

## FARMACOLOGIA

### METODO COLORIMETRICO RAPIDO PARA LA DETERMINACION DE LIBRIUM (CLORO-DIAZEPOXIDO) EN EL SUERO. Frings, C. S. y Cohen, P. S. Amer. J. Clin. Pathol. 56, 216 (1971)

Se describe un método rápido, exacto y sensible para la determinación colorimétrica de Librium (clorhidrato de cloro-diazepóxido) en el suero. El método se basa en la extracción de la sustancia con cloroformo y la ruptura hidrolítica de la misma para producir una amina aromática. La amina es luego diazotizada y acoplada con N-(1-naftil)-etiléndiamina para formar un cromógeno que sigue la ley de Beer a 550 nanómetros con concentraciones de Librium de hasta 4.0 miligramos/100 mililitros. De más de 20 sustancias de uso habitual valoradas como posibles fuentes de interferencia, se encontró que sólo la sulfanilamida y la procaína interfieren con el método desarrollado para el Librium. El coeficiente de variación del método es del 7%.

## FARMACOLOGIA

### RELACIONES ENTRE LA ESTRUCTURA Y LA ACTIVIDAD DE LAS N,N'-BIS(DICLOROACETIL) DIAMINAS Y NAFTOQUINONAS EN LA INHIBICION DEL TRANSPORTE DE ELECTRONES EN LA MITOCONDRIA. Turnbull, J. D., Biagi, G. L., Merola, A. J. y Cornyell, D. G. Biochem. Pharmacol., 20, 1383 (1971).

Se estudió la inhibición del transporte de electrones en mitocondrias con cuatro series homólogas de N,N'-bis(dicloroacetil) diaminas y una serie homóloga de naftoquinonas disustituidas. Se determinaron los coeficientes de partición entre acetona-agua y silicón para estos compuestos, mediante los valores de  $R_m$  en cromatografía en capa delgada con inversión de fases. Con todas las series se obtuvieron relaciones parabólicas entre una función logarítmica de la actividad biológica y los valores de  $R_m$ . El análisis estadístico sugiere que existe diferencia entre una serie homóloga de derivados amídicos secundarios de las N,N'-bis(dicloroacetil)-diaminas y tres series homólogas de derivados amídicos ter-

ciarios de las mismas diaminas. Aunque las N,N'-bis(dicloroacetil) diaminas y las naftoquinonas sustituidas inhiben la cadena respiratoria en distintos sitios, y las naftoquinonas sustituidas tienen un poder inhibitorio mayor, los valores de  $R_m$  para la inhibición máxima difieren sólo en cuanto a dos metilenos entre las series más lejanas. Las semejanzas para los valores de  $R_m$  necesarios para la inhibición máxima, sugieren que la posibilidad de penetración a través de la membrana mitocondrial es un determinante altamente significativo en cuanto a la relación que existe entre la estructura y la actividad.

## FARMACOLOGIA

### LA DETERMINACION RAPIDA CUANTITATIVA DE LA DIFENIL-HIDANTOINA EN EL PLASMA Y SANGRE TOTAL DE PACIENTES EPILEPTICOS. Bock, G. W. Clin. Chim. Acta, 34, 97 (1971).

Mediante un procedimiento basado en un solo proceso de extracción con alta recuperación, seguido de la conversión a la difenilcetona, la cual se puede medir espectrofotométricamente en una solución destilada, es posible medir con rapidez y exactitud cantidades del orden de microgramos de difenilhidantoína en los líquidos biológicos. Esta modificación de métodos indirectos de análisis ya existentes, no utiliza reactivos inflamables, equipo especial de cromatografía de otro tipo, que suelen ser de costo elevado. Además, se reduce el tiempo requerido para el análisis simultáneo de 1 a 6 muestras a menos de una hora, de modo que esta técnica puede ser empleada para el uso rutinario o de emergencia de cualquier laboratorio. Se describe el procedimiento de análisis, así como su sensibilidad y los valores de la desviación estándar. Las concentraciones de difenilhidantoína en el plasma y en el suero son iguales, mientras que los valores para la sangre total son iguales que los obtenidos para el plasma, cuando las cifras se corrigen por el hematocrito. Los niveles plasmáticos de difenilhidantoína en 50 pacientes con un control adecuado de las crisis convulsivas variaron entre 2.3 y 29 microgramos por mililitro (promedio de 9.8 microgramos/ml.); en todos los pacientes en los que se presentaron manifestaciones intensas de toxicidad, se encontraron valores superiores a los 30 microgramos por mililitro.

