



V3
C.R.
95

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN
Director

REDACTORES

RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN — JORGE AVENDANO
HUBNER — VITALIANO MANRIQUE — LUIS QUIROGA QUINONES
HUMBERTO PORTILLO — JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 80,- Núm. 1198

Abril 1963

SUMARIO

Cortisona, defensas orgánicas y acción patógena del
estreptococo hemolítico por el Dr. José Amiel
Pérez

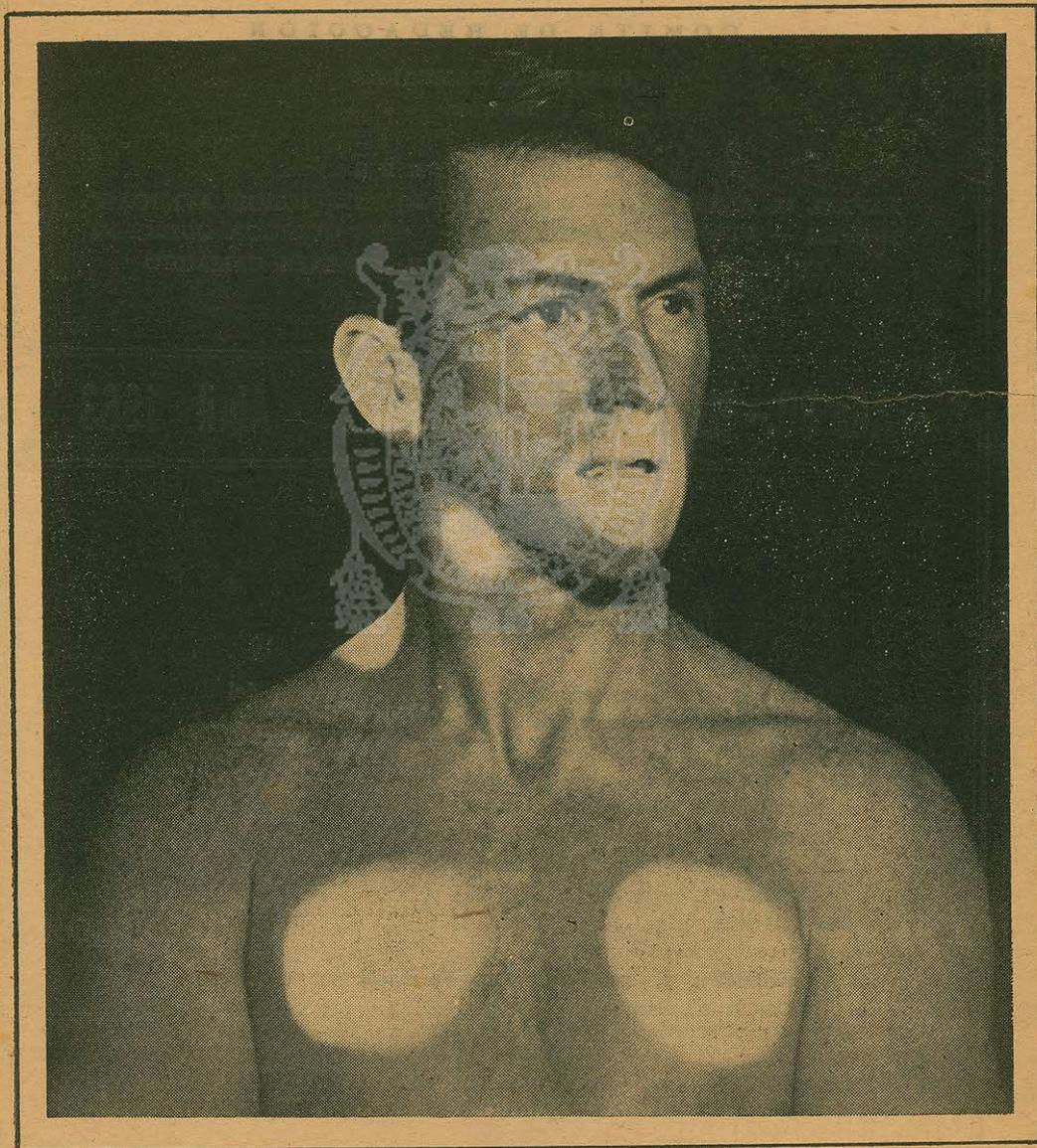
Introducción, pág.	61
Investigaciones efectuadas, pág.	62
Interpretación de los resultados, pág.	65
Conclusiones, pág.	68
Bibliografía, pág.	69

Contribución al progreso de la Farmacia por el Dr.
Carlos A. Bambarén, pág. 72

Recomendaciones de Eugenesia por el Dr. Alfredo M.
Saavedra, pág. 75

POSIPEN

destruye los organismos causantes
de 9 de cada 10 infecciones agudas



Según fórmula de
BEECHAM RESEARCH
LABORATORIES

LABORATORIOS ROUSSEL PERU S. A.
Avenida Bolívar 795, Pueblo Libre, Teléfono 24-7620 - Lima.

ROUSSEL

UNIVERSIDAD N. M. DE SAN MARCOS

BIBLIOTECA DE MEDICINA

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

Cortisona, defensas orgánicas y acción patógena del estreptococo hemolítico

Por el Dr. JOSE AMIEL PEREZ

En la actualidad es motivo de controversia la etiología de la fiebre reumática; se la relaciona con un virus desconocido, con la alergia y con el estreptococo hemolítico del tipo "A".

Según Selye la fiebre reumática es enfermedad que puede explicarse por el síndrome general de adaptación, siendo respuesta hormonal perturbada o excesiva ante distintos agentes "stressores", principalmente sustancias alérgicas y estreptococos hemolíticos.

Murphy y Swift provocaron en animales de experimentación, alteraciones patológicas similares a las que corresponden a la enfermedad, inoculando estreptococos hemolíticos y mineralocorticoides (Desoxicorticosterona, Acetoxipregnenolona).

El agente patógeno primario, actúa directamente sobre los tejidos colágenos e indirectamente a través de estímulos hormonales y quizás nerviosos, propios del síndrome general de adaptación. Las respuestas del organismo dependerían según Selye de la activación de mineralo-corticoides que favorecen la formación de granulomas reumáticos y la inflamación, y de los glucocorticoides (cortisona) que las impiden.

