras normales después de tratamiento con Yodo radioactivo. Daughday, en casos de tratamiento con Vitamina C y Palestine (26) estudiando la cantidad de ácido ascórbico en la corteza suprarrenal, comprueba que hay interrelación entre esta Vitamina y los esteroides.

La deficiencia de Ácido ascórbico provoca disminución de corticoesteroides eliminados por la orina, que aumenta a medida que se intensifica el tratamiento, llegando a eliminarse por la orina grandes cantidades de corticoesteroides.

Después de intervenciones quirúrgicas, Shipley (32) comprobó incremento considerable, que puede llegar hasta 5 u 8 veces la cantidad inicial. El síndrome general de adaptación de Selye explica en casos de "stress" la respuesta del organismo y principalmente de las glándulas suprarrenales ante las agresiones traumáticas, infecciosas, quemaduras, etc. que alteran la salud y ponen en peligro la vida.

En las investigaciones efectuadas, comprobé que las mujeres eliminan por la orina **menos corticosteroides** que los hombres y que las intervenciones **quirúrgicas** aumentan la eliminación de las hormonas de la **corteza suprarrenal**, por el "stress" quirúrgico que obliga al organismo a incrementar sus recursos endocrínicos de adaptación.

CONCLUSIONES

1a.— Se han determinado **por primera vez** en el Perú corticoesteroides urinarios en **personas aparentemente sanas y operadas**, mediante la técnica de **Corcorán e Yrvine Pagé**, con las modificaciones de **Daughday, Jaffe y Williams** y utilizando el espectrofotómetro de **Beckman**.

2a.— La investigación se **efectuó en personas aparentemente sanas y en operadas**, realizándose en estos casos la determinación de **córtico-esteroides antes y después de la intervención quirúrgica**.

3a.— En 6 casos de **hombres aparentemente sanos** se obtuvo **1.678 mg. como media**; la desviación standard fué de ± 0.424 , el coeficiente de variación **24.9%** y las cifras extremas de **1.2 a 2.46**.

4a.— En 7 casos de **mujeres aparentemente sanas**, el promedio fué de **0.8571**, la desviación standard ± 0.23 , el coeficiente de variación **26%** y las cifras extremas de **0.48 a 1.21**.

5a.— Las cifras obtenidas en el post-operatorio fueron mayores, como consecuencia del "stress" quirúrgico que obliga al organismo a movilizar recursos **hormonales** para restablecer la adaptación vital.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Anderson E. and Haymaker Weeb: Hormones and Electrolytes Studies of Patients with Hiper-adreno-cortical syndrome. — "Endocrinology". — Vol. 13.— Pág. 393.— Springfield 1933.
- 2.— Barnett J. A., Henley C. J., Morris O. R., and Warren F. L.: The polarographic stimation of steroids hormones.— "Biochemical Journal".— Vol. 40.— Pág. 779.— London 1946.
- 3.— Cantarow A. and Trumper M.: Clinic Biochemistry.— Pág. 180.— Philadelphia 1950.
- 4.— Cruz Coke E.: Corteza Suprarrenal.— Pág. 33.— Santiago 1942.
- 5.— Corcoran A. C. and Irvin H. Page: Method for chemical determination of Corticosteroids in urine and plasma.— "Journal Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 33.— Pág. 1323.— St. Louis 1948.
- 6.— Corcoran A. C., Lowenstein B. E. and Paye I.: A Method for determination of Manitol in Plasma and Urine.— "Journal Biological Chemistry". — Vol. 170.— Pág. 165.— Baltimore 1947.

