

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 QUINONES — HUMBERTO PORTILLO  
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO  
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 74.- Núm. 1127

Mayo 1957

## SUMARIO

**Cupremia en enfermedades del sistema nervioso, por Violeta Hammerchmidt Razuri.**

Introducción, pág. ....	97
Variaciones de cupremia en diversos estados morbo- sos, pág. ....	98
Técnicas para determinar cupremia, pág. ....	102
Cupremia en enfermedades del sistema nervioso, pág.	105
Investigaciones efectuadas e interpretación de los re- sultados, pág. ....	108
Conclusiones, pág. ....	111

**Medicina norteamericana.—** Trasplante de dientes por C. C. Fong y R. C. Agnew.— Ingerito de piel de ca-  
dáver por N. G. Georgiade.— Labio leporino, por L. A. Peer, pág. .... 116





Inducción rápida  
de un sueño  
normal  
con despertar  
lúcido...

# IMESONAL

## FORMULA

- Alil (metilbutil) barbiturato de sodio 0.07 gr.
  - Isoamiletilmalonilurea 0.05 gr.
  - Excipiente c. s. p. 0.35 gr.
- por comprimido.

## PRESENTACION

Sobrecito de 2 comprimidos.  
Frasco de 12 comprimidos.

## POSOLOGIA

1 ó 2 comprimidos un cuarto  
de hora antes de acostarse.



**LABORATORIOS ROUSSEL PERU S. A.**

Av. Bolívar 795, Pueblo Libre - Telf. 47620 - LIMA - PERU

ROUSSEL



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

## Cupremia en enfermedades del sistema nervioso

Por la Srta. VIOLETA HAMMERCHMIDT RAZURI

Es adquisición indiscutible el papel de los oligoelementos en el metabolismo animal, así como su intervención en algunos procesos morbosos, cuya etiopatogenia se aclara al conocerse las variaciones cuantitativas que presentan en los tejidos y en la sangre. Entre estos oligo-elementos está el Cobre, que en los últimos tiempos alcanzó significado trascendente, al observarse el desarrollo de síndromes parkinsonianos en personas expuestas a sustancias tóxicas, como metales pesados. Estos hechos estimularon la investigación que trató de relacionar la génesis de los síndromes extrapiramidales, con aumento de la cantidad de Cobre en tejidos, sangre y orina.

Ha sido en la degeneración hepato-lenticular o enfermedad de Wilson, donde se comprobó aumento de cobre en el hígado y cerebro, siendo Siemerling y Oloff (1922), Huarowitz (1930), Luthy (1931), Glazebrook (1944) y Cumings (1948) quienes indicaron que esta enfermedad podría resultar del acúmulo de cobre en dichas vísceras.

Estas afirmaciones pudieron sustentarse cuando se contó con métodos de análisis exactos, rápidos y simples para determinar histoquímicamente y químicamente el Cobre en los tejidos y en la sangre, respectivamente.

El interés de estos estudios aumentó cuando se comprobó eliminación masiva de Cobre por la orina en pacientes con enfermedad de Wilson, cosa que señalaron Mandelbrote, Stanier, Thompson y Thurston, en 1948, que aumentó aún más después de administrar B. A. L. Este hecho, confirmado por Porter, hizo pensar que la retención tisular de cobre podría explicar la etiopatogenia de esta neuropatía, fíncándose esperanza terapéutica en la movilización del cobre almacenado en exceso, con la ayuda del Dimercapto-propanol. Cumings, en Inglaterra, y Denny Brown y Porter, en Norte América, obtuvieron resultados muy favorables con esta farmacoterapia.



Este trabajo, que estudia la cupremia en enfermos con lesiones anatomopatológicas extrapiramidales, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo las variaciones de la cupremia en diversos estados morbosos; en la segunda parte resumo las técnicas para determinar cupremia, detallando la de Gubler, Lahey, Aschenbrucker, Cartwright y Wintrobe q' he seguido; en la tercera, me ocupo del cobre en el sistema nervioso; en la cuarta parte refiero las investigaciones efectuadas e interpreto los resultados, para formular, por último, las conclusiones y citar la bibliografía consultada.

Dejo constancia de mi agradecimiento al catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima, Dr. Carlos A. Bambarén, por haberme sugerido el tema, dándome en todo momento su valiosa ayuda y copiosa bibliografía. También agradezco al Q. F. Sr. Antonio Muñoz Armestar y al Personal del "Instituto Sanitas" por brindarme facilidades, para realizar la parte experimental de mi trabajo, y al Dr. J. O. Trelles, Director del Hospital Santo Toribio de Mogrovejo de Lima, por haberme acogido bondadosamente, proporcionándome los enfermos que existen en ese Nosocomio, atacados de trastornos en la vía nerviosa extrapiramidal.

#### VARIACIONES DE CUPREMIA EN DIVERSOS ESTADOS MORBOSOS

La cupremia normal en el hombre varía según los autores; así, para Braunand y Scheffer (5) es de 0.119 a 0.157 mg. por 100 cc.; para Leonidas Corona (10), de 100 gammas; para Chowdhury y Bagchi (15), de 98 a 182 gammas/102 cc. de plasma, con 142 de promedio en los hombres y de 121 a 187 con 155 de promedio en la mujer.

Según Robinson (43), la cupremia es de 64 a 112 con un promedio de 92 gammas para los hombres y de 79 a 125 con un promedio de 104 para las mujeres; estos datos los obtuvo con determinaciones en 10 hombres y 10 mujeres sanos.

Wintrobe (57) señala 116 gammas/100 cc. para los hombres y 131 para las mujeres.

Cartwright (12) y colaboradores obtuvieron variaciones de 92 a 134 gammas con un promedio de 116 para los hombres y de 103 a 159 con un promedio de 121 para las mujeres, datos obtenidos de investigar cupremia en 25 hombres y 25 mujeres sanos.

Las cifras promedios en gammas por 100 cc. y las desviaciones standard que hallaron Donner y Daum (18) son:  $101.4 \pm 18.5$  para los hombres y  $116.6 \pm 19.8$  para las mujeres.

Sachs (48) y colaboradores encontraron 78 a 124 con un promedio de 98 gammas/100 cc. de plasma.

En el Perú Carmen Carranza C. (41) encontró como cupremia normal, después de examinar 15 mujeres y 15 hombres



aparentemente sanos, 114 y 105 gammas/100 cc. de plasma, respectivamente.

En Chile Irma Bohner T. (3) obtuvo en 89 hombres un promedio de 160 gammas/100 cc. de plasma.

El contenido de cobre de la sangre se ha encontrado marcadamente constante en los individuos sanos; pero, por otro lado, se presentan fluctuaciones del cobre en el plasma y sangre total, en varios estados morbosos.

