

Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional.  
República de Guatemala. — Centro-América.

---

# Diagnóstico Biológico del Embarazo.

Reacciones de Manoiloff, de Fahreus, de Friedman  
y de Dorn y Sugarman.

---

## TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA  
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL  
POR

**Enrique Coronado Iturbide**

Ex-interno por oposición en el Hospital General: del Servicio Casa de Salud de Señoras; del Servicio Médico Quirúrgico de Mujeres; del Servicio de Maternidad. Ex-interno de los Servicios de Oto-rino-laringología y Oftalmología. Ex-interno del Servicio de Vías Urinarias. Ex-Practicante del Servicio Hipodérmico de la Consulta Gratuita.  
Ex-interno del Hospital Militar.

EN EL ACTO  
DE SU INVESTIDURA DE  
**MÉDICO Y CIRUJANO**



Guatemala, C. A. — Julio de 1935.

# INTRODUCCION

---

El problema del diagnóstico precoz de la gravidez, es tan antiguo como moderno y ha palpitado con interés inmenso en todos los tiempos.

Con los adelantos científicos ha progresado y últimamente a pasos gigantes, hasta colocarse en un lugar tal, que fácilmente nos responde a lo interrogado.

El espíritu inquieto de infatigables investigadores no cesó de escudriñar en los laberintos de la biología, hasta darnos una respuesta en que podamos tener fe absoluta; y hoy gracias a ellos, podemos sentirnos seguros y llenos de optimismo, con los nuevos métodos biológicos.

Deslumbrado por estas adquisiciones tan sugestivas, quise poner mi grano de arena, llegando aunque fuera superficialmente, al conocimiento de ellos y a su divulgación; para mostrar todas sus bondades y ventajas, de las que se pueden obtener grandes beneficios.

Al entrar en contacto con los métodos biológicos, he comprendido la necesidad de que sean conocidos por todos, y así marcar una nueva orientación al intrincado problema del diagnóstico de la gravidez entre nosotros.

Muchos y muy numerosos son los casos en que se recurre al Médico, preguntándole si hay embarazo. No podemos pasar inadvertida la inquietud que por vez primera, experimenta una mujer, que deseosa de ser madre, anhela el momento de saber que en sus entrañas vive y germina un nuevo ser humano.

La noticia precoz de un embarazo decidirá el tratamiento y tal vez la vida de una cardíaca, nefrítica o tuberculosa.

Nada más desagradable que abrir un vientre por haber diagnosticado un tumor y encontrarse con el útero grávido; y aún una vez abierto, la confusión es posible, como sucede en los miomas blandos. Sí es generalmente fácil diagnosticar un embarazo cuando los signos fetales aparecen, en las primeras semanas de la gestación, al contrario, la clínica es insuficiente por sí sola para responder satisfactoriamente. Entonces es cuando los métodos biológicos prestan su eficaz colaboración en el campo del diagnóstico.

El huevo al anidarse en el endometrio, es un elemento agresivo que para asegurar su vitalidad, provoca una intensa citólisis, cuyos productos serán vertidos en el torrente circulatorio; así como también, los residuos de su intenso metabolismo. La madre por su parte tratará de defenderse contra estos productos, lo que no conseguirá sin una adaptación especial del organismo para ese objeto. Estos fenómenos, producto de la simbiosis fetomaterna, traen aparejadas modificaciones físico-químico-biológicas en cuyo descubrimiento, se basan las reacciones para el diagnóstico biológico del embarazo. Estudiando las modi-

... de la gestación, se ha tratado de encontrar substancias de tipo lisinas, precipitinas, etc. La investigación de estas substancias, circulando en el plasma sanguíneo materno y el estudio de las modificaciones estructurales, que a los tejidos imprime el estado de embarazo, constituyen los distintos métodos del diagnóstico biológico. Trataré de hacer una revisión de las reacciones que se han usado hasta nuestros días en materia de gravidez, para entrar luego a los métodos hormonales, última conquista de la endocrinología.

# DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO DEL EMBARAZO

## HISTORIA

El diagnóstico precoz de la gravidez, interesó a los investigadores desde la edad más remota. Hace 3,500 años en un papiro egipcio aparecía lo siguiente: "Una mujer puede averiguar si está embarazada o no, sembrando una pizca de cebada y agregando, cada día un poco de orina. Si la cebada crece es señal de que está embarazada, y si no se desarrolla, quiere decir que su vientre, no es portador de una nueva criatura. . . ., etc."—(Menascha).

En el año 1350 antes de Jesucristo expuso Papyrus Beeolinensis los signos del embarazo de la manera siguiente: "Si una mujer va a parir o no, siembra avena y escanda, las cuales riega diariamente con su orina; cuando crecen ambas, parirá, cuando crece la avena, será un varón; si crece la escanda, una mujer, y si no crece alguna de las dos no dará a luz." Los egipcios mencionaban también ciertas particularidades de la orina y de la sangre, que permitían antes de todo signo clínico, descubrir el principio de la gestación.

Hipócrates que había observado los fenómenos anteriores y cambios en la coagulabilidad de la sangre, en la mujer grávida, les daba poca importancia. La ausencia de reglas, excluyendo los otros estados que pueden producirla, era para él el único dato verdadero.

A fines del siglo XV, Savonarola señala el aspecto particular de la orina de la grávida, que se recubría de una película irisada característica. Algún tiempo después Nauche y otros descubren con el nombre de "Kvestina" una substancia que se revelaba por sus propiedades físicas análogas. Dicha substancia llamó grandemente la atención y la consideraban en ese entonces, como específica del embarazo.

En el año 1693 encontramos en el "Manual de Cirugía" de Cornelius Solingen, las siguientes comunicaciones sobre el embarazo: "Fernelius toma la orina de la mujer y la mezcla con vino; si se pone turbia, comparándola al agua que ha hervido con judías, la mujer está preñada." Solingen, agrega con sarcasmo "que semejante cosa, sólo se la haría creer a sus gansos."

Actualmente, el Doctor H. Kustner comprueba las antiguas ideas de los egipcios diciendo: "que la adición de orina de mujer grávida a los retoños de cebada, bajo iluminación de luz roja, frente a testigos regados con agua u orina de mujer no gestante, presenta mejor tiempo de crecimiento y de energía."

Encontramos en los investigadores el empeño de buscar algún signo específico, que permita afirmar el diagnóstico de la gestación, antes de la aparición de los signos maternos y fetales. El desarrollo de la medicina científica, substituye a los métodos empíricos, por ideas precisas. Se trata de aplicar ciertas particularidades del estado de gravidez al diagnóstico del embarazo. Fue

primero la bioquímica: investigaciones sobre el metabolismo general, sobre el equilibrio nutritivo, sobre la eliminación de ciertos cuerpos químicos o sobre su retención anormal en el medio sanguíneo; y más tarde, los adelantos en fisiología, concretando las particularidades del funcionamiento de algunos órganos en el curso de la gravidez, algunos de los cuales parecían específicos. ¿No podrían ser utilizados también para el diagnóstico precoz?

En la era pasteuriana nace la Inmunología, precedida por el estudio de los fermentos. Se estudian entonces las reacciones del organismo maternal, frente al embrión, y de innumerables trabajos se crean los métodos de diagnóstico casi específicos.

Las investigaciones sobre el equilibrio coloidal, los humores, la floculación, el perfeccionamiento de las técnicas físico-químicas, aportan al problema del diagnóstico del embarazo marcados progresos.

Los experimentos biológicos modernos, empiezan con los trabajos de Johannes Veit, quien trató de adoptar la teoría de las cadenas laterales de la inmunidad, de Ehrlich, al diagnóstico de la gravidez.

W. Liepmann por inyecciones de albúminas placentarias en el suero de conejos, hizo aparecer anticuerpos específicos que precipitan dichas albúminas en los sueros maternos; pero no pudo sacar algún método práctico, para investigar el embarazo.

Veit también encuentra una precipitina, pero no da más datos, sobre investigaciones más elocuentes.

Puede decirse que hasta estos últimos años el diagnóstico biológico del embarazo no podía apoyarse sobre algún método verdaderamente infalible.

Una de las últimas adquisiciones entre las ciencias biológicas, la Endocrinología, enriquece considerablemente nuestros conocimientos sobre el mecanismo biológico e íntimo del embarazo; aportándonos la prueba decisiva, tan largo tiempo esperada.

Las primeras investigaciones fueron confusas; el descubrimiento y aislamiento de la foliculina, de la luteína; el estudio de las funciones endocrinas de la prehipófisis y de la placenta, imprimen tales progresos a nuestros conocimientos, que el problema se encuentra resuelto.

Estamos en posesión, gracias a estos trabajos de métodos verdaderamente específicos que permiten establecer un diagnóstico preciso, desde las primeras horas de la gestación.

Los métodos recientes, salidos de los trabajos de Aschheim y Zondek, investigadores fecundos que se han cubierto de gloria, pueden considerarse actualmente como perfectos y capaces de dar resultados decisivos en los casos más intrincados.

En Guatemala fué el Doctor don José María Padilla, quien en 1931 hizo con motivo de su tesis de investidura, los primeros trabajos sobre la reacción clásica de Aschheim-Zondek, habiendo obtenido resultados satisfactorios.

\*  
\* \*

El estudio de los métodos biológicos del embarazo, lo dividiré en dos partes de desigual importancia.

La primera comprenderá la exposición de los métodos basados sobre ciertas reacciones químicas y biológicas, sobre las reacciones de defensa del organismo maternal frente al producto de la concepción, sobre ciertas modificaciones hemodinámicas de la grávida. Ninguno de estos métodos es verdaderamente específico del embarazo. La mayor parte son conocidos desde hace mucho tiempo. En el primer estudio, me parece necesario para comprender cómo la perseverancia e ingenio de los investigadores, en su deseo de poseer un método seguro y eficaz de revelar un embarazo en evolución, han llegado a conclusiones cada vez más exactas, hasta los actuales momentos de verdad y de éxito. Al revisar estos métodos, daré más importancia a los que gozaron de más favor en su época tocando ligeramente los de menos valor científico.

En una segunda parte, describiré los métodos específicos del diagnóstico de la gravidez, las reacciones basadas sobre las propiedades hormonales de la orina y sangre de la grávida.

De descubrimiento reciente; pues la primera, la de Aschheim-Zondek, data de 1928; presenta un interés práctico considerable por su precisión, constancia y especificidad.

Después de algunas consideraciones generales sobre las hormonas genitales, expondré los diferentes métodos hormonales, haciendo luego un estudio crítico y de valor práctico de estos nuevos métodos.

Relataré en seguida el resultado de mis casos personales con su documentación respectiva. Estudiaré además, las aplicaciones de estos descubrimientos biológicos, tanto desde el punto de vista obstétrico, como médico, quirúrgico y médico legal.

Veré también las tendencias nuevas de los métodos hormonales, como son la dosificación de las hormonas en la grávida y todo el partido que se puede sacar de ellas.

No descuidaré también el estudio del diagnóstico intrauterino del sexo, exponiendo los métodos más usuales y mis resultados personales.

# PRIMERA PARTE

## MÉTODOS QUÍMICOS Y BIOQUÍMICOS

El embarazo produce un trastorno profundo en el metabolismo. Las grasas y los lípidos se encuentran aumentados en la sangre.

### PRIMERO: HIPERCOLESTERINEMIA

La Hipercolesterinemia es casi constante en la gravidez (Hermann y Neumann, Grigaut, Ecalle, Benda). Barsony que se ha empeñado en el estudio de la colesterinemia en el curso del embarazo, ha demostrado que la cantidad de colesterol en la sangre, es de un gramo treinta a un gramo cincuenta en los tres primeros meses; de un gramo cuarenta a un gramo ochenta en los dos meses siguientes; y de un gramo cincuenta a dos gramos treinta, entre el sexto y noveno mes. Esta hipercolesterinemia, como la hiperlecitinemia, no tienen un valor diagnóstico específico y no pueden establecer un diagnóstico de gravidez.

Lo mismo sucede con la retención cálcica y el equilibrio ácido básico. Además los resultados varían considerablemente según los autores.

### SEGUNDO: PRESENCIA DE ARGINASA EN LA SANGRE

La arginasa es un fermento que se encuentra en la sangre de la grávida y tiene como propiedades, transformar la arginina en urea y ornitina. Wehefritz y Gierbake han creído encontrar en el metabolismo intermediario de la arginina, un test biológico para el embarazo. Estos autores recuerdan que la placenta humana es muy rica en arginina y arginasa. La arginasa de la sangre de la grávida, provendría de la placenta, a menos que no sea un fermento de defensa contra la arginina placentaria; así la desintegración de la arginina sería una prueba para el diagnóstico de la gestación.

