

mar que el origen de su cálculo estriba exclusivamente en este motivo es indudable que evitándole esta alcalinuria extrema le colocaremos en óptima situación para evitar el que su calculosis recidive. Por todo lo cual le aconsejamos reanude el tratamiento anterior de su gastropatía, pero substituyendo el bicarbonato por alcalinos del tipo de los silicatos alumínicos y magnésico y prescribiéndole además atropina. En la actualidad continúa sin molestias renales y sus orinas permanecen completamente claras si bien dado el escaso tiempo transcurrido es prematuro formar un juicio exacto de la posible recidiva de su calculosis.

El eminenturólogo A. DE LA PEÑA durante la IV Reunión de las Jornadas Médicas de Sevilla tuvo la gentileza de comunicarnos personalmente los siguientes casos:

a) Litiásico intervenido hace un año por un urólogo de indiscutible competencia. Después de la radiografía de control negativa reproduce a los dos meses nuevamente el cálculo en pelvis renal. El estudio de la calcemia demuestra su elevación.

b) Los urólogos PEÑA (A. y E.), cuentan en su casuística cuatro casos de litiasis renal recidivante con calcemia elevada. En ellos practicaron la extirpación de las paratiroides antes de someter a los enfermos a la extracción de los cálculos. Se han explorado al año y a los dos años después de operados sin que se hayan reproducido los cálculos.

c) También han observado una enferma operada dos veces de extracción de cálculo renal derecho y después izquierdo por un urólogo de Londres. A los tres años encuentran radiológicamente la existencia de una calculosis coraliforme bilateral. La calcemia era normal. Lo que revela que los trastornos de metabolismo cálcico no es el único factor determinante de estas recidivas.

#### CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> Se encarece el interés de estudiar los problemas metabólicos en la litiasis renal.

2.<sup>a</sup> Se hace un resumen de la litogénesis enu-

merando los dos grandes grupos de factores que intervienen en ella: formación del núcleo y sedimentación.

3.<sup>a</sup> Se estudian las alteraciones metabólicas de ciertos principios inmediatos, equilibrio mineral, así como de la regulación del pH sanguíneo, alimentación y vitaminas en relación con la litiasis destacando el papel que sobre estas alteraciones juegan las gastropatías, hiperparatiroidismo, neurosis, distonías neurovegetativas, osteopatías, alimentación y medicamentos.

4.<sup>a</sup> Se señala el interés práctico del estudio de estos factores en cada caso de litiasis, sobre todo desde el punto de vista profiláctico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- ALBRIGHT y BAVER. — Jour. Am. Med. Ass., 102, 1.276, 1934.  
 ALBRIGHT y BLOOMBERG. — Trans. Am. Ass. Genito-urin. Surg., 27, 1934.  
 CIANCI. — Riforma Médica, 15, 1938.  
 CIFUENTES DELATTE. — Rev. Clín. Esp., 6, 195, 1942.  
 ESCUDERO y BOSQ. — Semana Médica, 18, 1935.  
 FOULDS. — Jour. Urol., 52, 3, 1944.  
 GRIFFIN, OSTERBERG y BRAASCH. — Jour. Am. Med. Ass., 111, 1938.  
 HIGGINS. — Jour. Urol., 29, 1933.  
 HIGGINS. — Therap. Berichte, 7-8, 1936.  
 HIGGINS (CHARLES C.). — "Renal Lithiasis" Charles C. Thomas Springfield Illinois, U. S. A., 1943.  
 JIMÉNEZ DÍAZ. — Lecciones de Patología Médica, T. II, 1935.  
 JIMÉNEZ DÍAZ. — Enfermedades de la Nutrición, 1939.  
 JIMÉNEZ DÍAZ, MOGRO y LÓPEZ FERNÁNDEZ. — Anales de la Clínica de J. D., 1, 31, 1929.  
 JIMÉNEZ DÍAZ y CIFUENTES DELATTE. — Anales de Medicina Interna, 1932, y Anal. Clín. J. D., V, 34, 1932-1933.  
 KEYSER. — Bull. N. Y. Acad. Méd., 14, 1938.  
 KLEMPERER y W. BECK. — En Klemperer, Tratado Completo de Clínica Moderna, 1934.  
 LICHTWITZ. — En Bergman y Staehelin, Handbuch der inneren Medizin, 2<sup>a</sup> ed., 1926.  
 OPPENHEIMER y POLLACK. — Journ. Amer. Med. Ass., 108, 1937.  
 PARRA LÁZARO. — Rev. Clín. Esp., 6, 324, 1942.  
 PEÑA (A. DE LA). — Comunicación personal.  
 PEÑA (E. DE LA). — Práctica Médica, 3, 22, 1945.  
 RANDALL. — Surg. Gyn. and Obstet., 64, 1937.  
 SERRALLACH JULIÁ (F.). — Terapéutica Urológica, Morata, 1943.  
 STEPP (W.), KUHMAN (J.), y SCHROEDER (H.). — Die Vitamine und ihre Klinische Anwendung, Leipzig, 1941.  
 THANHAUSER (S. J.). — Tratado del metabolismo y enfermedades de la Nutrición, Labor, 1932.  
 WILDBOLD (H.). — Urología, Publ. 1933.  
 WOLFF (W.). — Endocrinología en la práctica moderna, Salvat, 1943.

## ORIGINALS

### APLICACIÓN PRÁCTICA DE LAS RELACIONES ENTRE LA HORMONA SEXUAL FEMENINA Y LA HEMATOPOYESIS

L. GIRONÉS

Cátedras de Patología general y Terapéutica clínica de la Facultad de Medicina de Barcelona. PROF. DR. LORENZO GIRONÉS

Entre las regulaciones hormonales de la formación de sangre el papel de las glándulas sexuales es indudable y demostrado por una serie, hoy ya considerable, de hechos de observación y de experiencia.

Si pasamos revista a hechos de observación en individuos normales, por fuerza han de llamar la

atención en primer término los cambios en la textura de la sangre relacionados con la edad y con los períodos de actividad de aquellas glándulas. Ya NAEGELE dijo con razón que en la niñez hasta los 10 años predomina el tejido linfático (ganglios y timo); con la pubertad, o sea, al circular las hormonas sexuales en mayor cantidad por la sangre, retrocede la linfocitosis para dar paso a la polinucleosis normal del adulto. Por otra parte, los valores de glóbulos rojos y de hemoglobina sólo difieren entre hombres y mujeres durante la fase activa de su vida sexual. En los niños de ambos sexos no hay diferencia respecto a esos valores, en sí muy altos en la edad infantil. En cambio, en las mujeres durante el período de actividad ovárica son menores las cifras de hematíes (4.5 millones) y de

hemoglobina (14 g.) que en los hombres durante las edades medias de la vida (16 g.).