Hench comprobó en 1949, que la artritis reumatoide mejora cuando actúan agentes agresores generales, tales como intervenciones quirúrgicas, inanición, proteínas heterólogas, etc. debido a que provocan descarga endócrina (Acth-cortisona). De acuerdo con estos hechos comenzó a administrar Acth y cortisona como elementos terapéuticos con resultados muy favorables; pero en la mayoría de los casos el proceso morboso reaparece al suspenderse la medicación.

Coburn probó que la desaparición de los estreptococos hemolíticos de la nasofaringe, impide recidivas de la fiebre reumática.

Este trabajo terminó de redactarse en Octubre de 1956.

tica y que cuando reaparecen se presentan recaídas. Se ha sostenido que se impide la fiebre reumática administrando sulfadiazina y sulfanilamida, aconsejándose usarlas como profilaxia en individuos susceptibles a la infección estreptocócica.

Morris y colaboradores, Seal y colaboradores, aceptando la importancia de los estreptococos hemolíticos en la génesis de esta afección, sostienen que el tratamiento de las infecciones estreptocócicas con penicilina y otros antibióticos, previene la aparición de la fiebre reumática. Lieut afirma que reduciendo el número de gérmenes, disminuye el estímulo para la formación de anticuerpos y como consecuencia el paciente no desarrolla inmunidad a la infección estreptocócica.

Topley, Wilson y Miles resumiendo las opiniones que existen sobre la participación del estreptococo hemolítico en el organismo, manifiestan que produce procesos alérgicos, sea por los mismos gérmenes o los metabolitos o por las toxinas que irradian por todo el organismo desde las vías respiratorias, donde se localizan.

Mogabgab y Thomas, Parmer y colaboradores y Perera y colaboradores probaron que la ACHTH y la cortisona predisponen a las infecciones y abscesos piógenos, debido probablemente a que inhiben las respuestas inflamatorias defensivas, tanto que en algunos casos se recomienda prescribirlas conjuntamente con antibióticos.

El objeto de este trabajo fue determinar el efecto de la cortisona sobre los estreptococos hemolíticos en el organismo de conejos, aceptando que son los agentes causales del reumatismo, y comprobar su influencia sobre las defensas que se generan, beneficiando o desfavoreciendo la acción de la causa primaria de la fiebre reumática.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS

Aislamiento del Estreptococo Hemolítico.— La cepa seleccionada corresponde a un Estreptococo aislado de las amígdalas de una paciente que padecía de reumatismo y que posteriormente falleció a causa de una complicación cardíaca.

Presentó las siguientes características: En medio agar-sangre desarrolló poco, presentando colonias transparentes, que después tomaron color gris amarillento. Proliferó más abundantemente, cuando se adicionó al medio de cultivo extracto de levadura de cerveza al 1%. Desarrolló poco en caldo corriente y caldo glucosado y fue casi nulo con caldo triptosa albúmina. El estreptococo fue gran positivo y se presentó en forma de cadenas integradas por 4 a 6 cocos, pero generalmente se hallan 8 a 10. Ofreció acción hemolítica intensa a las 24 y 48 horas. La cepa se repicaba semanalmente.

Desarrollo de las infecciones estreptocócicas y administración de cortisona.— Con el objeto de apreciar si la cortisona estimulaba los procesos infecciosos que determinan los estreptococos hemolíticos, se utilizaron 36 ratones blancos de 28 a 30 gm. de peso, divididos en dos lotes:

Lote "A".— Constituido por tres grupos de 6 ratones blancos cada uno. Al primero —control— se le inyectó 0.1 cc. de una suspensión medianamente concentrada de estreptococos vivos. Al segundo se le inoculó gérmenes vivos, exactamente en la misma forma y concentración y cortisona por vía intramuscular en dosis que correspondían a 1 mg. diario por kilo de peso, durante cuatro días, observándolos al mismo tiempo. Al tercero, similar al segundo, varió la proporción de cortisona, inyectándose dosis que corresponde a 2 mg. diarios por kilo de peso, durante cuatro días.

Lote "B".— Constituido por tres grupos de seis ratones cada uno. A estos se les inoculó gérmenes vivos y cortisona, con la diferencia de que previamente se les inyectó una suspensión microbiana de pequeña concentración (solo para sensibilizar a los ratones y desarrollar factores alérgicos) y después de cuatro días durante los cuales se administró cortisona —excepto al grupo control— se inyectó por vía intraperitoneal 0.1 cc. de suspensión concentrada de gérmenes. Se observaron durante cuatro días.

Reacciones serológicas producidas por inoculación de vacuna estreptocócica y administración de cortisona.— Con el fin de comprobar las defensas orgánicas que genera la administración de estreptococos hemolíticos, he producido experimentalmente y valorado las reacciones serológicas a que dar lugar. Utilicé 9 conejos en perfectas condiciones que dividí en tres grupos de la manera siguiente:

Primer grupo.— Le apliqué vacuna simplemente, durante 28 días, al principio con intervalos de siete días y posteriormente de tres solamente.

Segundo grupo.— Le apliqué vacuna como en el grupo anterior y administré cortisona a los catorce días en dosis proporcionales al peso y en progresión descendente. Inyecté por vía intramuscular 2 mg. diarios de cortisona los primeros diez días y los restantes reduje la dosis a 1 mg. hasta totalizar veintiocho días.

Tercer grupo.— Apliqué la vacuna en la misma forma que en los grupos anteriores y durante el mismo tiempo; inyecté la cortisona simultáneamente, es decir, 2 mg. diarios durante los primeros 10 días, 1 mg. diario durante los diez días siguientes y finalmente 0.5 mg. diario, los restantes. Debo indicar que la primera dosis de vacuna inoculada a este tercer grupo fue preparada con gérmenes vivos, atenuados; en cambio la del primer grupo fue siempre de estreptococos muertos.

