

# Valor de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis (\*)

POR

JUAN A. CAPRA

## Partes originales

1. Modificación del procedimiento para obtener el polvo patrón.
2. Modificación del procedimiento de agotamiento del polvo patrón.
3. Presentación de una nueva unidad (U. C.) para medir el valor oclítico de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis.

## Valor de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis

### *Preliminar:*

Los motivos del presente trabajo están fundamentados por una necesidad terapéutica. Las medicaciones deben responder siempre a una misma intensidad, con el objeto de llegar al tipo universal en cada medicación, tipo universal de actividad, que permitirá al médico tener a mano un material terapéutico de valor siempre igual y perfectamente relacionable al efecto terapéutico a obtener, ya que éste, a su vez, está rigurosamente condicionado a la intensidad del proceso patológico a modificar.

El problema hace años que ambula en el ambiente mundial y no es de extrañarse que la Liga de las Naciones, por intermedio de su Comité de Higiene y que los Congresos de Biología, hayan manifestado tendencias prácticas a dar a cada medicamento de carácter biológico, una unidad que le sirva de medida, y tiendan a universalizar el método para que esa unidad sea de valor fijo y constante.

El problema no es sencillo e indudablemente habrá que luchar con muchos inconvenientes, de orden más bien práctico: me refiero al orden impositivo que cada uno de los Gobiernos deberá imponer por intermedio de los organismos pertinentes, para hacer obligatoria la adaptación de ese régimen de contralor.

Se ha manifestado por las corporaciones congresales realizadas, el deseo de que las Farmacopeas de los diversos países, que la tienen, intercalen en sus páginas las unidades y métodos respectivos para me-

(\*) Trabajo de tesis presentado el 25 de Octubre de 1930 y publicado en estos «Anales» de acuerdo con lo establecido en la reglamentación referente al Doctorado en Química.

dir el valor tan complejo que presentan, no sólo los medicamentos de origen biológicos, sino también muchos vegetales (digital, estrofantus, escila, cornezuelo de centeno, etc.).

El pedido ha tenido aceptación y así hemos visto cómo la farmacopea americana, a mi juicio una de las más científicas y racionales, ya ha adoptado algunas de estas unidades y algunos de los procedimientos de medida.

La Farmacopea Española en su nueva edición nos da también esta amable sorpresa científica. Nosotros estamos acostumbrados a considerar las farmacopeas como verdaderos códigos de procedimientos farmacéuticos, y esta modalidad de nuestro espíritu técnico nos impondrá, aunque quizás muy lentamente, la necesidad de adaptar nuestras producciones al rigor de la medida biológica.

Nuestro País, a pesar del Código obligatorio (nos referimos al *Codex Francés*), demorará en ser conquistado por este magnífico avance de la ciencia.

Para no perder el título bien merecido que tiene el Uruguay de ser la cuna de las amplias aspiraciones, sería muy honroso y evidenciaría una vez más nuestro amplio espíritu técnico, si las autoridades pertinentes ampliaran un poco sus exigencias, obligando al contralor y a la medida biológica de los medicamentos de valor complejo y que pueden ser valorados solamente por la experimentación Biológica.

Y si hubiera que elegir un laboratorio que pudiera hacer digno marco al trabajo de contralor, nunca mejor ubicado que en la Facultad de Química y Farmacia, bajo la mirada verdaderamente autorizada y analítica de sus técnicos.

No es necesario hacer resaltar el valor de la unidad biológica.

La Liga de las Naciones, en su Comité de Higiene, está haciendo una labor muy intensa, a tal extremo que en sus reuniones se ha ocupado de la preparación de test y de patrones de unidades, de métodos, de propaganda, etc., y cede voluntariamente, y hasta por su iniciativa, a todos los países, los test necesarios para conseguir la unificación mundial de tan preciados valores.

El biólogo es capaz de reconocer esa importancia, haciendo premisas frente a la técnica y frente a la humanidad. Es su gota de agua para horadar la poderosa mole del dolor humano.

Habiendo sido favorecido por amable decisión del Consejo de la Facultad de Química y Farmacia con una bolsa de viaje para estudios de investigación, será el estudio de las unidades mi más importante preocupación.

Los estudios se harán en su fuente de origen, sin la desnaturalización propia del intermediario.

Y es mi deseo, al retornar anhelante a la patria, hacer escuela de esos conocimientos, para que nuestro país tenga el lugar de honor que le corresponde por el dogma de su clásica energía.

### Primer aspecto del presente trabajo

Es necesario que todos los investigadores que se dedican a la Biología no pierdan de vista este problema universal. Se debe trabajar firmemente para conseguir que el valor de las unidades biológicas sea real y efectivo, tratando de corregir los errores de las primeras aplicaciones y de ampliar las observaciones realizadas.

En nuestro ya largo ambular entre las preparaciones biológicas y opoterápicas, hemos podido hacer un estudio profundo sobre las preparaciones de extractos hipofisarios, especialmente sobre las del lóbulo posterior de la hipófisis, cuya histología, anatomía y características ya están muy bien estudiadas.

Frente a estos extractos de lóbulo posterior de la hipófisis (que designaremos de aquí en adelante con las letras E. L. P.), nos ha llamado poderosamente la atención la disparidad enorme en los valores oclitócicos de los preparados hipofísicos inyectados.

Determinado el valor de cada una de las marcas usadas en nuestras clínicas, siempre hemos encontrado distintos valores, que variaban dentro de límites muy distantes. En sus prospectos se indicaba su valor en unidades, generalmente en unidades internacionales Voegtlin; sin embargo, la experimentación nos enseñaba que nunca respondían ni aproximadamente a ese valor enunciado en unidades, o era menor o era mayor, sin que primara una de las características sobre la otra.

Hemos preparado personalmente no menos de 400 muestras de E. L. P. Hemos determinado los títulos a estos extractos, aplicando siempre la misma técnica, usando los mismos polvos patrones o variando éstos, pero preparados con todo el rigorismo impuesto por la técnica. El resultado fué siempre desconcertante. Obtuvimos constantemente valores biológicos siempre distintos. Algunas veces coincidían; pero realmente había que atribuirlo a la casualidad.

Si los valores hubieran ido disminuyendo a posteriori, el problema no nos hubiera preocupado mayormente, por cuanto hubiéramos pensado en la destrucción parcial del principio activo, aún ignorado, del cuerpo posterior de la glándula hipofisaria.

Las observaciones realizadas dejaban en nuestro espíritu una impresión desfavorable de duda y de confusión, ya que el valor de la

determinación era tan variable que hacía imposible su uso como unidad de medida biológica.

Esta observación no podía ser desperdiciada por un técnico. Se había encontrado un efecto, y era por lo tanto necesario conocer la causa de estos errores, para poder aquilatar su importancia y tratar de corregirlos para volver a un plano de seguridad y de estabilidad, una unidad muy vacilante por la variabilidad que presentaba en su aplicación práctica como unidad biológica de medida del valor de los E. L. P. Hacia allí se encaminaron nuestras investigaciones y nuestros trabajos.