En los días que preceden a cada hemorragia menstrual y durante el embarazo se observa aumento de neutrófilos y descenso de linfocitos (CRAMER). El número de plaquetas sufre oscilaciones periódicas ligadas al ciclo menstrual de la mujer, de modo que su cifra más baja coincide con la menstruación y su más alta se observa hacia la mitad del período intermenstrual, o sea, al mismo tiempo que la ovulación.

En la *gestación* hay hipermetabolismo hemático con mayor neoformación y destrucción de glóbulos rojos. En la médula ósea de las embarazadas se hallan macroblastos, aumento de eosinófilos y formas gigantes de promielocitos (EFFKEMANN, GUGGISBERG).

La rapidez con que las mujeres se reponen de graves pérdidas hemáticas en relación con los hombres, indica también una influencia ligada al sexo en la neoformación sanguínea.

En otras especies animales y especialmente en los roedores se han observado asimismo modificaciones hemáticas ligadas al ciclo sexual y que cursan paralelamente a los cambios en el útero y en la vagina, o sea, pueden relacionarse con la mayor o menor cantidad de hormona sexual en la sangre circulante. En el *oestrus* de la rata alcanzan las cifras de hematíes su valor más alto, para luego descender en el *meta* y en el *dioestrus*. Las oscilaciones en las cifras de hematíes cursan regularmente si los ciclos son también regulares, no ocurriendo, en cambio, lo mismo si no lo son. En este último caso puede ocurrir que en un *oestrus* los hematíes estén bajos, hablando ello a favor de que el estímulo hormonal necesita para actuar sobre la médula ósea que ésta se halle en período receptivo, o sea, como corresponde al *dioestrus*. Este hecho y otros análogos que se observan al inyectar hormona sexual femenina, indican que la capacidad reaccional de la médula ósea puede variar considerablemente (FEUCHTINGER).

Pasando ahora a los *hechos de observación de tipo patológico*, ya son de todos conocidas la anemia y la linfocitosis relativa que acompañan a los estados *hipogenitales* (castración, infantilismo, distrofia adiposigenital, etc.). La *clorosis*, hoy casi desaparecida, era enfermedad sólo de las mujeres y en ella existía siempre un trastorno evidente del ciclo sexual en sentido de menstruaciones escasas y poco frecuentes. La *hemofilia* es afección que sólo la padecen los hombres, a pesar de que es transmitida hereditariamente por las mujeres y, por lo tanto, forma parte de su genotipo, de su fórmula constitucional-hereditaria. En la orina de los hombres hemofílicos falta la foliculina que normalmente es demostrable en la de hombres sanos. La *púrpura trombopénica* presenta muchas veces relaciones con el ciclo sexual femenino. La mayor tendencia a las hemorragias en la pubertad es quizás debida a los cambios hormonales que la acompañan.

Las *anemias y seudoanemias del embarazo* con sus diversas variedades (EFFKEMANN, GUGGISBERG), que terminan de ordinario favorablemente después del parto, dependen, en parte por lo menos,

de los profundos cambios que en el organismo materno se producen bajo la influencia de las hormonas sexuales, aumentadas enormemente durante la gestación.

Una buena parte de las anemias (25 por ciento) que se observan en las mujeres, dependen o coexisten con trastornos de las glándulas de secreción interna, constituyendo el *síndrome endocrino-anémico* de Sharp y Mack. Antes de los 25 años predomina en estos casos una deficiencia tirohipofisaria primitiva; entre los 25 y los 40 años, un fallo tiroovárico secundario, y más allá de los cuarenta, una insuficiencia ovárica premenopáusica.

Las observaciones normales y patológicas que acabamos de exponer y que indican las estrechas relaciones que existen entre la hematopoyesis y la hormona sexual, sobre todo femenina, son confirmadas y completadas por numerosos *trabajos experimentales*.

En primer lugar, se hallan los que demuestran la aparición de anemias en diversas especies animales después de la *castración* (PINZANI, LUETHJE, SUSTSCHOWA, ADLER, ANTONELLI, OCARANZA, V. FALKENHAUSEN, DENECKE, JALOWY, BABLICK y otros). Estas anemias van seguidas al cabo de cierto tiempo de aumentos compensadores de la cifra de hematíes (FEUCHTINGER). También la ligadura de los vasos ováricos va seguida de reacción policitómica (PIROUS).

En cuanto a los efectos de las *inyecciones de hormona sexual femenina* en hombres y animales, pueden resumirse del siguiente modo: las dosis pequeñas de foliculina estimulan la actividad de la médula ósea, mientras que las grandes la inhiben. Tanto en el hombre como en los animales, las modificaciones sanguíneas son sensiblemente iguales; después de dosis pequeñas aumentan los hematíes, la hemoglobina, los reticulocitos, las plaquetas y los leucocitos. Se inicia además desviación izquierda y linfopenia relativa, y los tiempos de coagulación y de sangría se acortan. Con dosis grandes aparece anemia con intensa leucocitosis, desviación izquierda y linfopenia (que a la larga pasa a leucopenia con linfocitosis relativa), disminución de las plaquetas y reticulocitos y alargamiento de los tiempos de coagulación y de sangría (MINOUCHI y SCHWAALM, ARNOLD, HOTZ y MARX, BALO y PURJESZ, BAREUTHER y SCHABBEL, SCHRADE, GRUMBRECHT, etc.).

Efectos análogos a los descritos pueden obtenerse también con inyecciones de *Cyren B* (dipropionato de dietildioxiestilbeno) (ARNOLD, GRUMBRECHT). En cambio, la hormona sexual masculina no parece actuar de modo parecido (ARNOLD, HOLTZ y MARX).

Estas modificaciones sanguíneas son transitorias y cesan volviendo a la normalidad al cabo de un tiempo mayor o menor después de la administración de hormona. Únicamente si se repiten sistemáticamente las inyecciones de grandes dosis se producen lesiones irreparables de la médula ósea en sentido de agotamiento.