Preparé la vacuna con estreptococos cultivados durante 16 a 28 horas en agar-sangre enriquecido con extracto de levadura. No he empleado medios líquidos, debido al escaso desarrollo del germen. Al iniciar el trabajo preparé la vacuna con estreptococos vivos, atenuados con fenol al 0.2% para obtener mayor inmunidad, pero la mortalidad de los conejos en los grupos primero y segundo, obligó a emplear vacuna concentrada y formolada al 0.2% en la que los estreptococos eran muertos totalmente (7). Apliqué la vacuna por vía subcutánea con intervalos de siete días al principio, pero la escasa cantidad de aglutininas com-

probada hizo que disminuyera el tiempo entre una y otra inoculación a tres días.

En los tres grupos efectué una Prueba en Blanco, que comprendía: a) Recuento de Glóbulos Blancos, b) Titulación de Aglutininas.

Repetí estas mismas pruebas durante los experimentos cada siete días, hasta completar 28 días, después de lo cual extraje suero para comprobar las reacciones de seroprotección.

Efectué la prueba de titulación de aglutininas según las indicaciones de Kolmer y Boerner (18) y también empleando la técnica de centrifugación con la que tuve dificultades en algunas apreciaciones; comparando ambos métodos observé que el primer método mencionado, ofrece resultados más definidos. Algunos investigadores trabajando con estreptococos hemolíticos incluyen zonas de pre-aglutinación, que he descartado.

Preparé el antígeno de los mismos cultivos empleados para las vacunas, colocados en solución salina al 9 por mil a una concentración de 600 millones por cc. utilizando el Comparador de Mc Farland; los gérmenes fueron muertos por calor a 56°C durante una hora. Preferí preparar nuevo antígeno para cada prueba.

El recuento de leucocitos lo hice utilizando el método consignado por Bray (4) en cámara de Neubauer.

Para las pruebas de seroprotección, empleé 60 ratones blancos de 25 a 30 gm. de peso, en series de 6, una serie por cada suero y otra en la cual administré suero normal de conejo (testigo).

Inyecté por vía intraperitoneal el suero obtenido y a las 24 horas 0.1 cc. de una suspensión poco concentrada sensibilizándola para producir procesos alérgicos; a los cuatro días inoculé 0.1 cc. de una suspensión de estreptococos hemolíticos vivos, muy concentrada, ya que estos habían perdido su virulencia en parte a causa del tiempo transcurrido desde su aislamiento. Controlé las series de ratones durante cuatro días; a aquellos que sobrevivían a este periodo los consideré protegidos.

DESARROLLO DE LAS INFECCIONES ESTREPTOCOCICAS CUANDO SE ADMINISTRA CORTISONA

La serie de ratones a los cuales se les administró cortisona en dosis pequeñas, estuvieron protegidos contra la infección estreptocócica en mayor porcentaje (83%), siguiéndole en orden la serie en la que no se ha administrado cortisona (33%). Las grandes dosis han conferido mayor susceptibilidad.

Cuando previamente se inoculó una suspensión muy poco concentrada de gérmenes vivos, con el objeto de sensibilizar a los ratones, mostraron más resistencia los ratones de la serie en la que se administró cortisona en dosis pequeñas (16%). De las restantes, un 16% de los ratones que no recibieron cortisona sobrevivió un día. Estos resultados no pueden relacionarse con los anteriores, porque las suspensiones de gérmenes se han preparado a distintas concentraciones.

TITULACION DE AGLUTININAS Y RECUENTO DE LEUCOCITOS EN GRUPOS DE CONEJOS A LOS CUALES SE INOCULO VACUNA Y CORTISONA EN DIFERENTES FORMAS (CIFRAS PROMEDIO)

En el grupo al cual solo se inculó vacuna, los leucocitos tuvieron cifras normales. Las aglutininas aumentaron hasta los 21 días, en que comienzan a disminuir; su título final llegó (28 días) a $1/320$.

En el grupo que se inculó vacuna y cortisona (ésta desde los catorce días), los leucocitos evolucionaron normalmente hasta el momento en que se administró cortisona, observándose a los 28 días un promedio de 14,250 (La Reacción de Alarma, ACTH y cortisona determinan leucocitosis, linfocitopenia relativa, eosinopenia). El título de aglutininas a los 28 días fue de $1/320$.

En el grupo al que se inculó vacuna y cortisona simultáneamente, los leucocitos se hallaron dentro de las cifras normales. Las aglutininas aumentaron principalmente a partir de los 21 días, siendo su título final de $1/240$.

La Seroprotección fue más efectiva cuando se emplearon sueros obtenidos por inoculación de vacuna y cortisona simultáneamente, (28%). Con los restantes no hubo protección.

Todos presentaron títulos de aglutininas muy similares en el momento de su extracción.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

La cortisona se emplea actualmente como elemento terapéutico en las afecciones reumáticas, por su acción antiflogística. Actúa solo sobre los síntomas, siendo de primordial importancia determinar los efectos sobre las posibles causas primarias que originan la enfermedad.

La intercorrenia en un enfermo con fiebre reumática o artritis reumatoide, de Stress, puede determinar la remisión de la enfermedad. Esta terapéutica inespecífica produce "Reacción de Alarma" que provoca una descarga de ACTH, empleando para ello un estímulo alarmígeno (p.e. salicilato, gentisato) al que el organismo no reaccione con aumento excesivo de mineral-corticoides, siendo así que el ACTH origina respuesta predominante de gluco-corticoides, según Hench (14).

Actualmente se sostiene que el ácido salicílico y los salicilatos actúan estimulando el eje Hipofiso-suprarrenal y se supone, igualmente que la acción depresora de los gluco-corticoides sobre la hialuronidasa, es la que determina la mejoría de la flogosis reumática, según Rof Carballo (29). La hialuronidasa al despolimerizar el ácido hialurónico de los tejidos articulares y periarticulares, donde se localiza la artritis reumatoide favorece la acción de los salicilatos. La cortisona determina aumento en los tejidos de mucopolisacáridos que inhiben la hialuronidasa, aumentada en los pacientes atacados de fiebre reumática. Los mineralo-corticoides actúan ejerciendo efecto antagónico.

Para muchos investigadores en la patogenia de los procesos

reumáticos hay trastorno del sistema ácido hialurónico-hialuronidasa; sin embargo, los datos que existen al respecto y los resultados de numerosas investigaciones, muchos de ellos contradictorios, no ofrecen panorama definido e inclusive Ragan y Meyer (28) juzgan que la presencia de hialuronato incompletamente polimerizado en la artritis reumatoide, radica en el proceso de polimerización más que en la desintegración excesiva del ácido hialurónico.