Las infecciones en el hombre están asociadas con aumento en cobre sérico y disminución en hierro, aunque esta relación no es forzosa, según Brendstrup (6).

Fué Krebs (30), en 1928, quien descubrió que el cobre sérico está aumentado en las enfermedades infecciosas, agudas y crónicas, así como en el embarazo. Estas observaciones las confirmaron muchos investigadores, como Lahey (32) y colaboradores y los resultados obtenidos demuestran que hay hipercupremia en los siguientes estados morbosos: Leucemia, enfermedad de Hodgkin, anemia perniciosa, enfermedades del hígado, enfermedad de Addison, carcinoma de varios tipos, hipertiroidismo, malaria, envenenamiento del sistema nervioso central. Las determinaciones efectuadas por Lahey y Colaboradores (32) se aprecian en el cuadro que sigue:

#### CUPREMIA EN VARIOS ESTADOS MORBOSOS

Gammas de cobre por 100 cc. de plasma

Estado	No. de sujetos	Promedio $\pm$ Desv. stand.
Normal	63	109 $\pm$ 17
Embarazo	30	222 $\pm$ 38
Infección	38	167 $\pm$ 35
Leucemia aguda	21	236 $\pm$ 79
Leucemia crónica	22	148 $\pm$ 31
Enfermedad de Hodgkin	14	171 $\pm$ 58
Hemocromatosis	14	134 $\pm$ 24
Anemia perniciosa	11	121 $\pm$ 36
Anemia por deficienc. de hierro		
Adultos	9	132 $\pm$ 21
Niños	26	168 $\pm$ 37
Anemia atlástica	8	152
Hipertiroidismo	7	140
Hipotiroidismo	7	126
Enfermedades del colágeno	6	123
Policitemia vera	5	119
Degeneración hepato-lenticular	3	55

La concentración del cobre sérico, comparada con cifras normales, está ligeramente aumentada en la policitemia vera y está dentro de los límites normales, notándose cupremiopenia en



la Degeneración hepato-lenticular. La hipercupremia en la mujer embarazada, según Lahey (32), Effkemann y Rottger (20), es bien manifiesta en los primeros meses, hasta alcanzar concentración superior a 200 gammas por ciento en el último mes del embarazo, reapareciendo las cifras normales durante la primera semana que sigue al parto.

Sachs y colaboradores (48) comprobaron que en el recién nacido el cobre está almacenado en el hígado, porque durante la lactancia del niño la leche es alimento con poco cobre, según Marston (37) y Wintrobe (57).

En las infecciones, se ha determinado el cobre en el plasma de 14 niños y 24 adultos, obteniendo para los primeros 183 gammas por ciento y para los segundos 157 gammas por ciento, siendo el promedio para el grupo de 167.

En la leucemia aguda, las determinaciones se hicieron en 14 niños y 7 adultos; las cifras que se obtuvieron para los niños fueron de 265 gammas por ciento, mayores que en los adultos, que fueron de 179 gammas por ciento.

En 14 pacientes con enfermedad de Hodgkin, se encontraron cifras mayores que en sujetos sanos.

En la hemocromatosis hubo de 143 a 187 gammas por ciento. En anemia perniciosa se notó ligero aumento en el promedio del cobre plasmático.

La anemia por deficiencia de hierro se estudió en 9 adultos y 26 niños, comprobándose hipercupremia sobre todo mayor en los niños.

Tres de los pacientes con Degeneración hepato-lenticular presentaron hipocupremia plasmática, lo que confirmaron Bearn y Kunkel (2), quienes encontraron en 8 de los 9 pacientes estudiados cifras de 37 a 79 gammas por ciento, descubrimiento sorprendente porque hay aumento de este metal en la secreción urinaria, según Porter (42) y Spillane (54) y colaboradores.

Holmberg y Laurell (27) demostraron que la mayor parte del cobre sérico está ligado a una proteína, el coeruloplasmin, que se cree pertenece a la alfa globulina.

Según los estudios de Scheinberg y Gitlin (52), es en la degeneración hepato-lenticular donde existe deficiencia del coeruloplasmin, cuyo contenido normal en el plasma es de 30 mg. por 100 cc. En la actualidad se hacen estudios para determinar el rol fisiológico normal del coeruloplasmin y su intervención en la enfermedad de Wilson, ya que el carácter familiar de esta enfermedad sugiere que es ejemplo relacionado con deficiencia hereditaria de una proteína específica del plasma, transmitida por un gene.

Brendstrup (6) dice que no hay certeza absoluta para sostener que existe un contenido insaturado en el suero, del cobre total ligado a la proteína; pero por medio de una serie de métodos ha demostrado que se encuentra en el suero, aunque en cantidad insignificante, cierta cantidad de cobre insaturado en suje-



tos normales, con disminución o aumento del cobre sérico durante la infección, pero que no son el resultado de las variaciones en los depósitos de cobre o en su transporte sanguíneo, sino el resultado de las variaciones en la concentración en el suero de la proteína ligada al cobre. Esta opinión se funda en que las variaciones en la concentración relativa de las proteínas del suero, comprobables durante la infección, resultan, según investigaciones electroforéticas, de disminución en la albúmina y aumento de la alfa y gamma globulinas, mientras que la concentración de la beta globulina permanece constante.

Otros investigadores, como Rauramo y Wallgren (45), observaron variaciones del cobre sérico en el cáncer del útero y encontraron cifras de  $178 \pm 6$  gammas por ciento, lo mismo que en neoplasmas benignos de los genitales.

Pirrie (41), determinando cobre y hierro sérico en una serie de 19 pacientes con enfermedades neoplásicas, encontró que el cobre estaba más aumentado y el hierro bastante disminuido, en comparación con cifras normales.

Estudios hechos por Brendstrup (6) en las infecciones agudas para determinar cobre y hierro sérico, durante el curso de la enfermedad en 15 pacientes (14 mujeres y 1 hombre), que fueron tratados con sulfatiazol, penicilina o estreptomycin, demostraron que el hierro sérico disminuye inmediatamente y aumenta el cobre y que al volver al estado normal, mantiene su concentración patológica durante más tiempo que el hierro.

Asociando la hipercupremia con aumento de la temperatura del cuerpo y velocidad de sedimentación de hemáties, se sostiene que el contenido de cobre del plasma depende del estado funcional de la glándula tiroidea, según Lahey (32) y colaboradores.