La sensibilidad del aparato hematopoyético varía algo según las diversas especies animales, siendo muy grande en los perros y menor en ratas y conejos. En estos últimos animales se presentan muy pronto fenómenos compensadores o de acostumbramiento que limitan la acción de sucesivas dosis de hormona. Los animales castrados son muy sensibles, de modo que incluso dosis pequeñas de foliculina pueden provocar inhibición de la médula ósea. Además se reponen muy

lentamente de las anemias provocadas por dosis grandes de hormona sexual femenina.

Los efectos de las inyecciones de foliculina son distintos según se administren a intervalos pequeños (*Kurzversuch*) o grandes (*Dauerversuch*). En el primer caso son mucho más intensos, de modo que puede afirmarse que la acción de la hormona sexual femenina sobre la hematopoyesis es directamente proporcional a la dosis y al número de inyecciones en que ésta se reparte, e inversamente proporcional a la amplitud de los intervalos entre una inyección y otra. Estos datos tienen importancia práctica para la terapéutica (FEUCHTINGER).

En el hombre las dosis pequeñas estimulantes de la hematopoyesis parecen moverse entre 900 y 4.500 U. I.; las medianas, alrededor de 9.000, y las altas, de 50.000 para arriba. Claro es que en su acción sobre la sangre influye de modo decisivo, como antes hemos dicho, el intervalo con que se administran. Así, una cantidad de 4.500 U. I. puede ya provocar anemia pasajera si se inyecta repartida en pequeñas dosis durante tres días. También son mucho mayores los efectos en mujeres menopáusicas o castradas.

En cambio, las dosis grandes inyectadas a intervalos superiores a 24 horas sólo producen inhibición de la médula ósea al cabo de largo tiempo. Así, FREUDENBERG en mujeres normales a quienes administraba 20.000 a 150.000 U. I. diarias durante 7 a 20 días, sólo observó signos de estímulo de la médula ósea manifestados por ligero aumento de los hematíes, la hemoglobina, los reticulocitos, los leucocitos y las plaquetas, junto con acortamiento de los tiempos de coagulación y de sangría. Todos estos fenómenos desaparecieron al cabo de poco tiempo de interrumpir las inyecciones. Puede afirmarse que, en personas normales, dosis de 50.000 U. I. repetidas cada tres días y administradas largo tiempo, no provocan modificaciones sanguíneas duraderas.

Por el contrario, en mujeres de edad, largo tiempo menopáusicas, se han visto aparecer anemias e incluso hemorragias con dosis grandes de hormona. En un caso así se administraron 790.000 unidades internacionales en 20 días (FREUDENBERG) y en otro 1.400.000 U. I. en 10 días (BOCKELMANN). Lo sucedido se explica por la insuficiencia latente de la médula ósea que existe en tales personas, consecutiva al déficit funcional ovárico.

Todos estos datos indican con qué cuidado debe valorarse la cuestión de la dosis, sobre todo si se quieren hacer ensayos terapéuticos, ya que el efecto de la foliculina depende de un sinnúmero de factores: valor de cada dosis aislada, intervalo en su repetición, estado de la médula ósea, etc. Nosotros hemos inyectado con mucha frecuencia dosis de 10.000 U. I. a enfermos y enfermas de nuestra Clínica de Urgencia de Medicina que presentaban anemias de distinto origen (la mayoría posthemorrágicas), observando con gran constancia una crisis reticulocitaria cuyo máximo se presentaba a las cuarenta y ocho horas después de la inyección. Cuando la anemia se había corregido por otros medios (transfusión, hígado, Fe, etc.), la crisis re-

ticulocitaria no aparecía, seguramente porque la médula ósea de los hombres normales no reacciona a dosis pequeñas o medianas de foliculina administradas de una sola vez y repetidas a intervalos superiores a veinticuatro horas (nosotros dábamos las 10.000 U. I. cada cuatro o cinco días). Tampoco respondieron las anemias graves consecutivas a carcinoma, uremia, intoxicaciones metálicas, etc., seguramente porque la médula ósea estaba agotada y sin capacidad reaccional.

Es natural que todos los hechos citados de observación y experimentación se intentasen aprovechar para la terapéutica, y así SCHWARZHOFF comprobó en animales con anemia experimental que los tratados con extractos ováricos se reponían a doble velocidad que los no tratados con ellos. Es más, la inyección endovenosa de suero de animales tratados con extractos ováricos mejoraba también notablemente a los animales anémicos, observación que nos explica lo ocurrido en uno de nuestros casos, más abajo expuesto, de anemia perniciosa.

El efecto de la hormona sexual femenina sobre las plaquetas y los tiempos de coagulación y sangría se ha aprovechado por diversos autores para el tratamiento de algunas *diátesis hemorrágicas*. En la hemofilia existen ya numerosas publicaciones que citan casos tratados con éxito por extractos ováricos; las dosis más adecuadas parecen ser pequeñas (250 a 300 U. I. *pro die*) e incluso puede aplicarse la hormona localmente para cohibir las hemorragias (KIMM y BIRCH, PETRESCO y VANESCO, KOCSIS y HASSKO, FRANKE y LITZNER).

En la enfermedad de Werlhof se han visto asimismo buenos resultados con el empleo de la hormona sexual femenina. RATSCHOW ha empleado en dos casos 1 mg. de Progynón diario durante 14 días, logrando mejoría sintomática y aumento de las plaquetas de 25.000 y 30.000 a 150.000 y 300.000, respectivamente. Nosotros hemos empleado la foliculina en un caso de púrpura hemorrágica, sin resultado favorable.

Partiendo de observaciones sobre la curva de leucocitos en la leucemia en relación con el ciclo menstrual, han inaugurado CRAMER y BRODERSEN brillantemente el empleo de la hormona sexual femenina (5.000 U. I. cada 4 a 6 días) en leucopenias graves y en agranulocitosis. Entre sus cinco casos descritos hay uno de anemia perniciosa resistente a la hepatoterapia que respondió muy bien a las inyecciones de foliculina.

Nosotros hemos empleado la foliculina en diversos procesos hemáticos, con resultado negativo en algunos de ellos, por ejemplo, en tres de aleuquia hemorrágica consecutiva a la terapéutica antilúética.

Entre los casos con resultado favorable vamos a citar brevemente las historias clínicas de cuatro, tres anemias y una agranulocitosis, que resultan especialmente instructivas.

G. M. de 26 años. Su padre había tenido frecuentes epistaxis. Su madre murió de aneurisma de la aorta. El propio enfermo comenzó a presentar desde los cinco años pigmentaciones cobrizas, irregulares, de aparición simétrica, primero en la espalda, después en piernas, muslos y pecho, y finalmente a los 14 años en cara y manos. Desde los 12 años epistaxis frecuentes, sobre todo en primavera y verano.