### TERCERO: LA GLUCOSURIA FLORIDZINICA

#### Reacción de Kamnitzer y Joseph.

En 1921 Kamnitzer y Joseph, al estudiar la glucosuria provocada por la floridzina, han demostrado que en la mujer normal una inyección endovenosa de cinco miligramos de floridzina, en solución al uno por mil, determina una glucosuria muy neta y que con la grávida una dosis inferior (dos miligramos y medio) era suficiente para provocar una glucosuria transitoria, media hora después de la inyección. Dichos autores creen que son las modificaciones gravídicas del epitelio renal, las que producen un descenso en el umbral de la eliminación de la glucosa, en la sangre de las grávidas normales, con glucosurias normales, en un porcentaje que ellos consideran de 100%. Rouvier y Zampa que la han ensayado, confirmaron los resultados de Kamnitzer y Joseph, con-

cluyendo además que no es específico del embarazo, sino únicamente debido a un trastorno de la regulación de la glicemia bien estudiada por M. Labbé y Mouzaffer-Chevki, hace algunos años.

Vignes que también la ensayó, obtuvo pocos éxitos en un total de 34 no grávidas, comprobadas clínicamente, sólo obtuvo un porcentaje de 50% de resultados negativos.

Durante la gestación el metabolismo se altera, disminuyendo el umbral de la eliminación renal de los hidratos de carbono, lo que producirá la presencia de azúcares, después de la inyección de floridzina en las mujeres embarazadas.

Por lo que se vé, concluiré que dicha reacción no es específica, puesto que existe con carácter positivo en mujeres fuera del embarazo, faltando en otras donde el examen clínico confirma la gravidez.

### CUARTO: LA GLUCOSURIA ALIMENTICIA

#### Reacción de Frank y Nothmann.

En las grávidas existe una tolerancia menor por los hidratos de carbono, es decir que existe un descenso del umbral a la eliminación de la glucosa. Después de ingestión masiva de azúcar de uva, una mujer grávida devuelve glucosa por la orina. Por la facilidad de la eliminación de la glucosa en la gestante, por un régimen alimenticio adecuado esta prueba puede ser utilizada, pues el mecanismo de la glucoregulación se encuentra perturbado.

Esta misma cantidad de glucosa no sería capaz de provocar la glucosuria en mujeres normales. La glucosa es puesta en evidencia por el licor de Fehling.

En esto se funda el método de Frank y Nothmann, que dá un 70% de éxitos. Frank asegura que esta glucosuria es de origen renal, fundándose en que la glicemia se mantiene entre los límites normales. Nothmann administra 100 gramos de glucosa con lo que consigue elevar la proporción de los resultados positivos al 96%.

Esta reacción no es específica, pues se observa con frecuencia, fuera de la gravidez, además no es constante, pues falla en un gran número de embarazadas.

### QUINTO: LA GLUCOSURIA ADRENALINICA

#### Reacción de Roubischeik.

Esta prueba se basa en el descenso del umbral de la eliminación renal y modificaciones del metabolismo, con respecto a los azúcares, durante la gestación.

La adrenalina a pequeñas dosis, es la substancia empleada como reactivo. Con tres décimos de miligramo es suficiente para provocar en la grávida el paso de la glucosa a la orina; cosa que no se verifica en la mujer normal.

Existe también una marcada tolerancia en la grávida, frente a la inyección de adrenalina, pues una dosis de un miligramo no dá en ella, la reacción tan común que aparece en la mujer no gestante y que consiste en temblores, palidez, palpitaciones, sudores, etc.

Esta tolerancia proviene de la hipertrofia e hiperplasia de las cápsulas suprarenales, que tendrían durante la gestación un hiperfuncionamiento.

Esta reacción dista mucho de tener un valor digno de tomarlo en cuenta, por su elevado porcentaje de errores, y lo único que demuestra es la marcada tolerancia de las grávidas frente a la adrenalina y que ésta provoca una fácil eliminación glucosúrica, fundamento de la prueba.

### SEXTO: REACCION DE DIENST

Esta reacción se funda en que, durante la gravidez hay un aumento de antitrombina en la sangre, y en la acción de la orina sobre la ninhidrina.

Fué presentada al congreso de ginecología en Insbruck por Dienst, en el año de 1922, conociéndose desde entonces con el nombre del autor. He aquí su técnica: a 10 c. c. de orina, recogida por cateterismo, en ayunas durante la mañana, se agregan dos miligramos de ninhidrina; se le hace hervir durante 25 á 30 segundos. Si la reacción es positiva la mezcla toma una coloración lila claro, que se oscurece en seguida y si es negativa el tinte sería azul-violeta Elisabeth Derankowa, que ha estudiado particularmente esta reacción en 111 casos ha demostrado que no es específica; los resultados son mediocres al principio del embarazo y son positivos hasta en los últimos 6 meses, cuando hay 93.7 % de respuestas exactas; sin embargo, existen resultados erróneos con las no grávidas (4 casos sobre 8).

### SEPTIMO: REACCION DE MANOILOFF

Manoiloff, publicó en "Archiv für Gynaekologie" en el año de 1930, la reacción que lleva su nombre, para el diagnóstico serológico del embarazo, después de un estudio profundo del problema y desde entonces han sido bastante numerosas las comunicaciones que se han hecho sobre este asunto.

La técnica del autor es la siguiente:

*Reactivos.*—Primero.—Una solución de diuretina (salicilato sódico de teobromina) al 2 %.

Segundo.—Una solución alcohólica de azul de nilo (Nilblau Grübler) al 0.2 %.

*Técnica.*—A tres décimas de centímetro cúbico de suero se le añade un centímetro cúbico de la solución de diuretina, que debe ser transparente, se agita el tubo, agregándole luego una gota del segundo reactivo. Se agita nuevamente el tubo hasta obtener una mezcla completa. El resultado es leído de algunos minutos a una hora después. Se debe cuidar que los tubos estén bien secos y sean del mismo calibre.

El color que dá la reacción positiva es según Manoiloff, amarillento o rosa-amarillento y cuando es negativa azul, azulado y hasta rosa-azulado.

Para J. León, que es sin duda uno de los autores españoles, que más ha trabajado sobre el tema, dá un color anaranjado en los positivos, un color lila o violáceo en los negativos y admite color rosado en los intermedios.

Moskow admite que en el momento de la mezcla la solución adquiere un tinte amarillento, cuando es positivo y que este color pasadas 12 ó 24 horas es violáceo y que en las reacciones negativas el color es azul.

Es indudable que la tonalidad de los colores varía mucho y algunos autores como Rodecourt y Jernakoff, de la clínica de Karlsruhe, llegaron a la conclusión que no es específica por esta causa.

*Fundamento.*—Existe un hecho positivo, que el azul de nilo se decolora cuando la reacción es positiva, y muy poco o nada cuando ésta es negativa; explicando este fenómeno Manoiloff, emitió la hipótesis de que el azul de nilo, no es más que un indicador muy sensible de la variación del pH. sanguíneo en el embarazo.

El hecho de que recientes trabajos, entre los que merece destacarse el de Wirts, hablen de que las variaciones de éste no traspasan los límites normales durante la gravidez, merced a las sustancias que, obrando como "tapones", neutralizan los ácidos que se producen en exceso, y además el que por la adición de diuretina se alcalinice la solución; está en contra de que sea éste el mecanismo.

Sidentopf y Eisner encontraron un aumento de la reserva alcalina en el embarazo, aumento que según ellos puede ser la causa que explique la reacción.

Manoiloff mismo, apunta en su trabajo original, la posibilidad de que sea un fenómeno de oxidación, producido por una enzima, que existiese en el embarazo. Pensando en la posibilidad de que fuesen causas hormonales Goldschmidt y Fustner han mezclado al suero de no embarazadas Prolán y Progynón Scheering, no habiendo obtenido resultados positivos.

Resumiendo podemos decir que la causa está todavía sin esclarecer.

Por mi parte observé que en los casos positivos, la solución adquiere un tinte anaranjado, y lila o violáceo en los negativos. Los resultados los leo una hora después y en casos raros hay que esperar 2 horas. La reacción en embarazos de los últimos meses es tan intensa que a los 15 minutos ya se puede dar una respuesta positiva. Observé que 8 horas después de efectuada la reacción las diferentes coloraciones han cambiado y ya no pueden apreciarse para el diagnóstico. Examiné 60 sueros de los cuales 30 pertenecían a mujeres no embarazadas y hombres; en todas ellas la reacción fué negativa. En los otros 30 casos, 20 eran de enfermas, cuyo embarazo se encontraba entre el 3º y el 9º mes; todos dieron una reacción francamente positiva. De los otros 10 casos, 5 eran embarazos de menos de 3 meses, 2 fueron positivas y 3 negativas; los otros 5, eran de amenorreicas no grávidas y las 5 fueron negativas. En total, 60 sueros examinados, 95 % de resultados exactos y 5 % de fracasos. Los resultados obtenidos por otros autores han sido los siguientes: Manoiloff en su primer trabajo examinó 696 sueros de embarazadas y no embarazadas, obtuvo un 94 % de resultados positivos; y en un segundo trabajo 2,283 casos, obtuvo las mismas cifras. Como justificación de estos errores Manoiloff aduce que en todos ellos había fiebre; asimismo encontró positiva la reacción en las salpingoovaritis, cardíacas descompensadas y procesos tuberculosos en evolución.

*Conclusiones:* La reacción de Manoiloff en los 3 primeros meses del embarazo no tiene ningún valor, a partir del 4º mes, dá casi siempre un resultado

positivo, fuera del embarazo es generalmente negativa, exceptuando los casos que indicamos. En resumen, es un dato más de probabilidad del embarazo; pero no de certeza.

\*  
\* \*

**METODOS BASADOS SOBRE LAS REACCIONES DE DEFENSA  
DEL ORGANISMO MATERNO, ANTE EL PRODUCTO  
DE LA CONCEPCION.—FERMENTOS DE DEFENSA**

**PRIMERO: REACCION DE ABDERHALDEN**

La penetración en el organismo de sustancias extrañas llamadas antígenos produce la aparición de anticuerpos, ésta es una de las nociones mejor establecidas en fisiología general.

E. Abderhalden ha aplicado estas nociones a la gestación. Demuestra que la placenta fetal se conduce como un antígeno y que las sustancias constitutivas de este órgano podrían provocar en el organismo materno, la aparición de anticuerpos dotados de propiedades fermentativas frente al antígeno placentario.

Toda sustancia extraña introducida en el organismo, fuera de las vías digestivas, determina la formación de "fermentos de defensa" (Schutzfermente *Abwehrfermente* de Abderhalden), que destruyendo esta sustancia facilitan su asimilación y su reconstrucción según el plan químico especial a cada especie animal; una albúmina inyectada es progresivamente despojada del carácter de la especie de donde proviene; sufre una demolición, una desintegración en elementos simples, los ácidos aminados. Vuelve a construirse partiendo de estos ácidos aminados en una molécula albuminoidea compleja, cuyo tipo corresponde exactamente al animal inyectado, asegurando así, por esta estrecha asimilación la especificidad de la especie.

La placenta conduciéndose como un antígeno o una albúmina extraña determina la producción en el organismo materno de fermentos proteolíticos específicos de las albúminas placentarias.

Este método largo tiempo discutido merece ser descrito por su importancia doctrinal.

La vellosidad placentaria está formada por un eje conjuntivo recubierto de una capa de células, las células de Langhans que desaparecen rápidamente; debajo de estas células se encuentra el Sincitium que persiste durante toda la gestación.

El Sincitium por proliferación invade activamente los lagos sanguíneos maternos y expulsa en la sangre sus productos de secreción, absorbe y ataca, por medio de sus fermentos, ciertas células maternas (células deciduales, glóbulos rojos).

El Sincitium se conduce como un verdadero parásito en estado de agresión permanente, contra el organismo materno. De esta actividad resultan reacciones que hacen que las albúminas sincitiales se conduzcan como antígenos, encontrándose en el organismo materno fermentos correspondientes a estos antígenos.

¿De qué manera pueden ponerse en evidencia estos fermentos? Abderhalden utiliza dos métodos: el método óptico y el método de diálisis.

#### A.—METODO OPTICO

El método óptico está basado en el hecho siguiente: si se mezclan íntimamente suero de un individuo normal con una albúmina, el plano de polarización es desviado inmediatamente un cierto número de grados; si el sujeto ha sido preparado por una inyección anterior de la misma albúmina el plano de polarización se modifica en las horas que siguen a la mezcla, debido a los cambios sucesivos de la albúmina por los fermentos proteolíticos del suero.

El polarímetro debe ser muy sensible.