En 1943, Okinaka (39) y colaboradores, siguiendo el método indicado por Kimura y Murakami, obtuvieron cifras muy aumentadas de cobre sérico en varios estados patológicos, como puede verse en el cuadro siguiente:

No.	Sexo	Edad	Diagnóstico	Material	Cupremia en 100 c.c.
1	F	28	Enfermedad de Addison	Suero	0.184 mg.
2	F	20	Enfermedad de Graves	Suero	0.179 mg.
3	M	32	Cáncer gástrico	Suero	0.424 mg.
4	F	28	Caries de columna vertebral	Suero	0.226 mg.
5	F	20	Enfermedad de Graves	Sang. Tot.	0.223 mg.
6	M	57	Peritonitis carcinoma-tosa	Sang. Tot.	0.177 mg.
7	M	52	Síndrome de Banti	Sang. Tot.	0.180 mg.
8	M	57	Peritonitis	Sang. Tot.	0.232 mg.
9	M	60	Cáncer gástrico	Sang. Tot.	0.166 mg.
10	M	32	Cáncer gástrico	Sang. Tot.	0.212 mg.



En 20 casos de tuberculosis (11 mujeres y 9 hombres) que Grendstrup (6) dividió en activa o inactiva, se comprobó en el grupo activo 163 gammas y en el grupo inactivo 144, como promedio.

Van Damme y Bandenbroucke (17) estudiaron 78 casos de tuberculosis, observando hipercupremia, y comprobaron que no había relación entre cupremia y velocidad de sedimentación.

#### TECNICAS PARA DETERMINAR CUPREMIA

Hay gran variedad de técnicas para determinar cupremia. La liberación del cobre para que pueda reaccionar con los reactivos característicos, sobre todo con los orgánicos, con los que forma complejos coloreados, se hace mediante la calcinación seca, calcinación húmeda y ácido tricloro-acético. La mayoría de las técnicas emplean el dietildithiocarbamato de sodio y, según muchos autores, es el reactivo más aconsejable y más sensible y con buenos resultados, para material biológico, según Snell (53) y colaboradores.

En 1940 Eden y Green (21) dieron a conocer el método para microdeterminar cobre en material biológico, siendo el reactivo empleado dietildithiocarbamato de sodio, y el color formado lo extraían con alcohol amílico. La destrucción de la materia orgánica se hizo por medio de ácido sulfúrico, nítrico y perclórico.

L. Braunand y L. Scheffer (5), en 1943, determinaron cobre en material biológico, previa destrucción de la materia orgánica por calcinación húmeda con los ácidos sulfúrico y perclórico, seguida de la adición de alcohol amílico y la caracterización del cobre con el dietildithiocarbamato de sodio. Emplearon el espectrofotómetro usando lámpara de mercurio y filtro de mercurio 436, con la ayuda de una curva de calibración, el contenido de cobre en la sangre pudo determinarse directamente del coeficiente de extinción.

En 1945 Cartwright (12) y colaboradores determinaron cobre en el suero sanguíneo mediante una triple centrifugación en caliente del desproteinizado con ácido tricloro-acético y la subsiguiente determinación con el dietildithiocarbamato de sodio leyendo la trasmisión en un fotocolorímetro con filtro 440.

Royo Minué (46), en 1947, describió una técnica para la determinación directa, fotométrica, del cobre por medio de la difenil-tiocarbazona, que permite determinar el cobre aún en presencia de otros cationes y es sensible con cantidades de cobre entre 0.005 y 0.0008 mg., en un volumen de 3 cc. de solución, con una desviación standard de  $\pm 4.7$  y error standard de  $\pm 3.97$ .

J. Storck (55), en 1951, aplicó un micrométodo para determinar cobre mediante una reacción peroxidásica, obtenida por el reactivo que contiene piridina, resorcina y piramidón, el cual en presencia de agua oxigenada desarrolla color rosado,



permitiendo así una determinación colorimétrica de 0.5 a 8 gammas de cobre con un error standard de  $\pm 6$ .

R. Grasset (24) y colaboradores, en 1952, introdujeron la espectrografía para la cuantificación simultánea de oligo-elementos en la sangre total y en el suero y que según sus autores permite determinación precisa, relativamente fácil. La técnica les permite en una cantidad de sangre no mayor de 20 cc. determinar no sólo un elemento, sino el conjunto de seis, entre los cuales incluyen Calcio, Sodio, Potasio, Magnesio, Hierro y Cobre.

Okinaka (39) y colaboradores, en 1953, ensayaron una técnica, para la determinación del cobre en material humano, que fué propuesto por Kimura y Murakami, quienes proponen:

a).— Separación del cobre de otros metales, mediante empleo de ditzona en tetracloruro de carbono.

b). —Extracción del complejo coloreado de dietilditiocarbamato de cobre, por medio de la adición de hidroxilamina.

Según los investigadores que lo ensayaron, es aconsejable para investigaciones clínicas.

En 1952 Gubler, Lahey, Ashenbrucker, Cartwright y Wintrobe (22) dieron a conocer la técnica que se basa en la coloración amarilla parda que produce el cobre al adicionar una solución de dietilditiocarbamato de sodio, dependiendo la intensidad del color de la concentración del metal. Esta técnica la describo en detalle, porque fué la que seguí en este trabajo.

### **Materiales:**

- Tubos de prueba de 10 y 15 cc.
- Pipetas de 1 cc. al 1/10 y 1/100.
- Centrifuga internacional N° 2.
- Espectrofotómetro Beckman.

Todo el material debe estar libre de trazas de cobre; con este objeto se lava con ácido clorhídrico diluido y dos veces con agua redestilada.

### **Reactivos:**

- 1.—Agua bidestilada en aparato de vidrio, para evitar la presencia de cobre.
- 3.—Acido tricloroacético al 20% (peso por volumen).
- 4.—Solución saturada de citrato de sodio.
- 6.—Hidrato de amonio diluido al 2:1 con agua 21% de amoníaco.
- 7.—Solución de dietilditiocarbamato de sodio 0.1%.
- 8.—Solución standard de cobre conteniendo 100 gammas por cc.

Esta solución se obtuvo pesando 0.010 grms. de cobre puro en polvo.



**Solución standard de cobre.**— La técnica aconseja disolver 0.3928 gr. de sulfato de cobre  $5 H_2O$ , en agua bidestilada y llevar a 1 litro, esta solución contiene 100 gammas por cc. En la práctica se prepara pesando 0.010 gr. de cobre puro en polvo, se disuelve con unas gotas de ácido nítrico q.p., se elimina el exceso por calentamiento y luego se completa con agua bidestilada a 100 cc. Se tiene así la solución standard de cobre a partir de la cual se hacen diluciones de 0.8 a 2 gammas por cc.

