

de importancia fundamental no solamente para regular la presión arterial, sino también para actuar sobre las circulaciones locales.

En cuanto al sitio de la arteria donde esta incisión se origina, verosímilmente la capa media, sólo caben conjeturas; es posible que se trate de una función de las células afibrilares estudiadas con gran detalle en los últimos años por GOORMAGHTIGH³.

BIBLIOGRAFIA

1. FRANCOIS-FRANCK.—Travaux du Laboratoire de M. MAUREY, 4, 281, 1878.
2. SATLER.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 44, 82, 1940.
3. GOORMAGHTIGH.—La fonction endocrine des artérioles renales. Librairie R. Fonteyn. Louvain, 1944.

SUMMARY

With studies of crossed circulation, isolated perfusion of the head, Lowen-Trendelenburg's preparation, and incubation of extracts of the arterial wall with hypertensinogen, the authors exhibit a hitherto unknown direct action of the arterial wall itself on the regulation of the blood pressure.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren stellten eine Serie von Experimenten an mit gekreuzter Zirkulation, Perfusion des isolierten Kopfes beim Präparat von Lowen-Trendelenburg und Inkubation von Extrakt aus Arterienwand mit Hypertensinogen. Dabei fanden sie eine unbekannte direkte Einwirkung der Arterienwand selbst auf die Blutdruckregulierung.

RÉSUMÉ

Avec des études de circulation croisée, perfusion de tête isolée, préparé de Lowen-Trendelenburg et incubation d'extraits de paroi artérielle avec hypertensinogène, les auteurs démontrent une intervention directe non connue de la même paroi artérielle dans la régulation de la pression sanguine.

LAS VARIACIONES DEL INDICE DE MADURACION DE LOS RETICULOCITOS EN EL PLASMA DE LOS FRACTURADOS TRATADOS POR EL METODO DE KÜNTSCHER

ELOY R. VALDÉS SANTURIO

Ex Médico Interno del Servicio.

Casa de Salud Valdecilla. Servicio de Huesos y Articulaciones. Jefe: L. SIERRA CANO.

EL PROCESO NORMAL DE LA MADURACION DE LOS RETICULOCITOS.—En 1922, PEPPER observó que cuando era incubada a la temperatura corporal la sangre citratada de conejos que contenía un

número determinado de reticulocitos, éstos desaparecían gradualmente al convertirse en glóbulos rojos maduros, mientras que la sangre almacenada a 4° no mostraba ninguna modificación a este respecto. El mismo fenómeno fué observado por SEYFARTH (1927), HEATH y DALAND (1930), los cuales repiten estos experimentos incubando la sangre de conejos en la cavidad pleural de otros animales. El descenso de la cifra de reticulocitos se efectuaba desde el primer día a una velocidad regular. Un fenómeno idéntico tenía lugar cuando operaban con la sangre de conejos a los cuales les habían practicado sangrías repetidas o les habían anemizado con fenilhidracina, así como en los enfermos afectos de anemia perniciosa o ictericia hemolítica.

El fenómeno de maduración era mucho más lento a baja temperatura, y los reticulocitos persistían durante seis meses en las muestras de sangre guardadas en la nevera.

El mecanismo de maduración de los reticulocitos ha sido objeto de numerosas investigaciones, aunque sólo desde un punto de vista puramente morfológico.

CESARIS-DEMEL señalan diferentes tipos de reticulocitos, teniendo en cuenta la cantidad de sustancia colorante depositada en las células teñidas supravitalmente. Las investigaciones de SEYFARTH, JURGENS, MOLDAWSKY, GAWRYLOW, RYDDLE, HEATH, DALAND, ROSIN BYBERGEYL, demuestran que las células que contienen una mayor cantidad de retículo deben ser consideradas como formas jóvenes, y las que poseen cantidades menores deben ser consideradas como estadios más avanzados en el proceso normal de la maduración de los reticulocitos. TRACHTTENBERG distingue cuatro tipos de reticulocitos. El tipo I contiene una malla espesa de retículo o ésta es muy abundante y está dispuesta a manera de guirnalda. Esta forma podemos considerarla como el estadio más joven, mientras que el tipo IV, finamente reticulado con un punteado esparcido, debemos considerarlo como la forma más avanzada en el desarrollo de los reticulocitos.

De las investigaciones de RYDDLE, HEYLMEYER, WESTHAUSER, PEPPER, HEATH y DALAND, se puede llegar a la conclusión de que los reticulocitos son células de sangre roja que maduran hasta transformarse en hematíes, pasando por tipos intermedios que contienen cada vez menores cantidades de retículo. Este proceso de maduración puede ser reproducido "in vitro" y acelerado por la temperatura.

LAS SUSTANCIAS MADURADORAS DE LOS RETICULOCITOS.—En 1942 CLAUS y MUNK PLUM realizan una serie de experiencias, en las cuales demuestran que el proceso de maduración de los reticulocitos no es espontáneo, sino que es inducido por sustancias encontradas en el plasma y en algunos órganos y tejidos del organismo.

Dichos autores utilizan para sus pruebas reticulocitos procedentes de la sangre de conejos previamente anemizados por sangrías repetidas, cuyos reticulocitos son suspendidos en suero salino fisiológico, plasma sanguíneo o con los extractos de órganos o tejidos a investigar. En dichos experimentos utilizan tiempos distintos (doce horas, cuatro, seis, etc.), así como temperaturas diferentes (4, 10, 20, 30, 37 y 40 grados). Los reticulocitos eran teñidos con una solución en suero salino fisiológico de azul Cresil brillante.