Abderhalden utiliza peptonas obtenidas por hidrólisis de albúmina placentaria. La transparencia del medio es fundamental, para que sea posible anotar las más pequeñas desviaciones en la escala del polarímetro.

El experimento se efectúa con la solución de peptonas disueltas en suero fisiológico, haciendo actuar en este medio el suero de la mujer, cuya gravidez se investiga. Puesto en el tubo del polarímetro es llevado a la estufa a 37°. Los resultados son leídos cada 4 horas hasta las 24 que dura la experiencia, se anotan las desviaciones polarimétricas que son cada vez mayores, si el suero a examinar contiene fermentos que desdoble las peptonas, es decir, si proviene de una mujer embarazada.

El método óptico dá buenos resultados, siendo difícil su ejecución por la dificultad de obtener la hidrólisis de la albúmina que se va a emplear.

#### B.—EL METODO DE DIALISIS

El método de diálisis se basa sobre el principio siguiente: la albúmina puesta en contacto de fermentos proteolíticos se desagrega transformándose en ácidos aminados y peptonas; estos elementos de moléculas más sencillas que las moléculas albuminoideas, son dializables.

Se colocan en un cono dializador, albúmina placentaria y suero de la grávida; se ponen en la estufa a 37° durante 17 horas y si el suero contiene fermentos proteolíticos la albúmina se transforma en peptona y ácidos aminados; estos productos atraviesan la membrana dializante, pudiéndoseles caracterizar en el líquido dializado por la reacción de la ninhidrina. Basta agregar a 10 c. c. del dializado, 2 centésimos de centímetro cúbico de una solución de ninhidrina al 1 %, se deja hervir un minuto, dando una coloración violeta más o menos intensa, si es positiva.

Las manipulaciones deben ser hechas asépticamente; las mayores dificultades residen en la preparación de la albúmina placentaria.

Para Abderhalden y sus colaboradores la reacción dá buenos resultados; sin embargo, otros experimentadores obtienen errores.

Ecalfe, que ha estudiado bastante la reacción, afirma que el suero de la grávida puesto en presencia de la placenta, desdobra siempre la albúmina placentaria, determinando la producción de substancias dializables, que reaccionan

por la ninhidrina. Estudió el suero de 109 grávidas y encontró 109 reacciones positivas. Pero sobre 63 sueros de no grávidas, la reacción fué positiva en 20 casos o sea un tercio de resultados erróneos.

La reacción es positiva desde el primer mes de la gestación y se vuelve negativa 15 á 20 días después del parto.

En el embarazo extrauterino la reacción es siempre positiva, si el huevo se encuentra vivo, y negativa si se encuentra muerto. Se vuelve negativa en las formas graves de vómitos incoercibles.

Dió resultados positivos fuera de la gravidez en mujeres con pérdidas abundantes, colecciones purulentas o atacadas de cáncer.

En consecuencia una reacción negativa permite afirmar la ausencia de embarazo; una reacción positiva por el contrario, no autoriza a concluir en la existencia de gravidez.

Ultimamente se han emprendido nuevas investigaciones y las técnicas se han modificado, siendo más precisas.

Hugo Sellheim que revisa los diversos tests biológicos del embarazo, afirma que el método de Abderhalden modificado por Luttge y Von Mertz dá 90 á 95 % de resultados exactos.

### C.—INTERFEROMETRIA

En estos últimos años, trabajos muy importantes, basados en la investigación de los fermentos de defensa de Abderhalden, han sido ejecutados por autores diversos y en particular por el Profesor Hirsch, de Oberursel. Este autor emplea el método óptico de interferometría. El suero en estudio es puesto en presencia de una albúmina específica, en una microcámara de Lendel. El ataque fermentativo de la molécula albuminoidea, produce un cambio de concentración del medio, que modifica la longitud de onda del espectro interferencial. El método es de ejecución delicada, pues se opera sobre volúmenes de suero de medio centímetro cúbico, y es suficiente un aporte de peptona soluble de un centésimo de miligramo para dar resultado positivo.

Abderhalden asegura obtener una proporción de 90 á 95 % de resultados reales, pues los procesos neoplásicos y colecciones purulentas falsean los resultados.

Este método no está suficientemente extendido todavía, para que se puedan obtener datos indiscutibles.

### SEGUNDO: METODO DE DESVIACION DEL COMPLEMENTO

La búsqueda de las reacciones de defensa maternas frente a las albúminas placentarias y fetales se ha efectuado por otros métodos.

Se ha tratado de aplicar el principio de Bordet-Gengou al diagnóstico de la gravidez.

El antígeno está constituido por la placenta; y se ha tratado de poner en evidencia anticuerpos placentarios. Si la reacción es positiva, la fijación del complemento por anticuerpos específicos impediría la hemolisis del complejo hemolítico.

Las primeras investigaciones las hizo el Profesor Bar en 1907; después Chririé y Beauvy en 1908, Frank en 1909, Fieux y Mauriac en 1910, aportaron resultados que parecían bastante concluyentes.

Bar, Daunay y después Ecalle repitieron la reacción con antígenos placentarios y sobre 93 reacciones practicadas en grávidas, en 6 solamente fué positiva y en 5 dudosa.

Reacciones efectuadas con antígenos fetales, dieron los mismos resultados. La reacción resulta débil y fugaz.

Leith, Murray, Falco, que también estudiaron la reacción, llegaron a conclusiones análogas. El método de desviación del complemento es poco fiel, para ser utilizado en el diagnóstico biológico de la gestación.

Algunos autores proponen otras reacciones para poner en evidencia en el suero, los anticuerpos placentarios. Scholten y Veit, Ascoli y Weichardt lograron aunque imperfectamente descubrir una sincitio-lisina, en el suero de las gestantes que es muy activa sobre los elementos de la placenta.

Liepmann, Kawasoye y Kiutsi, no llegaron a pesar de sus esfuerzos, a poner en evidencia una precipitina activa frente a la albúmina sincitial. Ecalle llegó a las mismas conclusiones que los autores mencionados. Teóricamente, Freund, Schenk, Weichardt llegaron a la demostración de la existencia de una antitoxina; pero no les fué posible aplicar estas ideas al diagnóstico práctico de la gestación.

### **TERCERO: SENSIBILIDAD ANAFILACTICA O ALERGICA EN EL EMBARAZO**

La gestación en la cobaya hace desaparecer la sensibilización anafiláctica. Duran Raynals, Lumiere y Couturier han demostrado que las mujeres gestantes pierden también su sensibilidad anafiláctica. Además no reaccionan a la inyección de sustancias inertes capaces de provocar fenómenos de shock.

En el terreno de la anafilaxia local, este fenómeno se observa igualmente: es así como el fenómeno de Arthus observado con la coneja después de inyecciones sucesivas de proteínas extrañas no puede ser provocado según Lumiere, con la coneja grávida.

Hay que catalogar entre estos fenómenos de desensibilización gravídica, la desaparición observada frecuentemente de la alergia en el embarazo. Según Nobécourt y Paraf, la alergia tuberculínica desaparece hasta el sexto día que sigue al parto. Sin embargo, estas manifestaciones anérgicas no son constantes, para permitir un diagnóstico de la gestación.

### **CUARTO: METODO DE LAS CUTI E INTRADERMO REACCIONES**

Aunque la ausencia de reacciones alérgicas sea considerada como frecuente en el embarazo, se ha tratado de poner en evidencia por cuti e intradermo reacciones, una sensibilización especial de la grávida frente a ciertas proteínas específicas. En 1915 Schlesinger, Freeland y Bronfenbrenner verificaron una prueba sérica cutánea, basada en la formación de una anafilotoxina y en la acción local de ésta sobre la piel. La técnica es la siguiente: se inyectan 2 c. c. de suero

de mujer a un cobayo, cuyo suero es recogido a la mañana siguiente. Dicho suero se mezcla con placenta. La mezcla inyectada en la piel determina una reacción local que consiste en una zona inflamatoria, rubor, dolor, etc., que no aparece si la mujer no se encuentra grávida.

La prueba de Prausnitz-Kustner consiste en una reacción análoga.

Porges y Pollaczek, inyectan en la piel extractos hipofisarios en vez de placentarios. Según dichos autores la reacción es positiva tanto en las grávidas como en las no grávidas. Entre las reacciones cutáneas mencionaré la de Obladen, que consiste en que la urticaria producida por el normosal, desaparece más rápidamente en la grávida que en la mujer normal.

#### QUINTO: REACCION DE KOTTMANN

Kottmann observó que la combinación de una albúmina placentaria con sales de hierro, podía bajo la influencia del suero de las grávidas, movilizar este metal y ser revelado por reactivos simples. El, hace reaccionar el hierro que contienen en combinación las albúminas placentarias y ponerlo en evidencia por medio del ácido clorhídrico y el Rhodan. Piensa también que no hay formación de fermentos, sino que es una liberación del complejo metálico de las albúminas. Los resultados satisfactorios de Kottmann, fueron demostrados por Hürzeler en la clínica de Guggisberg y alcanzan casi el ciento por ciento de éxitos.

A pesar de la bondad de este método, sólo se observa en los últimos seis meses del embarazo, cuando la práctica nos exige el diagnóstico de la gravidez en sus primeras semanas; dicho método es por consiguiente nada práctico.

#### SEXTO: PODER ANTITRIPTICO DEL SUERO

Normalmente el suero posee un poder antitriptico que retarda o impide la digestión de los albuminoideos por la tripsina. En la grávida el poder antríptico se encuentra aumentado.

En el método de Marcus, el suero es mezclado a dosis progresiva de tripsina y enseguida depositado en suero coagulado en cajas de Petri. Se nota la digestión al cabo de 18 á 36 horas. Si el primer pozo, (canjilón, depresión, hundimiento) aparece a la dilución de una gota de suero por 5 gotas de tripsina, se dice que el poder antitriptico es de  $\frac{1}{4}$ , puesto que una gota de suero ha impedido la acción de 4 gotas de tripsina.

Gräfenberg demuestra que el poder antitriptico del suero que es de  $\frac{1}{4}$  al estado normal, se eleva a un sexto y a un octavo en la grávida. El poder antitriptico aumenta progresivamente a partir de los primeros meses del embarazo para alcanzar un máximo hacia el término de la gestación; decreciendo enseguida rápidamente, hasta la segunda semana después del parto. Franz que también ha estudiado la reacción en 200 sueros, alcanza con su técnica, de  $\frac{1}{4}$  á  $\frac{1}{6}$  con las mujeres normales, y de  $\frac{1}{6}$  á  $\frac{1}{20}$  en las grávidas. Ecalle en su tesis, llega a los mismos resultados.

Sin embargo, este aumento del poder antitriptico del suero ha sido observado en afecciones distintas del embarazo: inflamaciones agudas, nefritis, cáncer, quistes del ovario, fibromas uterinos, anexitis y bocios.

Esta reacción no puede utilizarse para el diagnóstico del embarazo.

### **SEPTIMO: REACCION DEL VENENO COBRALICO**

Calmette observó que existe en todo suero inactivado a 58°, una substancia termoestabil que activa más o menos la hemolisis de los glóbulos rojos, por el veneno de cobra; Bauer y Lichendorf observaron también que una solución de veneno cobralico, puesta en presencia de glóbulos rojos de caballo, perfectamente lavados, no actuaba. Calmette, Massol y Breton, estudiaron este poder activante del suero en la tuberculosis. Bauer, Lichendorf y Heynemann, y Ecalle lo aplicaron a la gravidez.

Las investigaciones mostraron en efecto, que el suero de la grávida es más activante que el suero normal. Esta propiedad activante del suero es debida a la lecitina; la cual bajo la influencia del veneno de cobra, dá una substancia de gran poder hemolítico: la lisocitina, bien estudiada por Delezenne y Fourreau. El poder activante del suero aumenta a partir del tercer mes, llega a su máximo hacia el sexto mes, conservándose a este nivel hasta el parto; está particularmente aumentado en la mujer atacada de una auto-intoxicación gravídica; pero no es específica del embarazo, se le encuentra también en la tuberculosis, fibromatosis uterina y quistes del ovario.

### **METODOS BASADOS SOBRE CIERTAS MODIFICACIONES HEMATOLOGICAS EN LA GRAVIDA**

El embarazo produce modificaciones hematológicas que han sido consideradas por ciertos autores como suficientemente específicas, para servir al diagnóstico de éste.

El aumento de leucocitos, la disminución de eritrocitos, las modificaciones del tiempo de hemorragia son demasiado banales para ser susceptibles de aplicación diagnóstica.

Dos fenómenos, por el contrario, han merecido la atención de los investigadores: el aumento de plaquetas sanguíneas y la mayor rapidez de sedimentación de los hematíes.