Hemos realizado alrededor de 300 determinaciones del valor ocitócico de los E. L. P. inyectables, de acuerdo con la técnica recomendada por el C. de H. de la L. de las N. Más adelante va una tabla donde se ponen como ejemplo algunos casos, que alcanzan para demostrar la enorme variación de los valores ocitócicos de un mismo extracto.

Estos ensayos se hicieron sobre E. L. P. los más diversificados posibles: sobre extranjeros, nacionales y sobre una enorme cantidad preparados por nosotros, siguiendo criterios distintos, con objeto de racionalizar nuestras investigaciones. Todos ellos ofrecían, como ya lo hemos dicho, variantes muy grandes que comprendían desde el valor 0 hasta 10,5 unidades internacionales. Todas estas determinaciones se hicieron por el mismo método: el recomendado. Los polvos test a veces eran los mismos y otras distintos, pero todos ellos (tanto polvos tipos como soluciones) eran preparados de acuerdo con las normas estrictas señaladas por el C. I.

He aquí la tabla a que nos referíamos, y que demuestra la variación comentada:

Resultados de la determinación del valor ocitócico de los extractos de lóbulo posterior sobre distintas muestras.

*Expresados en (U. I.)*

Mostra número	Primer ensayo	Segundo ensayo (1)	Tercer ensayo (2)
1	4.5	3.2	3.8
2	0.	1.6	1.2
3	4.2	4.0	5.2
4	8.8	5.4	5.8
5	9.	3.2	10.4
6	10.5	11.	10.
7	3.	2.5	2.
8	2.5	2.8	2.8
9	1.5	3.1	2.8
10	9.	8.4	7.
11	0.	0.	0.
12	1.5	1.5	1.6
13	2.4	2.2	1.5
14	1.5	1.8	2.1
15	3.1	2.8	2.9
16	2.9	2.8	3.1
17	10.5	9.	9.1
18	6.5	4.0	4.1
19	4.5	4.4	4.6
20	3.8	4.0	2.5
21	2.3	0.	0.
22	4.5	4.6	4.5
23	1.8	2.2	2.2

(Hasta 280 medidas.)

(1) Estos segundos ensayos han sido realizados, algunos el mismo día y otros al día siguiente.

(2) Este tercer ensayo ha sido realizado a los tres días del segundo.

### Segundo aspecto del presente trabajo

Se funda exclusivamente en el deseo de matematizar el valor de la unidad ocitócica usada actualmente como expresión del valor de los extractos inyectables del cuerpo posterior de la hipófisis.

Observado el defecto de la variabilidad en los resultados obtenidos, en los mismos extractos y con mismas técnicas y el mismo operador, la investigación se dirigió exclusivamente a la búsqueda de los errores y a la unificación de técnicas, para racionalizar y dar valor determinado al método aconsejado.

Y es la intención del observador, en su próximo viaje a Europa, demostrar ante el Comité de Higiene de la Liga de las Naciones el fundamento de sus observaciones, su valor técnico, así como presentar las modificaciones fundamentales aconsejadas, con objeto de imponer, por su valor, su adaptación universal, y eliminar errores existentes en la apreciación de la técnica.

Indudablemente que podrá influir sobre esta mi decisión el aprendizaje que realizaré, a serme posible, con investigadores célebres en este tema (Voegtlin, Simonnet, Penuad, etc.).

Y si hubiera conseguido este objeto de rectificación de detalles y técnicas, estoy seguro de que habré contribuido eficazmente a la estandarización de uno de los elementos terapéuticos casi imprescindibles dentro de la técnica ginecológica moderna.

Desaparecería entonces el espectáculo desagradable de ver una serie muy grande de extractos hipofisarios inyectables de valor ocitócico distintos, a pesar de que sus unidades y sus valores se hayan determinado honradamente y con la mayor perfección técnica posible, adaptándola de rigor a la aconsejada.

Por eso en las partes que vienen a continuación, expondremos el plan de trabajo que hemos realizado durante el año 1930, en concepto de escolaridad a que obliga la reglamentación de tesis.

Estos trabajos fueron realizados en nuestro laboratorio particular y en el de farmacia práctica de la Facultad de Química y Farmacia de Montevideo. Dentro de las modestas condiciones de su autor, queda el convencimiento de haber contribuido en muy poco, pero entusiastamente, a la iniciación de esta era de renovación científica de nuestro país.

### Determinantes del problema

Para la mejor comprensión del presente trabajo, daremos aquí el orden preciso de nuestras técnicas empleadas sistemáticamente en todas nuestras investigaciones:

1. Polvo unidad (patrón).
2. Método de agotamiento del polvo patrón.
3. Técnica empleada en la valoración, y que es preciso determinar terminantemente, porque es donde fincan algunas de nuestras observaciones personales.

### Primero: Polvo unidad

El procedimiento indicado por el C. de H. de la Sociedad de las Naciones para preparar el polvo tipo, es el siguiente. (El polvo tipo de Voegtlin, que es el que actualmente distribuye la S. de las Naciones, es preparado de idéntica manera.) He aquí descrito el procedimiento de obtención:

### Polvo de Voegtlin

Cuarenta lóbulos posteriores de hipófisis, perfectamente desprovistos de partes inconvenientes, se proyectan en 150 c. c. de acetona purísima. (Las hipófisis deben ser recién extraídas.) La acetona debe ser recientemente destilada sobre cloruro de sodio. Se deja en contacto durante 3 horas, agitando suavemente con una varilla de vidrio. Se debe evitar todo contacto metálico. Se elimina por decantación la acetona y se cortan los cuerpos posteriores con un bisturí, añadiéndosele otros 150 c. c. de acetona purísima, y se lleva el matraz a la heladera, donde se le deja por el término de 12 horas. Se elimina por decantación nuevamente la acetona. Se extienden los cuerpos posteriores sobre una placa de vidrio esmerilado y se ponen en un desecador al cloruro de calcio, a una temperatura próxima a 50 grados, pero nunca superior. Una vez desecado, se pulveriza en un mortero de ágata y se pasa por un tamiz número 40. Quedan en el tamiz unas cutículas que no se aprovechan. Se vuelve a colocar el polvo en un desecador durante 24 horas. Se agota nuevamente con acetona en el Soxlet durante 3 horas, a temperatura inferior a 50 grados. Se seca al vacío a 40 grados durante 12 horas. Se le pone en ampollas oscuras privadas de aire. Previamente al conservado, debe hacerse la desecación perfecta hasta peso constante.