En sus primeros experimentos, C. M. PLUM pudo demostrar que el descenso espontáneo del número de reticulocitos era muy pequeño cuando estas células se incubaban en presencia de suero salino fisiológico, y que, en cambio, este proceso podía ser acelerado considerablemente cuando la incubación se realizaba en suspensiones de plasma o cuando había sido añadida una pequeña cantidad de extracto hepático a la solución salina fisiológica. Este autor llega a la conclusión de que estos dos medios deben contener principios activos que aceleran la desaparición de los reticulocitos.

Se puede demostrar que esta desaparición de los reticulocitos es debida a un proceso de maduración, puesto que el descenso tiene lugar de preferencia en los grupos más jóvenes.

El proceso de maduración de los reticulocitos sigue la ecuación monomolecular $K = \frac{a}{t} \log \frac{a}{a-x}$, donde t es el tiempo de incubación

en horas, a el número de reticulocitos al comienzo del experimento y x el número de éstos desaparecidos durante el tiempo t . Si la constante K_s obtenida del proceso de maduración de los reticulocitos suspendidos en suero salino fisiológico es restada de la constante K_f obtenida cuando se añade algún medio de maduración, se determina entonces la verdadera constante K del proceso de maduración inducida de los reticulocitos.

Las experiencias de C. MUNK PLUM han demostrado que el valor de la constante K depende de la concentración de las sustancias de maduración suspendidas en el medio y es independiente del volumen empleado en la suspensión. La constante K depende también de la temperatura a la cual se realiza la experiencia, teniendo en cuenta que temperaturas por encima de 40° producen hemólisis.

Dicho autor pudo demostrar que el valor de la constante K obtenida en diferentes días con células sanguíneas de un mismo conejo y con la misma concentración de sustancias maduradoras es siempre la misma independientemente del número inicial de reticulocitos con los cuales se realiza el experimento. En cambio, cuando se utilizan células sanguíneas de diferentes animales, los valores de la constante K varían como promedio en un 25 por 100.

Este hecho ha inducido a C. MUNK PLUM a utilizar un standard para comparar los resultados obtenidos con diferentes conejos, y toma como modelo una solución al 1 por 100 de un preparado comercial de extracto hepático (Tepsol fuerte).

Define como unidad la concentración de las sustancias de maduración contenidas en el plasma de buey. El índice de maduración 1 indica que el plasma o sustancia investigadas pueden madurar los reticulocitos a la misma velocidad que el plasma de buey.

M. PLUM ha escogido el plasma de buey como unidad por las siguientes circunstancias: Investigando dicho autor la cantidad de sustancias maduradoras contenidas en el plasma de diferentes mamíferos, ratones, ratas cobayas, conejos, cabras, perros, gatos, bueyes, etc., encuentra que el índice más alto de sustancias maduradoras se obtiene en los animales que normalmente no tienen reticulocitos en sangre periférica, como sucede concretamente con la sangre de buey. Indices bajos de maduración fueron obtenidos en especies animales que tenían normalmente un número mayor de reticulocitos. Este fué el motivo por el cual PLUM eligió el plasma de buey como unidad para que dicha designación no fuera demasiado arbitraria. El promedio de 12 determinaciones efectuadas por él en el plasma de buey fué comparado a su vez con el standard de Hepsol fuerte, arrojando un índice de maduración de 0,98.

En trabajos posteriores, MUNK PLUM pudo demostrar que la relación entre el número de reticulocitos y el índice de maduración seguía un comportamiento inverso en los casos donde era de esperar una gran actividad eritropoyética, como sucede con los animales en período de crecimiento y en aquellos en los que practicaba sangrías repetidas. En el primer caso, el descenso del índice de maduración es paralelo al descenso del número de reticulocitos. En el segundo caso el índice de maduración se eleva paralelamente al número de reticulocitos y desciende a valores normales cuando cesan las tomas de sangre, en el tiempo necesario para recuperarse el animal.

NATURALEZA DEL PRINCIPIO MADURADOR DE LOS RETICULOCITOS.—Las investigaciones de ERIK JACOBSEN y C. MUNK PLUM demostraron que los extractos hepáticos eran muy ricos en sustancias maduradoras de los reticulocitos, por cuyo motivo a partir de dichos extractos realizaron sus ensayos encaminados a aislar el principio o principios maduradores. Pronto pudieron demostrar que, a partir del extracto hepático llamado por ellos 0,85 se podrían aislar dos fracciones: una termolábil, que podía ser absorbida con la fluoridina y que, disuelta en una mezcla de alcohol, fenol y éter etílico, obtienen una fracción que ellos denominan H. La fracción termoestable no absorbida por la fluoridina la denominan fracción D, y es extraída con butanol y

precipitada con éter, obteniendo la llamada fracción DK, que al ser disuelta de nuevo en agua destilada y precipitada con alcohol se extrae de ella una buena cantidad de tirosina.

El método de preparación es resumido como sigue:

Extracto hepático.

Adsorbido con fluoridina
disuelto con fenol y alcohol.
Fracción H (termolábil).

No adsorbido con la fluoridina.
Fracción D (termoestable).

Extraído con butanol
precipitado con éter. Fracción DJ.
Fracción DK.

Disuelto en agua y
precipitado con alcohol.
(Tirosina).

Las pruebas de JACOBSEN y MUNK PLUM demostraron que la fracción termoestable tiene por sí misma poco efecto, pero activa considerablemente el efecto de la fracción H termolábil. El efecto activador de la fracción DK equivale exactamente a la obtenida con una cantidad idéntica a la tirosina contenida en el extracto hepático.