*Hematoblastos.*—Benhamou y Nouchy, han demostrado que desde el segundo o tercer mes del embarazo, el número de las plaquetas pasa de 400,000 y que esta cifra es superior a 500,000 en los dos tercios de mujeres a término. Estos autores consideran estos signos, como un elemento para el diagnóstico biológico que faltaría en las fibromatosis uterina y quistes del ovario en los cuales el número de plaquetas es menor que normalmente.

Desgraciadamente estas investigaciones están en desacuerdo con las de Brookesa, Bland, First, Goldstein que encontraron en 250 mujeres grávidas, cifras normales en un 77 % de los casos.

### REACCION DE FAHREUS

*Sedimentación globular.*—La sedimentación de los hematíes es un fenómeno que ha llamado la atención de los médicos desde los tiempos de Hipócrates, quien la descubrió y nuestros antecesores del siglo XVIII, conocían bien la “crusta phlogística” que aparecía en la sangre proveniente de las flebotomías. Hunter, Muller, Davy y Nasse, Mossler y Welker la estudiaron experimentalmente.

En 1904, Höber observa el papel de la carga eléctrica de los hematíes en su sedimentación y Fahreus estudia las modalidades de este fenómeno; relacionándolo a reacciones coloidales.

La aplicación clínica del método fué realizada por Biernacki en 1897, después por Fahreus, Westergren y Linzenmeier.

Durante el embarazo la rapidez de sedimentación se eleva de 13 á 15 milímetros hacia el segundo mes; a 20 milímetros durante el tercer mes y llega a 50 milímetros en el octavo mes. Según las investigaciones de Fahreus, Levy-Solal, Vignes y Hermet, todo pasa como si existiera una relación entre “la intensidad de la sedimentación y la importancia de las expoliaciones, ejercidas por el feto a expensas de la madre.” La sedimentación globular está disminuída en la sangre del cordón y en los niños de un mes. Las investigaciones de Bela Falta, María Arcieri, Salomón, Potter y Valtz, Popper y Kreinler, han demostrado que la sedimentación de los hematíes es debida a fenómenos muy complejos, en los cuales intervienen a la vez factores de orden físico-químico (dispersión plasmática, carga eléctrica, viscosidad, tensión superficial), de orden físico (densidad, magnitud, número de hematíes) y de orden químico (colesterina y electrolitos).

Esta reacción no es constante y sobre todo no es específica: aumenta en efecto durante la menstruación, supuraciones, fiebres, shocks, infecciones agudas y crónicas (sífilis y tuberculosis) y tumores neoplásicos.

Practiqué la reacción de Fahreus y he aquí la técnica seguida:

1°—Toma de la sangre, por punción venosa; se extraen 4'5 c. c. de sangre que se vierten en tubo de ensayo que contenga 30 centigramos de citrato de sodio anhidro.—Agitar.

2°—Poner en el tubo capilar (2 mm. de diámetro de luz y 30 etms. de longitud) 2 c. c. de la sangre a examinar.

3°—Hacer una primera lectura a los 15 minutos.

4°—Hacer una segunda lectura a los 60 minutos.

Westergren dá las cifras normales siguientes: velocidad de sidementación 3 á 6 mm. por hora en el hombre adulto normal; 3 á 8 mm. por hora en la mujer adulta normal.

Por mi parte investigué la sedimentación en 20 mujeres grávidas de las cuales 14, se encontraban en los últimos 6 meses y encontré un promedio de 40 mm. a los 15 minutos; y 100 mm. una hora después.

Las otras 6 se encontraban en los 3 primeros meses de embarazo y obtuve un promedio de 5 mm. a los 15 minutos y 15 mm. una hora después.

Como puede verse, es en los últimos 6 meses del embarazo, cuando la velocidad de sedimentación se encuentra aumentada.

En los 3 primeros meses no tiene valor alguno.

En resumen el aumento de la velocidad de sedimentación en el embarazo es un signo más de probabilidad; pero no de certeza, pues como vimos anteriormente, no es constante ni específico.

### EL SIGNO DE DIFUMINACIÓN EN LA REACCIÓN DE FAHREUS

F. Soriano publica en la revista Española de Obstetricia y Ginecología, en Julio de 1932, que siempre que hacía la reacción de Fahreus en alguna grávida, le llamaba la atención no poder hacer una lectura exacta en el tubo de Westergren, debido al gran difuminado, existente en el límite de separación entre el sedimento y el suero. Esto lo hizo buscar en múltiples embarazadas y los resultados fueron siempre positivos. Cita además 200 casos en los cuales sólo en uno, no apareció la zona difuminada; mencionando el hecho que ésta, hacía 3 días que no sentía el feto, dando a luz, algunos días después, a un feto macerado. Se cree, agrega Soriano, que el signo de difuminación es debido a una relación entre el feto y la madre. Además el signo de difuminación aparece según él, muy precozmente; citando el caso de una enferma en que apareció 11 días después de la suspensión de reglas.

Esta reacción se observa también en las tuberculosis graves, tumores malignos y en un caso de fiebre de Malta. Soriano llega a las siguientes conclusiones, respecto a su reacción:

*Primero.*—Que es constante en el embarazo.

*Segundo.*—Que aparece en el comienzo de la gestación.

*Tercero.*—Que cuando el signo de difuminación es negativo el embarazo no existe, salvo en caso de feto muerto.

*Cuarto.*—Que puede servir para comprobar la vitalidad del feto.

Por mi parte observé que el signo de difuminación en la reacción de Fahreus, no es constante, pues sólo pudo observarlo 6 veces en los 20 casos examinados.

### MODIFICACIONES DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

Se sabe que la contractilidad uterina sufre modificaciones durante el embarazo. Estas variaciones son perceptibles si se estudia in-vitro el funcionamiento espontáneo del músculo uterino. Las contracciones son puestas en evidencia, cuando se observa la respuesta de este músculo a ciertos excitantes, en particular el extracto del lóbulo posterior de la hipófisis.

A dosis iguales de principio oocitócico contenido en este extracto, la respuesta del músculo uterino es más acentuada durante la gravidez. Se sabe en efecto que durante este estado, el útero posee contracciones espontáneas, las cuales a partir de cierto tiempo permiten hacer el diagnóstico. La respuesta del músculo uterino grávido a la acción del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis es igualmente modificado.

Ha sido estudiado por Sorinez y recientemente por Kustner, quien ha propuesto el empleo de este método farmacodinámico, para hacer el diagnóstico de la gestación.

El principio de la técnica es el siguiente: la inyección endovenosa de una pequeña dosis de extracto del lóbulo posterior de la hipófisis (5 á 10 unidades Voegtlin) no determina sobre el útero normal alguna contracción perceptible a la palpación; al contrario en el útero grávido se observa después de medio a un minuto, una contracción que dura de 3 á 5 minutos y que no perjudica al feto. Esta contracción falta en los micmas y en los pólipos uterinos.

H. Simonnet ha hecho diagnósticos precisos en casos difíciles con este método; citando un caso de retroflexión con hematocele retrouterino, en el que el resultado fué negativo por la palpación y el tacto vaginal.

## SEGUNDA PARTE

Los trabajos de estos últimos años han demostrado que las funciones genitales estaban regidas por hormonas elaboradas por ciertas glándulas endocrinas: ovario y lóbulo anterior de la hipófisis. Los estudios sobre la secreción interna del ovario nos hacen llegar a la conclusión de que los procesos rítmicos que se desarrollan en el aparato genital de la mujer, son única y exclusivamente de origen hormonal.

La mucosa uterina experimenta cambios cíclicos que son paralelos y dependientes de las modificaciones funcionales, que sufren los folículos ováricos maduros y los cuerpos lúteos resultantes; así pues, el ciclo uterino está subordinado al ciclo ovárico.

El estudio de las hormonas comenzó con la auto observación de Brown-Sequard, quien después de la inyección subcutánea de jugo testicular, observó en sí mismo, un rejuvenecimiento que se manifestaba por un incremento del rendimiento físico, sexual y cerebral; aún cuando dicho experimento no resistió a los embates de la crítica, que lo consideraron como un fenómeno de auto sugestión, quedaba señalado el camino de la sustitución parenteral de una glándula endocrina.

L. Adler en 1912, demuestra la acción de los extractos ováricos sobre los órganos genitales de los animales. Con la inyección de extractos ováricos, Adler observó en los genitales de cobayas vírgenes, especialmente en el útero, alteraciones muy parecidas a las del celo, exteriorizándose por procesos de hiperemia y secreción. Iscovesco en 1912 y Fellner en 1913, lograron resultados semejantes y consideraron el desarrollo del útero como un proceso específico de la actividad hormonal ovárica y utilizan por primera vez el estado de desarrollo de aquel órgano, como indicador de las funciones ováricas. En 1913, Hermann comunicó al Congreso de Ginecología de Halle, haber logrado extraer en el laboratorio de Frankel, un fosfátido del cuerpo lúteo y que la inyección de un centígramo de éste, durante 6 días consecutivos, producía gran hiperemia en el aparato genital de la coneja joven, reblandecimiento y tumefacción de la mucosa uterina, así como la secreción de las glándulas uterinas y de las mamas. Comprobó también, que la placenta contenía ese principio activo y en mayor cantidad que el cuerpo amarillo.

Stockard y Papanicolaou, descubrieron y confirmaron en 1917 en las cobayas, Long y Evans en 1922, en la rata y Allen en el ratón, alteraciones de la mucosa vaginal dependientes de la función ovárica. Por intermedio de ésta, ésto es, durante el ritmo de dicha función, se produce una destrucción y regeneración de la mucosa vaginal, exteriorizándose en su secreción. Más tarde Allen y Doisy, utilizaron el ratón castrado como testigo.

El ideal de todo investigador ha sido siempre encontrar un cuerpo específico en el embarazo. En el afán de encontrar este cuerpo han progresado mucho los métodos biológicos. El análisis químico de ciertas sustancias especiales, que circulan en gran cantidad en la sangre de la grávida, que son evacuadas por la orina y que provocan el celo en los roedores castrados, llegó a las siguientes adquisiciones. Butenandt obtuvo de la orina una sustancia que hace aparecer el *oestrus* y que según su análisis contiene  $C^{21} H^{30} O^2$ , un gramo de esta sustancia cristalina ("Progynón") contiene ocho millones de unidades ratón. Marian extrajo también de la orina de embarazadas otra sustancia cuya fórmula es de  $C^{19} H^{30} (OH)^2$  que denominó "Oestrin"; que tiene también poder estrógeno y un gramo de dicha sustancia contiene un millón y medio de unidades ratón.

Ambas sustancias aparecen en la orina de las grávidas, como lo demostraron dichos autores, quienes lograron transformar la Oestrin en Progynón. Biológicamente ambas sustancias son idénticas, cualitativamente tienen el mismo efecto, sólo por el examen cuantitativo (químico), se notan las diferencias; como lo comprueban sus diferentes fórmulas. Es posible que en el organismo se transforme el Progynón en Oestrin o viceversa.

¿Existe en realidad algo específico en el embarazo? Hasta ahora no se ha encontrado placenta sin embarazo aunque no debe desecharse esta idea. ¿Se podría en el teratoma encontrar restos placentarios? La constatación de tejidos del cordón umbilical en el teratoma se ha logrado. La formación del cordón es anterior a la del Corión, según Roberto Meyer. Restos placentarios no han sido jamás encontrados en el teratoma y por lo tanto debemos considerar aquellos como específicos del embarazo. Pero recordemos que existen tumores de tejido epitelial de las vellosidades coriales, y hay tumores malignos de esta clase en el testículo y ovario (Pick-Schlagenhauser) que son idénticos a los que se desarrollan en el sincitio de las vellosidades, de tal manera que cualquiera anatomopatólogo por experimentado que sea, no podría distinguir un epiteloma corial de origen placentario y un epiteloma corial de origen testicular.

De los exámenes de estos últimos años se dedujo, que en ambos tumores, los de origen teratoblástico y los del embarazo (a veces molas), existen las mismas sustancias hormonales en el organismo de los enfermos y aún en los tumores mismos.

¿La comprobación del feto es específica del embarazo? Ciertamente el feto desarrollado normalmente sólo existe en el embarazo. Pero se han encontrado en los teratomas del ovario, restos fetales, deformaciones de la pelvis, de la columna vertebral y restos de extremidades. Para que una sustancia sea específica del embarazo (química o biológicamente demostrable), debemos esperar que per-

mita comprobarse siempre en caso de embarazo y sólo durante el embarazo. Ni la especificidad de los fermentos contra las albúminas placentarias, ni la de las precipitinas pueden tomarse como verdaderas. También las hormonas que aparecen en la orina de las grávidas, sobre las que descansa el diagnóstico de la preñez, no son absolutamente específicas.