- 7.— Daughday W., Jaffe H. and William Robert: Determination of formaldehyde liberated on oxidation with peryodic acid.— "Journal Clinical Endocrinology".— Vol. 8.— Pág. 166.— Philadelphia 1948.
- 8.— Daughday William, Jaffe H. and Williams Robert: Excretion of adreno-cortical hormones in endocrine and non-endocrine diseases. Determination by means of a chemical method.— "Journal Clinical Endocrinology".— Vol. 8.— Pág. 244.— Philadelphia 1948.
- 9.— Donoso Francisco: Hormonas de la Corteza Suprarrenal.— "Revista Médica de Chile".— Vol. 78.— Pág. 535.— Santiago 1950.
- 10.— Deulofeu Venancio y Marenzi A. D.: Curso de Química Biológica.— Pág. 522.— Buenos Aires 1951.
- 11.— Fiezer L. F., Field Melvin and Liebermann Seymour: Concerning the characterizations of possible corticosteroids hormones metabolites, in urine.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 156.— Pág. 191.— Baltimore 1944.
- 12.— Giroud A. et Ratsimamanga A. R.: Variations chimiques en particulier des glucides en fonction de l'acide ascorbique.— "Bulletin de la Société de Chimie Biologique".— Vol. 2.— Pág. 102.— Paris 1949.
- 13.— Garcinavia María: Valoración de dos métodos colorimétricos para la dosificación de corticosteroides urinarios.— "Revista Investigación Clínica".— Vol. 3.— Pág. 12.— México 1951.
- 14.— Grollman N. J.: Endocrinología.— Pág. 655.— Barcelona 1951.
- 15.— Heard Sobell and Vening J.: The neutral lipids soluble reducing substances of Urine as an Index of Adrenal Cortical Function.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 165.— Pág. 699.— Baltimore 1946.
- 16.— Heredia P.: Tratado de Endocrinología.— Tomo 2.— Pág. 1332.— Buenos Aires 1947.
- 17.— Herberth E. B. and Wolfe J. K.: A rapid Extractor for Urine Steroids.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 133.— Pág. 667.— Baltimore 1940.
- 18.— Horwith B. A. and Dorfmann R. I.: The effects of urinary cortin like material on Carbohidrate Metabolism.— "Science".— Vol. 97.— Pág. 337.— Washington D. C. 1943.
- 19.— Jackson E. L.: Periodic Acid oxidation is Adam Roger organic Reaction.— Vol. 2.— Pág. 341.— New York 1944.
- 20.— Jores A.: Endocrinología Clínica.— Pág. 283.— Barcelona 1950.
- 21.— Lowenstein B. E., Corcoran A. G. and Page I.: Determination of corticosteroids in Urine Abstracted.— "Endocrinology".— Vol. 39.— Pág. 24.— Springfield 1946.
- 22.— Lowenstein B. E. and Zwenner R. L.: The Isolation of a new active steroid from the adrenal cortex.— "Endocrinology".— Vol. 39.— Pág. 63.— Springfield 1946.
- 23.— Mascn Harold: Chemical Determination of Urinary Corticosteroids.— "Journal Clinical Endocrinology".— Vol. 11.— Pág. 743.— Philadelphia 1951.
- 24.— Mc Fayden A.: Estimation of formaldehyde in biological mixture.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 158.— Pág. 107.— Baltimore 1945.

25.— Mika Hayano, Schiller Sara and Dorfmann Ralph: Action of steroids hormones upper oxidation tissues.— "Endocrinology".— Vol. 46.— Pág. 4.— Springfield 1950.

26.— Palestine M. y Fuenzalida H.: El ácido Ascórbico en la corteza suprarrenal y su dependencia de la hormona gonada.— "Boletín de la Sociedad de Biología de Santiago".— Vol. 4.— Pág. 133.— Santiago 1948.

27.— Petterson J. F. and Marriam L.: Some observations on the chlorophorm soluble conjugated Adrenocortical steroids in human urine.— "Proceedings of the Biochemical Society".— Vol. 1.— Pág. 46.— London 1946.

28.— Pincus G. S.: The analisis of human urine steroids substances.— "Endocrinology".— Vol. 35.— Pág. 291.— Springfield 1945.

29.— Reyman A., Hobart P.: Adrenal steroids in Infectious Diseases.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 89.— Pág. 128.— Chicago 1951.

30.— Romannof L. P., Plager J. and Pincus G. S.: Determination of Cortical Steroids in human urine.— "Endocrinology".— Vol. 45.— Pág. 10.— Springfield 1949.

31.— Selye Hans: Tratado de Endocrinología.— Pág. 33.— Buenos Aires 1946.

32.— Shipley R. A., Dorfman R. and Buchwald E., Rosse L.: The effect of infection in Trauma on the excretion of urinary cortex.— "Journal of Clinical Investigation".— Vol. 25.— Pág. 673.— Lancaster 1946.

33.— Spraguer R. E., Manshella S. and Mason H.: Observations of the physiologic effect of cortisone and ACTH in man.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 85.— Pág. 119.— Chicago 1950.

34.— Sprechier N.: Investigation of the Chemical determination of corticoids in urine.— "Acta Endocrinológica".— Vol. 4.— Pág. 205.— Stockholm 1950.

35.— Talbott A. U., Saltzmann F., Wolfe W.: The colorimetric assay of urinary corticosteroid like substance.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 160.— Pág. 535.— Baltimore 1945.

36.— Tipermann J., Engel F. L., Long C. N. A.: A review of adrenal cortical hipertrophy.— "Endocrinology".— Vol. 32.— Pág. 373.— Springfield 1943.

37.— Tobian Louis Jr. Urine Corticosteroids in Toxemia and Hipertensión.— "Journal Clinical Investigation".— Vol. 27.— Pág. 558.— Lancaster 1948.