**Determinación de la curva standard.**— A tubos que contenían solución standard de cobre de 0.8 a 2 gammas por cc. se les añadió 0.2 cc. de solución saturada de pirofosfato de sodio, 0.3 cc. de solución de hidróxido de amonio y 0.2 de solución de dietilditiocarbamato de sodio al 0.1%, el volumen final fué de 3 cc. con agua bidestilada; la apreciación del color final se hizo en el espectrofotómetro Beckman, con longitud de onda de 440  $\mu$ , con una abertura de 0.06 mm. y cubetas que tenían 1 cc. de pasaje de luz. El valor de K (concentración) fué de 23.3.

**Modus operandi.**— A 1 cc. de plasma o suero colocado en un tubo de centrífuga o en un tubo de prueba de 15 cc. se añade 1 cc. de  $HCl$  2/N, se agita y se deja en reposo durante 10 minutos, tiempo después del cual se añade 1 cc. de ácido tricloroacético al 20%, se agita y se deja en reposo 10 minutos.

Se cubren los tubos con para-film o material similar y se centrifugan a 3,000 revoluciones por minuto (centrífuga internacional N° 2) durante 30 minutos, para asegurar que sobrenade el máximo de líquido. El líquido que sobrenada se retira a un pequeño tubo de prueba de 10 cc. y se pipetea 2.4 cc. dentro de solución saturada de pirofosfato de sodio, que tiene por fin evitar la interferencia del hierro, dando un compuesto de pirofosfato de hierro que no reacciona con el dietilditiocarbamato de sodio; se agrega 0.2 cc. de solución saturada de citrato de sodio, 0.4 cc. de solución de hidróxido de amonio y agua bidestilada para hacer un volumen de 3.3 cc.

La densidad se aprecia en el espectrofotómetro, haciendo una prueba en blanco que no contenga carbamato. Se anota esta primera apreciación y se agrega a cada tubo 0.22 cc. de solución de dietilditiocarbamato de sodio, y se mezcla; el color producido es por lo menos estable dos horas y entre pH 6 a 10; si es menor de 6, el pirofosfato no inhibe completamente la interferencia del hierro y por encima de pH 10 hay ligera disminución en la intensidad del color. Se observa nuevamente en el espectrofotómetro y como en el caso anterior se hace una prueba en blanco.

**Cálculos.**— Para encontrar la concentración por ciento de cobre en la muestra analizada, se aplica la fórmula siguiente: teniendo en cuenta que la densidad se lee directamente en el espectrofotómetro Beckman y la cantidad de sustancia empleada es de 1 cc. y el volumen final es de 3.5 cc.



$$\text{Cu del plasma en gammas \%} = (D2 - D1 f) \times K \times \frac{3.0}{V} \times 100$$

D1.— Densidad sin reactivo (plasma, suero o prueba en blanco).

D2.— Densidad después de añadir el reactivo.

Volumen antes de adicionar el reactivo.

F =  $\frac{\text{-----}}{\text{-----}}$

Volumen final

K.— Factor obtenido en la determinación de la curva standard y para un volumen final de 3.5 (fué de 23.3).

V.— Volumen de las capas alícuotas usadas, obtenidas por medio de la centrifugación.

### CUPREMIA EN ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Se han hecho pocos estudios relacionados con el metabolismo del cobre en las enfermedades del sistema nervioso, aunque es de gran interés, porque según Bouding (4) y sus colaboradores existe un trastorno del metabolismo de algún metal que explicaría del síndrome extrapiramidal en ciertas intoxicaciones exógenas, sobre todo por Manganeseo.

Los trastornos pigmentarios oculares, parecen estar en relación con un depósito metálico en la enfermedad de Wilson o degeneración hepato-lenticular, cuyo principal síntoma es perturbación extrapiramidal.

Investigaciones realizadas en los últimos años, han comprobado alteraciones en el metabolismo del cobre en la enfermedad de Wilson, capaces de dar alguna luz en la etiología de esta enfermedad.

En 1948 Mandelbrote (38) y colaboradores realizaron estudios sobre el metabolismo del cobre en enfermedades de desmielinización del sistema nervioso central del carnero, comprobando que hay vinculación entre la deficiencia de cobre y la formación anormal de mielina en el sistema nervioso. La investigación efectuada en 37 pacientes con enfermedades neurológicas, 28 casos de desmielinización (26 esclerosis diseminada, 2 neuromielitis óptica), 4 con esiones extrapiramidales (3 Parkinsonianos y 1 Wilson), 3 con enfermedad de las neuronas motoras y 2 con radiculitis y tumor espinal, respectivamente, dió la siguiente cupremia:



## Esclerosis Diseminada

Sujeto	Sexo	Gammas de Cu/100 cc. de plasma
1.—Co	F	165
2.—Mo	F	130
3.—Ad	F	125
4.—Hi	F	105
5.—Co	F	200
6.—Ha	F	190
7.—Ph	F	180
8.—Ne	F	350
9.—Br	M	300
10.—Hu	F	220
11.—Ir	M	170
12.—Bo	M	200
13.—Ke	F	200
14.—Re	F	215
15.—Ba	M	125
16.—Sh	M	180
17.—Wa	F	215
18.—Ho	M	200
19.—Pu	M	120
20.—Tu	F	130

## Otras enfermedades

21.—Br	M	Neuromielitis óptica	100
22.—Hy	F	Neuritis retrobulbar aguda	245
23.—Ke	F	Síndrome de Parkinson	100
24.—Wa	M	Síndrome de Parkinson	155
25.—Pl	M	Síndrome de Parkinson	210
26.—Da	M	Enfermedad de la neurona motora	145
27.—Go	M	Enfermedad de la neurona motora	170
28.—Bu	M	Radiculitis.	100

No se comprobó diferencia entre pacientes con esclerosis diseminada y sujetos normales, que tuvieron variaciones de 125 a 225 gammas/100 cc. de sangre y un promedio de  $150 \pm 7.9$ ; estas determinaciones las realizaron en 19 sujetos normales.

En el mismo año, Cumings (9), en Inglaterra, realizó estudios sobre el contenido de cobre en el hígado y cerebro, en normales y con degeneración hepatolenticular.

Las determinaciones en 27 cerebros normales, investigando cobre en la sustancia gris y blanca, dió un promedio de 3.06 mg/100 gr. (variando de 1.2 a 8.2 por 100 gr.), para la sustancia blanca y un promedio de 3.33 mg/100 gr. (variando de 1.1 a 7.2 mg/100) para la sustancia gris cortical.