A los 15 años se inició debilidad muscular, vértigo en posición vertical, palpitaciones, zumbidos de oídos y dolores cólicos con vómitos y diarreas. Más tarde (hacia los 20 años) se agregaron sensación urente en la lengua, parestesias en manos y pies, inapetencia, diplopia y disminución de la agudeza visual. Toda esta sintomatología evolucionaba por brotes y remisiones. Durante esa época (de los 15 a los 21 años) trabajó como tipógrafo (manejaba plomo).

A los 21 años, y al agravarse el cuadro clínico, fué visitado por un facultativo, quien le recomendó dejarse el oficio de tipógrafo y además lo trató con inyecciones de extracto hepático (Hepatrat), acidolpepsina, arsénico y hierro. Mejoró rápidamente.

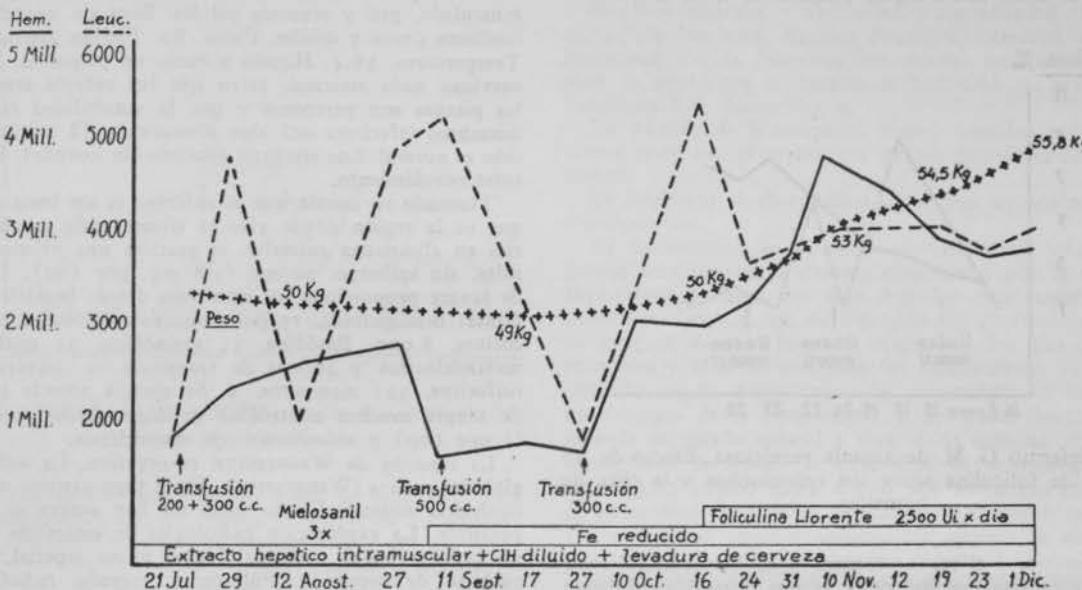


Fig. 1. — Enfermo G. M. de anemia perniciosa. Curva de hematies, leucocitos y peso. Efecto de la foliculina en el último tercio de la curva.

te. Al cabo, sin embargo, de un año se agravó otra vez y fué tratado nuevamente del mismo modo, lográndose otra remisión. Ambos tratamientos los hizo sin guardar cama. Luego siguió presentando recidivas y mejorías con el mismo tratamiento hasta que en invierno de 1941, y coincidiendo con otro empeoramiento, aparecieron edemas maleolares, en manos y cara. Entonces decidió ingresar en nuestro servicio.

En la anamnesis no se comprobó insuficiencia alimenticia, ni abusos de alcohol o de tabaco. Negó también afección venérea. Nos dijo además haber hecho varios tratamientos antilúeticos sin resultado apreciable sobre su enfermedad.

Una vez en la sala, se queja el enfermo de debilidad general, presenta vómitos y diarreas, palpitaciones e inapetencia. La piel y las mucosas están pálidas. Hay edemas en ambas piernas. El estado nutritivo es deficiente, los músculos poco desarrollados. Se ven las manchas cobrizas, simétricas e irregulares en todo el cuerpo, incluso en cuero cabelludo.

En la boca faltan algunas piezas dentarias. El ribete gingival tiene aspecto séptico y la lengua está depapilada. En el corazón se aprecia soplo sistólico en punta y taquicardia. En el abdomen el bazo es palpable. En el sistema nervioso se aprecia sólo disminución de intensidad de los reflejos rotuliano y aquiliano y signo de Romberg positivo. El reflejo plantar es normal. La motilidad, la sensibilidad y la coordinación son normales. Los restantes aparatos sin novedad.

Temperatura, 37.8; pulso, 100; peso, 50 kilogramos.

Radioscopia torácica sin novedad.

Análisis de sangre: Hematies, 890.000; hemoglobina, 20 por 100; valor globular, 1.2; leucocitos, 1.400. Fórmula leucocitaria: neutrófilos, 37 por 100; formas en banda y metamielocitos, 3 por 100; linfocitos, 60 por 100; eosinófilos y basófilos, 0. Algún normoblasto, anisocitosis y poiquilocitosis muy marcadas. Reticulocitos, 1 por 1.000.

Velocidad de sedimentación (según Westergreen) 55 a la hora. Jugo gástrico: aquilia histaminaresistente. El sedimento gástrico contiene muchos leucocitos y células epiteliales. Flora bacteriana abundante. Bencidina positiva. Ácido láctico negativo.

Radioscopia de estómago sin novedad.

En las heces no se encuentran huevos de parásitos. Quistes de ameba coli.

Wassermann y complementarios en sangre negativos.

Presión arterial: 95/55 mm. Hg.

Albúmina y glucosa en orina, negativas. Sedimento sin novedad.

**Diagnóstico:** Anemia perniciosa.

**Evolución y tratamiento:** Por la extrema debilidad del paciente, se inicia el tratamiento por una transfusión de 200 centímetros cúbicos, seguida al cabo de tres días de otra de 300 c. c. Además se comienza la administración de extracto hepático por vía subcutánea (Hepatrat) y se prescribe una

poción clorhidropéptica y levadura de cerveza a grandes dosis.