Experimentos posteriores llevados a cabo por estos autores utilizando soluciones de 13 aminoácidos distintos a la tirosina demuestran que ninguno de ellos tenía un efecto activador.

Investigaciones con algunos derivados de la tirosina demostraron que el grupo fenol es esencial para el efecto activador. Este grupo debe estar en posición *para* con respecto a la cadena lateral. El grupo *amino* puede ser reemplazado por un grupo *oxi* o *metilamino*. Cambios más pequeños en la molécula de tirosina no afectan al grupo *OH*, dan solamente alguna reducción en la actividad.

C. MUNK PLUM y R. PLUM llegan a la conclusión de que la sustancia de maduración encontrada en el plasma puede ser considerada como un acoplamiento entre la tirosina o una sustancia parecida y un factor termolábil hasta ahora desconocido.

Experimentos en animales a los cuales se realizaba un bloqueo total del sistema retículoendotelial, demuestran un gran descenso en la concentración de las sustancias maduradoras del plasma, elevándose después poco a poco a medida que se va eliminando el bloqueo. Estos hechos hicieron suponer que la unión entre la tirosina y el factor termolábil tendría lugar en el sistema retículoendotelial.

Las pruebas realizadas en animales a los cuales se les injectaba extracto hepático y tirosina demuestran que la inyección de extracto hepático da lugar a un ascenso del índice madurador de reticulocitos durante las primeras veinticuatro horas, y que el plasma de los conejos inyectados con extracto hepático es activado aún más por medio de la tirosina "in vitro", alcanzando un máximo a las dos horas y media y declinando en las primeras veinticuatro horas.

La inyección intramuscular de 10 c. c. de una solución al 0,3 por 100 de tirosina producía también una elevación, aunque menos acusada que la obtenida con el extracto hepático. El plasma de los conejos inyectados con tirosina, al añadirle tirosina "in vitro", no se encuentra ningún aumento en el índice madurador de los reticulocitos fuera de aquél que debe ser atribuido a la tirosina misma.

En todas estas investigaciones se puede demostrar que las sustancias maduradoras de los extractos hepáticos son activadas por la tirosina "in vitro" de una manera similar a lo que normalmente debe suceder en el organismo, y que el efecto activador de los extractos hepáticos sobrepasa a aquél debido a su contenido en tirosina.

EL CUADRO HEMÁTICO EN LOS FRACTURADOS ENCLAVIJADOS CON EL MÉTODO DE KÜNTSCHER.— Nosotros hemos realizado un estudio comparativo de las variaciones de las cifras de reticulocitos, glóbulos rojos, hemoglobina, leucocitos, plaquetas y fórmula leucocitaria en 12 fracturados tratados con el enclavijamiento medular de Küntscher. Efectuamos determinaciones semanales, controlando a los enfermos por espacio de veinte a veinticinco semanas.

Para la representación gráfica de nuestros casos hemos utilizado el método de USANDIZAGA. Para el hemograma anotamos en un papel cuadriculado en una línea vertical 100 divisiones, y a partir de la horizontal se van anotando los valores de los leucocitos en el siguiente orden: segmentados, formas juveniles, monocitos, eosinófilos. Uniendo los puntos obtenidos por cada elemento en los diferentes días, se obtiene una gráfica que nos suministra una visión clara de la proporción de los diversos elementos que se puede acentuar llenando los espacios con diversos trazados. Nosotros hemos adoptado las modificaciones de PABLOS ABRIL, que consisten en unificar en un solo espacio el formado por los cayados y los juveniles, intercalando al margen los valores normales del hemograma a modo de columna para que en todo momento sirva de comparación, haciendo también el trazado de la curva de leucocitos. Hemos añadido el trazado de la curva de plaquetas, y en la parte inferior adosamos una segunda gráfica para la representación de las curvas de reticulocitos, glóbulos rojos y porcentaje hemoglobínico (figuras 1 y 2).

Inmediatamente después de tener lugar la introducción del clavo de Küntscher, se comprueba en casi todos los casos un aumento muy acusado de las cifras de reticulocitos. Esta reticulocitemia elevada se mantiene con algunas pequeñas oscilaciones en sentido decreciente todo

el tiempo que el clavo se encuentra alojado en el canal medular. Inmediatamente después de la extracción del mismo tiene lugar un nuevo ascenso de las cifras de reticulocitos, como respuesta posible al nuevo traumatismo ocasionado en la medula ósea (fig. 1).

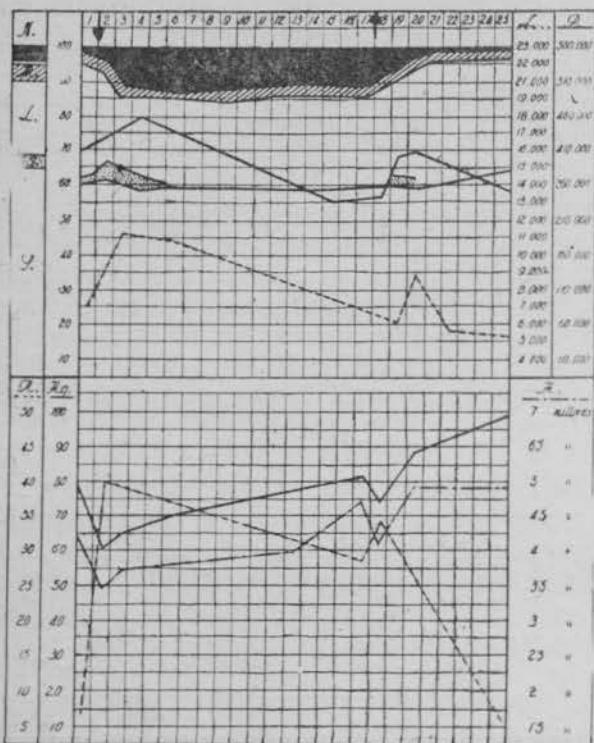


Fig. 1.—Modificaciones en el cuadro hemático de nuestra observación núm. 8. Fractura de fémur consolidada a los cuatro meses del enclavamiento. (El espacio negro indica los eosinófilos. Las flechas, las semanas de la introducción y la extracción del clavo.)