## FARMACOLOGIA

REQUERIMIENTOS ESTRUCTURALES EN EL DESACOPAMIENTO DE LA FOSFORILACION OXIDATIVA PARA LAS N,N' BIS (DICLOROACETIL)DIAMINAS. Merola, A. J., Hwang, K. M., Jurkowitz, M. y Brierley, G P., *Biochem. Pharmacol.* 20, 1393 (1971).

La naturaleza y grado de alteración del funcionamiento mitocondrial por las bis-dicloroacetamidas depende de su naturaleza química y solubilidad lipóidea (coeficiente de partición). Las amidas secundarias y terciarias tienen actividad como inhibidores del transporte de electrones como mono, di y tricloroacetamidas. El desacoplamiento de la forforilación oxidativa depende grandemente de la estructura química, y solo las dicloroacetamidas liposolubles son capaces de afectar las funciones mitocondriales ligadas y la oxidación de la TMPD (tetrametil-p-fenilendiamina)ascorbato, a nivel del tercer sitio de fosforilación parece ser menor que el observado con succinato o piruvato-mulato. Cuando las mitocondrias son tratadas con dicloroacetamida, se observa una alcalinización aparente del medio, fenómeno que no ocurre con las acetamidas inactivas. Se analizan estos resultados con base en los efectos respiratorios conocidos de las dicloroacetamidas sobre los testículos de los roedores.

## FARMACOLOGIA

ANALISIS RADIOINMUNOLOGICO DE LA DIGOXINA: APLICACION TECNICA Y CLINICA, Oliver, G. C., Parker, B. M. y Parker, C. W. *Amer. J. Med.*, 51, 186 (1971).

Se describe un método radioinmunológico rápido y sensible para la determinación de digoxina, capaz de determinar cantidades hasta de 25 microgramos. Este análisis, que requiere para su realización hasta 0.1 mililitros de suero u orina, permite medir las concentraciones de digoxina en sangre u orina en un día de trabajo. Los pacientes para los cuales se encontraron manifestaciones clínicas de toxicidad a la digoxina mostraron niveles promedios de 3 milimicrogramos por mililitro. En los pacientes digitalizados en forma adecuada, los niveles encontrados fueron de 1.6 milimicrogramos por mililitro; en los casos digitalizados en forma inadecuada, los niveles promedios encontrados fueron de 0.5 milimicrogramos por mililitro. Las diferencias encontradas fueron altamente significativas ( $p$  menor de 0.001). Se analiza utilidad de la medición de la digoxina plasmática en la detección y manejo de la toxicidad a la droga. Se señala brevemente el posible papel del análisis radioinmunológico en el estudio de la farmacología de la absorción y excreción de la digoxina.

DETERMINACION CUANTITATIVA DE MORFINA EN EL SUERO MEDIANTE UN PROCEDIMIENTO RADIOINMUNOLOGICO. Spector, S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178, 253 (1971).

Se conjugó el grupo hapténico morfina a una proteína, y se encontró que el producto resultante poseía actividad inmunológica. Se describe el método desarrollado para la preparación de la carboximetilmorfina. Se presentan pruebas de la formación de anticuerpos de alta especificidad por el alcaloide, demostrados por la reacción de las precipitinas y la fijación de dihidromorfina  $^3\text{H}$  por el antisuero. Se describen los detalles de un procedimiento sencillo y conveniente para el análisis inmunológico de la morfina en el plasma. La sensibilidad absoluta encontrada para el método radioinmunológico en el suero de 50 a 100 picogramos de morfina en una mezcla final de análisis de 0.5 ml. Los niveles de morfina en el suero de ratas a las que se administró sulfato de morfina (a razón de 5 miligramos por kilogramo de peso por vía endovenosa) mostraron una curva difásica de decaimiento; la primera fase mostró un tiempo medio de aproximadamente 50 minutos, mientras que la segunda fase se presentó un  $T_{1/2}$  de 6.8 horas.

## FARMACOLOGIA

DISPERSION OPTICA ROTATORIA DE LA HEMOGLOBINA Y LOS POLIPEPTIDOS: EFECTO DEL HALOTHANE. Laasberg, L. H. y Hedley-Whyte, J. *J. Biol. Chem.* 246, 4886 (1971).