El enfermo mejora bastante, desapareciendo los edemas, la debilidad general, las diarreas y el soplo sistólico en punta. Los hematies suben lentamente hasta llegar a 2.000.000 por milímetro cúbico y la fórmula leucocitaria se mantiene casi igual, aunque apareciendo eosinófilos que antes no existían. La aniso- y poiquilocitosis siguen igual. Los leucocitos, después de un ligero aumento vuelven a descender (hasta 2.000 por milímetro cúbico), por lo que se dan al enfermo tres inyecciones de Mielosanil (de la casa Abelló) que consiguen hacerlos aumentar (hasta 4.800).

La mejoría no progresó, sin embargo, a pesar del tratamiento continuado y al revés, poco a poco, empeora el enfermo hasta bajar la cifra de hematies a 670.000 por mm. c.

En vista de ello, se practica otra transfusión (de 500 c. c.) y se añade al restante tratamiento hierro reducido. Para controlar el estado de la médula ósea y comprobar de paso el diagnóstico, se verifica una punción esternal que pone de manifiesto numerosos megaloblastos más o menos maduros y además promielocitos, mielocitos y algún mieloblasto con protoplasma en vías de destrucción.

Pese a la tercera transfusión y a todo el restante tratamiento el enfermo no mejora más que muy poco (a los seis días post-transfusión: 960.000 hematies, 2.700 leucocitos con 84 por 100 de linfocitos, y en el frotis no se observan normoblastos ni reticulocitos).

A los 20 días de la última transfusión los hematies han bajado a 608.000 y los leucocitos a 1.600 por milímetro cúbico. La proporción de linfocitos es de 56 por 100. El estado general del enfermo empeora y se presenta fiebre hasta de 38.5°. En vista de ello, se repite otra transfusión (300 centímetros cúbicos), siendo el donante la prometida del enfermo. La sangre de los anteriores era de los hermanos de la prometida.

Después de esta cuarta transfusión, baja pronto la fiebre (previo ascenso inicial hasta 40°) y se observa una mejoría lenta, pero sostenida en el estado del paciente. A los 16 días la cifra de hematies es de 2.080.000, la de leucocitos 5.400 (linfocitos, 30 por 100), se ven formas jóvenes en el frotis

sanguíneo y la velocidad de sedimentación de los hematies ha bajado a 16 mm. a la hora.

Extrañados por este resultado en un enfermo que durante nuestra observación (de tres meses) había empeorado casi sin cesar, se nos ocurrió hacer varias preguntas a la donante por si había algún dato en su régimen de vida que explicase el éxito terapéutico conseguido. No hallamos ninguna diferencia con respecto a los donantes anteriores, pues pertenecían a la misma familia y estaban sometidos a similar alimentación y medio ambiente. La única diferencia era el sexo, ya que los donantes primeros eran hombres y la última mujer. Además cuando dió la sangre se hallaba al final del período intermenstrual. Por si acaso había algún paralelismo entre la brillante

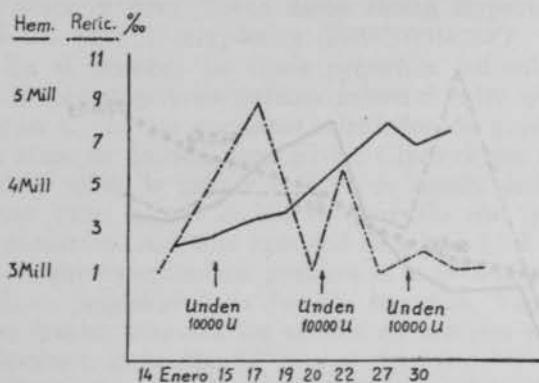


Fig. 2. — Enfermo G. M. de anemia perniciosa. Efecto de las inyecciones de foliculina sobre los reticulocitos y la cifra de hematies.

acción terapéutica y el mayor contenido en hormona folicular de la sangre en esta fase del ciclo, se nos ocurrió administrar al enfermo, además del tratamiento que ya seguía, foliculina por vía intramuscular. Comenzamos por el preparado de la casa Llorente, dando una inyección de 1 c. c. diariamente (2.500 unidades internacionales). Un aumento impresionante en la cifra de hematies y de hemoglobina, así como una notable mejoría del estado general, con aumento de peso, fueron la consecuencia aparente de esta terapéutica. Al mes aproximadamente el número de hematies era de 3.900.000, la hemoglobina 82 por 100 y el peso había subido tres kilogramos. La mejoría se mantuvo, el enfermo ganó todavía dos kilogramos y medio más y fué dado de alta pasando a tratamiento ambulatorio.

Los rasgos generales de la terapéutica y de la evolución del paciente durante su estancia en la clínica están expuestos en el gráfico núm. 1. Al mes de haber salido de la clínica, la casa Bayer-Meister Lucius tuvo la amabilidad de proporcionarnos muestras de Uden para ensayarlas en nuestro enfermo. Aplicamos este preparado intramuscularmente a dosis de 10.000 unidades internacionales por semana. Controlamos al mismo tiempo, no sólo la cifra de hematies, hemoglobina, leucocitos y fórmula leucocitaria, sino también los reticulocitos.

Después de las dos primeras inyecciones de Uden observamos una crisis reticulocitaria, con el máximo de intensidad a las 48 horas post-inyección. Al mismo tiempo, aumentaron de tal modo los hematies que sobrepasaron la cifra de 4.5 millones, siendo la mayor alcanzada por el enfermo desde hacía muchos años. Seguramente por ello la tercera inyección de Uden ya no fué seguida de crisis reticulocitaria. El paciente se despidió de nosotros completamente restablecido y con un color de cara que parecía el de un hombre que ha pasado una buena temporada en la montaña.

Preguntado respecto a su apetencia sexual, nos dijo el enfermo no haber notado diferencia con respecto a otros períodos de su vida en que la enfermedad fundamental había mejorado. El esquema de lo ocurrido en la fase de tratamiento por Uden, está expuesto en el gráfico 2, con respecto a la cifra de hematies y a la de reticulocitos.

Desde que el enfermo se despidió de nosotros para trasladarse a su pueblo natal han pasado más de cuatro meses y por noticias que de él hemos recibido, sigue perfectamente. Ahora sólo se administra por semana dos inyecciones de extracto hepático y una de Uden de 10.000 unidades.

L. A., 47 años, comerciante, sin antecedentes familiares dignos de mención. Mujer y dos hijos sanos. El propio enfermo no ha sufrido de joven enfermedades importantes.