Hasta ahora no se conoce substancia alguna que sea específica absolutamente de la gravidez; así, pues, tendremos que trabajar con substancias relativamente específicas, que con las técnicas perfeccionadas pueden dar hasta el ciento por ciento de buenos resultados, siempre que se siga la estricta técnica del autor.

García Treviño en 1925, presentó a la Academia Médico Quirúrgica Española, un nuevo método biológico para el diagnóstico de la gestación, marcando una orientación nueva al diagnóstico de la gravidez. El método consistía en inyectar suero de mujeres grávidas, a ratones hembras impúberes, traduciéndose los resultados por el aumento macroscópico de los genitales internos. Atribuía dichos fenómenos a una hormona de origen ovárico y posiblemente del cuerpo lúteo, estimándola específica de la gestación.

Zondek y Aschheim, lograron después de pacientes investigaciones, desencadenar el celo en ratones castrados, por la implantación de tejidos glandulares (ovario y lóbulo anterior de la hipófisis), o por ingestión e inyecciones de líquidos glandulares que dieron por resultado el aislamiento de las hormonas ováricas e hipofisarias. Smith, Zondek y Aschheim, descubrieron las funciones del lóbulo anterior de la hipófisis y su influencia sobre la actividad hormonal del ovario, colocando el problema de la regulación del ciclo genital sobre bases más firmes. Se puede afirmar que el ciclo uterino es regulado por el ovario y está a su vez subordinado a la función del lóbulo anterior de la hipófisis.

Estudiaremos ligeramente las hormonas ováricas y del lóbulo anterior de la hipófisis.

## HORMONAS OVARICAS

Existen dos: la foliculina y la luteína.

*Primero: hormona folicular o foliculina.*

Allen y Doisy, publicaron en 1923 los resultados obtenidos con la inyección del líquido folicular a las ratas castradas, en las que se producía el celo, a las 48 horas siguientes a la inyección, siendo posible su identificación biológica, merced a dichos trabajos. Además lograron producir la madurez sexual en los ratones infantiles, inyectando líquido folicular.

*Reactivo biológico.*—Los trabajos de Allen y Doisy se han utilizado posteriormente para poner en evidencia la foliculina, pues la inyección del producto que la contenga al ratón hembra o a la rata, previamente castradas, determina la aparición del celo en dichos animales. Haciendo un frote de la secreción vaginal de estos roedores, se ve que existe células pavimentosas queratinizadas, desprovistas de núcleos (que los alemanes llaman Schollen o sea "témpanos") y que se tiñen fuertemente por la eosina. No existen células epiteliales ni leucocitos.

La secreción vaginal contiene células epiteliales nucleadas y leucocitos fuera del celo.

La cantidad mínima de hormona capaz de desarrollar la reacción del celo en los roedores se llama unidad ratón.

La foliculina o estrina de los autores americanos, existe además en el cuerpo lúteo en la primera fase de su desarrollo, en la placenta humana, en el líquido de los quistes del ovario y en el líquido amniótico. Se encuentra también en el suero sanguíneo, tres días antes de la menstruación. En el embarazo aumenta notablemente el contenido de la sangre en foliculina y también se encuentra en cantidades enormes en la orina de las grávidas; pudiéndose eliminar de 8 á 10,000 unidades en 24 horas. Además existe hiperproducción de foliculina en algunas formas especiales de hemorragias uterinas y en la primera fase del climaterio (eliminándose hasta 1,000 unidades por litro).

*Caracteres químicos.*—La foliculina cristalizada fué obtenida por Butenand, extrayéndola de la orina de las embarazadas. En el comercio existen preparados diversos y en forma cristalizada y de enorme concentración biológica, (bajo el nombre de "Progynón Schering.") La foliculina no se altera con las temperaturas extremas (calor y frío), ni con la acción de ácidos ni álcalis fuertes, es soluble en el agua y en las grasas, carece de colessterina, nitrógeno, fósforo y azufre. La luz ultravioleta la vuelve inactiva, activándola por el contrario la luz roja; los rayos X no la modifican.

*Papel fisiológico.*—Produce turgescencia y congestión de la mucosa uterina; de este modo prepara la acción de la luteína de la que puede considerarse como precursora. Por esta razón inyectada a dosis suficientes puede determinar el aborto en el embarazo. La foliculina pasa directamente a la sangre y a otros líquidos orgánicos; por lo cual en el líquido folicular, el análisis la encuentra en pequeña cantidad.

Las experiencias de Parkes y Fielding han puesto en claro que en el ovario del ratón irradiado, con destrucción de todos los folículos, continúa produciéndose foliculina a expensas de la proliferación del epitelio germinativo, que se produce después de la irradiación. Si se suprime este tejido el celo desaparece bruscamente.

*Técnica de investigación de la foliculina.*—Puede realizarse en la sangre y en la orina. Teóricamente debiera darse la preferencia al examen sanguíneo, porque la determinación de la foliculina en la orina, sólo nos demuestra la cantidad eliminada y no la cantidad de foliculina que existe en el organismo. Sin embargo, en clínica se prefiere la investigación urinaria, en la gestación avanzada, la cantidad es tan grande que un centímetro cúbico de orina basta para ponerla en evidencia. Fuera del embarazo es muy escasa y se encuentra en cantidades ínfimas en la sangre circulante; y habría de extraerse por lo menos 40 c. c. para realizar su extracción en cantidad suficiente para el examen; y como un sólo examen sería poco concluyente, sería peligroso extraer varias veces 40 c. c. a la enferma.

### INVESTIGACION DE LA HORMONA FOLICULAR EN LA ORINA (Método de Zondek).

La orina se recoge en ayunas en frasco bien limpio, se hierve (para destruir la hormona hipofisaria) porque como sabemos la foliculina resiste a la ebullición. Después se inyecta a cuatro ratones hembras, castradas, cantidades diversas de orina que oscilan entre 2 y 5 c. c. distribuyendo el total en 5 inyecciones espaciadas cada 6 horas. A las doce horas se comienza a hacer frotos de la secreción vaginal, si a las 90 horas no se han observado los témpanos, el resultado es negativo. En los resultados positivos apreciando la menor cantidad de orina que ha producido el estro se puede calcular, en unidades ratón, la foliculina contenida en la orina.

Como hemos visto anteriormente la foliculina no es específica del embarazo, pues se encuentra aunque en menor cantidad, en los quistes del ovario, en la sangre 3 días antes de la menstruación, en algunas amenorreas no gravídicas, por lo tanto no tiene el valor que necesitan las reacciones biológicas, porque no es específica de la gravidez.

*Segundo: Hormona del cuerpo lúteo (luteína, luteohormona, progestina).*

Muchos investigadores habían llamado la atención sobre la acción del cuerpo lúteo como órgano de secreción interna. Pero el descubrimiento de la foliculina, a la que durante bastante tiempo se consideró como la única hormona sexual, desvió el interés de los investigadores del estudio de las funciones del cuerpo amarillo. De las experiencias de Loeb y Hammond, quienes por medio de la ablación del cuerpo amarillo en la vaca y en la cobaya, pudieron acelerar la ovulación siguiente, se desprende que la formación del cuerpo amarillo puede inhibir la ovulación.

Corner y Allen demostraron que el cuerpo amarillo produce una substancia que dá lugar de un modo específico a la transformación pregravídica de la mucosa uterina y ejerce una acción protectora sobre el embarazo inicial; Allen llama a esta substancia progestina que viene a ser sinónimo de la hormona del cuerpo lúteo.

*Caracteres de la luteína.*—La hormona luteínica se descompone fácilmente por el calor, pues si bien resiste hasta temperaturas de 100° se altera por la ebullición prolongada, así en su preparación no debe pasarse de 60°. Es soluble en el alcohol, el éter y la acetona, propiedad que se utiliza para extraerla del cuerpo amarillo. Es destruída por los álcalis, lo que la diferencia de la foliculina que resiste a ellos.

*Acciones biológicas de la luteína.*—Son varias las que se han comprobado hasta la fecha.

1°—Provoca en el útero la formación de la mucosa pregravídica; estas modificaciones son originadas por la foliculina en la fase proliferativa y, en la secreta, por la acción de la luteína de tal manera que, por la acción sucesiva de las dos hormonas ováricas, se regulariza el ciclo menstrual. Las modificaciones de la mucosa uterina están destinadas a preparar dicha mucosa para la anidación del huevo fecundado. Si el lóbulo muere se produce la destrucción de la capa

funcional de la mucosa por inútil y con ello la menstruación, ya que aquella no es utilizada por el organismo para su destino biológico. Si el huevo es fecundado, el cuerpo amarillo persiste y se hipertrofia, ejerciendo una acción protectora sobre el óvulo implantado.

2º—*Acción inhibidora de la maduración de nuevos folículos.*—La persistencia del cuerpo lúteo inhibe la puesta ovular en los animales, hecho descubierto en 1910 por Faudler. Extirpando el cuerpo amarillo reaparece la puesta ovular a los pocos días. La luteína impide el desarrollo del folículo; por eso no se verifica la deiscencia folicular en el embarazo, en que es mayor la producción de la hormona del cuerpo lúteo.

3º—*Acción inhibidora sobre la secreción del lóbulo posterior de la hipófisis.* Kmaus en 1915, notó que el útero sometido a la acción de la luteína pierde su capacidad de contraerse frente a la acción del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis. De los estudios de Kmaus, se deduce que sí se inyecta pituitrina a los animales gravídicos, pero que contengan cuerpos lúteos activos, no se consigue el aborto, y en cambio se logra provocarlo si se extirpan antes los cuerpos amarillos.

### REACTIVO BIOLÓGICO DE LA LUTEINA

Para esta prueba no son aprovechables el ratón y la rata, porque los cambios del endometrio son poco perceptibles. Debe utilizarse la coneja y hay dos procedimientos para realizarlo.

El de Corner y Allen, emplean una coneja adulta, la cual es castrada 10 á 20 horas después del coito fecundante; si se administra entonces la hormona, en la mucosa uterina se hacen visibles las modificaciones gravídicas. La cantidad mínima para producir la transformación decidual en un plazo de cinco días es la unidad coneja.

El otro método (de Clauberg), hace uso de conejas castradas a las cuales se trata previamente durante 6 ó 7 días con hormona folicular; administrando entonces la luteína se completa el ciclo uterino, llevando la mucosa a la fase secretoria.

Como vemos su demostración experimental, resulta difícil y habría que tener una colonia abundante de conejas y llevar un registro severo de sus ciclos de celo, lo que no es prácticamente realizable, no utilizándose por estas circunstancias para el diagnóstico de la gravidez.

### HORMONAS PREHIPOFISARIAS

En Julio de 1925, Zondek y Aschheim, implantaron en ratones hembras de 3 á 4 semanas de edad y de 6 á 8 gramos de peso, unos fragmentos muy pequeños de lóbulo anterior de hipófisis de vaca. A las 100 horas estos animalitos manifestaron el celo. Los úteros y sobre todo los ovarios mostraban tan intensas alteraciones, que al principio creyeron en la posibilidad de alguna causa de error. Renovadas las investigaciones dieron el mismo resultado. Los ratones tratados con lóbulo anterior de hipófisis mostraban a la simple vista una diferencia carac-

terística, en relación con los animales infantiles afectos de madurez sexual precoz por la acción de la foliculina. En ambos se desarrollaba el celo, el útero aumentaba de tamaño, tomaba color lívido y se llenaba de secreción; pero mientras que los ovarios permanecían en estado infantil en los animales tratados con foliculina, los animales tratados con hipófisis, mostraron alteraciones macroscópicas sorprendentes de los ovarios. Estaban notablemente aumentados de tamaño e hiperémicos, destacándose claramente de las trompas claras. En la superficie se observaban eminencias de color azul negrusco, del tamaño de cabeza de alfiler, y otras como granos de mijo, amarillas, que ya macroscópicamente daban la impresión de cuerpos amarillos. Así, pues, la implantación de prehipófisis había desencadenado efectos distintos. Los animales entraron en celo con alteraciones características del útero y vagina, además de las cuales se desarrollaron en el ovario unos cuerpos azules especiales llamados puntos hemáticos, así como también se formaron cuerpos amarillos.

Long y Evans en 1922 administraron a ratas lóbulo hipofisario anterior finamente triturado. Por este procedimiento lograron provocar su crecimiento gigante de modo que a los once meses pesaban el doble que los animales testigos. Todos los órganos aumentaron de tamaño, los ovarios pesaban el doble, y contenían masas de tejido luténico en torno del óvulo, contenido en folículos atrésicos.