38.— Torres Morales José: El tratamiento de la Artritis Reumatoide por los 11 oxiesteroides. Substancia de Acción Sinérgica y Substitutiva.— "Medicina".— Vol. 36.— Pág. 471.— México D. F. 1951.

39.— Venning E. K., Hoffman A. and Browne J.: The like mantain and glicogenic post-operatively.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 148.— Pág. 455.— Baltimore 1944.

40.— Venning E. K., Hoffman A. and Browne J.: The extraction of Cortin like substances from human post-operative urine.— "Endocrinology".— Vol. 35.— Pág. 49.— Springfield 1944.

41.— Verzar F.: Die rolle von Lactoflavin un flavinphosphorsäure beim Nebennierenrindenaufbau source Jodessigsaurevergiftung.— "Zeitschrift Vitaminforschung".— Vol. 5.— Pág. 265.— Berlin 1946.

42.— Ward Emmerson Parkin, Thomas W. and Howell Llewelyn P.: Diabetes mellitus and Addison's disease. Report of case with normal Uri-

nary Corticosteroids and High Insulin Requirement.— "Proceedings of the Staff Meeting of Mayo Clinic".— Vol. 25.— Pág. 145.— Rochester 1950.

43.— Warthur J., Spraguer R. E., Mason R.: Excretor of Corticosteroids in Acidosis-Diabética.— "Journal Clinical Endocrinology".— Vol. 10.— Pág. 3.— Philadelphia 1950.

44.— Weik A. N., Peck Jr. E. and Medz R.: Comparaison of Biologic-assay and Chemical of Cortin like substance in normal male urine.— "Journal of Clinical Endocrinology".— Vol. 10.— Pág. 84.— Philadelphia 1950.

Medicina norteamericana

SINERGIA FARMACOLOGICA ENTRE CLORAMFENICOL Y GAMMA GLOBULINA

H. G. Knouf, hablando en el Fifth Annual Antibiotics Symposium en Washington, D. C., hizo elogio de la eficacia de la Cloromicetina cuando se emplea junto con la gamma globulina. Un grupo de 10 pacientes que no respondió al tratamiento exclusivo de antibióticos, mostró una marcada y rápida mejoría con Cloromicetina, administrada simultáneamente con gamma globulina. La duración del tratamiento fué corto de acuerdo con el Dr. Knouf. Para la cura de estos pacientes se requirió alrededor de un tercio de la cantidad de antibiótico.

RUBEOLA Y EMBARAZO

El nuevo estudio llevado a cabo por M. Greenberg y sus colaboradores, modifica la proporción de malformaciones congénitas en niños de madres que tuvieron rubéola en el primer trimestre de embarazo. Este trabajo que aparece en la edición del 12 de octubre del Journal of the American Medical Association (165:675, 1957), da el porcentaje de malformaciones alrededor del 9.7 por ciento, en lugar de las cifras previamente comunicadas que iban hasta casi 100 por ciento. El Dr. Greenberg y sus colaboradores estudiaron un grupo de 103 mujeres que contrajeron rubéola durante los primeros tres meses del embarazo, investigando luego el porcentaje de niños nacidos con malformaciones. La incidencia excesivamente elevada dada a conocer en comunicaciones previas, se debió a que los niños nacidos sin defecto alguno no fueron incluidos. En lugar de comenzar con el estudio de las madres y luego analizar la exis-

tencia de malformaciones en los niños, estos trabajos se realizaron en el orden inverso.

NUEVO TRATAMIENTO QUIRURGICO PARA TRATAMIENTO DEL PIE EQUINO PARALITICO

G. D. Caldwell describió la técnica en el Congreso anual del International College of Surgeons, en Illinois. El pie equino paralítico se debe a que los músculos que producen a dorsoflexión del pie no funcionan. El Dr. Caldwell comunica que en 12 de los 13 niños estudiados, el único músculo activo del pie era el gastrocnemio. Su técnica consiste en partir el músculo y transplantar una mitad hacia la parte dorsal del pie. Los mejores resultados se obtuvieron con el trasplante de la mitad interna del músculo.

Bibliografía Médica Internacional

EXTRACTOS SELECCIONADOS DE LA LITERATURA MEDICA MUNDIAL

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

REFERATAS DE REVISTAS

Alemanas.— Suizas.— Norteamericanas.— Inglesas.— Francesas.—
Italianas.— Portuguesas.

PRECIO DE SUBSCRIPCION

50.00 pesos mexicanos al año.

5.00 pesos mexicanos, número suelto.

Correspondencia y giros:

APARTADO POSTAL 20698.— MEXICO, D. F.