En lo referente a los glóbulos rojos y hemoglobina, el clavo medular ocasiona un descenso en las cifras de la serie roja. En algunos casos se recuperan gradualmente, y antes de la extracción del clavo ya se obtienen valores casi normales. Pero en otros casos (fig. 2) tiene lugar un descenso gradual de las cifras de hematíes y hemoglobina, alcanzando valores de 3,5 a 3,1 millones. El trastorno cede fácilmente mediante la administración de extracto hepático y algún preparado de hierro, como puede verse en la gráfica núm. 2. En ningún caso ha tenido lugar, como en los de RAISCH y SLANY, un descenso alarmante de las cifras de la serie roja.

En la fórmula leucocitaria se comprueba en todos los casos un aumento de las formas juveniles de los leucocitos después de la introducción y de la extracción del clavo. Esta alteración no sólo la hemos comprobado en los sujetos jóvenes, sino también en los adultos. La eosinofilia periférica se demuestra en muchos casos y cuando no existe se puede señalar en la medula ósea. No hemos podido demostrar, como SLANY, un aumento de las cifras de monocitos.

En las cifras de plaquetas hemos encontrado un ascenso gradual en los días que siguen al enclavamiento hasta llegar a un acmé, des-

cendiendo después lentamente. Despues de la extracción del clavo se comprueba un nuevo ascenso de las cifras de plaquetas como respuesta al trauma operatorio ocasionado por la extracción del clavo.

Se puede deducir que el clavo medular origina en la hematopoyesis importantes alteraciones y que éstas no se reducen a un fenómeno local, sino que es posible que el clavo medular, provocando una irritación de la medula ósea, origine una serie de reflejos que se transmitan a todo el sistema hematopoyético. Cabe también la posibilidad de que no sea una simple acción de cuerpo extraño, sino un fenómeno específico del acero (acción iónica), pero es indudable que para que esto sucediera tenían que ser visibles cambios en la superficie o en la estructura del clavo, hecho que casi nunca se comprueba.

Los trastornos más importantes son los producidos en la serie roja. Como dice SLANY, es posible que en los casos con un descenso acusado de estas cifras exista un desequilibrio provocado por el clavo entre la función formadora de los glóbulos rojos y la destructora. Es notable que, existiendo cifras altas de reticulocitos, se comprueban cifras bajas de glóbulos rojos. Es posible también que el clavo origine, por su acción posiblemente de tipo irritativo mecánico,

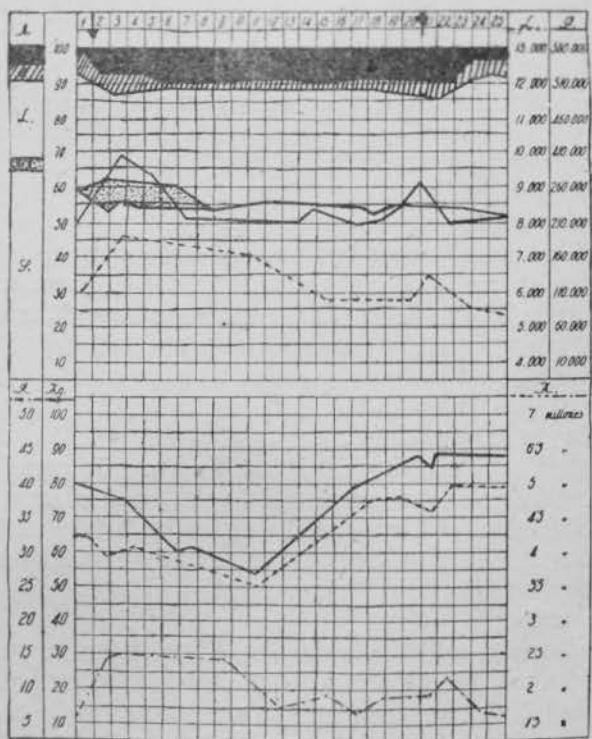


Fig. 2.—Modificaciones en el cuadro hemático de nuestra observación núm. 10. Fractura de fémur enclavada, cuyo clavo fué extraído a las veinte semanas. En la once semana, administración de hierro y extracto hepático.

una alteración en la función formadora de los glóbulos rojos, dando lugar a la producción de formas menos resistentes de hematíes dotados de una duración de vida mucho menor, y cuando ha tenido lugar la extracción del clavo retorna dicha función a su estado normal.

EL ÍNDICE DE MADURACIÓN DE LOS RETICULOCITOS EN EL PLASMA DE LOS FRACTURADOS ENCLAVIJADOS.—Ante las modificaciones observadas en el cuadro de la serie roja periférica en los fracturados enclavijados y por iniciativa de nuestro buen amigo el Dr. GRANDE COVIÁN, hemos creído de interés realizar unos estudios experimentales sobre las modificaciones que pueda sufrir el índice de maduración de los reticulocitos en el plasma de las fracturas tratadas con el método de Küntscher, con cuyos resultados creímos poder aclarar en parte algunas de las alteraciones observadas en el cuadro de la serie roja.