### Segundo: Método de agotamiento del polvo tipo

Para nosotros tiene una importancia exagerada la técnica que debe emplearse para obtener la solución de polvo tipo, que nosotros llama-

mos solución « tipo de comparación ». Frente a los errores que puede tener esta solución, se van a colocar los errores que vamos a imprimir a la solución a valorar. Indicamos a continuación el procedimiento indicado por la F. E. U., y éste es:

#### Para obtener la solución tipo

Destinada la determinación del valor de los extractos hipofisarios, se pesa una cantidad conveniente de polvo Voegtlin. El polvo debe ser desecado otra vez hasta peso constante y rápidamente, para evitar que se humedezca nuevamente. Es muy ávido de agua. Según Gaddum, en diez minutos puede absorber el diez por ciento de agua. El polvo pesado, se le pone en un mortero de ágata, con algunas gotas de agua y se le tritura hasta masa homogénea. El agua empleada debe tener 0.25 por ciento de ácido acético. Se le agrega algunos c. c. más de agua acidulada. El todo se pone en un tubo de ensayo o en un tubo graduado. Se lava el mortero con agua y luego se le añade más agua acidulada, hasta obtener una solución que cada c. c. se refiera a un miligramo de polvo tipo. Se hace hervir medio minuto y se filtra. Cada c. c. del filtrado representa la actividad de un miligramo de polvo unidad. Se coloca esta solución en ampollas de vidrio perfectamente neutras y se esterilizan por tinalización durante 20 minutos, por tres días seguidos, que no exceda de 100 grados. Esta solución se conserva solamente 6 meses.

#### Tercero: Técnica empleada en la valoración

Este punto, que se refiere a la técnica empleada en la valoración, se puede dividir en dos partes:

- a) Referente a las condiciones del útero.
- b) Referente al aparato empleado.

#### a) Referente al útero empleado.

Las cobayas dadoras deben pesar de 150 a 350 gramos. No deben estar preñadas, ni tampoco en época de celo. Las hembras que van a ser destinadas a estos ensayos deben ser aisladas, apenas sea posible, de lugares donde hubiere machos. Al animal se le mata por sección del cuello. Se le abre el vientre y, por los procedimientos corrientes se des-

cubre los cuernos uterinos. Se pasa un hilo debajo del útero, a uno o dos milímetros del punto de confluencia de los dos cuernos. Estos dos milímetros de distancia se refieren a la que debe haber entre el útero propiamente dicho, y la vagina por la parte inferior y por la parte superior, dos milímetros antes de la confluencia de los cuernos uterinos con las trompas. Cada cuerno se saca aisladamente. La atadura debe hacerse con hilo blanco (número 16) suficientemente grueso para resistir pequeñas tracciones y evitar que con el calor y la humedad se desfibre, echando a perder la operación. El nudo debe hacerse de manera que queden en ambas partes dos pequeños lazos destinados a poder unir el útero con los crochets del aparato. Todas estas manipulaciones deben ser realizadas con gran rapidez y se debe evitar el manoseo de los cuernos uterinos, para evitar que pierdan su sensibilidad frente a los reactivos. Éstos son los pormenores que deben exigirse para un buen útero sensible y de contractilidad constante.

Penaud, Blanchard y Simonnet, en su estupendo estudio sobre la hipófisis, traen distintas observaciones experimentales sobre influencias externas, sobre la sensibilidad y la constancia, pero podemos asegurar, como resultante de nuestra observación e investigación práctica, que un útero recogido en estas condiciones tiene las dos condiciones exigibles para obtener siempre resultados constantes, frente a las condiciones primordiales de un útero, y éstas son:

Extrema sensibilidad y perfecta uniformidad de contracciones (constancia).

Hay factores fisiológicos, químicos y fisicoquímicos que modifican ambas condiciones, pero debemos declarar que son causas exógenas a la vida normal del animal impúber que no pueda ser sexualmente excitado, o que son modificaciones atribuidas a agentes externos (ovarios, morfina, atropina), (comunicación hecha a la Sociedad de Química y Farmacia por el autor) que escapan un poco de la finalidad que nos proponemos en esta tesis doctoral.

#### b) Referente a la técnica empleada.

Esta segunda parte se puede desglosar en dos:

- 1) Aparato empleado.
- 2) Método de valoración empleado.

1) *Aparato empleado.*

(Traducido de la Hipófisis de Penaud, Simonnet y Blanchard, página 143.)

« El aparato empleado se compone esquemáticamente de un tubo de laboratorio, un soporte para útero, un termostato, un sistema registrador y un dispositivo para lavaje. (Ver la figura de los esquemas en las páginas 144, 145 y 146.) Diremos solamente una palabra para el dispositivo destinado al lavaje. Ciertos experimentadores hacen el lavaje continuo por desplazamiento. »

« El primer método tiene el inconveniente de determinar contracciones en el órgano, además de las que le son impuestas por el ensayo propiamente dicho. El segundo no ofrece este inconveniente, pero necesita una cantidad de líquido mayor. (Para una capacidad de 75 c. c. del tubo de laboratorio es necesario emplear de 250 c. c. a 300 c. c. cúbicos de líquido de lavaje. »)

« Los dos dispositivos que nosotros empleamos actualmente nos ha parecido que deben ser indicados en razón de que permiten efectuar un lavaje continuo y de conservar el líquido en el cual el útero ha efectuado su contracción. »

« El primer dispositivo permite efectuar el lavaje por una corriente continua de líquido. Su manejo se comprende con sólo observar el esquema de la página 145. Es necesario abrir el robinete de llegada y cebar el sifón para que el lavaje se efectúe. »

2) *Método de valoración empleado.*

(Transcripto de Levy, página 58; ver también Farmacopea americana.)

« Después de 10 a 15 minutos que los cuernos uterinos son colocados en la solución de Tyrode, están absolutamente relajados y se puede empezar la experiencia. Se introduce en el baño una cantidad de solución de hipófisis patrón en cantidad suficiente para obtener una contracción de músculo uterino; se hace la experiencia, es decir, se repite de 10 en 10 minutos con la misma dosis de hipófisis, hasta que se obtengan resultados regulares. (Nota del A.: Generalmente la cantidad de solución tipo que se emplea es la que corresponde a 0 miligramo 1 de

polvo tipo. — Importante. — Capra.) Entre cada ensayo se lava cuidadosamente la probeta (tubo de laboratorio Simonnet). Es necesario emplear una dosis de hipófisis suficientemente fuerte para obtener una contracción uterina, que sobre el papel se traduzca por una ascensión importante y rápida seguida por una caída no interrumpida por contracción máxima, porque esto fatigaría al músculo rápidamente. Si por sorpresa se utiliza al principio de la experiencia una dosis muy fuerte, es necesario lavar rápidamente los cuernos uterinos y emplear en seguida dosis más débiles. »

« Cuando se ha determinado la dosis de la solución de hipófisis patrón que es capaz de provocar un efecto suficiente y regular (alrededor de 2/3 de la contracción máxima), se vuelve a comenzar con la experiencia de manera idéntica, pero con la hipófisis de título desconocido, tratando de obtener contracciones de la misma amplitud que las que nos ha dado la hipófisis patrón »

« Se repite este ensayo un cierto número de veces, utilizando el polvo de actividad desconocida y el patrón. Como la actividad de cada preparación es inversamente proporcional a la cantidad de hipófisis necesaria para producir los mismos efectos, es posible, por la comparación de las gráficas (o la comparación de la altura de las gráficas en milímetros, — Capra) valorar la actividad de una hipófisis con relación a la del patrón. »

« Con el aparato descrito, nos ha sido posible hacer dos dosajes simultáneos, cada uno con un cuerno uterino. Cuando el útero de la cobaya no tiene movimientos espontáneos y que está en estado de dar datos justos, se puede operar sobre los mismos cuernos uterinos durante tres o cuatro horas. Entre cada ensayo, que dura tres o cuatro minutos, se hace el lavaje de la probeta (tubo de laboratorio Simonnet) y se espera diez minutos, de manera que cada dosis puede ser agregada cada 15 minutos. » — (Levy.)