Se señala que en los pacientes de artritis reumatoide la actividad anti-hialuronidásica del suero sanguíneo está aumentada y que el ACTH origina disminución, retornando a concentraciones anteriores al tratamiento, al suspenderse la acción de la hormona, según Hakanson y Luft (12) y Van Creveld (37) y colaboradores. Diversos trabajos indican que el ACTH disminuye la concentración de hialuronidasa.

Es de importancia fundamental para establecer conclusiones definitivas, el conocimiento de las concentraciones sanguíneas de las hormonas córtico-suprarrenales. En algunos casos de reumatismo se han encontrado cifras mayores de gluco-corticoides en la excreción urinaria, pero en la mayor parte de estas se hallan disminuidas. Las cifras que dan son distintas, según las técnicas empleadas (1) y consideramos que se hacen necesarias técnicas precisas de valoración de estas hormonas en el plasma sanguíneo, que posiblemente son el índice más acertado sobre las condiciones de funcionamiento glandular, según Chen (6). Este puede conocerse, además de las formas mencionadas, solo en caso de animales de experimentación, determinando el ácido ascórbico de las cápsulas suprarrenales, o de manera general empleando el "test" que se basa en la variación producida en los eosinófilos, ya que la descarga endógena de gluco-corticoides dá lugar a una marcada eosinopenia, según Forsttman y Thorn (9), recomendando Spiro (34) con el mismo fin la uropepsimetría.

No obstante que se desconoce el agente etiológico del reumatismo, se insiste mucho en la responsabilidad del estreptococo hemolítico en este proceso morboso. Lieut (19) concede especial valor profiláctico a la Penicilina G benzathine, ya que se ha comprobado que el estreptococo es esencial para el desarrollo de la fiebre reumática y que ella se presenta según Houser y Eckardt (16) después de una infección causada por este germen. Opina Morris (22) que las sulfonamidas no destruyen el microorganismo del aparato respiratorio, siendo más efectivo para ello la Penicilina G benzathine, asegurando Lieut (19) que una sola inyección de 600,000 unidades puede prevenir un ataque de reumatismo, luego de una infección estreptocócica. Denny (8) y colaboradores comprobaron que las antiestreptolisinas "O" se reducen moderadamente y la producción de anticuerpos se inhibe por la aplicación de Penicilina; y que la aplicación de Aureomicina no determina diferencias significativas en cuanto a las antiestreptolisinas y produce reducción de los anticuerpos específicos.

Todo ello sugiere, cuando se administra Cortisona, verificar en el curso de una infección ocasionada por estreptococos hemolíticos del grupo "A", las respuestas defensivas del organismo y la movilización de los factores propios de la inmunidad, inclu-

yendo los factores alérgicos que a menudo se le asocia (experimentalmente ha llegado a producirse la sintomatología propia de la fiebre reumática empleando sueros y drogas alérgicas).

Los resultados que he obtenido muestran que las dosis pequeñas de Cortisona son las más recomendables en los procesos infecciosos causados por estreptococos hemolíticos, es decir, de 1 mg. diario por kilo de peso, tanto para los casos de sensibilización previa, como en los que no la hubo.

He comprobado que la Cortisona determina marcada leucocitosis, además de la que origina la vacuna. La administración de Cortisona no determina variación significativa en el título de aglutininas; solo una mínima reducción para los casos en que se ha inyectado vacuna y cortisona simultáneamente.

Estos resultados están de acuerdo con trabajos similares.

Van Loghem (32) halla que el tratamiento con ACTH reduce significativamente el elevado título de aglutinación contra el antígeno estreptocócico "O". Este es alto según Quinn y Liao (27) en la artritis reumatoide. Anderson (2) ha comprobado que en individuos que padecían de fiebre reumática consecutiva a una infección con estreptococos hemolíticos del grupo "A", la respuesta de anticuerpos frente a la enteroquinasa no difiere de aquella que producen otros estímulos antigénicos.

Afirma Massell (32) que en enfermos con infección estreptocócica las respuestas antiestreptolisina "O" y gamma a los gérmenes, no fueron mayormente influenciadas por el ACTH. Según Stolzer (35) y colaboradores, estas respuestas se hallan disminuidas por administración de Aspirina, Cortisona y ACTH.

En cuanto a los resultados que he obtenido en el grupo en el que la cortisona se administró cuando ya existía anticuerpos y su proceso de formación se llevaba a cabo, no hubo incremento de estas cifras que encuentro lógicas, y no manifiestan desacuerdo con los conceptos serológicos en relación al S.G.A. puesto que expresan claramente que los gluco-corticoides por su acción citolítica descargan las globulinas de los reservorios que las contienen (tejido linfóide) y son los antígenos específicos los que a partir de ellas, forman los anticuerpos también específicos. Además, puede conjeturarse que los corticoides secretados normalmente en el organismo, serían suficientes para producir dicha descarga de globulinas (o pre-anticuerpos), de manera que no existe causa alguna que aumente el porcentaje de aglutininas.

La seroprotección efectuada, confirma la opinión ya establecida, que las aglutininas son insuficiente índice de inmunidad. El suero obtenido de animales inoculados con vacuna y con administración simultánea de cortisona, ha protegido ante el mismo estreptococo vivo a un 28% de ratones sensibilizados, a pesar de los títulos de anticuerpos, no habiendo sobrevivido ninguno en las pruebas que corresponden a los otros sueros protectores, preparados solo con vacuna o administración posterior de cortisona.

Hann (11) y colaboradores dejaron entrever que las reacciones serológicas de hipersensibilidad a los estreptococos pueden reducirse con la cortisona. De Gara (7) hizo experimentos para

determinar anticuerpos, tanto tisulares como plasmáticos, de los estreptococos hemolíticos del grupo "A", hallando cifras aumentadas en ambos casos.

Asimismo, Smith y Opsahl (33) han indicado que el pretratamiento con extractos corticoides, retrasa marcadamente el curso de la infección, cuando ésta es producida por gérmenes que contengan hialuronidasa. Benedek y Montgomery (3) indican que las dosis terapéuticas de A.C.T.H. y cortisona no ejercen efecto pronunciado en la incidencia de infecciones en pacientes con artritis reumatoide.