Zondek y Ascheim, al obtener la madurez sexual en animales infantiles, tratados por medio de lóbulo anterior de la hipófisis, quisieron demostrar ante todo, que se trataba de una acción específica, ésto es, que solamente era dable desencadenarla por medio de la prehipófisis. Con este fin realizaron experiencias testigos inyectando sustancias protéicas (caseosán, aolán), colina, con líquidos orgánicos, sangre, suero, sangre menstrual, líquido céfalo-raquídeo y líquido de hidrosalpin quístico. Con lo que no lograron producir manifestaciones de madurez en el ovario infantil ni desencadenar el estro. Estas experiencias muestran, que la maduración sexual en el ovario del animal infantil se lograba única y exclusivamente por la administración del lóbulo hipofisario anterior. El ovario en reposo es puesto en función por la hormona producida por el lóbulo anterior de la hipófisis; resultando que éste es el motor de la función ovárica. La hormona del lóbulo hipofisario anterior actúa solamente por intermedio de los ovarios. La foliculina desarrolla el celo tanto en los animales infantiles, como en los castrados, la hormona hipofisaria anterior, solamente en los que poseen sus glándulas sexuales.

Son tres las reacciones típicas descritas por Ascheim y Zondek, en el ovario de ratón hembra impúber, en el que se ha realizado el injerto hipofisario.

*Reacción I.—Maduración folicular.*—Los folículos del ratón hembra impúber son pequeños, no tienen cavidad folicular ni disco oóforo. Después del injerto hipofisario uno o varios folículos se desarrollan, apreciándose una cavidad folicular bien manifiesta y dentro de ella un óvulo grande rodeado de un disco ovigero de apariencia normal, es decir, que el folículo madura, aumenta la secreción de la foliculina, que por su parte desencadena el celo en el animal con aumento de tamaño del útero y secreción de éste, regeneración de la vagina con queratinización de las células de la capa superficial, y período de tímpanos típicos en

la extensión vaginal. El fólículo maduro llega a la dehiscencia, el óvulo pasa a la trompa de una manera análoga a lo que ocurre espontáneamente en la hembra que ha llegado a la madurez sexual.

*Reacción II.*—Puntos hemáticos (hemorragias masivas en el fólículo aumentado de tamaño).

En el interior de los fólículos grandes aparecen hemorragias que lo llenan totalmente o en parte. Todo el ovario está hiperémico, los vasos muy dilatados. La hemorragia se descubre macroscópicamente como prominencias bien circunscritas superficiales de color azul o azul negrusco, del tamaño de la cabeza de un alfiler. A esta formación llama Zondek "puntos hemáticos." Los fólículos empiezan a luteinizarse en algunas partes.

*Reacción. III.*—Luteinización, formación de cuerpos lúteos atrésicos.

Por la acción de la hormona prehipofisaria se luteinizan las células de la teca y las de la granulosa parcialmente. Así se forman cuerpos amarillos, que por contener el óvulo, se llaman *atrésicos*. Estos cuerpos lúteos están vascularizados. Zondek cree que las tres reacciones descritas, son la demostración del papel excitante de la función sexual que asigna a las secreciones prehipofisarias. Del lóbulo anterior hipofisario parte el impulso que pone en movimiento la función ovárica, la cual por tanto está subordinada al funcionamiento regular de la hipófisis.

Zondek llama "Prolán" a las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Pero Aschheim en sus estudios comprobó que dos de las reacciones que se producen en el ovario son antagónicas: la maduración folicular y la formación de cuerpos lúteos atrésicos. Por esta causa sostiene la existencia de dos hormonas distintas: la hormona de maduración folicular (Prolán A) y la hormona luteinizante (Prolán B). La primera produce la maduración folicular y del huevo mismo, excita la formación en las células foliculares, de la foliculina. La otra hormona o Prolán B. u hormona luteinizante, produce la formación del cuerpo lúteo y excita así la secreción de éste, que Corner llama la luteína.

Recordando el papel de las hormonas ováricas en la génesis de los fenómenos del ciclo mensual de la mujer, veremos que el Prolán A, estimulando la maduración folicular, rige la evolución de la fase proliferativa de la mucosa uterina y el Prolán B. regula el desarrollo de la fase pregravídica de la misma mucosa. Estas dos hormonas no han podido aislarse químicamente. Esta concepción de Zondek, es la que mejor explica la génesis de los fenómenos que integran el ritmo menstrual.

Philipp ha dado pruebas indirectas de esta doble secreción, utilizando como test la coneja, pues los cambios son muy típicos para demostrar la existencia de las hormonas prehipofisarias, mediante la acción biológica de cada una. Existen especies de animales cuya hipófisis contiene el Prolán A: son el conejo y la cobaya; en efecto el injerto de la hipófisis a estos animales infantiles sólo produce en ellos la reacción I. Lo mismo sucede con la hipófisis humana de mujeres castradas.

Zondek prepara el Prolán, partiendo de la orina de las embarazadas, que lo contiene en abundancia. He aquí su método: se acidifica un litro de orina de

grávida si ofrece reacción alcalina, por medio del ácido acético hasta conseguir la reacción ácida débil, al papel tornasol. Se filtra después a través de un filtro de poros anchos. Se añaden 4 litros de alcohol a 96° con lo cual aparece un precipitado blanco de copos finos. Después se agita varias veces y se deja reposar 24 horas. El Prolán encuéntrase en el precipitado que se separa por centrifugación. El precipitado se agita con éter, separándose de éste, por centrifugación y desecándolo. Después de lavar el precipitado con agua destilada, se agita y se centrifuga enérgicamente. La hormona se disuelve y el sedimento se desprece. La solución acuosa se vuelve a purificar por nueva precipitación alcohólica, tratando el precipitado con éter, disolviéndolo nuevamente con agua destilada, volviendo a aprovechar la parte soluble de ésta. Así se obtiene un polvo blanco-amarillento, fino, que se disuelve totalmente en el agua, dando una solución de ligero tono amarillento.

#### **CARACTERES QUIMICOS DE LAS HORMONAS DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS**

Los caracteres químicos, hasta ahora conocidos de ambas sustancias son idénticos para las hormonas A y B, deduciéndose de aquí su afinidad. En oposición a la foliculina, muy resistente, las hormonas hipofisarias son extremadamente lábiles; calentadas a 60° se alteran; la ebullición las destruye lo mismo que los álcalis y las bases. No son solubles en los disolventes orgánicos; pero son solubles en el agua y muy dializables.

*Efectos biológicos de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis.*

La unidad Prolán A, es la mínima cantidad que se necesita inyectar para obtener la reacción I<sup>a</sup> en el ratón blanco hembra o en la rata (ambos animales pueden servir para el Prolán A.) Y para el Prolán B, la menor cantidad que produce la luteinización (reacción III) en un ratón hembra impúber de 6 á 8 gramos de peso.

#### **ACCION DEL PROLAN SOBRE LOS ANIMALES INFANTILES HEMBRAS**

Si se inyecta una unidad Prolán A, a un ratón infantil se desarrolla el celo a las 100 horas. Los genitales ofrecen alteraciones características. Ovario aumentado de volumen, hiperémico; los folículos casi incoloros repletos de líquido folicular, sobresalen en la superficie ovárica. Los úteros aumentados de volumen, lívidos, llenos de secreción. La vagina está engrosada y el epitelio vaginal muestra la estructura estral típica, la secreción vaginal corresponde al período de témpanos. Los animales son reconocidos y perseguidos por el macho, como afectos de madurez sexual.

El Prolán A, también desencadena en la coneja una acción especial sobre el aparato genital. Inyectado a la coneja infantil de 1,200 gramos de peso, al quinto día, se observa lo siguiente: los cuernos uterinos grandemente aumentados

y la vagina desarrollada notablemente. Los ovarios aumentados de tamaño; presentando la superficie invadida por múltiples folículos del tamaño de un guisante y de aspecto vítreo, próximos a la dehiscencia y múltiples puntos hemáticos de tono negro azulado.

Zondek logró por la inyección repetida de varias unidades de Prolán, durante algunos días en ratones infantiles machos, que los testículos aumentarán de peso y de volumen; pero los órganos accesorios se hallaron notablemente agrandados, las vesículas seminales adquirieron un aspecto de cresta de gallo, aumentando en sus diámetros longitudinal y transversal.

El Prolán es utilizado hoy día en terapéutica, con resultados sorprendentes, cuando manos expertas y especializadas lo administran bien, en los casos indicados; pero es necesario advertir, que su administración inadecuada trae desastres irreparables.

### **CENTROS DE PRODUCCION Y VIAS DE ELIMINACION DE LAS HORMONAS HIPOFISARIAS**

La cantidad media de hormonas prehipofisarias contenidas en la hipófisis humana ha sido evaluada por Aschheim y Zondek, entre 100 y 160 unidades ratón para el Prolán A, y 25 á 50 para el Prolán B. Las hormonas hipofisarias no son específicas, pues los efectos son los mismos, se trate de una hipófisis que provenga de un macho o de una hembra, de un animal o de un ser humano. También la prehipófisis conserva su actividad durante la senectud y la posee en la edad infantil y aún en la fetal. Con toda especie de hipófisis, mediante injerto, se puede comprobar las influencias sobre el aparato genital que también se ejercen sobre el aparato genital macho, poniendo a éste en actividad.

Pero en la mujer hay una diferencia fundamental en la localización y eliminación de hormonas durante el embarazo, pues éste invierte totalmente las condiciones en que se desarrollan dichas hormonas. Fuera del embarazo no se encuentran hormonas prehipofisarias en los distintos tejidos u órganos, ni se eliminan estas hormonas en condiciones normales por vía renal. En cambio durante la gestación se les ha encontrado en la sangre, en la placenta, en el cuerpo amarillo gravídico y en el embrión. La eliminación se efectúa por la orina que la contiene en cantidades enormes de 9 á 10,000 unidades ratón por día, y en cambio la hipófisis de las gestantes es inactiva respecto a las hormonas como lo ha demostrado Philipp. El conocimiento de las nociones anteriores, planteó a los investigadores el problema siguiente: ¿son idénticas las hormonas prehipofisarias a las sustancias que se eliminan con la orina durante el embarazo? Si la identidad es química, no se sabe todavía; puesto que ambas hormonas no se han podido obtener en estado de pureza. Biológicamente sí se puede afirmar esta identidad, pues los efectos producidos por la experimentación son enteramente análogos, ya se trate de injertos hipofisarios o de inyecciones de orina de embarazadas.

### ORIGEN DE LAS HORMONAS PROLANICAS

Desde 1920 el Japonés Hirosé y más tarde sus compatriotas Murata y Adach en 1927, Max Aron y Marc Klein en 1931 han llamado la atención sobre la placenta, cuyos extractos son capaces, como los de la prehipófisis y la orina de la gestación, de provocar la reacción característica sobre el ovario de los animales a los cuales se les inyecta.

Max Aron y Marc Klein han repetido estos trabajos y demostraron, contra la opinión de otros autores, que el principio activo sobre el ovario se encuentra en los extractos placentarios, no solamente durante los primeros 4 meses sino durante todo el embarazo. Desde entonces se ha preguntado si la placenta no da origen a la substancia contenida en la orina.

Kraul y más tarde Philipp, han sostenido la misma opinión. Zondek por el contrario sostenía que el lóbulo anterior de la hipófisis es el órgano productor; y que si no se encuentra en él, al hacer injertos de hipófisis de gestantes, se debe a que las vierte tan rápidamente en la sangre, que se produce una saturación de estas hormonas durante la gestación. Cree además que porque sean negativos los injertos hipofisarios de embarazadas, no debe deducirse que la glándula no funcione durante la gestación; pues se observa que en las cancerosas no embarazadas, hay eliminación de hormonas por vía renal, y sin embargo, el contenido de la hipófisis es menor que en los casos normales.

Haría pensar, agrega Philipp, en el origen hipofisario el enorme volumen que la hipófisis experimenta durante la gestación; principalmente al aparecer las células llamadas del embarazo. Sin embargo estas células no aparecen, al menos en las primíparas, hasta el 5º ó 6º mes; mientras que la hiperproducción hormonal, comienza desde el principio de la gestación. La orina empieza a contener hormonas cuando la placenta se desarrolla y cuando ésta es expulsada, las hormonas desaparecen con ella. Además se ha observado que en los casos de corioepitelioma, los extractos del tumor o sus metástasis, inyectados al animal producen las alteraciones típicas del ovario; en estos casos también ya sea en el hombre o en la mujer, la orina da una reacción de embarazo fuertemente positiva (Fels, Reeb, Gunlisger). Philipp opina que la placenta asume durante la gestación no sólo una parte de las funciones del ovario, sino también del lóbulo hipofisario anterior y entre ellas, la de impedir con la hormona luteinizante la maduración folicular.