Hemos realizado nuestras investigaciones en perros enclavijados. Para nuestros experimentos de maduración utilizamos la técnica de MUNK

consideramos peligrosas y queríamos limitarlas exclusivamente a las tomas de sangre para nuestros experimentos de maduración, pues además era nuestro propósito realizar las pruebas con el número más limitado posible de conejos con el fin de disminuir los factores de error que siempre pueden cometerse al utilizar diferentes animales, a pesar de emplear un standard, como aconseja MUNK PLUM.

Los 20 c. c. de sangre extraída por la punción cardíaca del conejo son mezclados y agitados durante veinte minutos, para asegurarse el mismo porcentaje de células sanguíneas, con 5 c. c. de una solución de citrato sódico al 3,8 por 100, repartiéndolo en porciones de 2,5 c. c. en tubos de centrífuga, conteniendo cada uno de ellos 2 ó 3 bolas de cristal. Los tubos son centrifugados

Experiencias de maduración con plasma de perro normal, concentración 100 x 100. 6 horas de incubación a 40°.				
Conejo n.º 1. Valor de K para el Standard = 0'22991				
Experiencia	Ks.	Kf	K	T.m.
1	0'008675	0'029131	0'020456	0'89
2	0'003584	0'030141	0'022157	0'96
3	0'008133	0'029079	0'020946	0'91
4	0'008064	0'029709	0'021645	0'97
5	0'009036	0'032507	0'023471	1'02
6	0'008743	0'028730	0'019987	0'87

Fig. 3.

PLUM, con algunas modificaciones. Empleamos los reticulocitos de la sangre de cinco conejos machos adultos, que habían sido anemizados mediante inyecciones subcutáneas de 1 cgr. de fenilhidracina disuelta en agua destilada. A las 4 ó 5 inyecciones podíamos obtener una anemia de 1,5 a 2 millones de glóbulos rojos, con un porcentaje hemoglobínico del 40 al 50 por 100 y 250 a 350 reticulocitos por 1.000, teniendo en cuenta que la cifra normal de reticulocitos en el conejo es de un 25 a un 27 por 1.000.

La sangre era extraída por punción cardíaca, y en cada sangría podíamos obtener fácilmente 20 c. c. de sangre sin peligro para el animal. Despues de cada sangría dejábamos descansar al conejo durante quince o veinte días, sometiéndole a una alimentación abundante a base de repollo y nabos, y en nueve o diez días se recuperaba totalmente, obteniendo la sangre roja cifras normales. Utilizando esta técnica fueron suficientes cinco conejos para realizar nuestros experimentos. Hemos creído preferible emplear la fenilhidracina para la anemización de los conejos en lugar de las sangrías repetidas, pues al no disponer de un aparato de SJÖVALL para la sangría de la oreja, las punciones cardíacas las

Experiencia de maduración con médula de fémur de perros normales								
Conejo n.º 2. Valor de K para el Standard = 0'21875.-								
Experiencia	Extracción de médula al 25% en suero fisiológico			Extracción de médula al 50% en suero fisiológico				
	Ks.	Kf	K	T.m.	Ks.	Kf	K	
1	0'001988	0'021975	0'019987	0'64	0'008591	0'018712	0'010121	1'38
2	0'008012	0'020010	0'019998	0'55	0'001949	0'017830	0'029981	1'37
3	0'008114	0'022466	0'014312	0'65	0'008974	0'010452	0'031478	1'44
4	0'008313	0'020474	0'012121	0'56	0'008167	0'019183	0'010976	1'11
5	0'008044	0'019543	0'011899	0'54	0'008048	0'019169	0'031121	1'42
6	0'008299	0'023420	0'015121	0'69	0'007893	0'018015	0'030116	1'38
7	0'008463	0'020400	0'011937	0'55	0'008287	0'019030	0'032643	1'40
8	0'008056	0'024825	0'016729	0'77	0'008058	0'015376	0'011478	1'33

Fig. 4.

dos durante cinco minutos con 3.100 a 4.000 revoluciones por minuto. El plasma es absorbido con la pipeta y las células de la sangre son lavadas con 5 c. c. de suero salino fisiológico, que es eliminado después por una nueva centrifugación. La solución o el plasma que ha de ser examinado se coloca en contacto con las células sanguíneas lavadas. En cada prueba era colocado un tubo con suero salino fisiológico con el fin de determinar el valor de la constante Kf (maduración espontánea). Después de agitar los tubos se toma de cada uno de ellos una gota, que se deposita sobre un portaobjetos impregnado con una pequeña cantidad de solución alcohólica de azul Cresil brillante y tapando con un cubreobjetos. Los tubos son llevados a la estufa a 40° durante seis horas. Se realiza el recuento de los reticulocitos, contando 1.000 células con ayuda del diafragma ocular, y el contejo vuelve a realizarse de nuevo una vez transcurridas las seis horas de incubación, cuidando de agitar escrupulosamente los tubos antes de realizar el nuevo contejo.

Utilizamos como standard el suero de buey, según las indicaciones de MUNK PLUM. La proximidad al Matadero Municipal nos hacia facti-

ble el empleo del plasma inmediatamente después de ser sacrificado el animal, ya que los experimentos de MUNK PLUM demostraban que el almacenaje del plasma ocasiona un descenso

espontánea en suero salino) de K_s (constante de maduración inducida).