Los resultados obtenidos, prueban que en los animales de experimentación las pequeñas dosis de cortisona no influyen desfavorablemente en cuanto a los procesos de defensa del organismo frente a la infección estreptocócica, ni estimulan su desarrollo, siendo notable su administración en pacientes que padecen de reumatismo posterior a una enfermedad ocasionada por estos microorganismos.

En lo que respecta al sistema de ácido hialurónico-hialuronidasa, las comprobaciones son a menudo sugestivas pero nada concluyentes y hasta contradictorias, de ahí que puede ser aventurado emitir una opinión en la que se responsabilice principalmente al estreptococo hemolítico del grupo "A", en el sentido que podría influir y estimular en el organismo una aumento de la concentración de hialuronidasa, en virtud de la gran proporción de ácido hialurónico en su cápsula (responsable de su virulencia), como respuesta tendiente a neutralizar, al menos, en parte la virulencia del germen, ocasionando así las enfermedades reumáticas, cuando existen perturbaciones en las respuestas hormonales del S.G.A.; presunción que no es de descartar. Waksman (38) expresa: "No se conoce todavía qué tipo de proceso pone en marcha los distintos estímulos que precipitan la fiebre reumática; puede ser el S.G.A. de Selye, una respuesta alérgica, inespecífica, un aumento de título de anticuerpos contra algún constituyente del tejido conjuntivo e incluso la reactivación de alguna enfermedad vírica latente". Es tan importante el ácido hialurónico de estos microorganismos, que Roseman, Ludowieg, Moses y Dorfman (30) estudian su biosíntesis por medio de isótopos radioactivos.

CONCLUSIONES

1.— Se ha estudiado con recursos experimentales la influencia de la Cortisona en las infecciones estreptocócicas, hallándose que las dosis terapéuticas moderadas (1 mg. por kilo de peso) son las que menos mortalidad causan en ratones sensibilizados o nó.

2.— La cantidad de aglutininas no ofrece variación significativa cuando se ha administrado Cortisona simultánea o posteriormente a la inoculación de la vacuna estreptocócica, siendo imperceptiblemente menor en el primero de los casos. En cambio, el efecto protector de este mismo suero probado sobre ratones previamente sensibilizados, es superior.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— ANON.— Anticuerpos sanguíneos en la enfermedad reumática.— *Acta Médica Venezolana*.— 2: 106, 1954.
- 2.— ANDERSON, H. KUNKEL, H. and Mc CARTY M.— Quantitative anti-estreptokinase studies in patients infected with group A hemolytic streptococci: a comparison with serum antiestrepitolisin and gamma globulin levels with special reference to occurrence of rheumatic fever.— *J. Clin. Invest.*— 27: 425, 1948.
- 3.— BENDEK, T. and MONTGOMERY, M.— The influence of ACTH and cortisone on the incidence of infections.— *J. Lab. & Clin. Med.*— 44: 766, 1954.
- 4.— BRAY W. E.— *Métodos de Laboratorio Clínico*.— México D. F. 1955.
- 5.— COBURN A. F.— The prevention of respiratory tract bacterial infections.— *J. A. M. A.*— 126: 88, 1944.
- 6.— CHEN CH. VOEGTLI S. and FREEMAN S.— Estimation of total free reducing plasma steroids.— *J. Biol. Chem.*— 217: 709, 1955.
- 7.— DE GARA P.— Studies on the site of antibody formation in rabbits following intracutaneous injections of Pneumococcus or of streptococcus vaccine.— *J. Exper. Med.*— 78: 27, 1043.
- 8.— DENNY, F., PERRY, W., WANNAMAKER L. and RAMMELKAM.— Type specific streptococcal antibodies.— *J. Lab. & Clin. Med.*— 44: 747, 1964.
- 9.— FORSTTMAN H. P. and THORN W. J.— Clinical studies with pituitary adrenocorticotrophin.— *J. Clin. Endocrinol*— 8: 15, 1948.
- 10.— GUERRA F.— The action of sodium salicylate and sulfadiazine on hyaluronidase.— *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*— 87: 193, 1946.
- 11.— HAHN E., HOUSER H., RAMMELKAMP Jr., DENNY F., and WANNAMAKER W.— Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications.— *J. Clin. Invest.*— 30: 274, 1951.
- 12.— HAKANSON E. and LUFT R.— The effect of ACTH protein and ACTH peptide on the hyaluronidase inhibitor of human serum.— *Acta Endocrinológica*.— 3: 318, 1949.
- 13.— HARRIS S. and HARRIS T.— Serological response to streptococcal hemolysin and hyaluronidase in streptococcal and rheumatic infection.— *J. Clin. Invest.*— 29: 351, 1950.
- 14.— HENCH P., SLOCUMB C., BARNES A., SMITH H., POLLEY H., and KENDALL E.— The effects of adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11 dehydrocorticosterone (Compound E) on the acute phase of rheumatic fever: preliminary report.— *Proc. Stat. Meet. Mayo Clin.*— 24: 277, 1949.
- 15.— HETZEL B. and HINE D.— The effect of salicylates on the pituitary and suprarenal glands.— *The Lancet*.— 261: 94, 1951.
- 16.— HOUSER H. and ECKHARDT G.— Recent developments in the prevention of rheumatic fever.— *Ann Int. Med.*— 37: 1035, 1952.
- 17.— JAWTZ E., and MERRIEL E.— The effect of cortisone upon the therapeutic efficacy of antibiotics.— *Science*.— 118: 549, 1953.