Antes de entrar en materia queremos transcribir algunas reflexiones que Levy hace sobre el dosaje en un capítulo que lleva el epígrafe de « Cálculos de errores ». Esto da la impresión nuestra sobre el método en general, de que hay errores, y muchos más que los que puede corregir una simple fórmula empírica y aplicada sin razón en estos casos de titulación de E. L. P.

Dice así: « Se pueden calcular los errores cometidos en un dosaje, sea calculando « lecart » individual medio, sea inspirándose, como lo ha

hecho Sawasaki, en los trabajos de Lind Van Wijngaarden sobre los dosajes de digital, calculando un error medio por ciento. Sawasaki admite que en un dosaje de la hipófisis puede contentarse con un número de ensayos  $n$  si el descarte medio es inferior a  $\sqrt{\frac{1}{n}} - 1$ , siendo tomado a igual a 6.67, por analogía con los trabajos efectuados sobre las preparaciones digitálicas.

« Además, cuando se calcula el valor medio de un polvo de hipófisis, se trata de saber si se debe descartar ciertos resultados que son netamente diferentes uno de otro. Sawasaki aconseja no tener en cuenta los números cuyos descartes sean superiores al límite de los descartes admisibles (límite obtenido por cálculos). No nos parece que se deba descartar las medias de las cifras aberrantes. »

NOTA. — Hasta aquí nuestro trabajo es exclusivamente descriptivo y se refiere únicamente a la presentación de técnicas clásicas recomendadas y que han sido empleadas para obtener los datos de contracciones en unidades Voegtlin, que se señalan en la página 107. Estos datos fueron obtenidos, por consiguiente, con estas observaciones técnicas y de acuerdo con los trabajos personales del autor.

## PRIMERA PARTE

El rigorismo de estas técnicas fué aplicado en nuestros trabajos personales de investigación, sobre 280 muestras de extractos hipofisarios de cuerpo posterior. Ya dijimos en algunos párrafos la procedencia variada de los mismos, lo que permite asegurar resultados no tendenciosos. Todas las muestras analizadas, inclusive de extractos preparados personalmente por el autor, ofrecían esa discordancia técnica en su valor, que en ningún momento podían llenar el espíritu de un técnico medianamente correcto; más, si se tiene en cuenta que es una técnica que está destinada a llevarnos a una unidad biológica que sirve de tipo standard y está impuesta por una C. de H. de la Liga de las Naciones.

Nuestra investigación se dirigió únicamente a buscar la causa de errores concomitantes que falsearan los resultados finales o en hacerlos inequivalentes, frente a la disciplina rigurosa de la medida. Hicimos la crítica de los factores que intervinieron, controlando todas nuestras observaciones con la experimentación de laboratorio y frente a las contracciones observadas. Iremos, por consiguiente, en forma sucinta, pero clara, exponiendo los errores observados, y que pueden relacionarse a los tipos de comparación o a las técnicas empleadas, no muy bien es-

tudiadas, por cierto, por los que han aprobado su aplicación general, que, por ser en extremo novedosas en su aplicación, tienen el paliativo de la falta de experimentación práctica.

Haciendo, como es lógico, un poco de método en nuestro trabajo, daremos el orden de nuestras investigaciones, que, como ya dijimos, se refirieron exclusivamente a buscar el error de medida que hemos observado y cuyos resultados se señalan abiertamente en la página respectiva.

Nuestras investigaciones se encaminaron frente a los elementos de causa, siguientes:

- Sobre el polvo unidad de Voegtlin . . . . . (modificado)
  - la solución tipo . . . . . (modificada)
  - el método en general . . . . . (sin observación)
  - la expresión de la unidad . . . . . (modificada)

### a) Sobre el polvo unidad de Voegtlin.

Hemos hecho aproximadamente 60 muestras de polvo tipo de Voegtlin de acuerdo con la técnica ya descrita. Hemos comparado los resultados de contracción (valor de contracción) de un polvo unidad frente a otro, y usando, como no sería necesario repetirlo, la técnica respectiva sin ninguna modificación. Personalmente, o nuestros ayudantes siguiendo nuestra exclusiva indicación, y sin conocer la procedencia exacta de los polvos tipos Voegtlin, obtenían resultados siempre contradictorios, pero racionales. Es decir, que un polvo tipo siempre daba una mayor o menor contracción que al que se le relacionaba. Llegamos a atribuir este notable error de contracción a la humedad del polvo, y exageramos frente a este importante error de contracción todo el rigorismo técnico, y estamos en condiciones de afirmar que, aún completamente seco, manipulando su agotamiento dentro de la misma estufa, en la que se llegaba a peso constante (peso constante obtenido en el mismo mortero donde se iba a obtener la solución). A pesar de esta rigurosidad en la humedad, *único factor que podía modificar el valor del tipo en las condiciones que operábamos*, la variación y la inconstancia existían claramente. Los errores de contracción eran muy grandes. Sobre 25 milímetros de contracción había errores hasta de 10 milímetros en más o en menos. Un error de un 40 por ciento.

No habrá que aguzar mucho el conocimiento técnico para llegar a las conclusiones siguientes:

*Que un polvo que ofrezca tales variantes, nunca puede ser un polvo tipo.*





T. 3	Polvo	unidad	obtenido	con	glándulas	de	novillos	(tratando	de	que	fuera	más	o	menos	de	la	misma	edad).
T. 4	>	>	>	>	>	>	terneros	hasta	dos	años	de	edad.						
T. 5	>	>	>	>	>	>	(ovinos	sin	clasificación.)									
T. 6	>	>	>	>	>	>	bueyes	viejos	(general-	mente	decrépitos.)							
T. 7	>	>	>	>	>	>	cerdos	(hembras	y	machos).								
T. 8	>	>	>	>	>	>	sin	procedencia	determi-	nada,	tal	cual	venía	del	matadero.			
T. 9	>	>	>	>	>	>	Mezcla	proporcional	de	los	7	primeros	tipos.					

Se podrá ver que hicimos polvo tipo (siguiendo siempre el rigorismo de la técnica, modificada solamente en que obligamos a entrar en el polvo tipo toda la cutícula) clasificando en la mayor medida posible las glándulas.