Si el tejido corial se separa de los tejidos maternos, la substancia hormonal desaparece rápidamente de la orina, y por el contrario, la reacción continúa siendo positiva después de la extirpación de un corioepitelioma, cuando se han producido metástasis.

Las ideas de Philipp respecto al origen placentario de las hormonas en la gestación van prevaleciendo. Aschheim las admite y el mismo Zondek declara últimamente que "la placenta puede colaborar en la producción de hormonas prehipofisarias y aumentar en el curso del embarazo su producción, hasta llegar a atender completamente las necesidades del organismo en este orden."

Las tendencias actuales admiten que las hormonas prehipofisarias durante la gestación son producidas, si no en su totalidad al menos en su mayor parte, por la placenta.

Además del Prolán A y del Prolán B, se le atribuyen a la prehipófisis otras varias hormonas: Primero, *hormonas del desarrollo*, que estimula el crecimiento y capaz de llegar por exageración, al gigantismo. Segundo, *hormona de acción sobre las glándulas endocrinas*. Tercero, *hormonas del metabolismo* y Cuarto, *hormona galactógena*.

### HORMONAS DURANTE EL EMBARAZO

El óvulo sin fecundar se halla bajo la regencia del lóbulo anterior de la hipófisis; pero cuando ha sido fecundado, él es el centro de todos los procesos de la generación y rige al aparato hormonal. Se produce en este estado, lo que pudiéramos llamar la inversión gravídica de las increciones prolánicas: éstas desaparecen de la prehipófisis (injertos negativos); hay formación de Prolán en la placenta y eliminación abundante por la orina. La placenta cuya biología se muestra cada día más complicada, vendría a ser un órgano de ayuda a la madre, mediante la elaboración suplementaria y temporal de sustancias que por adquirir una gran actividad celular, producen un rápido desgaste de los delicados órganos secretorios maternos. La placenta contiene grandes cantidades de foliculina, ésto fué demostrado por Aschheim y Zondek, quienes lograron por la implantación de trozos placentarios, las reacciones características de aquella. En la sangre de la mujer embarazada, a partir de la segunda semana, se encuentra foliculina en cantidades elevadas (200 á 300 unidades ratón durante el primer mes). En los meses siguientes se eleva a 600 unidades. Se ha demostrado que las hormonas pasan al feto, de modo que en el líquido amniótico y en la sangre del cordón umbilical se pueden poner en evidencia. La sangre de las grávidas contiene cantidades enormes de foliculina y hormonas prehipofisarias, encontrándose el organismo inundado sobre todo de hormonas prehipofisarias, que se eliminan casi en su totalidad por la orina, pues en la leche se encuentran en escasa cantidad. Zondek y Aschheim, demostraron que la foliculina y las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis son eliminadas por la orina, no solamente durante todo el embarazo sino también en las primeras semanas del puerperio. Se puede preguntar, ¿qué finalidad tiene la gran cantidad de hormonas que el organismo produce durante el embarazo? Zondek llega a las conclusiones siguientes: 1º—Las hormonas sexuales femeninas y las del lóbulo anterior de la hipófisis crean en el óvulo fecundado, las condiciones de vida óptima para su desarrollo en el útero. 2º—Si el óvulo ha sido fecundado, se instala una producción masiva de hormonas que son utilizadas en el embarazo como hormonas de integración. 3º—Es característico del embarazo humano la inundación brusca del organismo con hormonas de maduración folicular, de luteinización y hormonas prehipofisarias. 4º—Es por la orina por donde el organismo se desprende de las hormonas producidas en exceso durante el embarazo, por ésto la concentración hormonal es mayor en la orina que en la sangre.

La eliminación de hormonas es tan característica de la gravidez que Aschheim y Zondek, han basado en la demostración de la hormona prehipofisaria su reacción hormonal del embarazo en la mujer.

\*

\* \*

### REACCION DE ASCHHEIM-ZONDEK

*Basada en la inyección de orina de grávida a ratones hembras impúberes.*

Aschheim y Zondek, observaron que el suero sanguíneo y la orina de la gestante, después de la fecundación, poseen la propiedad de determinar en el ratón hembra impúber, el apareamiento de la pubertad. Fué comunicada el 27 de Abril de 1928 a la Sociedad Berlinesa de Ginecología.

*Técnica.*—La orina de la mujer, que se presume en estado de gravidez, es recogida asépticamente, en ayunas, se le filtra a través de una bujía, después de acidificarla ligeramente con ácido acético o de agregar una gota de tricresol por cada 50 c. c. de orina. Para cada una de sus investigaciones se sirven de cinco ratones hembras muy jóvenes de 6 á 8 gramos de peso; pues los ratones entran en la madurez sexual cuando tienen de 12 á 14 gramos de peso. De menos peso, tampoco sirven para la experiencia, pues soportan mal la inyección y el número de muertes es bastante crecido (15 % en algunos casos). Casi siempre un animal, de los cinco, no reacciona, cuando los demás dan un resultado positivo, algunas veces son dos y a veces uno es el único que reacciona.

La aparición de una reacción positiva en un sólo animal es suficiente para tener la seguridad de un diagnóstico positivo. Un sólo punto hemático o un cuerpo amarillo luteinizado, es suficiente también para el diagnóstico positivo.

Bruhl recomienda trabajar sólo con dos animales y aunque él obtuvo siempre buenos éxitos, su reacción no es ideal.

### CANTIDAD DE ORINA USADA EN LA INYECCION

Como cantidad total de orina debe inyectarse de uno a dos y medio centímetros cúbicos, dividida en 6 inyecciones así:

Animal I	6 inyecciones de 0'2 c. c.	=	1'2 c. c.
Animal II	" " " 0'25 c. c.	=	1'5 c. c.
Animal III	" " " 0'30 c. c.	=	1'8 c. c.
Animal IV	" " " 0'30 c. c.	=	1'8 c. c.
Animal V	" " " 0'40 c. c.	=	2'4 c. c.

Las inyecciones deben hacerse 3 veces por día. Aschheim inyecta el primer día dos veces, el segundo día tres, y el tercer día una vez. Los animales deben ser marcados o reconocidos por el color. De esta manera se sabe qué cantidad de orina ha recibido cada animal. Deben estar separados en jaulas con su número, nombre de la mujer a quien pertenece la orina, número protocolar de los animales, peso en gramos, etc.

De noventiseis a cien horas después de comenzado el experimento se matan los ratones con gas de alumbrado o con cloroformo. Sin embargo, en algunos casos urgentes pueden sacrificarse tres animales a las 60 o a las 72 horas (en los embarazos ectópicos donde el diagnóstico es urgente). Y los restantes hasta las 96 horas para controlar el diagnóstico emitido anteriormente.

El punto capital de la reacción consiste en las modificaciones de los ovarios: si la reacción es negativa, el aparato genital ofrece el aspecto de órganos impúberes, los ovarios son pequeños, pálidos, su tamaño no pasa del de una cabeza de alfiler, las trompas uterinas también se encuentran pálidas y filiformes.

Si la reacción es positiva, los cuernos uterinos se encuentran hipertrofiados (triples de los animales testigos), turgentes e inundados de una secreción clara y filante. Los ovarios son dos o tres veces mayores. Aparecen, a simple vista o con la lupa, pequeños folículos hemorrágicos que se presentan bajo la forma de pequeños granos de coloración rojo obscuro o azulado, como del tamaño de un grano de mijo y que Aschheim y Zondek han descrito con el nombre de "Blutpunkte" (puntos hemáticos) y cuerpos lúteos prominentes que se reconocen con facilidad por su color amarillo.

Si no basta el examen macroscópico para reconocer los cuerpos lúteos, se apela a la microscopia de los cortes.

Aschheim y Zondek, distinguen tres grados en su reacción y que son los que hemos estudiado anteriormente al tratar de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis:

La reacción I o maduración folicular.

La reacción II o presencia de hemorragias masivas en el folículo aumentado de tamaño (puntos hemáticos).

La reacción III o la formación de cuerpos amarillos atrésicos.

Solamente las II y III, (producción de folículos hemorrágicos y cuerpos lúteos atrésicos), sirven para afirmar el diagnóstico del embarazo y son características de la orina gravídica.

La reacción I, puede estar ligada a un exceso de foliculina que también se observa fuera del embarazo.

### FUNDAMENTO DEL METODO

Nuestra reacción del embarazo, dice Zondek, "se basa en un nuevo principio. No descubrimos cuerpos extraños, hipotéticos ni desconocidos, sino que nuestra reacción se funda en la demostración de una substancia corporal producida en todo el organismo; precisamente en la demostración de una determinada hormona."

"El fundamento de la reacción hormonal del embarazo en la orina, es la prueba biológica que demuestra la existencia de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Sin dicha prueba la reacción del embarazo jamás hubiera sido posible, pues por la inyección de orina se descubre la reacción diagnóstica del embarazo en el ovario del ratón. Se funda, no en los procesos de crecimiento del útero; sino en los procesos de crecimiento del ovario del ratón infantil.

La hiperemia ovárica, la presencia del folículo agrandado, el útero aumentado de tamaño, lívido y lleno de secreción, la extensión vaginal positiva (témpanos) no demuestran la existencia del embarazo, no debiéndose utilizar para el diagnóstico de éste."

"La reacción del embarazo se basa por tanto, en la demostración de formaciones anatómicas neoformadas en el ovario del ratón infantil, ésto es, en la presencia de un punto hemático o de un cuerpo lúteo."

Por lo tanto, lo decisivo para el diagnóstico es el punto hemático o el cuerpo lúteo. La reacción se interpretará como positiva, cuando en el ovario de un ratón infantil se descubre la presencia de un cuerpo lúteo o de un punto hemático. La reacción del embarazo se considerará positiva, siempre que en un ovario de un animal resulte positiva, aún cuando en el otro no.

Aschheim ha hecho sus investigaciones en la clínica de Wagner, de la Charité, de Berlín. Más de la mitad de los casos eran de personas en las que no existía embarazo. A estas orinas las llamó testigos, habiendo entre ellas de hombres y mujeres, sanos y enfermos, de individuos con trastornos de las glándulas endocrinas, de mujeres con tumores pélvicos, fibromas, anexitis, afecciones ginecológicas diversas y sobre todo amenorreas no gravídicas.

En las orinas testigos encontró inesperadamente la reacción del embarazo (hemorragias en los folículos y formación de cuerpos lúteos) en un hombre y una mujer de 49 años, que padecía de cistitis. Aunque Aschheim cree que hubo confusión de orinas, pues los resultados fueron negativos en los análisis siguientes; siempre los registra como datos falsos. Cree también que el lóbulo anterior de la hipófisis de las cancerosas, sufre modificaciones semejantes a las del embarazo.

De 93 amenorréicas no embarazadas, ninguna dió resultados positivos. En un caso de reacción positiva el médico de familia había hecho el diagnóstico del embarazo, al faltar las reglas; pero más tarde se presentó una hemorragia y no pudo comprobarse con exactitud si aquello fué un aborto precoz o una menstruación retardada.

Por lo tanto, en 400 orinas testigos, obtuvo uno por ciento de reacciones falsas. Entre los 400 casos había varios de miomas blandos, en los que por la palpación se obtuvieron síntomas exactamente iguales a los del embarazo, e incluso después de abrir el vientre, el aspecto del útero rojizo y engrosado, daba la impresión de un útero grávido; pero la reacción había sido negativa y el examen microscópico del órgano, confirmó la exactitud del diagnóstico. En las orinas testigos encontró que la reacción I del lóbulo anterior de la hipófisis (madurez del folículo) era positivo en gran número de casos de enfermedad de Basedow, miomas y carcinomas en los que no había embarazo; por lo que prescindieron de esta reacción.

En los casos de embarazo examinó 356 orinas, de ellas 195 procedían de mujeres que estaban en las 8 primeras semanas de su preñez. La reacción faltó 4 veces y fué positiva en 191 casos, es decir, que aproximadamente un 98 % de resultados verdaderos y 2 % de reacciones falsas.

Las otras 160 orinas eran de embarazadas de 3 á 9 meses, siendo negativa la reacción en tres ocasiones, es decir, que en ellas el número de reacciones falsas fué de un 2 %. Observó además varias reacciones positivas 3 á 5 días después de faltar la primera regla.

Resumiendo, resulta que en 756 orinas los resultados fueron falsos en once; resulta la reacción exacta en un 98  $\frac{1}{2}$ % y 1  $\frac{1}{2}$ % de fracasos. Al cabo de 8 días de puerperio, la reacción es ya negativa. Después de 9 días de un aborto, encontró reacción positiva. Mientras persisten restos vivos de placenta que mantienen el intercambio con la sangre de la madre, se produce en abundancia la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis.