La dispersión óptica rotatoria de la ferri, oxi y desoxi-hemoglobina disminuye significativamente con concentraciones usualmente empeladas del anestésico Halothane, 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano, al pH fisiológico, en la región de los 220 a los 300 nanómetros. No se observó efecto significativo del halothane sobre la conformación de la cadena alfa, pero la helicoidalidad de la cadena beta disminuyó en forma significativa en presencia de halothane a 23 grados. Estos cambios desaparecieron mediante la reequilibración de la solución de hemoglobina con aire a 37°. El efecto de los anantiómeros *d* y *l* del halothane sobre la hemoglobina fue el mismo que el de la mezcla racémica. La poli-L-lisina en la configuración helicoidal mostró una reducción de esta forma al ser expuesta al halothane; sin embargo, el poli-L-glutámico, tanto en la forma helicoidal, como en la forma enrollada al azar no mostró ningún cambio de configuración al ser expuesto al halothane.

## ONCOLOGÍA

Citofotometría de Fluorescencia en Flujo Continuo: Un Método de Detección del Cáncer Cervical. SPRENGER, E., SANDRITTER, W., BOHM, N., SCHADEN, M., HILGARTH, M. y WAGNER, D. Beitr. Pathol., 143, 323 (1971).

Las medidas citofotométricas extensas de especímenes citológicos del cuello uterino mostraron un patrón de distribución del DNA que excede los valores tetraploides en las poblaciones celulares que contienen células atípicas. Mediante la fotometría de fluorescencia comparada, en flujo y en células aisladas, debería ser posible asociar los patrones de distribución del DNA obtenidos con la fotometropía en capa y la clasificación de Papanicolau. Una buena concordancia de los resultados citofotométricos y los grados citológicos es el prerrequisito indispensable para la aplicabilidad del citofotómetro en capa como un instrumento de detección del cáncer cervical y los estados precancerosos. Se obtuvieron sesenta especímenes cervicales mediante el raspado con la espátula de Ayra. Cada muestra fue preparada y examinada de acuerdo con tres métodos diferentes, frottis en portaobjetos y tinción de Papanicolau, frottis en portaobjetos y tinción de Feulgen con acriflavina—Schiff al 0.0% para la determinación del DNA nuclear, suspensión en salina isotónica, fijación etanol absoluto y, en suspensión continua, tinción de Feulgen con el mismo colorante de acriflavina-Schiff para la determinada fotométrica de DNA. Las medidas fotométricas en células aisladas se realizaron en un citofotómetro graficador de fluorescencia. Las medidas de las células en movimientos se realizaron en un citofotómetro de fluorescencia de flujo continuo automático. El instrumento permite realizar hasta 1,000 determinaciones de DNA nuclear por segundo, que son clasificados simultáneamente por medio de un discriminador de pulsos, de manera que al final de la corrida se puede obtener el histograma para el patrón de distribución

del DNA de toda la población celular en forma automática. De cada uno de los 44 histogramas que se pueden leer, se puede calcular un cociente ( $Q_2$ ) del número de núcleos que se encuentran a la distancia igual al doble de la existente entre el primer pico sobre el número de núcleos encontrados en el primer pico. Un valor empírico de este cociente separa y distingue los casos negativos verdaderos ( $Q_2$  menor de 0.1) de los dudosos ( $Q_2$  mayor o igual a 0.1). Ninguno de los casos positivos al Papanicolau dio resultados falsos negativos en el citofotómetro de flujo continuo, por el cociente mencionado, pero 6 de los negativos al Papanicolau fueron falsos positivos. De 16 casos del total de 60 no fue posible leer el histograma. El 37% de las muestras habrían requerido verificarse por el Papanicolau. El método citofotométrico de fluorescencia mostró ser útil para la determinación cuantitativa del DNA nuclear por el Feulgen en los especímenes cervicales. La prueba realizada en 60 casos indica que la citofotometría por flujo continuo puede servir para la predetección del cáncer en muestras cervicales.

## ONCOLOGÍA

La Diseminación de la Enfermedad de Hodgkin: Estudio Clínico. TEILLET, F., WEISBERGER, C., DESPREZ-CURELY, J. P., BOUSQUET, R., BOIRON, M. y BERNARD, J. Bull. Cancer (Paris), 58, 45 (1971).

Se reportan los resultados de un estudio clínico orientado hacia una mejor comprensión con la diseminación de la enfermedad de Hodgkin. En cuatro años se estudiaron cuatrocientos tres casos no tratados previamente. Se describen cuatro formas principales de localización cervical superior. Mediastinal, axilar y subfrénica. A partir de las lesiones iniciales, línea p. 73 que se observa principalmente durante las fase tempranas y sigue caminos predecibles; el mediastino no es invadido en forma retrógrada y generalmente se libra de la invasión supradiafragmática en las formas inicialmente subfrénicas. La diseminación hematógena puede ser precoz. El bazo es invadido en forma selectiva, y actúa como relevo para la diseminación subfrénica, tanto hacia los ganglios paraórticos como hacia el hígado. Se propone la introducción de estas ideas con objeto de modificar la actual clasificación de Paris-Rye. Se señalan las aplicaciones terapéuticas de estos datos. Se propone la radiación del mediastino en los tipos cervical y subfrénico.