Hicimos luego medidas comparativas entre unos y otros tipos, y obtuvimos contracciones muy distintas, de acuerdo con el grupo de glándulas con que se había preparado. Podíamos incluir las gráficas obtenidas, pero nos parece que cuando se quiere mostrar solamente el valor de una contracción objetivamente, es más concluyente dar el dato numérico de la altura máxima de la contracción, pues es más exacto y más fácilmente comparable y más objetivo.

He aquí las variaciones de contracciones:

T. 1.	.....	contracción	en	milímetros,	mm.	32.50	
T. 2.	.....	>	>	>	>	36.00	
T. 3.	.....	>	>	>	>	29.00	
T. 4.	.....	>	>	>	>	34.50	
T. 5.	.....	>	>	>	>	23.50	
T. 6.	.....	>	>	>	>	28.00	
T. 7.	.....	>	>	>	>	32.00	
T. 8.	.....	>	>	>	>	35.00	mm. 34.50
>	>	>	>	>	>	>	29.50
>	>	>	>	>	>	>	31.50
>	>	>	>	>	>	>	33.50
T. 9.	.....	>	>	>	>	29.00	

Como se verá por la tabla, cada grupo de glándulas da un polvo tipo de valor completamente distinto frente a la contracción. En el T. 8 (animales de matadero) siempre se obtienen valores distintos, porque, es claro, depende quizá de la clase de animales que se sacrificaron el día de la recolección. Hay otra observación importante, y es el valor del T. 9, que siendo una mezcla proporcional de todas, debió dar también un valor proporcional de las contracciones submáximas; sin embargo, no fué así: da una de valor inferior. No presumimos, por qué, pero en nuestras investigaciones futuras, probablemente en laboratorios extranjeros, trataremos de despejar lo que aún es incógnita para nosotros. Esta variación de contracción según el origen de la glándula, no la hemos podido ver citada en ningún libro o revista, y la suponemos de un gran valor biológico para correlacionar un poco el valor de la hipófisis frente al determinismo de la especie, sexo y edad. Será nuestro trabajo de futuro, siempre que un investigador de generación más nueva no quiera tomar este tema para investigar profundamente sobre esta observación.

No se precisa argumentar ni discurrir mucho para llevar la impresión de que se estaba frente a otra falla del polvo unidad. Es necesario determinar el origen de la glándula, si se mantiene el método actual de determinación de la unidad Voegtlin. No nos preocupa el problema de proponer la solución, porque habiendo previsto durante esta medida otros errores que desvirtuara el concepto técnico de la unidad, nos propusimos dar pauta de otra más matemática y más técnica.

Antes de terminar con esta crítica al polvo unidad, debemos decir que nos llamó también la atención el que no fijara el peso de glándulas que deben tomarse para preparar el polvo tipo, sino el número. Puede esta circunstancia hacer caer al operador en un error probable. Nos referimos al error que puede producir la selección. Por una cuestión espiritual, si se quiere, o de costumbre, toda vez que se seleccionan glándulas para preparación de diversos preparados, se tiene tendencia a seleccionar las más grandes. Podrá pasar lo mismo con las hipófisis, y cabe preguntarse si no habrá variantes en principios activos de una glándula pequeña a otra grande, variantes que podrían estar impresas por el mejor desarrollo de cantidad de principios dentro de una misma unidad de peso y, por consiguiente, aumento de riqueza activa por porciento de polvo activo.

No hemos hecho experimentación a este respecto, pues no había ya interés en ello. De lo antedicho sacamos una conclusión terminante, que reaffirmaba nuestra opinión de que el polvo tipo no tiene constancia en su valor, ya que ese valor dependía del origen de la glándula misma.

A partir de este momento, para todas nuestras observaciones hemos tomado siempre un mismo tipo de polvo unidad, es decir, un polvo tipo preparado siempre con glándulas de un mismo origen animal, y a pesar de estas circunstancias, aún persistían errores en nuestros tipos de medida. Comparados los valores de los mismos tipos de polvos unidades, aún había errores dentro de límites exagerados. El problema aún no estaba resuelto, a pesar de que se habían determinado dos causas de errores:

la cutícula y  
el origen de la glándula.

Resuelto el problema de la cutícula y preparando el polvo con una misma clase de glándulas, creímos que ya se llegaba al ideal en cuanto a la preparación del polvo unidad. No había la probabilidad de que hubiera otro factor que pudiera influir en las modificaciones de títulos definitivos e invariables.

Sin embargo, la variabilidad existía. No se obtenían con los mismos extractos las mismas contracciones, expresados sus valores en milímetros. Un mismo polvo tipo daba extractos de valores distintos. Nuestra investigación continuó avanzando más en la experimentación, buscando el error posible. Llegamos de esta manera al estudio de las circunstancias técnicas de la solución tipo.

Y he aquí nuestra observación:

#### a) *Sobre la solución tipo.*

Empleábamos la técnica recomendada por la F. A. y por Levy para obtener el extracto acuoso del polvo Voegtlin, con el objeto de que nos sirviera de solución tipo y poder establecer las comparaciones correspondientes, de acuerdo con el método propiamente dicho. (Ver la descripción del método de preparación en la página 109.) Y realmente, apenas se estudió la imprecisión del procedimiento recomendado para el agotamiento, se podrá ver que el líquido obtenido, o sea lo llamado extracto tipo o solución tipo, nunca puede representar un valor constante y definido. Tantos son los errores que pueden presentar, que podríamos llamarlos burdos; que esa técnica no puede nunca constituir ni siquiera algo apreciable para un método aproximativo de dosificación, cuanto más para determinar un valor biológico exacto, que pueda llamársele unidad de valor terapéutico. Aquí van nuestras observaciones e investigaciones, las que pueden referirse a:

Composición del líquido agotador.

Método de agotamiento.

#### 1) *Composición del líquido.*— (Error observado.)

Emplea agua acidulada al 0.25 por ciento de ácido acético, y dice se agota con unos centímetros de agua acidulada; se lava el mortero con un poco de agua y luego se le añade más agua acidulada, hasta obtener una solución que cada c. c. corresponda a un miligramo de polvo unidad.

No se puede pedir más imprecisión. La cantidad de agua acidulada y la cantidad de agua destilada agregada queda completamente relegada a la mano del operador. Puede éste echar más o menos, la que se le ocurra.

Esto no es técnico, y lo que es más grave aún, deja sin contralor la acidez frente al valor del extracto [de hipófisis (cuerpo posterior), que tiene una importancia enorme en el valor del E. L. P.

Nuestros trabajos se dirigieron a investigar cuál era el ácido más conveniente y cuál era el valor del pH necesario para obtener exaltada al máximo de actividad. Las investigaciones, no es necesario repetirlo, se hicieron siempre buscando la contracción máxima con líquidos agotantes de distintos ácidos y con pH variado.

Realizamos experiencias con los ácidos: acético, tartárico, clorhídrico, sulfúrico. Los mejores resultados fueron obtenidos con el ácido tartárico. El valor del líquido agotante era mucho mayor que empleando otros ácidos, sobre todo los fuertes, que daban valores de contracción apenas perceptibles. (Un autor cuyo nombre no recuerdo por haber perdido el título de la revista, creyó haber extraído el principio activo del lóbulo posterior de la hipófisis bajo forma de tartrato.)