- 18.— KOLMER J. and BOERNER F.— Métodos de Laboratorio Clínico.— New York 1948.
- 19.— LIEUT T., BROOKS Jr. and NOE A.— Use Benzathine penicillin G in carriers of group A beta hemolytic streptococci.— J. A. M. A.— 160: 16, 1956.
- 20.— MOGABGAB W. and THOMAS L.— The effects of cortisone en experimental infection with group A streptococci, in rabbits.— J. Lab. & Clin. Med.— 36: 968, 1950.
- 21.— MORGAN T., WANZER S., and SMITH D.— The effect of cortisone and streptomycin in experimentally induced pulmonary tuberculosis in rabbits.— J. Bact.— 67: 257, 1954.
- 22.— MORRIS A. CHOMOVITZ R. CATANARO F. and RAMMELKAM CH.— Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococic infections.— J. A. M. A.— 160: 114, 1956.
- 23.— MURPHY G. E. and SWIGT H. F.— Introduction of cardiac lesions closely resembling those of rheumatic fever, in rabbits following repeated skin infections with A streptococci.— J. Exper. Med.— 89: 387, 1949.
- 24.— PARMER L., KATONAH F. and ANGRIST A.— Comparative effects of ACTH, CORTISONE, desoxicorticosterone, pregnenolone on growth and development of infant rats.— Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.— 77: 215, 1951.
- 25.— PASQUALINI R.— Stress.— Buenos Aires, 1952.
- 26.— PERERA G., FLEMING T. PINES K. and CRIMBLE M.— Cortisone in hypertensive vascular disease.— J. Clin. Invest.— 29: 739, 1950.
- 27.— QUIIN R. and LIAO S.— A comparative study of antihyaluronidase, antistreptolisin "O", antistreptokinase, and streptococcal agglutination titers in patients with rheumatic fever, acute hemolytic streptococcal infections, rheumatoid arthritis and non rheumatoid forms of arthritis.— J. Clin. Invest.— 29: 1156, 1950.
- 28.— RAGAN C. and MAYER K.— The hyaluronic acid of synovial fluid in rheumatic arthritis.— J. Clin. Invest.— 28: 56, 1949.
- 29.— ROF CARBALLO J.— Patología del tejido conjuntivo, inflamación y alergia.— Revista Clínica Española.— 45: 365, 1952.
- 30.— ROSEMAN S., LUDOWIEG J., MOSES F., and NORFMAN A.— The biosynthesis of hyaluronic acid by group A streptococcus.— J. Biol. Chem.— 206: 665, 1954.
- 31.— SEAL J. MOGABGAB W., FRIOU G. and BANTA J.— Penicilina prophylaxis of epidemic streptococcal infections.— J. Lab. and Clin. Med.— 44: 727-831, 1954.
- 32.— SELYE H.— Stress.— Barcelona, 1954.
- 33.— SMITH G. and OPSAHL J.— The adrenal-hyaluronidase relationship in infection.— Yale J. Biol. and Med.— 23: 361, 1961.
- 34.— SPIRO H., REIFENSTEIN R. and GRAY S.— The effect of adrenocorticotrophic hormone upon uropepsin excretion.— J. Lab. and Clin. Med.— 35: 899, 1950.
- 35.— STOLZER B., HOUSER H., and CLARK E.— Comparative effects of aspirin, ACTH and cortisone on the antistreptolisin "O" titer and gamma globuline concentration in rheumatic fever.— J. Lab. & Clin. Med.— 44: 229, 1954.

- 36.— TOPLEY W. WILSON G., y MILES A.— Bacteriología e inmunidad.— Barcelona, 1953.
- 37.— VAN CREVELD S., DINGEMANSE E., HUIS IN'T VELD and KUIPERS F.— Experiences in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis with ACTH.— Ann. Pediat.— 176: 201, 1951.
- 38.— WAKSMAN B. H.— The etiology of rheumatic fever; a review of theories and evidence.— Medicine.— 28: 143, 1949.
- 39.— WILSON M. and HELPER H. —The effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in acute rheumatic carditis.— J.A. M. A.— 145: 133, 1951.
- 30.— ZINZER H.— Bacteriología.— México, 1951.

Bibliografía Médica Internacional

EXTRACTOS SELECCIONADOS DE LA LITERATURA MEDICA MUNDIAL

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

REFERATAS DE LAS REVISTAS SIGUIENTES

- Alemanas:** Klinische Wochenschrift — Medizinische Klinik.— Münchener Medizinische Wochenschrift.— Therapie der Gegenwart.— Wiener Klinische Wochenschrift y otras.
- Suizas:** Schweizerische Medizinische Wochenschrift y otras.
- Norteamericanas:** The Journal of the American Medical Association.— The American Journal of the Medical Sciences.— The Journal of Clinical Investigation.— Journal of Biological Chemistry y otras.
- Inglesas:** The Lancet.— The British Medical Journal y otras.
- Francesas:** La Presse Médicale y otras.
- Italianas:** Policlinico y otras.
- Portuguesas:** Lisboa Médica y otras.

PRECIO DE SUSCRIPCION

50.00 pesos mexicanos al año.

5.00 pesos mexicanos, número suelto.

Correspondencia y giros:

APARTADO POSTAL 20698.— MEXICO, D. F.

Contribución al progreso de la Farmacia

Disertación inédita pronunciada en 1928.

Por el Dr. CARLOS A. BAMBAREN

El tema puede desarrollarse teniendo en cuenta dos aspectos fundamentales: la enseñanza de la Farmacia y el ejercicio profesional, porque sin el perfeccionamiento de la primera, no puede conseguirse el progreso del segundo.

Son recursos fundamentales para que la enseñanza de la Farmacia alcance la cúspide de su desarrollo:

a) Creación de la Facultad de Farmacia; b) Selección y vigilancia del alumnado; c) Ampliación del ámbito de cultura actual de la docencia farmacéutica y d) Implantación de labor investigadora pre-profesional.

a) La creación de la Facultad de Farmacia es indispensable para el progreso de todo lo que se refiere con la profesión farmacéutica. Así como se sostiene que la autonomía universitaria es indispensable para que la Universidad se desenvuelva en un clima propicio para la cultura, así también debe aceptarse que es necesario para el vuelo de la enseñanza farmacéutica, la autonomía de su centro de estudios. Este concepto se reafirma cuando se sabe que actualmente la Escuela de Farmacia es subalterna a la Facultad de Medicina, pues todos sus asuntos docentes y administrativos necesitan pasar forzosamente por su criba e informe, y para defender sus puntos de vista muy particulares y específicos (el criterio farmacéutico tiene que ser distinto del médico), sólo cuenta con la voz y el voto del Director de la Escuela de Farmacia, el único que asiste a las reuniones del claustro fernandino.

b) La selección y vigilancia del alumnado es asunto de máximo interés. Descubrir las aptitudes y puntualizar la vocación de los que desean abrazar el estudio de la Farmacia, es cooperar en forma constructiva al progreso de la profesión. Si ésta se nutre de elementos seleccionados, es seguro que en plazo breve se sitúe en el plano de progreso que apetecen sus actuales componentes. Hay que implantar la selección psicotécnica del alumnado, para conseguir una homogeneidad que hoy está muy lejos de existir. Nada conspira más contra la enseñanza que la desigual calidad de los alumnos; si en la instruc-

LA CRONICA MEDICA



ción primaria y secundaria es necesario que la enseñanza se haga a la "medida" de los escolares, en la universitaria la exigencia es imperiosa. Por esta razón debe sostenerse la selección psicotécnica de los que quieran estudiar Farmacia.