Hace cinco años tuvo un reumatismo febril. Luego una colitis. El proceso actual comenzó hace cinco meses con aumento de la tendencia a sufrir catarras de la nariz y de los bronquios y además con sensación general de debilidad y quebrantamiento. Se queja el enfermo especialmente de sentir mucho el frío, lo mismo en la piel que en las mucosas (por ejemplo, al ingerir bebidas frías) y de mejorar su estado al hacer curas balnearias o vivir en un clima más caliente que el suyo, muy frío (provincia de Burgos).

Por exploración se aprecia hábito pícnico, aunque bien musculado, piel y mucosas pálidas. Boca sin novedad. Tonos cardíacos puros y débiles. Pulso, 80. Presión arterial, 105-6. Temperatura, 36.4. Hígado y bazo, no palpables. En sistema nervioso nada anormal, salvo que los reflejos tendinosos de las piernas son perezosos y que la sensibilidad táctil de los miembros inferiores está algo disminuida. El sentido de posición es normal. Los restantes aparatos sin novedad. El enfermo sufre estreñimiento.

Teniendo en cuenta que el enfermo es un buen comedor y que en la región donde vive la alimentación es abundante y rica en albúminas animales, se practica una uricemia que resulta, sin embargo, normal (3.8 mg. por 100). Un análisis de sangre proporciona los siguientes datos: hematies, 3.2 millones; hemoglobina, 75 por 100; valor globular, 1.17. Leucocitos, 8.000. Basófilos, 1; eosinófilos, 3; mielocitos, 0; metamielocitos y formas de transición, 0; neutrófilos, 60; linfocitos, 32; monocitos, 4. Se aprecia además en el frotis de sangre muchos neutrófilos polisegmentados, normoblastos (1 por 100) y anisocitosis con macrocitosis.

La reacción de Wassermann es negativa. La sedimentación globular es de 4 (Westergreen). En el jugo gástrico se encuentra clorhidria normal. En las heces no hay sangre ni huevos de parásitos. La exploración radiológica de estómago e intestino no permite hallar nada patológico y, en especial, nada sospechoso de neoplasia. Pulmón y corazón radiológicamente normales.

Se establece, en vista de todo ello, el diagnóstico de *anemia hipercrómica macrocítica* de origen desconocido.

El relativo buen estado general del enfermo permite hacer un ensayo terapéutico exclusivo con hormona sexual femenina. Además se ensaya a continuación un estileno (Cyren) y, a título de control, extracto hepático (Campolón). Los de-

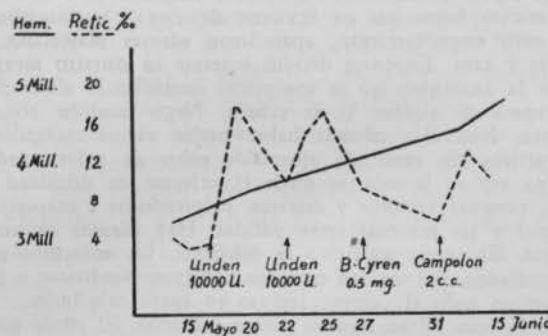


Fig. 3. — Enfermo L. A. de anemia hipercrómica macrocítica. Curva de hematies y reticulocitos.

talles de lo ocurrido respecto a las cifras de hematies y reticulocitos se hallan en el gráfico núm. 3.

Se vió una respuesta decisivamente favorable a las inyecciones de Uden (benzoato de oestradiol), ninguna a la de Cyren y menos intensa con Campolón. El enfermo regresó a su pueblo con un tratamiento bien sencillo a base de dos inyecciones mensuales de Uden (de 10.000 unidades cada una) y de dos inyecciones también mensuales de Campolón fuerte, o sea, una inyección por semana, alternando uno y otro medio terapéutico. Pasados dos meses se supo que la fórmula sanguínea había vuelto a la normalidad y que había desaparecido la sensibilidad al frío y la sensación de cansancio. Ulteriormente el paciente hace vida normal por completo.

F. G., 57 años, casada, un hijo sano. Hace 25 años molestias gástricas de las que curó. Hace 22 años irradiación Roentgen por metrorragias. Desde entonces amenorrea.

Durante la guerra civil española perdió 24 kilogramos de peso. Una vez terminada recuperó 10. Desde hace algunos meses sensación de cansancio y palidez. Hace 10 días hemoptisis (de unos 150 gramos), seguida de expectoración hemoptoica. Este hecho es el que la lleva a ver al médico. Por exploración se aprecia una enferma de hábito asténico, desnutrida, de piel y mucosas pálidas. La exploración pulmonar es negativa. Los tonos cardíacos son puros. La presión arterial es de 12.5 por 7. Pulso, 80. Temperatura, 36.4. Abdomen blando, no doloroso, hígado duro, palpable a un dedo por bajo del arco costal. Escoliosis dorsal.

La exploración radiológica de pulmón y corazón es negativa. La de estómago sólo permite apreciar una ptosis acen-

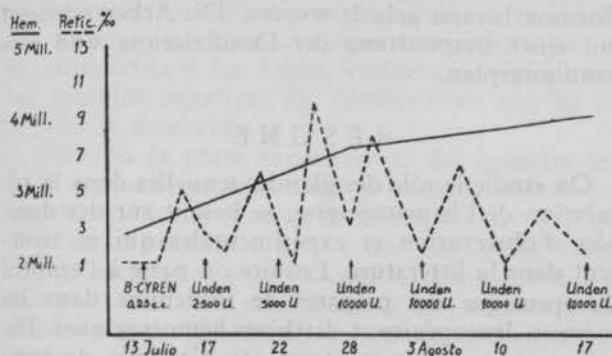


Fig. 4. — Enferma F. G. de anemia perniciosa. Curva de hematies y reticulocitos.

tuada. El análisis de jugo gástrico pone de manifiesto una aquilía histaminresistente. El análisis de sangre da los siguientes datos: hematies, 2.400.000; hemoglobina, 56 por 100; valor globular, 1.16; leucocitos, 6.400; basófilos, 0; eosinófilos, 2; mielocitos, 0; formas de transición, 4; neutrófilos, 59; linfocitos, 34; monocitos, 1; megaloblastos, 2. Anisocitosis. Tiempo de coagulación, 7 minutos; tiempo de sangría, 3.3 minutos. Rumpel-Leede, negativo; retracción del coágulo, 12 minutos. Plaquetas, 320.000. Se diagnostica una *anemia hipercrónica macrocítica* (seguramente *perniciosa*).