El mismo autor examinó seis cerebros con más detalle para determinar el cobre, con los siguientes resultados:

**Contenido de cobre en el cerebro de personas normales**

Tejido	Cu (mg/100 gr.)
Sustancia blanca cortical	1.1 — 8.2 Media 3.3
Sustancia gris cortical	2.4 — 9.9 Media 6.2
Cuerpo caudado	3.4 — 9.4 Media 7.06
Tálamo óptico	3.1 — 12.4 Media 5.9
Putamen	6.1 — 12.0 Media 9.3
Globus pallidus	10.5 — 18.0 Media 14.9

En 3 pacientes con degeneración hepato-lenticular el examen histoquímico dió los siguientes resultados:

Tejido	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sustancia cortical blanca	10.9	14.7	12.9
Sustancia cortical gris	4.6	27.6	46.5
Cuerpo caudado	10.1	31.8	13.8
Tálamo óptico	31.9	20.7	31.9
Putamen		60.5	69.3
Globus pallidus	8.4	23.0	39.9

El cobre se expresa en mg/100 gr. de tejidos seco.

Cumings llega a la conclusión que aunque la cantidad normal de cobre ofrece algunas variaciones en las diferentes partes del cerebro, hay retención considerable de cobre en los tejidos en pacientes que sufren degeneración hepato-lenticular, particularmente en el globus pallidus y el putamen, siendo esta última área marcadamente afectada. Esto lo confirmaron por estudio anatomo-patológico, Jiménez Díaz (28) y colaboradores en Madrid en un caso de degeneración hepato-lenticular de forma aguda.

Okinak (39) y colaboradores estudiaron en 1953 la colinesterasa en relación con procesos bioquímicos en neurología, habiendo comprobado el carácter peculiar de su distribución en el cerebro humano, sobre todo en el putamen y núcleo caudado, que presentan gran concentración de colinesterasa, comparada con la cantidad que hay en otras partes del cerebro. Estos investigadores japoneses plantean la hipótesis que la retención anormal de cobre es producida o es la causa de la cirrosis hepáti-



ca, y que el incremento de cobre en el cerebro produce graves lesiones en el puntamen y núcleo caudado por combinarse con la colinesterasa, debido a una especial afinidad del Cu por el grupo sulfhidrilo de la colinesterasa.

Streifler y S. Feldman (56) han publicado observación clínica y electroencefalográfica de un paciente con enfermedad de Wilson, que fué tratado con B.A.L.; según ellos, la eliminación del cobre que se encuentra en exceso en el cerebro, explicaría la mejoría clínica y electroencefalográfica del paciente.

Porter (42) y Spillane (54) y colaboradores han estudiado, también, el metabolismo del cobre y la aminoaciduria en la enfermedad de Wilson, comprobando abundante eliminación urinaria de cobre y gran contenido en el cerebro e hígado. Desde el punto de vista práctico, han comprobado que el B.A.L. por la movilización que provoca del cobre, es eficaz sobre los síntomas neurológicos de la degeneración hepatolenticular.

Comar, Davis y Surger (8) estudiaron el destino del cobre radioactivo administrado por vía intravenosa o por vía oral a bovinos, y observaron que era rápidamente eliminado del plasma y depositado en los tejidos, porque al hacer determinaciones a los 5 minutos se encontraba en la sangre sólo 36% de la dosis inyectada. La distribución en los órganos fué mayor en el hígado, sobre todo de los terneros jóvenes; después en el riñón, tracto gastro-intestinal y escasa concentración se presentó en el músculo y tejido nervioso.

Bertha (1) y colaboradores, en 1951, realizaron estudios microquímicos sobre la distribución de oligo-elementos en el cerebro, mediante métodos espectrográficos y encontraron que además de K, Ca, Na, Mg, y P todos los espectrogramas revelaban la presencia de Al y Cu en el cerebro, aunque no se conoce todavía su distribución exacta en las diferentes partes; también en las distintas regiones examinadas encontraron Pb, Zn, Sr, Ag, Be y Ti. No llegan a conclusiones definitivas en el sentido de que algunos de estos elementos sean necesarios para funciones especiales.

#### INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Se determinó cupremia en el plasma de 45 pacientes, 25 hombres y 20 mujeres, del Hospital "Santo Toribio de Mogrovejo", con los siguientes diagnósticos: 6 Coreicos, 6 atéticos, 5 con Parkinsonismo post-encefalítico y 8 con síndrome parkinsoniano.

La técnica seguida para la determinación del cobre sanguíneo fué la de Gubler, Lahey, Ashenbrucker, Cartwright y Winthrope.

Se obtuvieron los siguientes resultados:



	Nom- bre	Se- xo	E- dad	Diagnósti- co	Mate- rial	Cu gamm/ 100 cc
<b>Coreicos:</b>						
1	E.L.L.	M	51	Corea de Huntington	Plasma	178
2	J.M.	M	54	Corea crónica	"	189
3	D.R.	M	60	Corea crónica	"	205
4	A.L.	M	47	Corea crónica	"	203
5	G.J.	M	43	Corea crónica	"	194
6	A.M.	M	54	Corea crónica	"	172
<b>Atetósicos:</b>						
1	E.L.	F	65	Status marmóreo	Plasma	183
2	A.R.	F	49	Status marmóreo	"	205
3	G.M.	M	36	Hemiatetosis	"	123
4	T.C.	M	33	Atetosis doble cong.	"	224
5	C.B.	F	22	Atetosis doble cong.	"	257
6	G.T.	F	46	Atetosis doble cong.	"	205
<b>Parkinsonismo post-encefálico:</b>						
1	V.D.	M	42	Parkinson post-encef.	Plasma	235
2	J.T.	M	59	Parkinson post-encef.	"	224
3	E.P.	M	56	Parkinson post-encef.	"	227
4	V.V.	M	55	Parkinson post-encef.	"	257
5	D.N.	M	51	Parkinson post-encef.	"	167
6	R.A.	M	55	Parkinson post-encef.	"	189
7	J.M.	F	51	Parkinson post-encef.	"	194
8	V.P.	M	54	Parkinson post-encef.	"	200
9	T.G.	M	55	Parkinson post-encef.	"	194
10	L.H.	M	42	Parkinson post-encef.	"	238
11	E.S.	M	40	Parkinson post-encef.	"	175
12	C.R.	M	38	Parkinson post-encef.	"	235
13	F.M.	F	46	Parkinson post-encef.	"	222
14	I.G.	F	41	Parkinson post-encef.	"	164
15	I.T.	F	53	Parkinson post-encef.	"	200
<b>Parkinsonismo:</b>						
1	T.C.	M	44	Parkinsonismo	Plasma	238
2	R.C.	M	69	Parkinsonismo	"	200
3	T.G.	M	89	Parkinsonismo	"	148
4	D.L.	M	67	Parkinsonismo	"	186
5	I.Q.	M	46	Parkinsonismo	"	194
6	J.M.	M	60	Síndrome parkinson.	"	216
7	A.O.	F	46	Síndrome parkinson	"	230
8	M.P.	F	63	Síndrome parkinson	"	200
9	R.CH.	F	60	Parkinsonismo	"	252
10	M.P.	F	60	Parkinsonismo	"	186
11	J.P.	F	50	Parkinsonismo	"	274
12	M.Z.	F	53	Parkinsonismo	"	202
13	J.V.	F	56	Parkinsonismo	"	208



No.	Nombre	Sexo	Edad	Diagnóstico	Material	Cu gamm/100 cc.
14	Z.Z.	F	62	Parkinsonismo	Plasma	224
15	G.A.	F	48	Parkinsonismo	"	235
16	M.C.	F	48	Parkinsonismo	"	224
17	M.A.	F	43	Hemiparkinson	"	200
18	D.V.	F	54	Parkinsonismo	"	211

He aquí los resultados del análisis matemático estadístico de los siguientes grupos de enfermos.