Procedimos en segundo término a determinar el índice de maduración en el plasma de seis perros normales (fig. 3). Las cifras obtenidas fueron muy próximas a las encontradas por C. MUNK PLUM en perros normales. Solamente la experiencia núm. 5 dió una cifra un poco más elevada (1,02).

Hemos realizado 16 experiencias de maduración (fig. 4) con medula de fémur de perros normales, preparando un extracto de la misma

Experiencias de maduración en 6 fracturas de perros enclavijados en distintos períodos de curación (plasma puro).				
Conejo n° 3. - Valor de K_s para el Standard = 0'22356				
6 horas de incubación a 40°	K_s	K_f	K	I_m
7-Fractura de fémur 20 días del endavayamiento	0'0073997	0'022878	0'014891	0'67
14-Fractura de fémur 19 días del endavayamiento	0'008012	0'023760	0'017788	0'79
23-Fractura de fémur 30 días del endavayamiento	0'007799	0'023396	0'015897	0'72
24-Fractura de fémur 40 días del endavayamiento	0'008186	0'026312	0'018126	0'81
29-Fractura de fémur 50 días del endavayamiento	0'008246	0'021232	0'012986	0'58
34-Fractura de fémur 60 días del endavayamiento	0'007398	0'019887	0'011989	0'54

Fig. 5.

en la concentración de las sustancias de maduración.

Procedimos en primer lugar a determinar el valor de K para el standard en cada uno de los cinco conejos que pensábamos utilizar. Las ci-

Experiencias de maduración en 3 fracturas de fémur de perro enclavijadas en distintos períodos de curación (plasma puro)				
Conejo n° 3. - Valor de K_s para el Standard = 0'22356				
6 horas de incubación a 40°	K_s	K_f	K	I_m
6-Fractura de fémur 10 días del endavayamiento	0'007899	0'029112	0'021213	0'95
22-Fractura de fémur 30 días del endavayamiento	0'008012	0'027909	0'019897	0'89
27-Fractura de fémur 60 días del endavayamiento	0'008391	0'030740	0'022349	1'00

Fig. 6.

fras encontradas pueden verse en las gráficas respectivas (de las figs. 3 a la 8). Las variaciones obtenidas de un conejo a otro fueron muy escasas.

Una vez realizados los experimentos de maduración con los plasmas a probar, el índice de maduración (I. M.) era calculado por una sen-

$$\frac{K_b}{l} = \frac{K}{I.M.}$$
, donde K_b es el

valor de la constante K standard para cada conejo, y K la constante obtenida en cada experimento al restar K_f (constante de maduración

Experiencias de maduración realizadas en diversos períodos de curación de una fractura de fémur de perro endavijada (plasma puro).				
Conejo n° 4. - Valor de K_s para el Standard = 0'20664				
6 horas de incubación a 40°	K_s	K_f	K	I_m
7 días después del endavijamiento	0'008074	0'019917	0'011643	0'56
15 id. id.	0'008455	0'026076	0'015621	0'76
30 id. id.	0'007886	0'022317	0'014531	0'69
45 id. id.	0'009023	0'027886	0'018973	0'82
60 id. id.	0'008771	0'025727	0'016816	0'82
7 días después de extraído el clavo	0'005361	0'018559	0'012958	0'53
30 id. id.	0'008671	0'020183	0'020112	0'97

Fig. 7.

en suero salino fisiológico al 25 y al 50 por 100, en el cual las células sanguíneas eran eliminadas por centrifugación. En estas pruebas pudimos demostrar que la medula ósea de los huesos largos activa posee una concentración de

Experiencias de maduración en 3 fracturas de fémur de perro enclavijada antes y después del tratamiento con extracto hepático. (plasma puro)				
Conejo n° 5. - Valor de K_s para el Standard = 0'20006				
6 horas de incubación a 40°	K_s	K_f	K	I_m
15-Fractura de fémur 10 días del endavijamiento	0'007986	0'025439	0'017451	0'87
15-Fractura de fémur después de 20 injrs de jaleón	0'008563	0'031708	0'022863	1'16
40-Fractura de fémur 20 días del endavijamiento	0'008040	0'029038	0'018998	0'80
40-Fractura de fémur después de 20 injrs de jaleón	0'008237	0'026103	0'019946	1'00
43-Fractura de fémur 40 días del endavijamiento	0'007865	0'022724	0'016879	0'74
43-Fractura de fémur después de 20 injrs de jaleón	0'008611	0'031740	0'023120	1'16

Fig. 8.

sustancias maduradoras un poco más del doble que el plasma normal.

Seguidamente realizamos los experimentos con plasma de 9 perros enclavijados, efectuando determinaciones aisladas en tiempos distintos com-

prendidos entre los siete días siguientes a la introducción del clavo y los sesenta días (figuras 5 y 6) y con plasma de un perro enclavijado en distintos períodos de la curación de su fractura (fig. 7).

Por último, en tres fracturas de fémur en las cuales habíamos encontrado un descenso del índice de maduración fueron tratados con 20 inyecciones de 5 c. c. de retilón por vía intramuscular, determinando el índice de maduración al final del tratamiento. Es de advertir que las pruebas fueron realizadas dentro de las veinticuatro horas que siguieron a la última inyección (fig. 8).

De todos los experimentos llevados a cabo por nosotros, podemos sacar las siguientes conclusiones: la introducción del clavo de Kuntscher origina un descenso en la concentración de las sustancias maduradoras del plasma, ascendiendo después gradualmente sin llegar a adquirir las cifras normales, volviendo a repetirse en los días que siguen a la extracción del clavo y recuperándose de nuevo a los valores normales. Este descenso suele ser muy acusado durante los primeros días (fig. 7), pero en algunos casos también lo es al final del tratamiento (observación núm. 29 y 54; fig. 5). De las 13 fracturas investigadas en total, solamente en tres (observaciones núms. 6, 22 y 27) no hemos podido comprobar un descenso del índice de maduración (fig. 6).