El valor del pH con el que se obtiene mayor éxito es de 3.37. Por lo pronto, nuestros trabajos llegaron a una limitación definitiva de la composición del líquido agotador. Éste debe ser una solución ácida al tartárico con pH 3.37.

No debe emplearse nada más que esta solución ácida para agotar, no empleando el agua que cita la F. Americana.

#### 2) *Método de agotamiento.*— (Error observado.)

Hacer hervir la solución, dice la técnica. Esa ebullición es excelente como procedimiento de agotamiento, pero muy mala frente a la integri-

dad de unos productos desconocidos, que muy bien pueden ser labiles frente al calor exagerado. (Los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis calentados durante 10 minutos a 100 grados, pierden su actividad.) Creemos que el calentamiento debe hacerse al baño maría en ebullición, durante dos minutos, con temperatura controlada al termómetro. Así hemos hecho nuestras observaciones posteriores y no hemos notado inconveniente alguno.

En el procedimiento clásico señalado, se verá que procede a una ebullición sin determinantes, es decir, sin fijar las condiciones en que ésta debe efectuarse. Esa ebullición se verifica después de llevado a un volumen determinado, de manera que el extracto se concentra por la cantidad de agua evaporada, que puede ser mayor en uno u otro caso. De aquí los errores que observábamos, aún después de haber corregido las dificultades del polvo tipo. Era lógico el error, ya que una u otra vez obteníamos soluciones de distinta concentración, error indirectamente provocado por un mayor o menor calentamiento. En fin, aunando todas las observaciones, llegamos a la conclusión de que el agotamiento del polvo tipo debe efectuarse de la siguiente manera:

Se pesa una cantidad de polvo tipo, se le tritura en un mortero de ágata con un poco de solución de ácido tartárico, con un pH igual a 3.37. Se proyecta el contenido dentro de un matraz aforado, se lava con la misma solución el mortero y se completa el contenido del matraz aforado hasta enrase. La solución debe ser titulada de manera que un c. c. corresponda a un miligramo de polvo tipo. Se le lleva al baño maría ya en ebullición y se le tiene durante tres minutos a una temperatura controlada por el termómetro de 90 grados. Si hubiere evaporación, se lleva nuevamente al enrase con agua destilada.

El ácido tartárico, por no ser volátil, ofrece una mayor efectividad que el acético, pues este último es volátil, de manera que el título acético primitivo es variable, ya que también está en función del tiempo que duraba la ebullición.

La solución tipo se termina como dice la página 110. Sólo debe tomarse la mayor precaución cuando se le pone en ampollas. Éstas no deben ser ni alcalinas, ni ácidas, y debe hacerse su ensayo correctamente antes de adoptarlas. Nosotros usamos ampollas de vidrio Tenax de Murano.

Pues bien: aquí terminamos otra etapa de nuestra observación, y podemos asegurar que tenemos centenares de experimentaciones realizadas que comprueban que procediendo de esta manera tenemos un polvo tipo y un procedimiento de agotamiento ideal, que podrá llegar a dar un valor real y fijo a la unidad que exige el C. de H. de la So-

ciudad de las Naciones. Es lo que teníamos que decir frente a los errores observados y obviados con nuestras técnicas.

Siguiendo estos procedimientos en todos sus puntos y modalidades, tenemos la seguridad de que los polvos tipo no difieren sino en menos de un milímetro en su valor de contracción, ya que no pueden ser exactos estrictamente, dado que existen errores imputables a los úteros, que son muy pequeños e imposibles de eliminar. La contractilidad del útero medidor varía con las observaciones, aunque en términos muy pequeños (1/40 del valor total).

*La conclusión de nuestra primera parte de investigación es la siguiente: el polvo tipo debe ser integral y la glándula hipofisiaria debe ser de una sola especie animal, y dentro de la especie, de una etapa determinada de la vida, deben ser de preferencia de terneras de tres años como máximo y de dos como mínimo.*

*El líquido agotador debe ser ácido al tartárico con un potencial pH de 3.37 y debe guardarse para su obtención un rigorismo técnico y cuantitativo exagerado.*

*Los polvos tipo recomendados actualmente no tienen valor constante e idéntico y su método de agotamiento es variable, dando resultados siempre erróneos y no recomendables para la determinación de valores oclíticos.*

## SEGUNDA PARTE

Ya dijimos que los errores del problema se han subsanado y que guardando bien las determinantes de las condiciones expresadas se llega a obtener una unidad segura e invariable.

Lo hemos comprobado realizando nuestras experimentaciones después de haber preparado polvos y soluciones tipo en las condiciones enumeradas, repitiendo los mismos ensayos señalados en la primera tabla, que fueron los que nos decidieron a realizar el presente trabajo. Se obtuvieron resultantes concomitantes y con los únicos errores atribuidos al útero medidor, que, por otra parte, son muy pequeños y que no influyen de una manera alarmante sobre el valor de los extractos, es decir, sobre la unidad. Por ejemplo, un extracto con diez unidades reales podrá ser influido por el valor del útero, de manera que nos darán 9.6 o 10.4 unidades. El error es muy pequeño.

Sin embargo a nosotros nos quedaba una duda muy grande, y es

la siguiente, ¿es práctico aconsejar un método tan complejo para determinar una unidad universal? Con sólo fijarse en que es necesaria una misma clase de glándulas, vacunas, por ejemplo, animales de una sola edad, preparación de polvo tipo, conservación perfecta y desecación rigurosa, agotamiento en condiciones técnicas exageradas del polvo tipo (es necesario hacer pH) y, por último, la medida por comparación de acuerdo con las técnicas descritas, se verá que realmente en todas estas manipulaciones se crean errores. Además, el procedimiento es largo y tiene que ser hecho por especialistas.

Quisimos entonces continuar nuestras observaciones e investigaciones, con objeto de presentar una unidad o por lo menos un método más racional y matemático y que pueda realizarse hasta dentro de una farmacia que tenga solamente el aparato de Penaud y Simonnet. En nuestro espíritu habían quedado grabados los siguientes hechos, productos de nuestras observaciones:

Un mismo extracto produce una misma contracción máxima frente a un mismo útero.

Es indudable que si se modifica el valor del extracto, se modificará también el valor de la contracción máxima.

Este problema puede ofrecer una sola variante, y ésta es la sensibilidad del útero frente a los extractos hipofisarios.

Como la sensibilidad de úteros distintos frente a un mismo extracto es la misma, el problema de la unidad puede tener una solución más práctica.

Planteando el problema con estos términos, se hicieron las observaciones pertinentes, llegando a esta otra conclusión interesante: que poniendo el aparato y la experiencia en condiciones determinadas y siempre idénticas para cada clase de experimentación, la sensibilidad de distintos úteros frente a iguales tipos de hipófisis era casi idéntica. Las variaciones estaban comprendidas dentro de límites muy pequeños.