## ONCOLOGÍA

Colangiocarcinoma. KAUDE, J., y RIAN, R. Radiología, 100, 573 (1971).

Se describen los datos angiográficos, de interrogatorio y clínicos de 16 casos de carcinoma primario de las vías biliares (colangiocarcinoma). Se analiza el diagnóstico diferencial con el hepatoma, las inflamaciones de las vías biliares y las metástasis y la hepatitis portal. Los datos típicos del colangiocarcinoma se encuentran en el hilio hepático e incluyen vasos neoplásicos pequeños y delgados con arterias irregulares obstruidas. Raras veces es invadida la vena porta. Continúa siendo difícil realizar el diagnóstico temprano del colangiocarcinoma, pero la angiografía puede ser de mayor valor concluyente que la biopsia hepática abierta o por punción.

## ONCOLOGÍA

Examen de la Médula Osea en 100 Pacientes Consecutivos con Carcinoma Bronquiogénico. HANSE, H. H., MUGGIA, F. M. y SALAWARY, O. S. Lancet, 2, 443 (1971).

Se tomaron muestras de la médula ósea de la cresta ilíaca posterior en 100 pacientes con carcinoma bronquiogénico irrecusable. Se correlacionaron los resultados con el estudio radio-

lógico del esqueleto la gammagrafía con  $^{85}\text{Sr}$  y las pruebas de laboratorio utilizadas comúnmente para detectar invasión ósea. 14 pacientes presentaron invasión de la médula ósea por células tumorales, entre éstos se encontraron 9 de 20 pacientes con carcinoma de línea p. 77 células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células anaplásticas óseas en sólo uno de los 14 pacientes con datos positivos en la médula ósea. Las gammagrafías con  $^{85}\text{Sr}$  realizadas en 8 de estos casos fueron positivas en 5. La presencia de células tumorales en la médula ósea no mostró correlación con los datos hematológicos anormales, el Ca sérico ni la fosfatasa alcalina en suero. Los resultados indican que el estudio de la médula ósea y la gammagrafía ósea tienen valor definitivo en la valoración del grado de invasión en los pacientes con carcinoma broncogénico, principalmente del tipo de células pequeñas.

#### ONCOLOGÍA

Biopsia de la Médula Ósea en la Enfermedad de Hodgkin y otras Neoplasias. TIN, H., STUTZMAN, L. y ROQUE, A. L. J. Amer. Med. Ass., 217, 1239 (1971).

Las muestras grandes de la médula ósea obtenidas mediante la aguja de Jensen-Westerman son de valor superior a las obtenidas mediante la aguja de Vim-Silverman. Estas técnicas de biopsia son esenciales para reconocer la invasión de la mé-

dula ósea por la enfermedad de Hodgkin. Se correlacionan los resultados positivos con los estadios anatómicos tardíos, principalmente en aquellos con síntomas generalizados. La biopsia tiene valor eventual para reconocer la invasión de la médula por el mieloma y el carcinoma. Puede mostrar evidencia de celularidad adecuada de la médula en algunos pacientes en los que se encuentran muestras repetidas con número disminuido de células.

#### ONCOLOGÍA

Haptoglobina Sérica en Pacientes con Padecimientos Ováricos Malignos. MUELLER, W. K., HANDSCHUMACHER, R. y WADE, M. E. Obstet. Gynecol., 38, 427 (1971).

Se tipificaron y cuantificaron los niveles de haptoglobina sérica en 58 pacientes con cáncer ovárico. En 35 de los casos se hicieron determinaciones seriadas de haptoglobina. Se investigaron las relaciones entre el tipo de haptoglobina, el tipo del tumor, la producción de mucina y el grado de diferenciación. También se estudió la relación entre el nivel de haptoglobina y el tipo de tumor, la magnitud del mismo, la muerte del tejido tumoral, la producción de mucina, el grado de diferenciación y el tratamiento radiológico, químico y quirúrgico recientes. Los resultados y conclusiones indican que las determinaciones seriadas de haptoglobina pueden tener valor clínico para seguir el curso clínico de los tumores ováricos malignos y sugerir la posibilidad de recurrencia del tumor, antes de que sea física o radiológicamente evidente.