Por último, hemos podido demostrar que el trastorno puede corregirse fácilmente mediante tratamiento con extracto hepático, debido a su contenido en sustancias maduradoras (fig. 8).

Estos hechos no pueden atribuirse en manera alguna a la destrucción de una parte de la médula ósea. Es más lógico pensar que se trata de una alteración general del sistema hematopoyético o, mejor dicho, de sus mecanismos reguladores provocado por el tallo de acero, posiblemente por un mecanismo reflejo.

Que la anemia observada en las fracturas enclavijadas no es debida a la extravasación de sangre en el foco de fractura nos lo demuestra el hecho de la baja en la concentración de las sustancias maduradoras del plasma, pues si se tratase de una simple anemia posthemorrágica, la tasa en sangre de las sustancias de maduración debía ser más elevada, conforme a las demostraciones efectuadas por C. MUNK PLUM en los animales con eritropoyesis aumentada. Estos hechos nos podrían explicar también las reticulocitemias elevadas observadas en las fracturas enclavijadas en la clínica humana. Posiblemente la baja en las sustancias de maduración condiciona un paso a la sangre de reticulocitos o de células rojas insuficientemente maduras, con un contenido hemoglobínico menor, lo que nos explicaría en los casos extremos los graves descensos acusados en las cifras de hemoglobina en algunas observaciones (RJISCH, SLANY y nosotros en la observación de la fig. 2).

RESUMEN.

El proceso normal de la maduración de los reticulocitos no sólo es espontáneo, sino que es inducido por determinadas sustancias maduradoras contenidas principalmente en el plasma y en los extractos hepáticos, como ha demostrado C. MUNK PLUM en 1942, y nosotros hemos podido encontrar en la medula ósea. El proceso de maduración de los reticulocitos sigue la ecuación monomolecular.

Hemos estudiado el cuadro hemático en 12 fracturados tratados con el método de Kuntscher, en los cuales demostramos una reticulocitemia elevada que dura todo el tiempo de permanencia del tallo de acero en el organismo. Asimismo comprobamos un descenso de las cifras de hematies y hemoglobina quecede fácilmente a la administración de hierro y extractos hepáticos. Con objeto de aclarar el mecanismo de estas alteraciones, hemos procedido al estudio del índice de maduración de los reticulocitos en el plasma de perros enclavijados con el método de Kuntscher. La introducción del tallo de acero origina un descenso de la concentración de las sustancias maduradoras del plasma. Este descenso vuelve a repetirse ascendiendo después gradualmente sin llegar a adquirir cifras normales en los días que siguen a la extracción del clavo, recuperándose gradualmente a valores normales. De las 13 fracturas investigadas en total, solamente en tres no hemos podido comprobar un descenso del índice de maduración. Hemos podido señalar que dicho trastorno puede corregirse fácilmente mediante tratamiento con extracto hepático debido a su contenido en sustancias maduradoras.

Creemos que estos hechos no pueden atribuirse a la destrucción de una parte de la médula ósea, la cual, según nuestras determinaciones, posee una concentración de sustancias maduradoras un poco menos del triple que el plasma normal. Es más lógico pensar que se trata de una alteración general del sistema hematopoyético o, mejor dicho, de sus mecanismos reguladores, originado por el tallo de acero posiblemente por un mecanismo reflejo.

BIBLIOGRAFIA

- CESARIS-DEMEL, A.—*Folia Haemat.*, 4, 1, 1907.
- DENECKE, G. Z.—*Ges exp. med.*, 179, 36, 1923.
- GAWRYLOW, R.—*Folia haemat.*, 38, 210, 1929.
- GORDON, A. S. y W. KLEINBERG.—*Proc Soc. exp. Biol. a. Med.*, 38, 360, 1938.
- HEATH, C. W. y DALAND, G. A.—*Arch. Int. Med.*, 46, 533, 1930.
- HEILMEYER, L. y R. WESTHAUSER.—*Z. Klin. Med.*, 121, 361, 1932.
- JACOBSEN, H. y C. MUNK PLUM.—*Acta Physiol. Scand.*, 4, 278, 1942.
- JACOBSEN, H.—*Acta Physiol. Scand.*, 4, 278, 1942.
- JACOBSEN, H.—*Acta Physiol. Scand.*, 5, 1, 1943.
- JACOBSEN, H.—*Acta Physiol. Scand.*, 7, 342, 1944.
- JACOBSEN, H.—*Acta Physiol. Scand.*, 7, 168, 1944.
- KRAFKA, J.—*Folia Haemat.*, 43, 318, 1931.
- MOLDAWSKY, J. W.—*Ibidem*, 36, 145, 1928.
- MUNK PLUM, C.—*Acta Physiol. Scand.*, 4, 259, 1942.
- MUNK PLUM, C.—*Acta Physiol. Scand.*, 5, 165, 1943.
- MUNK PLUM, C.—*Acta Physiol. Scand.*, 5, 175, 1943.
- MUNK PLUM, C.—*Acta Physiol. Scand.*, 8, 365, 1944.
- MUNK PLUM, C. y R. PLUM.—*Acta Physiol. Scand.*, 5, 380, 1943.
- PEPPER, O. y H. PERRY.—*Arch. Int. Med.*, 30, 801, 1922.