Hay que vigilar al estudiante durante todo su escolaridad, para seguir de cerca su vida, propiciar su salud y controlar la forma como estudia.

El desenvolvimiento de la vida del estudiante de Farmacia no se conoce; por lo general, su género de vida, la conservación de su salud, no preocupa grandemente, siendo fácil comprender que son factores integrantes de una resultante: el rendimiento personal. Fuera de las deficiencias mentales, la "minus valía" orgánica, es causa de muchos fracasos en el aprendizaje, que urge anular a tiempo, si se quiere, con visión profunda, contribuir al progreso de la Farmacia en el Perú.

Para estudiar, esto es, para concentrar toda la actividad personal a fin de adquirir nuevos conocimientos e integrarlos en el ámbito de la cultura individual, se requiere poseer salud y vigor mental; de otro modo el estudio no se hace con entusiasmo, convirtiéndose en puro pasatiempo o enojosa obligación.

Pues bien, no se hace actualmente en el Perú la **psicohigiene** del estudio y esto es tanto más necesario cuanto que el estudio es en sí mismo un fin, que necesita elaborarse, en el cual el alumno no es elemento pasivo, sino todo lo contrario, debiéndose, además, gerarquizar los datos aprendidos en un conjunto unitario, individual, que debe ser el punto de partida de actitudes y actuaciones personales del futuro profesional.

c) La ampliación del actual ciclo cultural de la docencia farmacéutica peruana, ha sido intentada por el actual Director de la Escuela de Farmacia de Lima, Dr. Juan L. Hague, quien trató por todos los medios posibles de incrementar las materias de estudio con nuevos cursos; desgraciadamente el éxito no coronó sus esfuerzos por regateo en los recursos que la Universidad debe proporcionar todos los años.

Como el ejercicio de la profesión farmacéutica se orienta hacia la industria, es necesario capacitar a los futuros profesionales para estas nuevas labores, creando un curso de **Industrias farmacéuticas**, en el cual se enseñen estas actividades que escapan de la tradicional farmacia oficina.

Las industrias farmacéuticas deben ser actos exclusivos de la profesión del farmacéutico, quien por su capacitación técnica es el llamado a colaborar en la lucha por conservar la salud y restablecerla cuando el morbo la quebranta o pone en peligro de muerte.

Alguien ha dicho que convenía establecer un nuevo tipo de profesional, el farmacéutico industrial, dejando para el farmacéutico común el despacho de recetas y medicamentos, pensando que la "tecnología industrial general y farmacéutica" es tarea pesada. No comparto esta manera de pensar; sostengo que la industria es una simple especialización de la Farmacia y que el farmacéutico debe adquirir en el curso de sus estu-

dios, los conocimientos necesarios para dedicarse a esta especialidad, del mismo modo que se hacen en la ciencia médica las diversas especialidades profesionales.

La industria farmacéutica peruana que ha adquirido en los últimos tiempos desarrollo evidente, contribuyendo a la capitalización de la riqueza, es seguro que alcanzará progreso mayor, cuando en la Facultad de Farmacia de Lima se dicte el curso de industrias farmacéuticas.

d) La investigación científica pre-profesional debe ineludiblemente formar parte de la docencia. Desde hace dos años la Escuela de Farmacia de Lima cuenta con un "Laboratorio de Investigaciones" que sólo recién va a funcionar con gran provecho para el alumnado.

Hasta el presente, la enseñanza práctica se ha orientado provechosamente, llevando al campo experimental las explicaciones teóricas, pero únicamente con fines de ejercicio de los alumnos, para que comprueben por sí mismos las verdades adquiridas que sostiene cada profesor. Es conveniente y así lo conceptúan los que piensan y meditan en el objeto de las tareas universitarias, que la Universidad haga investigación, es decir, que descubra verdades nuevas. La Farmacia, como materia universitaria, no puede sustraerse a esta orientación y en el Perú, está llamada a obtener grandes descubrimientos, porque la fauna y flora ofrece, seguramente, ingentes recursos que pueden y deben aplicarse a la prevención y tratamiento de muchas enfermedades.

Con muy buen criterio el "Laboratorio de Investigaciones" se ha anexado a la Cátedra de Materia Médica, encargándose su dirección al Profesor principal titular de esa asignatura Dr. Angel Maldonado, quien por este año la desempeñará en forma ad-honorem. Múltiples son las tareas que desempeñará este Laboratorio, pero es indudable que le tocará papel preponderante en los trabajos previos que se necesitan llevar a cabo para confeccionar las Tesis que deben presentar los exalumnos antes de obtener su título profesional. Hasta el presente dicha labor importante de suyo, ha estado confiada al libre arbitrio del autor y a la cooperación de algunos profesores que pusieron al alcance de los alumnos su experiencia y bibliografía. Es conveniente que en el futuro el "Laboratorio de Investigaciones" supervigile la confección de las Tesis, efectuando de este modo un trabajo transversal de práctica, que complementa los trabajos prácticos longitudinales que realiza cada asignatura aisladamente.

Es importante la labor que le tocará desempeñar en la enseñanza de la Farmacia al "Laboratorio de Investigaciones", que viene a ser en sus finalidades docentes el homólogo del "Seminario", que tanto reclama la nueva Ley de Enseñanza redactada por el gran Ministro de Educación Pública, Dr. Pedro M. Oliveira, gloria y orgullo de la intelectualidad peruana y especialmente de la Casa de San Marcos.

Tratando del ejercicio de la profesión farmacéutica, en sus aspectos que se vinculan con el progreso de la Farmacia, tra-

taré sólo tres cuestiones, manifestando que existen muchas más, que no abordo por diversas razones.