#### 6 Casos de Corea

	Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variac.	Cifras ext.
Cobre gammas % en plasma	189 $\pm$ 4.8	11.76 $\pm$ 3.6	6%	172-202

#### 6 Casos de Atetosis

	Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variac.	Cifras ext.
Cobre gammas % en plasma	202 $\pm$ 16	39.6 $\pm$ 11.6	19%	123-257

#### 15 Casos de Parkinsonismo post-encefálico

	Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variac.	Cifras ext.
Cobre gammas % en plasma	208 $\pm$ 7.1	27.2 $\pm$ 5	19%	164-257

#### 18 Casos de Parkinsonismo

	Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variac.	Cifras ext.
Cobre gammas % en plasma	214 $\pm$ 7	30 $\pm$ 5	14%	148-274

Con propósito de interpretación de los resultados, debe recordarse que en la actualidad la determinación del cobre sanguíneo es investigación que tiene por objeto escudriñar la etio-



logía de ciertas enfermedades neurológicas, que se relacionan con el metabolismo del cobre y de los aminoácidos. En la enfermedad de Wilson se sostiene que este elemento se fija a proteínas para formar cuproproteínas sanguíneas y tisulares y a ciertas enzimas, que juegan rol importante en los fenómenos de óxidorreducción celular.

Las determinaciones que he efectuado permiten afirmar que la cupremia está aumentada en los casos de atetosis, parkinsonismo post-encefálico y síndrome parkinsoniano.

En los coreicos, aunque el número de casos estudiados fué reducido, el promedio para el grupo fué de 189 gammas/100 cc. de plasma, con error standard  $\pm 4.8$ , desviación standard 11.76 y error st.  $\pm 3.3$ , coeficiente de variación 6.2% y cifras extremas de 172-205 gammas/100 cc. de plasma.

Los pacientes cuya cupremia se ha estudiado eran enfermos del hospital "Santo Toribio de Mogrovejo", de los cuales 14 fueron de consultorio externo y 31 internados en dicho Nosocomio, recibiendo tratamiento sintomático.

En 6 casos de Atetosis, la cupremia estuvo aumentada en 5 y en 1 estaba dentro de los límites normales. El promedio para el grupo fué de 202 gammas/100 cc. de plasma, con variaciones entre 123-257 gammas, y error standard de  $\pm 16$  y coeficiente de variación 19%.

En 15 pacientes con Parkinsonismo post-encefálico, la cupremia estuvo aumentada, pues, la cifra media fué de 208, con cifras extremas que variaban de 164-257 gammas/100 cc. de plasma.

En 18 casos de síndrome parkinsoniano se encontró la cifra media de cupremia muy aumentada, 214 gammas/100 cc. de plasma, con error st. de  $\pm 7$ , coeficiente de variación 14% y cifras extremas comprendidas entre 148-274 gammas/100 cc. de plasma. Las cifras que hallaron Mandelbrote, Stanier, Thompson y Thurston (38), en Inglaterra, en pocos casos de Síndrome parkinsoniano, guardan relación con las que he encontrado.

La cupremia encontrada, permite llegar a la conclusión que existe hipercupremia muy marcada, en enfermos con lesiones extrapiramidales.

### CONCLUSIONES

1ª.— Se ha empleado la técnica de Gubler, Lahey, Ashenbrucker, Cartwright y Wintrobe para determinar cobre en el plasma de 45 enfermos neurológicos (20 mujeres y 25 hombres) cuyas edades estaban comprendidas entre 22 y 89 años.

2ª.— Se determinó cupremia en pacientes con las siguientes enfermedades neurológicas: Corea crónica, Atetosis, Parkinsonismo post-encefálico y Síndrome parkinsoniano.

3ª.— En 6 casos de Corea las cifras extremas fueron de 172-205 gammas por ciento, cifra media 189, con error stan-



dard  $\pm 4.8$ , desviación standard 11.76, error standard  $\pm 3.3$  y coeficiente de variación 6.2%.

4ª.— En 6 casos de Atetosis las cifras extremas fueron de 123-257 gammas por ciento, con una media de 202, error standard  $\pm 16$ , desviación standard 39.6 y error standard  $\pm 11.6$  y coeficiente de variación de 19%.

5ª.— En 15 casos de Parkinsonismo post-encefálico se obtuvieron cifras extremas de 164-257 gammas por ciento y cifra media de 208, con error standard de  $\pm 7.1$ , desviación standard 27.2 y error standard  $\pm 5$  y coeficiente de variación de 13%.

6ª.— En 18 casos de Parkinsonismo el análisis matemático estadístico dió una media de 214, con cifras extremas comprendidas entre 148-274, con error standard de  $\pm 7$ , desviación standard 30, error standard  $\pm 5$  y coeficiente de variación de 14%.

7ª.— La cupremia es dato semiológico que debe investigarse en neuropatología y que puede dar luz en la etiopatogenia de enfermedades que aún no tienen causa conocida, sirviendo tal vez para proponer la farmacoterapia por medio del B. A. L.

#### BIBLIOGRAFIA

1.— BERTHA H., MALISSA H. and POHL F.: Microchemical studies on the topical distribution of trace elements in the brain.— "Mikrochemie Acta".— Vol. 36.— Pág. 938.— Viena 1951.

2.— BEARN A. G. and KUNKEL H. G.: Biochemical abnormalities in Wilson's disease.— "Journal of Clinical Investigation".— Vol. 31.— Pág. 616.— New York 1952.

3.— BOHNER TURRA IRMA: Estudio experimental sobre el método del dietilditiocarbamato de sodio para determinar el cobre sanguíneo.— "Tesis de Químicos-Farmacéuticos".— Vol. 4.— Pág. 195.— Santiago de Chile 1952.