Teniendo en cuenta lo dicho al principio sobre la sensibilidad de las personas castradas o con insuficiencia ovárica frente a la hormona sexual femenina y pensando en la amenorrea Roentgen de la enferma, comenzamos el tratamiento con pequeñas dosis de hormona. Una inyección preliminar de Cyren provocó en apariencia molestias subjetivas de la enferma en forma de dolores abdominales, por lo que seguimos el tratamiento con Uden a dosis progresivas y con intervalos que oscilaron entre cinco y siete días. El detalle de lo ocurrido con respecto a hematies y reticulocitos se ve en el gráfico núm. 4. Simultáneamente con el aumento de hematies, bajó el valor globular por debajo de 1 y desaparecieron los megaloblastos y la anisocitosis. La enferma notó después de la segunda inyección gran mejoría subjetiva. La hemoptisis no volvió a repetirse. La linfocitosis relativa también retrocedió a cifras más bajas.

La enferma fué dada de alta con un tratamiento de dos inyecciones de Uden al mes (de 10.000 unidades cada una) a título de dosis de sostenimiento. Hasta ahora (y han pasado ya muchos meses) se mantiene la mejoría alcanzada. Es notable, que pasado el aumento rápido inicial de los hematies, el sucesivo fuese lento, lo cual depende seguramente de la mayor capacidad reaccional de la médula ósea en las mujeres castradas. Vuelve también a observarse en el gráfico el relativo acostumbramiento del organismo a las dosis de foliculina con menor respuesta reticulocitaria a medida que se repiten.

E. G., 35 años, casada. Sin antecedentes familiares de interés. Esposo y dos hijos sanos. En la historia patológica de la enferma sólo merecen citarse amigdalitis de repetición y dolores articulares desde el año 1936.

El proceso actual comenzó 20 días antes de entrar en nuestro servicio con anorexia y sensación de frío. Catorce días después notó fuerte escalofrío, cefalea intensa y quebrantamiento general. Fué visitada por un facultativo quien le prescribió unos selllos cuya composición desconoce. Al cabo de dos días notó dolor al deglutar y el médico apreció una angina

que pronto se hizo pultácea. Un frotis del exudado amigdalario puso de manifiesto gérmenes banales y alguno de la asociación fusoespirilar de Plaut-Vincent. Se hizo además una fórmula leucocitaria, encontrando intensa leucopenia y granulopenia. En vista de ello, se recomendó su entrada en nuestra clínica.

Al ingresar llama la atención el grave estado general de la enferma, con facies desencajada y color terroso de la piel. El estado nutritivo es regular. Las mucosas están pálidas.

En la boca se aprecia una placa necrótica en úvula del tamaño de un guisante y placas análogas recubiertas de exudado pultáceo en los pilares y amigdalas de ambos lados. *Foetor ex ore*. Lengua saburrall, de color achocolatado. Dientes en buen estado.

Órganos torácicos y abdominales sin novedad. Temperatura, 40°; pulso, 108. Análisis de sangre: hematies, 4 millones; leucocitos, 4.200. Fórmula leucocitaria: eosinófilos, 0; basófilos, 0; mielocitos, 0; formas de transición, 0; neutrófilos, 2; linfocitos, 88; monocitos, 9.

La reacción de Wassermann resultó negativa y las aglutinaciones para los gérmenes del grupo tifo-paratifico-Malta lo mismo.

Se estableció el diagnóstico de *angina agranulocítica grave criptogenética*.

El tratamiento se practicó exclusivamente con B-Cyren, puesto amablemente a nuestra disposición por la casa Bayer. Inyectamos primero dos días seguidos una ampolla por vía subcutánea ( $= 0.5$  mg. de dipropionato de dietildioxiestilbeno en solución oleosa), luego la tercera con dos días de intervalo entre una y otra. El resultado fué sorprendente, ya que, coincidiendo con la tercera inyección, se presentó en forma crítica un descenso de la temperatura y del pulso junto con gran mejoría del estado general y local de la enferma. En la sangre aumentaron de repente la cifra total de leucocitos (que entre tanto había bajado hasta 2.300 por milímetro cúbico) y la de neutrófilos, que había llegado a 0. Subieron en 24 horas a 5.000 y 28 respectivamente. La mejoría se sostuvo y al cabo de pocas semanas la enferma abandonó la clínica completamente restablecida y con el siguiente cuadro hemático: hematies, 4.5 millones; leucocitos 7.200. Fórmula leucocitaria: eosinófilos, 4; basófilos, 1; mielocitos, 0; formas de transición, 12; neutrófilos, 55; linfocitos, 26 y monocitos, 2.

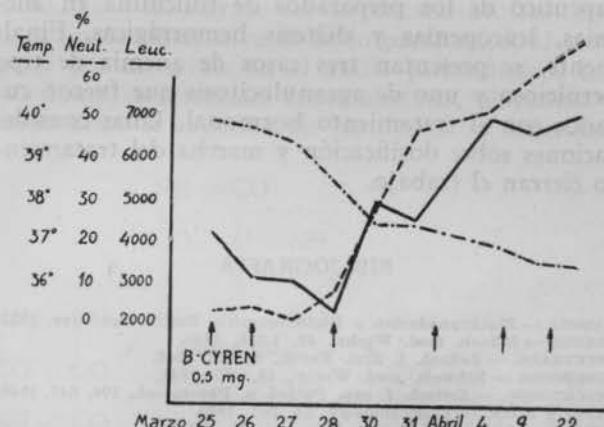


Fig. 5. — Enferma E. G. Curva de temperatura, de leucocitos y de neutrófilos en el curso de tratamiento por CYREN. (Diagnóstico: angina agranulocítica.)

El gráfico núm. 5 pone de manifiesto la curva de temperatura, de leucocitos y de neutrófilos durante la estancia de la enferma en la clínica.