La primera se refiere a sostener que la Administración Sanitaria Nacional debe contar en el Ministerio de Salud Pública con una **Dirección de Farmacia**, la cual en unión de la **Dirección de Salubridad**, debe resolver con acierto los problemas farmacéuticos que plantea la salud de la Nación.

La segunda cuestión se refiere a una Ley de Ejercicio de **las Profesiones Médicas** (Medicina, Farmacia y Odontología). Es cada día más urgente dictar dicha Ley, para puntualizar en ella, con criterio moderno, todas las actividades que puede desempeñar el farmacéutico, no sólo en la oficina de Farmacia, sino en la industria farmacéutica, en los laboratorios de análisis químicos aplicados a la patología humana, en la Sanidad urbana y rural, en las investigaciones bromatológicas, etc.

Por último y en tercer lugar, para contribuir al progreso de la Farmacia, es necesario proscribir la receta industrializada, verdadera quiebra del prestigio de la industria farmacéutica, capaz por sus afanes de lucro y alcances nefastos, de socavar los fundamentos éticos del ejercicio de dos profesiones que deben integrarse en su afán del bien colectivo: la Medicina y la Farmacia.

En efecto, la receta industrializada es la negación de la Terapéutica y del Arte de formular y constituye el mayor atentado que puede hacerse contra la economía privada, porque se cotiza a precios elevados, lo que sólo representa un costo a veces insignificante. En esta época que el Estado se preocupa de controlar los precios de los remedios, es necesario proclamar la necesidad de suprimir la receta industrializada, que con evidente abuso se la equipara a la especialidad farmacéutica, siendo dos cosas totalmente diferentes.

Recomendaciones de Eugenesia

Por el Dr. ALFREDO M. SAAVEDRA.

I.—

El matrimonio es la unión de dos individuos de distinto sexo, que se reunen identificándose moral, física y económicamente para formar un hogar con el fin de perpetuar la especie.

II.—

Los hijos son la base de la solidaridad matrimonial y los padres deben tener plena conciencia de responsabilidad que adquieren hacia sus descendientes.

III.—

Los padres enfermos o con estigmas físicos o mentales, no pueden engendrar descendientes sanos; muchos delincuentes, psicóticos, ciegos y lacrados en general, lo son por culpa de los padres que sin una preparación cultural y moral previa, los han producido.

IV.—

El alcoholismo en general y la alcoholización antes de la boda, así como las toxicomanías lesionan la vida de los hijos y dan deficientes mentales, enfermos o lacrados.

V.—

Las enfermedades venéreas, principalmente la sífilis y la blenorragia, son causa de degeneración de la especie y de la muerte de gran número de niños, desde antes de su nacimiento.

VI.—

Los matrimonios efectuados entre consanguíneos engendran individuos deficientes biológicos.

VII.—

No estando completamente sana una pareja, no debe engendrar hijos y en tal caso es preferible abstenerse.

VIII.—

No es meritorio tener hijos si no se les engendra sanos y no se les puede acostumar a los hábitos de la higiene.

IX.—

El aborto es reprobable por razones de orden moral, biológico y legal.

X.—

Es deber de los padres conocer los principios fundamentales que se refieren al cuidado de los niños desde antes del nacimiento.

XI.—

Sobre todas las conveniencias de orden económico, social o sentimental, se debe escoger siempre como esposo o esposa, a la persona mejor dotada física y moralmente, que no sufra enfermedades ni se intoxique; procurando investigar entre los antepasados las lacras o vicios y enfermedades mentales que puedan influir sobre la especie.

XII.—

Antes de contraer matrimonio, se debe consultar un médico, quien recomendará las prácticas de higiene y hará un estudio minucioso de cada uno de los contrayentes, para garantizar la vida de la especie en las mejores condiciones posibles.

REPOSAL

PSICOFARMACO DE ELECCION EN LOS ESTADOS
DE TENSION, ANSIEDAD Y AGRESIVIDAD

REPOSAL (CLORDIAZEPOXIDO), ES UN PSICO-
FARMACO Y PSICOLEPTICO SIN EFECTO SOBRE
LOS SISTEMAS NERVIOSOS AUTONOMO Y EX-
TRAPIRAMIDAL. EVITA LA TENSION Y LA AN-
SIEDAD. TIENE EFECTO ANTICONVULSIVO.
POSEE ACCION RELAJANTE MUSCULAR. SUPRI-
ME EL TEMOR, LA AGRESIVIDAD Y LA HOSTILI-
DAD.

PRESENTACION

Envase con 20 grageas de 10 mg.

Envase con 20 grageas de 25 mg.

ES UN PRODUCTO



LABORATORIOS UNIDOS S. A.

Bolívar 501 - Pueblo Libre
LIMA — PERU

PROSTAFILINA

METIL-FENIL-ISOXAZOLIL - PENICILINA

ORAL. INTRAMUSCULAR

NUEVA
PENICILINA
SINTETICA



- Cuatro a ocho veces más activa contra estafilococos que la Metcilina.
- Eficaz por vía oral, en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococos resistentes.
- Bactericida para todas las cepas estafilocócicas y para estreptococos y neumococos.
- Resiste a la acción destructora de la penicilinasas.
- Bien tolerada por vía oral y por vía parenteral.

La PROSTAFILINA se absorbe en forma rápida y eficiente por vía oral e intramuscular, dando concentraciones hemáticas activas en media hora.

Eficaz en las infecciones agudas y crónicas debidas a todas las cepas de estafilococos, incluso las resistentes, como también en las producidas por estreptococos y neumococos: forúnculos, pústula maligna, infecciones de heridas, celulitis, abscesos, neumonía, infecciones otorrinolaringológica, infecciones urogenitales, enterocolitis, osteomielitis, septicemias, endocarditis aguda y subaguda.

HAY UN ANTIBIOTICO "BRISTOL" PARA CASI TODAS
LAS INFECCIONES BACTERIANAS

LABORATORIOS BRISTOL DEL PERU, S. A.

AV. MARISCAL BENAVIDES (EX-COLONIAL) 1560

TELEFONO 45060 — LIMA

Imprenta "LA COTERA" Jirón Camaná 984 Telf. 239920

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