4.— BOUDING G., PEPIN B. et CALACTCHI: Cas familial de Dégénérescence hepato-lenticulaire. Troubles du métabolisme des acides aminés et du cuivre. Effets du traitement par le B. A. L.— "Revue Neurologique".— Vol. 37.— Pág. 271.— Paris 1952.

5.— BRAUNAND L. and SCHEFFER L.: Copper microphotometric determination.— "Pharmaceutical Abstracts".— Vol. 9.— Pág. 199.— Washington D. C. 1943.

6.— BRÉNDSTRUP P.: Serum copper, serum iron and total iron binding capacity of serum in acute and chronic infections.— "Acta Medica Scandinavica".— Vol. 145.— Pág. 315.— Copenhagen 1953.

7.— BURGER MAX: Introducción a la Fisiología Patológica.— Pág. 330.— Barcelona 1952.

8.— COMAR C. L., DAVIS G. K. and SURGER L.: The fate of radioactive copper administered to the bovine.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 174.— Pág. 905.— Baltimore 1948.



- 9.— CUMINGS J. N.: The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato lenticular degeneration.— "Brain".— Vol. 71.— Pág. 410.— London 1948.
- 10.— CCRONA LEONIDAS: Química normal y patológica de la sangre.— Pág. 279.— Santiago de Chile 1942.
- 11.— CARRANZA C. CARMEN: Cupremia en estados normal y patológico.— "La Crónica Médica".— Vol. 73.— Pág. 125.— Lima 1956.
- 12.— CARTWRIGHT G. E., JONES P. J. and WINTROBE M. M.: A method for the determination of copper in blood serum.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 160.— Pág. 593.— Baltimore 1945.
- 13.— CARTWRIGHT G. E., HUGULEY G. M., ASHENBRUCKER H., FAY J. and WINTROBE M. M.: Studies on free erythrocyte protoporphyrin plasma iron and plasma copper in normal and anemia subjects.— "Blood".— Vol. 3.— Pág. 501.— Baltimore 1948.
- 14.— CUMINGS J. N.: The effects of B. A. L. in hepato lenticular degeneration.— "Brain".— Vol. 74.— Pág. 10.— London 1951.
- 15.— CHOWDHURY S. and BAGGHI K.: Plasma copper content of healthy indian adults.— "Nutrition Abstracts & Reviews".— Vol. 20.— Pág. 369.— London 1950.
- 16.— DODDS E. C. and DICKENS F.: The biochemistry of malignant tissue.— "Annual Review of Biochemistry".— Vol. 9.— Pág. 437.— California 1940.
- 17.— DAMME VAN et BANDENBROUCKE J.: Le taux du cuivre du sang dans les infections.— "Comptes rendus de la Societé de Biologie".— Vol. 139.— Pág. 81.— Paris 1945.
- 18.— DONNER L. and DAUM S. L.: Copper metabolism in man I. Normal amounts in blood, urine faeces.— "Casopis L' ekaru Ceskych".— Vol. 88.— Pág. 950.— Praga 1949.
- 19.— DONNER L. and DAUM S. L.: Copper metabolism III.— Storage and excretion of Cu in experimental animals.— "Gastroenbohema".— Vol. 4.— Pág. 243.— Praga 1950.
- 20.— UFFKEMANN G. and ROTTGER H.: Copper metabolism in pregnancy.— "Klinische Wochenschrift".— Vol. 28.— Pág. 216.— Berlin 1950.
- 20.— UFFKEMANN G. and ROTTGER H.: Copper metabolism in pregnancy.— "Klinische Wochenschrift".— Vol. 28.— Pág. 216.— Berlin 1950.
- 21.— EDEN A. and GREEN H. H.: Microdetermination of copper in biological material.— "Biochemical Journal".— Vol. 34.— Pág. 1202.— London 1940.
- 22.— GUBLER C. J., LAHEY M. E., ASHENBRUCKER H., CARTWRIGHT G. E. and WINTROBE M. M.: Studies on copper metabolism.— I.— A method for the determination of copper in whole blood, red blood cells and plasma.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 196.— Pág. 209.— Baltimore 1952.
- 23.— GUBLER C. J., LAHEY M. E., CARTWRIGHT G. E. and WINTROBE M. M.: Studies on copper metabolism. X.— The transportation of copper in blood.— "The Journal of Clinical Investigation".— Vol. 32.— Pág. 405.— New York 1953.
- 24.— GRASSET R., FREREJEAN L., DURR R. et MAUVERNAY R. Y.: Introduction de la spectrographie pour le dosage simultane des cations dans



le sang total et le serum.— "Biologie Medicale".— Vol. 41.— Pág. 593.— París 1952.

25.— H. N. and BASU K. P. Mutual influence of mineral in metabolism.— "The Indian Journal of Medical Research".— Vol. 37.— Pág. 213.— Calcuta 1949.

26.— HAWK P. and GERGEIM O.: Practical Physiological Chemistry.— Pág. 233.— Philadelphia 1944.

27.— HOLMBERG C. G. and LAURELL C. B.: Investigation in serum cooper.— II.— Isolation of the copper containing protein and a description of some of tis properties.— "Acta Chemica Scandinavica".— Vol. 2.— Pág. 550.— Copenhagen 1948.

28.— JIMENEZ DIAZ C., SANZ IBÁÑEZ E., RODA I. M., MORALES FLEGUEZUELO: Degeneración hepato lenticular (Enfermedad de Wilson), de forma aguda. Estudio Clínico y anatomopatológico.— "Revista Clínica Española".— Vol. 44.— Pág. 86.— Madrid 1952.

29.— KIMURA KENJIRO and YUKIO MURAKAMI: New modified colorimetric method for determination of copper in biological material, with sodio diethylthiocarbamate.— "Mikrochemie Acta".— Vol. 36.— Pág. 958.— Vien 1951.

30.— KREBS H. A.: Uber das kupfer im menschlichen blutserum.— "Kliniscshe Wochenschrift".— Vol. 7.— Pág. 584.— Berlin 1928.

31.— LAHEY M. E., GUBLER C. J., CARTWRIGHT G. E. and WINTROBE N. M.: Studies on copper metabolism VI. Blood copper in normal human subjects.— "The Journal of Clinical Investigation".— Vol. 32.— Pág. 322.— New York 1953.

32.— LAHEY M. E., GUBLER C. J., CARTWRIGHT G. E. and WINTROBE M. M.: Studies on copper metabolism. VII.— Blood copper in pregnancy and various pathologic states.— "The Journal of Clinical Investigation".— Vol. 32.— Pág. 329.— New York 1953.

33.— LOCKE A., MAIN E. R. and ROSBASH D. O.: The copper and non hemoglobinus iron contents of the blood serum in disease.— "Journal of Clinical Investigation".— Vol. 11.— Pág. 527.— New York 1932.