El éxito terapéutico logrado en los cuatro casos expuestos y en otros más que, por no alargar demasiado este artículo, no comentamos, permite afirmar que con el empleo de los preparados de foliculina disponemos de un arma poderosa que puede ayudar a resolver muchos casos de anemia de tipo perniciosa y, desde luego, bastantes de agranulocitosis. No creemos que pueda emplearse, en cambio, en las diátesis hemorrágicas, a pesar de los

datos que se hallan en la literatura sobre el particular, o por lo menos habrá que hacerlo con sumo cuidado. Para el empleo de la foliculina en las anemias perniciosas y en las agranulocitosis es indispensable, sobre todo al comenzar el tratamiento, controlar la marcha de la cifra de hematíes, leucocitos y reticulocitos, a fin de llegar a una dosificación adecuada a cada caso. Desde luego, nos parece que la dosis de 10.000 unidades cada tres o cuatro días puede darse sin peligro y con la seguridad de que actuamos eficazmente sobre la medula ósea. Sólo en mujeres castradas o menopáusicas será mejor quedarse con dosis menores y aumentarlas si acaso con gran precaución. La disminución de los valores de hematíes y leucocitos, así como la aparición de fenómenos hemorrágicos, indican que no vamos por buen camino en la dosificación o que debemos suspender el tratamiento con la foliculina. Una de nuestras enfermas (F. G.) presentó durante su tratamiento una disminución notable de los hematíes y leucocitos, así como aparición de hemoptisis, coincidiendo con un exceso de dosis que le fué administrada equivocadamente por la persona que inyectaba la foliculina; en cuanto se corrigió el error, reapareció la mejoría.

#### RESUMEN

Se estudia el papel de las glándulas sexuales en la regulación de la hematopoyesis, fundándose en datos de observación y experimentales que se hallan en la literatura. Luego se pasa al empleo terapéutico de los preparados de foliculina en anemias, leucopenias y diátensis hemorrágicas. Finalmente, se presentan tres casos de anemia de tipo perniciose y uno de agranulocitosis que fueron curados con el tratamiento hormonal. Unas consideraciones sobre dosificación y marcha del tratamiento cierran el trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

- NAEGLI. — Blutkrankheiten y Blutdiagnostik. Berlin. Springer, 1931.  
 CRAMER. — Münch. med. Wschr., 48, 1.326, 1940.  
 EPPKEMANN. — Zeitsch. f. ärzt. Forth., 8, 229, 1940.  
 GUIGGIBERG. — Schweiz. med. Wschr., 13, 457, 1941.  
 FEUCHTINGER. — Zeitsch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 196, 647, 1940.  
 SHARP y MACK. — Endocrinology, 24, 202, 1939.  
 PINZANI. — Arch. ital. di Gin. Nápoles, 571, 1898.  
 LUTHJE. — Naunyn-Schmied. Arch., 48, 184, 1902.  
 SUITSCHOWA. — Arch. Anat. u. Physiol., 97, 1910.  
 ADLER. — Arch. Gynäk., 95, 349, 1912.  
 ANTONELLI. — Il Policlinico, 21, 97.  
 OCARANZA. — Rev. mex. biol., 2, 219, 1922.  
 V. FALLENHAUSEN. — Naunyn-Schmied. Arch., 108, 127, 1924.  
 DENCKE. — Verh. dtach. Ges. inn. Med., 324, 1927.  
 JALOWY. — Compt. rend. Soc. Biol. París, 112, 1933.  
 BABLIK. — Münch. med. Wschr., 1.679, 1935.  
 FEUCHTINGER. — Loc. cit. pág. 658.  
 PIROUS. — Zeitsch. f. klin. Med., 118, 142, 1931.  
 MINOUCHI y SCHWALM. — Klin. Wschr., 44, 1.565, 1934.  
 ARNOLD, HOLTZ y MARX. — Naturwissenschaften, 314, 1936.  
 BALO y PURJESSZ. — Klin. Wschr., 33, 1.150, 1937.  
 BAREUTHEN y SCHABEL. — Klin. Wschr., 48, 1.677, 1937.  
 SCHRADE. — Folia haemat., 61, 145, 1939.  
 GRUMBRECHT. — Naunyn-Schmied. Arch., 190, 356, 1938.  
 ARNOLD. — Klin. Wschr., 891, 1939.  
 FEUCHTINGER. — Loc. cit. pág. 670.  
 FREUDENBERG. — Inaug. Diss. Freiburg, 1940.  
 BOCKELMANN. — Arch. Gynäk., 164, 597, 1937.  
 SCHWARZHOF. — Cit. por RATSCHEW en Ergebni. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 60, 190, 1941.  
 KIMM y BURSCH. — Ibídem.  
 RATSCHEW. — Ibídem.  
 CRAMER y BRODERSEN. — Münch. med. Wschr., 22, 619, 1940.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Rolle der Geschlechtsdrüsen auf die Regulierung der Hämatopoësis auf Grund von klinischen und experimentellen in der Literatur vorgefundenen Angaben. Anschliessend daran bespricht man die therapeutische Anwendung von Follikulinpräparaten bei Anämien, Leukopenien und hämorrhagischen Diathesen. Zum Schluss werden 3 Fälle von perniciöser Anämie und 1 Fall von Agranulocytose gebracht, die mit der Hormontherapie geheilt wurden. Die Arbeit schliesst mit einer Besprechung der Dosifizierung und Behandlungsplan.

#### RÉSUMÉ

On étudie le rôle des glandes sexuelles dans la régulation de l'hématopoyèse, se basant sur des données d'observation et expérimentales qui se trouvent dans la littérature. Ensuite on passe à l'emploi thérapeutique des préparés de folliculine dans les anémies, leucopénies et diathèses hémorragiques. Finalement, on présente trois cas d'anémie de type pernicieux et un d'agranulocytose guéris par le traitement hormonal. Quelques considérations sur la dosification et marche du traitement complètent le travail.

#### LA DIABETES ALOXÁNICA EN EL PERRO

##### V Comunicación

*La falta de acción diabetógena de algunos análogos y derivados de la aloxana*

F. GRANDE COVIÁN y J. C. DE OYA

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.

Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Sección de Fisiología

Entre los numerosos problemas planteados por el descubrimiento de la acción diabetógena de la aloxana, destaca con particular interés el referente a las relaciones entre la constitución química y el efecto producido por dicha substancia. El conocimiento de los grupos funcionales y estructuras químicas necesarias para el desarrollo de la acción diabetógena, no sólo es importante para comprender mejor el mecanismo de dicha acción, sino que es la base indispensable para poder prejuzgar el posible efecto diabetógeno de otras substancias, y para poder intentar la elaboración de compuestos capaces de contrarrestar el efecto de la aloxana.

Por otra parte, el conocimiento de las propiedades diabetógenas de otros compuestos que, como la aloxana, pueden formarse en la degradación de las purinas, tiene evidente interés en relación con la hipótesis emitida por SHAW-DUNN en cuanto al papel de la aloxana en la génesis de la diabetes humana, toda vez que carecemos hasta el presente de