Estos límites de errores son iguales a los que presenta el método en general, menores en 1/40 de la medida total.

A errores idénticos valía la pena de buscar la simplificación del método determinante del valor que representa la unidad.

Para buscar este valor teníamos estos datos importantísimos, deducidos de la experimentación:

Igual sensibilidad de contracción de diversos úteros de cobayas frente a un mismo tipo de extractos de lóbulo posterior de hipófisis.

Que para obtenerse estos datos casi concomitantes, había que observar los siguientes principios técnicos:

Útero de cobayas semejantes; igual peso, igual edad, criadas lejos

de la influencia sexual y régimen de comidas regular en esta clase de animales (dos meses, 250 gramos etc.).

La misma longitud de útero medidor, para poder tener el mismo valor de contracciones en milímetros.

La misma masa de contrapeso (0.50 centigramos).

La misma velocidad giratoria del tambor registrador. (En una hora la cinta debe recorrer 6 metros.)

La misma distancia entre el eje y la punta escritora y la misma distancia entre el eje y la extremidad que va unida al útero: 150 mm. y 10 mm.

Éstas son las condiciones que se debe exigir al método general de determinación para obtener la misma sensibilidad contráctil, medida en milímetros del útero.

Con las investigaciones descritas, completadas por observaciones directas, aplicando nuestra tesis en el asunto tratado, llegamos a concretar nuestros trabajos en la forma que se describirá más abajo.

#### Primera serie de trabajos

##### Cuadro de experimentaciones.

NOTA. — Estos datos fueron obtenidos siguiendo y aplicando todo el rigorismo de nuestras investigaciones según páginas anteriores (animal dador del útero, manera de sacar el útero, características métricas de la aguja inscriptora, velocidad de rotación, valor del contrapeso, etc., etc.).

OTRA. — Las experiencias se hicieron refiriendo los resultados a un E. L. P. empírico preparado por nosotros.

OTRA. — Las investigaciones se realizaron sobre cuarenta milímetros de útero de distintos animales. Criados en condiciones variadas y de distinta procedencia.

OTRA. — La cantidad de extractos usada era 1 c. c. de una dilución de 1 en 50 c. c.

Útero del animal	1,	milímetros	de	contracción	medidos	
1	2	3	4	5	6	38.5
2	2	3	4	5	6	38
3	2	3	4	5	6	38
4	2	3	4	5	6	38
5	2	3	4	5	6	38.7
6	2	3	4	5	6	38.2
7	2	3	4	5	6	38.5
8	2	3	4	5	6	38.5
9	2	3	4	5	6	38
10	2	3	4	5	6	38.6

Útero del animal	11,	milímetros de contracción	medidos	38.6
» » »	12	» » »	»	38.6
» » »	13	» » »	»	38.6
» » »	14	» » »	»	38.2
» » »	15	» » »	»	38.4

*Cuadro de experimentación número 2.*

NOTA. — Realizadas en las mismas condiciones que el anterior, con la única diferencia de que se hicieron sobre los primeros diez milímetros de útero (a contar desde la vagina).

Útero del animal,	milímetros de contracción	9.6
» » »	» » »	9.5
» » »	» » »	9.5
» » »	» » »	9.5

*Cuadro de experimentación número 3.*

NOTA. — Realizadas con diez milímetros de los mismos úteros tomados en la parte céntrica del útero.

Útero del animal 1,	milímetros de contracción	9.5
» » » 2	» » »	9.5
» » » 3	» » »	9.5
» » » 4	» » »	9.7

*Cuadro de experimentación número 4.*

NOTA. — Realizadas sobre diez milímetros de los mismos úteros tomados en la parte terminal del útero (de las trompas para abajo).

Útero del animal	1,	milímetros de contracción	9.4
» » »	2	» » »	9.5
» » »	3	» » »	9.5
» » »	4	» » »	9.5

*Cuadro de experimentación número 5.*

NOTA. — Estos datos fueron obtenidos operando sobre úteros enteros (ambos cuernos).

Útero derecho del animal 1,	48	milímetros de largo,	contrae, en mm.	46.10
» izquierdo » mismo animal,	48.5	» » »	» » »	46.30
» derecho » animal 2,	45	» » »	» » »	44
» izquierdo » mismo animal,	45	» » »	» » »	44
» derecho » animal 3,	50	» » »	» » »	48
» izquierdo » mismo animal,	51	» » »	» » »	48.20
» derecho » animal 4,	46	» » »	» » »	43.60
» izquierdo » mismo animal,	46	» » »	» » »	43

*Promedio de contracciones del presente cuadro:*

Útero del animal 1.....	46.10	=	0.96
	48		
Útero del mismo animal.....	40.30	=	0.95
	48.5		
Útero del animal 2.....	44	=	0.97
	45		
Útero del mismo animal.....	44	=	0.97
	45		
Útero del animal 3.....	48	=	0.96
	50		
Útero del mismo animal.....	48.20	=	0.94
	51		
Útero del animal 4.....	43.60	=	0.94
	46		
Útero del mismo animal.....	43	=	0.93
	46		

Con todos estos elementos de juicio experimentales se pueden sacar las conclusiones siguientes:

*1.º Del cuadro número 1:*

Que las contracciones son regulares. Los errores muy pequeños y siempre menores que los que se obtienen por el procedimiento clásico.

*De los cuadros números 2, 3 y 4:*

Que no tiene influencia la parte del útero que se emplea. Confirman igualmente la consecuencia primera: que las contracciones son regulares.

*Del cuadro 5:*

Que se mantiene la regularidad de las contracciones y que no influye uno u otro cuerno del útero.

*De los promedios del cuadro 5:*

Que el valor de la contracción relacionado al largo del útero es siempre de términos constantes (errores muy pequeños).

Estas experiencias demuestran claramente que el valor contráctil es un valor casi constante. Sus variantes y errores son muy pequeños y despreciables (menores de 1/40).

La unidad que proponemos para uso internacional, que llamaremos U. C. está basada exclusivamente en estas experiencias. La regularidad de la contracción está demostrada, y, además, es un valor numérico no tomado arbitrariamente.

*Unidad ocitótica es la cantidad x de E. L. P. que produzca una contracción absoluta de 5 milímetros en el tambor.*

Hemos tomado este valor por estas causas:

- 1.º Porque es la medida que se puede realizar sin errores prácticos sobre el tambor registrador de contracciones.
- 2.º Porque es un número entero que puede fácilmente servir de divisor para determinar el valor o la unidad C. de un E. L. T.
- 3.º Porque obedece a una contracción observada sobre 5 mm. de útero, cantidad también cómoda para referir.

*Cómo se determina el valor de un extracto por este método.*

Se dispone el aparato Penaud con las observaciones de la página 124.

Se toma el útero de una cobaya de acuerdo con las observaciones de la página 110.

Se coloca el útero en el aparato en líquido Tyrode a 37 grados y se deja estar hasta máxima dilatación (relajamiento) y horizontabilidad de gráfica, durante 10 minutos por lo menos.