34.— McCANCE R. A. and WIDDOWSON E. M.: Mineral metabolism.— "Annual Review of Biochemistry".— Vol. 13.— Pág. 315.— California 1944.

35.— MUNCH-PETERSEN S.: Serum cooper in patients with schizophrénia.— "Acta Psychiatrica Neurologica Scandinavica".— Vol. 25.— Pág. 423.— Copenhagen 1950.

36.— MITCHELL PHILIP H.: A text book of Biochemistry.— Pág. 504.— New York 1946.

37.— MARSTON HEDLEY R.: Copper.— "Physiological Reviews".— Vol. 32.— Pág. 86.— Washington D. C. 1952.

38.— MANDELBROTE B. M., STANIER M. W. THOMPSON R. H. and THRUSTON M. N.: Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of hepatocerebral disease.— I. Report.— The determination of copper in clinical materials.— "The Tohoku Journal of Experimental Medicine".— Vol. 57.— Pág. 349.— Sendai 1953.

40.— PEDRERO E. Jr. and KOSELKA F L.: Effect of various pathological conditions on the copper content of human tissues.— "Archives of Pathology".— Vol. 52.— Pág. 447.— Chicago 1951.



- 41.— PIRRIE R.: Serum copper and its relationship to serum iron in patients with neoplastic disease.— “Journal of Clinical Pathology”.— Vol. 5.— Pág. 190.— London 1952.
- 42.— PORTER H.: Copper excretion in the urine of normal individual and of patients with hepato lenticular degeneration.— “Nutrition Abstracts and Reviews”.— Vol. 21.— Pág. 421.— London 1951.
- 43.— ROBINSON J. C.: A simple metho for determining serum copper.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 179.— Pág. 1103.— Baltimore 1949.
- 44.— ROTTGER H.: Copper in mother and child.— “Nutrition Abstracts and Reviews”.— Vol. 20.— Pág. 928.— London 1951.
- 45.— RAURAMO L. and WALLGREN G. R.: Variations of serum copper in cancer of the uterus.— “Annales Medicinæ Experimentalis et Biologiæ Fenniciæ”.— Vol. 30.— Pág. 259.— Helsinki 1952.
- 46.— ROYO MINUE F.: Determinación fotométrica del cobre mediante la difenil thiocarbazona.— “Revista Española de Fisiología”.— Vol. 3.— Pág. 117.— Barcelona 1947.
- 47.— SAHAI K. and KEHARN D.: Investigations on trave element-copper.— I.— The distribution of copper in biological material.— “Nutritions Abstracts & Reviews”.— Vol. 23.— Pág. 377.— London 1953.
- 48.— SACHS A., LEVINE V. E., HILL F. C. and HUGHES R.: Copper and iron in human blood.— “Archives of Internal Medicine”.— Vol. 71.— Pág. 489.— Chicago 1943.
- 49.— SCHUBERT G., VOGT MAURER W. and RIEZLER W.: Studies eith radioactive copper in animal experiments.— “Physiological Reviews”.— Vol. 32.— Pág. 315.— Washington D. C. 1952.
- 50.— SACHS A., LEVINE V. E. and FABIAN A. A.: Copper and iron in human blood.— I.— Normal man and women.— “Archives of Internal Medicine”.— Vol. 55.— Pág. 227.— Chicago 1935.
- 51.— SACHS A., LEVINE V. E. and GRIFFITH W. O.: Blood copper and iron in Addison's disease.— “Proceeding Society Experimental Biology and Medicine”.— Vol. 37.— Pág. 486.— Washington D. C. 1937.
- 52.— SCHEINBERG H. and GITLIN D.: Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepato lenticular degeneration (Wilson disease).— “Science”.— Vol. 116.— Pág. 484.— Washington D. C. 1952.
- 53.— SNELL FOSTER DEE and SNELL T. CORNELIA: Colorimetric methods of Analysis.— Vol. 1.— Pág. 164.— New York 1948.
- 54.— SPILLANE J. D., KEYSER J. W. and PARKER R. A.: Aminoaciduria and copper metabolism in hepato lenticular degeneration.— “Nutrition Abstrats. & Reviews”.— Vol. 22.— Pág. 183.— London 1952.
- 55.— STORCK M. J.: Microdosage, peroxydasque du cuivre. Aplication.— “Annales Pharmaceutiques Françaises”.— Vol. 9.— Pág. 247.— Paris 1951.
- 56.— STREIFLER M. and FELDMAN S.: Effect of Dimercaprol (B.A.L.) in hepato lenticular degeneration.— “Archives of Neurology and Psychiatry”.— Vol. 69.— Pág. 84.— Chicago 1953.
- 57.— WINTROBE M. M.: Hematología Clínica.— Pág. 64.— México 1948.



## Medicina norteamericana

### TRASPLANTE DE DIENTES

Según declararon C. C. Fong y R. C. Agnew, en informe publicado en el número de enero de "Journal American Dental Association" (56, 77, Chicago 1958), la técnica para trasplante quirúrgico de un tercer molar, en reemplazo de un primer molar permanente que faltaba, es fácil. Como quiera que los primeros molares permanentes son, por decirlo así, "la piedra angular del arco dental", cuando se pierde uno de estos molares es menester reemplazarlo, a fin de conservar la debida alineación y evitar dificultades de masticación, dolor en las articulaciones de la mandíbula y enfermedades de las encías.

### INGERTO DE PIEL DE CADAVER

En Duke University, North Carolina, se ha dado a conocer que la piel de personas que acaban de fallecer, puede permanecer con vida hasta por 26 horas. N. G. Georgiade y sus colaboradores han podido usar la piel de cadáveres para injertos provisionarios. Este tipo de injerto es particularmente útil en los enfermos que han sufrido pérdidas extensas de piel y en los que necesitan cubrir la herida transitoriamente, hasta que se haga el injerto permanente.

### LABIO LEPORINO

El labio leporino o la fisura palatina pueden ser producidos por un exceso de esteroides adrenocorticales durante el primer trimestre del embarazo, de acuerdo con L. A. Peer, del International College of Surgeons de Illinois. El Dr. Peer y sus colaboradores observaron que la administración de acetato de cortisona a ratones preñados antes de que ocurra la unión del paladar embrionario da lugar al labio leporino en el 85 por ciento. Relacionan esto a los factores que en los seres humanos producen estados de tensión, tales como emociones exageradas que dan lugar a una producción excesiva de ACTH, que estimula la producción de esteroides corticales. El estudio preliminar de las madres de niños con labio leporino o fisura palatina reveló la presentación frecuente de disturbios emocionales en el período inicial del embarazo, pero estos resultados no han sido comparados aún con los casos de madres con disturbios emocionales que dan a luz niños normales.