- RAISCH, O.—Zentbl. f. Chir., 70, 390, 1943.
 RIDDLE, M. C.—Ibidem, 46, 417, 1930.
 RODRÍGUEZ VALDÉS, E.—Tesis doctoral, C. S. Valdecilla, 1946.
 ROSIN, H. y E. BIBERGEL.—Z. Klin. Med., 54, 196, 1904.
 SEYFARTH, C.—Folia Haemat., 34, 7, 1927.
 SEYFAHRT, C. y R. JURGENS.—Virchows Arch., 266, 676, 1927.
 SIERRA CANO, L. y E. R. VALDÉS.—Cirugía del aparato locomotor. Vol. II, fasc. 3.º Madrid, 1945.
 SLANY, A.—Arch. f. Orthop. Unfall. Chir., 43, 131, 1944.
 TRACHTTEMBERG, F.—Folia Haemat., 46, 1, 1932.

SUMMARY

In 12 patients with fractures treated by Küntscher's method a high reticulocyte count is observed while the steel support is in position, together with a lowering of the red corpuscles and haemoglobin. The condition is amenable to treatment with iron and liver extract.

In dogs to whom Küntscher's method is applied, a lowering of concentration of the maturing substances of reticulocytes in the plasma is observed. These later rise but never up to normal levels even after the removal of the pin. This condition is also removed by liver extract.

The author believes that the disturbance is due to a general alteration in the regulating mechanism of the haemopoietic system caused by the steel pin, possibly by a reflex mechanism.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 12 Patienten mit Frakturen, die nach der Küntscherschen Methode behandelt worden waren, fand man eine erhöhte Retikulozytenzahl in der Zeit, in der der Stahlnagel eingelegt war. Ebenso bestand eine Abnahme der roten Blutkörperchen und des Haemoglobins, die auf Verabreichung von Eisen und Leberextrakt besser wurden.

Bei mit der Küntscherschen Methode behandelten Hunden beobachtete man eine Abnahme in der Konzentration der reifen Retikulozyten-substanzen im Plasma. Später nehmen dieselben zu, erreichen aber niemals normale Werte, wenn auch der Nagel herausgezogen ist. Diese Störung wird ebenfalls durch Leberextrakt korrigiert.

Man nimmt an, diese Veränderung auf einer allgemeinen Veränderung in den regulierenden Mechanismen des haematopoëtischen Systems beruht, die vielleicht durch einen Reflexmechanismus durch den Stahlnagel hervorgerufen wird.

RÉSUMÉ

Chez douze malades avec fracture traités par la méthode de Küntscher, on trouve un chiffre élevé de reticulocytes pendant que la tige d'acier demeure en place, ainsi qu'une descente des globules rouges et de l'hémoglobine qui cède à l'administration de fer et d'extrait de foie.

Chez des chiens enchevillés avec la méthode de Küntscher on observe une descente de la concentration des substances mûrissantes de reticulocytes, dans le plasma, puis celles-ci s'élé-

vent mais sans ne jamais atteindre les chiffres normaux même après l'extraction du clou. Ce trouble peut de même être corrigé avec de l'extrait hépatique.

On croit que le trouble est dû à une altération générale des mécanismes régulateurs du système hématopoïétique provoqué par la tige d'acier, possiblement par un mécanisme réflexe.

CONTRIBUCIÓN A LA CASUÍSTICA DEL SINDROME DE "WATERHOUSE - FRIDE-RICHSEN"

(*Sepsis fulminante con hemorragia suprarrenal*)

J. PELÁEZ REDONDO

Profesor Auxiliar.

Clinica Médica Universitaria de Salamanca.
 Prof. QUEROL NAVAS.

SUMARIO: Concepto. — Caso clínico. — Frecuencia. — Edad. — Constitución y antecedentes. — Sintomatología: Pródromos y comienzo. — Evolución. — Alteraciones citológicas y químicas de la sangre. — Curso y pronóstico. — Anatomía patológica. — Etiología. — Patogenia. — Posibilidades terapéuticas. — Literatura.

El llamado "síndrome de Waterhouse-Friedrichsen" (WF) suele presentarse con caracteres clínicos muy precisos, y su observación es relativamente rara. Hemos tenido ocasión de ver un interesante caso en la clínica del Prof. QUEROL NAVAS, que damos a la publicidad como contribución al incremento de la casuística conocida.

Se caracteriza el WF por su presentación brusca con el cuadro de un proceso infeccioso agudísimo, acompañado de profundos trastornos nerviosos y circulatorios, por la aparición ulterior de un exantema hemorrágico y por su gravedad extrema, que ocasiona el fallecimiento del enfermo en el curso de pocas horas, pudiendo añadirse que en el examen necrópsico existe, como hallazgo más constante, una hemorragia de ambas cápsulas suprarrenales.

CASO CLÍNICO.—Historia núm. 821/45. J. G. B. Hombre de cuarenta y nueve años, natural de Valdefuentes de Sagarin (Salamanca), residente en el mismo lugar. Profesión, tamborilero. Ingresó en la Clínica el 30 de enero de 1945.

A. H.—Padre murió de un *cáncer de cara*. Madre, también fallecida, pero ignora la causa. Seis hermanos, de los que uno ha fallecido de causa ignorada.

A. P.—Desde hace varios años padece un hidrocele de bastante tamafío, que no le ocasiona grandes molestias. Hace nueve meses tuvo paludismo, que comenzó a tratar muy precozmente con quinina; prolongó durante quince días el tratamiento, y posteriormente no ha tenido más molestias.

Enfermedad actual.—El pasado dia 27 por la noche,