Medida del útero en la plancha de porcelana con escala métrica.

Colocación del útero otra vez en el aparato de Penaud y Simonnet.

Marcha durante 5 minutos. Ver si se tiene contracciones parásitas.

En caso contrario, proceder a la valoración del E. L. P.

Preparación de la solución del E. L. P. La dilución debe calcularse aproximadamente de manera que corresponda a 0.001 de polvo de glándula por c. c.

Hacer la experiencia de contracción de acuerdo con la manipulación clásica hasta obtener la contracción máxima.

Proceder al lavado del útero. Comenzar de nuevo la operación hasta obtener la contracción ínfima. Tomar la media de las dos. (Hacer con el mismo extracto varias dosificaciones comprobatorias.)

*Ejemplo:**Datos obtenidos en una valoración:*

Longitud del útero empleado .....	46	milímetros
Contracción máxima en milímetros .....	44.60	
Contracción ínfima en milímetros .....	44.20	
Promedio de contracción .....	44.40	

Dilución a que fué necesario llevar el extracto para obtener el promedio de contracción: 1 c. c. en 60 c. c. de agua.

Valor de la U. C. = 5.

*Resolución:*

$$\text{Valor del extracto} = \frac{44.40}{46.00} \times \frac{60}{5} = 11.58$$

Como se verá, la operación es sencilla y toma, la unidad, un sentido ampliamente matemático, que no lo tiene en la forma actual de su determinación.

NOTA.— Para la rigurosidad de la aplicación de este nuevo valor de la unidad, es necesario contralorar exactamente las dimensiones de la aguja inscriptora.

Si se procediera a su determinación con agujas de distintas dimensiones, sería necesario hacer una corrección matemática (relación entre el radio y el círculo).

## CONCLUSIONS

1.º — Pour que la poudre étalon destinée à la détermination de la valeur des E. L. P. aie une valeur fixe et déterminée, il faut modifier sa méthode de préparation en faisant une poudre intégrale de la glande, en les choisissant d'une même sorte d'animaux et d'un même âge, compris dans des certaines limites. On ne doit pas non plus parler du nombre de glandes, mais de leur poids.

2.º Pour que la solution des principes actifs de cette poudre aie une valeur constante et d'autant plus grande, il faut modifier aussi la méthode de préparation recommandée. La solution doit se faire en utilisant une solution d'acide tartrique avec un pff de 3.70 par chauffage au bain-marie pendant 3 minutes à 90 degrés et on doit la mener à un volume déterminé après son chauffage.

3.º Qu'uniquement en gardant rigoureusement ces modifications on pourra donner à l'actuelle unité de mesure ocytotique sa valeur fixe et déterminée.

4.º Que les observations exposées servent à démontrer la variabilité des valeurs obtenues et expliquent le pourquoi de l'inconstance thérapeutique des E. L. P. utilisés dans les cliniques.

5.º Que d'accord avec les investigations exposées, les contractions utérines vis-à-vis d'un même extrait sont presque identiques et pour tant on peut user comme unité, une expression mathématique en millimètres et en fonction de la contractilité maximale, que peut offrir un centimètre d'utérus. La U. C. correspond à une valeur de 5 millimètres de contractilité lue sur le tambour inscripteur d'un appareil standard à conditions fixes. Les multiples et les sous-multiples de 5 indiquent la valeur de l'extrait observé.

6.º Ce sont des facteurs importants pour l'application de la U. C. les relations de l'aiguille qui inscrit (10 millimètres et 15 millimètres) la dimension de l'utérus, la dimension exacte de la contraction maximale et de la sous-maximale, ainsi comme les renseignements nécessaires pour faire la mesure exacte. (Observations de Penaud, Simonnet, Blanchard, Voegtlin, etc.)

7.º L'animal qui donne l'utérus doit être une cobaye vierge de 250 a 300 grammes de poids, éloignée le plus tôt possible de la mère et de toute influence sexuelle. Son alimentation doit être normale.

8.º La solution qu'on doit évaluer doit avoir une concentration qui correspond à peu près à un milligramme de poudre de glande sèche ou a 5 milligrammes de glande fraîche, chaque 50 c. c.

## BIBLIOGRAFÍA

- « American Medical Association »: Notas sobre opoterapia. Ascoli: « Pituítrín test ».
- Byla y Penot: « Productos biológicos medicinales ».
- Boisson: « Formulario opoterápico ».
- Bigwood: « pH en los líquidos biológicos ».
- Bodet y Dameuve: « Les hormones ».
- Baudouin: « Sur la recherche du principe actif de l'hypophyse ». (Soc. Biol., núm. 74.)
- Bayer und Peter: « Zur Kenntnis des Neurochemismus der Hypophyse ». (Rev. de patología, núm. 64.)
- Behr en roth: « Über die Einwirkung der Hirnanhang-extraktes ». (Archivos médicos alem., 113.)
- Bijlsma: « Die physiologische Wertbestimmung von hypophysenpreparaten ». (La Semana Clínica, 4.)
- Clark: « Farmacología aplicada ».
- Carnot, Weil, Gley, Harvier, Binet, Baudouin, Hallier, Rathery, Pezaud, Vignes, Cayet, Sergent: « Los recientes adelantos de la endocrinología ».
- Carnot: « Opoterapia ».
- Cervera: « Glándulas de secreción interna ».
- Carnot y Terris: « Acción de los extractos hipofisarios sobre el peristaltismo intestinal y sobre la constipación ».
- Coop y Chamberlain: « The effect of pituitrin on the fatty acids of the liver » (Diario de Fisiología, 52, 301, 314.)
- Cow: « Adrenalin and pituitrin » (Rev. de Farmacología, 49, 441, 451.)
- Dalche: « Opoterapia ».
- Dale and Dupley: « A Method of standardising pituitary extracts ».
- Farmacopea Americana.
- Farmacopea Española.
- Fromherz: « Resultado de las observaciones de los preparados hipofisarios sobre útero de cobaya ». (Archivos alem. de Patología, 113, 125.)
- Guillaume: « Endocrinología ».
- Gley: Secreciones internas.
- Guy-Laroche: « Opoterapia ».
- Cadum: « The weighing of standard pituitary powders ». (Farm. Journ., 119.)
- Hugouneng y Florence: « Farmacodinamia ».
- Juan A. Capra: « Valor de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis ».

Levy: Ensayos y dosajes biológicos.

Laemer: « Oporteraapia clínica ».

Lucien: « Endocrinología ».

Porak: « Las glándulas suprarrenales y la hipófisis ».

Pençe: « Endocrinología ».

Pi y Suñer: « Unidad funcional ».

Penaud, Simonnet y Blanchard: « La hipófisis ».

Schaffer: « Las glándulas de secreción interna ».

Sawasaki: « Über die Genauigkeit der Eichung von Hypophysenpreparaten isolierten uterus ». Pfluger archiv, 20 (9).

Voronof: « Estudio clínico de la endocrinología ».

Zunz: « Farmacodinamia general ».