Después de la muerte del huevo o de expulsar el embrión persisten todavía hormonas que se eliminan por la orina durante 8 días después. También pueden observarse reacciones positivas en el embarazo tubario, mientras vive el embrión y aún 8 ó 9 días después de muerto; pero nunca más tarde. Las molas tubarias antiguas no dan reacción positiva. De 28 embarazos tubarios dieron reacción positiva 19. En los 9 casos negativos fueron abortos tubarios con mola sanguínea antigua. Las molas enquistadas dan reacción positiva intensa, lo cual indica que no es el embrión, sino el tejido epitelial vivo del corión que tiene intercambio con la sangre de la madre. En el corioepitelioma se encontró una reacción fuertemente positiva. En los animales sólo el mono dá reacción positiva, no habiéndose encontrado en la vaca, cerdas, elefantes, conejas y ratones preñados. En resumen los resultados se mostraron exactos en el 98 % de los casos.

En Francia Brouha, Hinglais y Simonnet en 1928, han constatado que el porcentaje de Aschheim era exacto; pero necesitaron frecuentemente del microscopio. He aquí sus conclusiones de 220 experiencias: 144 embarazos ciertos, 74 resultados macroscópicos positivos = 51 %. 37 no embarazadas, 31 resultados macroscópicamente negativos = 85 %. 39 casos dudosos clínicamente, 30 respuestas en acuerdo con la clínica = 77 %. En total 60 % de resultados legibles a simple vista y 40 % donde el examen microscópico fué necesario.

Pankow, Kehrer, Esch, Handr, Hellmuth y Siebke, encontraron ciento por ciento de resultados exactos aún en embarazos recientes. Annon que ha hecho 324 exámenes sólo obtuvo el 0.6 % de errores; emplea solamente 4 animales y hace la lectura a la lupa. Los otros autores están conformes con los resultados de los autores del método y han obtenido 98 y 100 % de resultados acordes con la clínica.

La reacción de Aschheim y Zondek, constituyó el primer método biológico de diagnóstico de la gravidez de resultados perfectos. Permite un diagnóstico precoz de la gestación, puesto que Soloms y Kloptock la encontraron positiva en un caso 3 días antes de la primera falta menstrual. Es casi siempre constante y específica.

Solamente las necesidades de orden práctico (necesidad de un examen microscópico frecuente, obligación de emplear ratones rigurosamente impúberes) han hecho que muchos investigadores hayan modificado el método empleando animales más cómodos para experimentar.

### VARIANTE DE HIRSCH-HOFFMAN

A 30 c. c., de la orina que se inyecta, se les mezcla con 100 gramos de éter. Se deja evaporar durante una hora y se guarda en la refrigeradora hasta el momento de practicar las inyecciones. A cada animal se le inyecta 0.8 c. c. tres veces en 24 horas. Cuando la orina es muy obscura, se le puede agregar una tableta de efetonina para disminuir su toxicidad. Los animales se sacrifican a las 36 horas y cuando la reacción es positiva, se encuentran las modificaciones características en los ovarios. Esta reacción tiene la ventaja de la rapidez, pero siempre es insegura en la apreciación de los resultados macroscópicos por lo que debe recurrirse al examen histológico en los casos dudosos.

### REACCION DE BROUHA, HINGLAIS Y SIMONNET

*Basada en la acción de la orina de grávida sobre el trácto genital del ratón macho.*

Brouha y Simonnet, descubrieron en 1928 la propiedad que posee el cuerpo lúteo de determinar un relajamiento característico de la sínfisis pubiana, cuando se le inyecta a una cobaya adulta y vírgen, durante el período del celo. La movilidad de la sínfisis es apreciable por la simple palpación. Además durante la gestación, la orina y la sangre contienen la hormona luteínica en cantidad suficiente para producir la reacción que acabo de describir. A pesar de ésto, actualmente no se aplica al diagnóstico de la gestación, pues no se sabe con precisión en qué tiempo del embarazo se vuelve positiva y hasta cuándo deja de serlo. Además su realización necesita una colonia de cobayas, que estén separadas de los machos, antes de la pubertad, y seguirles regularmente sus ciclos estrales. Como éstos no se producen más que cada 17 á 20 días, es necesario poseer un número elevado de animales, para poder hacer un ensayo en las condiciones requeridas.

La realización práctica del test Aschheim-Zondek, ofrece dificultades importantes. Primeramente hay que utilizar animales de una edad tal, que se encuentren lejos de la pubertad. Siendo muy variable la aparición de este fenómeno en los ratones, por lo que sólo animales de tres semanas pueden servir. Es pues necesario poseer una numerosa colonia de ratones y controlar regularmente la crianza a manera de conocer la edad exacta de las hembras impúberes utilizadas.

Por otra parte la interpretación de las respuestas, no alcanza el resultado anunciado por Aschheim y Zondek, más que si se practica el examen microscópico del ovario. Si por razones de comodidad y rapidez, se conforma con la inspección macroscópica del ovario, el porcentaje de certitud decrece, puesto que sólo se considera como positivas aquellas en las que se compruebe la presencia de folículos hemorrágicos, las otras respuestas serán dudosas, pues sucede a veces que una orina de gestante, ensayada sobre un lote de animales no dá folículos hemorrágicos en todos los casos. La obligación de estudiar microscópicamente los ovarios para descubrir los fenómenos de desarrollo folicular y de luteinización, ocasionan una pérdida de tiempo, manipulaciones relativamente complicadas

y la intervención del factor personal de apreciación, que no puede tener siempre la convicción absoluta.

Las dificultades anteriores llevaron a Brouha, Hinglais y Simonnet a buscar si el empleo del ratón macho, sería más satisfactorio.

A.—*Ratón macho impúber.*—Inyectando subcutáneamente 0.10 á 0.40 de centímetro cúbico de orina de grávida, diariamente, a ratoncillos impúberes, durante 6 á 10 días se observa el desarrollo de todo el tracto genital. Este desarrollo es particularmente marcado en las vesículas seminales que alcanzan el volumen de las del macho adulto, estando además inundadas de una secreción blanca. El peso de los testículos aumenta igualmente pero de manera menos marcada.

B.—*Ratón macho púber.*—Tratando de la misma manera a ratones machos que pesen de 16 á 20 gramos, se comprueba que el peso de los testículos no cambia, pero como en el animal impúber, se produce un desarrollo marcado en las glándulas accesorias y llegan a alcanzar un volumen superior a este que se observa con el animal normal.

C.—*Macho castrado.*—En el macho castrado el tracto genital no responde al estímulo prehipofisario. La acción de la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis se ejerce directamente sobre las glándulas sexuales y les sirve de intermediario al resto del tracto genital, así como en el ratón macho castrado, no existiendo los testículos, la orina de grávida no ejerce su acción de desarrollo sobre las vesículas seminales.

Estos datos experimentales indujeron a Brouha, Hinglais y Simonnet a utilizar el ratón macho como animal reactivo, tomando en consideración que las orinas que provocan la hipertrofia de las vesículas seminales provienen de mujeres grávidas. Encontraron las siguientes ventajas:

1°—Es fácil de realizar prácticamente, puesto que la simple observación macroscópica no deja lugar a dudas.

2°—Porque las respuestas obtenidas son más constantes en el macho que en la hembra; y además, sólo es necesario un animal para emitir un diagnóstico exacto.

3°—Porque las causas de dificultades de interpretación que provienen de la presencia de foliculina en la orina investigada, están eliminadas, puesto que el aparato genital macho es menos sensible a la acción de la foliculina.

En su primera comunicación Brouha, Hinglais y Simonnet, creían que podían utilizar animales de 14 á 15 gramos de peso, pero incurrieron en algunos errores. Experimentando en más de 500 ratones, llegan a la conclusión que es la edad lo más importante en la selección de los animales. Demostraron además que la pubertad se instala lenta y progresivamente entre la quinta y sexta semana y que no existe relación alguna entre la edad y el peso de estos animalitos. Es así como se puede ver un ratón de seis semanas pesar menos de siete gramos y uno de cuatro, pesar más de diez gramos. La selección deberá hacerse en animales de 4 á 5 semanas, y en el caso en que la edad sea desconocida se utilizarán únicamente animales cuyo peso no pase de diez gramos.

*Técnica.*—Aunque la reacción puede hacerse con un sólo ratón, puesto que soporta sin morir el número total de inyecciones, algunos autores aconsejan practicarla en varios ratones a la vez.

La orina es recogida asépticamente por la mañana, en ayunas, e inyectada subcutáneamente a la dosis diaria de 0.10 á 0. 20 c. c. durante 10 días. Los animales son sacrificados 24 horas después de la última inyección. Se abre la cavidad abdominal y se reclina la vejiga; en caso de preñez, las vesículas seminales se encuentran muy desarrolladas, turgescentes, de aspecto característico. La reacción es tan neta, que no es necesario cortar y pesar estas glándulas para hacer el diagnóstico. La duración de la experiencia es de diez días. Sin embargo, para los autores, un operador ejercitado puede responder desde el sexto día. El aumento de volumen es menos marcado que a los diez días, pero es suficientemente aparente para responder en la mayor parte de los casos.

*Resultados.*—Sobre las 401 reacciones los autores han obtenido 400 respuestas exactas. La respuesta falsa fué debida a un error en la manipulación, así dá el ciento por ciento de resultados exactos, según ellos. 1º—Casos en los que el embarazo era clínicamente cierto: 92 ensayos, 92 respuestas exactas. 2º—Casos en que la ausencia de embarazo era claramente cierta (mujeres normales, amenorreas, fibromas, quistes) 30 ensayos, 30 respuestas negativas. 3º—Casos en que el diagnóstico clínico era dudoso o imposible: 14 respuestas positivas, 6 respuestas negativas, todas confirmadas por la observación clínica ulterior. 4º—En 4 ensayos no fué posible establecer el diagnóstico, pues la orina fué tóxica a los animales. Esta reacción persiste durante todo el embarazo y desaparece del cuarto al octavo día después del parto. Resultados análogos obtuvieron reemplazando la orina gravídica por suero sanguíneo. Es positiva en casos de corioepitelioma y de mola hidatiforme.

De los animales, sólo en los monos la reacción se muestra positiva en los casos de gravidez, en todas las demás especies los resultados son siempre negativos. La reacción es muy precoz: se mostró positiva a los cinco días después de la primera suspensión de reglas. Los trabajos de Brouha, Hinglais y Simonnet, permitieron proponer como test biológico precoz de la gestación en la mujer, la inyección de orina al ratón macho. “La hipertrofia de las vesículas seminales, fácil de constatar macroscópicamente es de interpretación más simple que la obtenida en ratones hembras impúberes, puestos a un tratamiento análogo.”

*Variante de Cyzak.*—Para hacer más rápido el tiempo que dura la lectura de la reacción de Hinglais, Brouha, y Simonnet; Cyzak ha propuesto un método rápido, basado en la concentración de la hormona y procede de este modo: “50 c. c. de orina ácida se mezclan a 200 c. c. de alcohol a 96°. El fino precipitado grumoso que se obtiene es centrifugado durante media hora. El sedimento blanco amarillento se agita con 50 c. c. de éter, que se deja evaporar. El precipitado se disuelve en 50 c. c. de agua destilada. De esta solución recibe cada animal reactivo, el primer día una inyección de 0.5 c. c., el segundo día dos de 0.5 c. c. y el tercero de 0.5 c. c. Los animales son sacrificados a las 101 horas y el desarrollo de las vesículas seminales es más aparente que si se emplea la orina de grávida.”

## REACCIONES DE PROBSTNER Y BOURG

*Basado en la inyección de orina de gestante a ratas impúberes.*

A.—Probstner modificó la reacción de Aschheim-Zondek, utilizando como animal reactivo la rata hembra impúber. La pubertad en estos roedores aparece más tardíamente (después de los 2 meses) y tienen mayor resistencia a las inyecciones de orina tóxica. Además la reacción es más sensible y son más netos los resultados apreciados. El autor ha obtenido con su método 100 % de resultados exactos. Peralta Ramos y Roth, también utilizaron las ratas hembras impúberes. Se sirven de cinco animales y un testigo; a las 100 horas sacrifican las ratas, comprobando en los casos positivos los signos de madurez completa en los ovarios. Sobre 25 experiencias que hicieron en mujeres grávidas, todas fueron exactas. Belbey emplea también ratas jóvenes de 25 á 30 gramos de peso, inyectándoles 0.2 á 0.3 de centímetros cúbicos en 48 horas. Los animales son sacrificados al quinto día y los órganos sexuales examinados a la lupa. Los folículos hemorrágicos se perciben fácilmente como puntos circunscritos y salientes del tamaño de una cabeza de alfiler. Se muestra positiva en el embarazo y todavía en los diez días que siguen al aborto.

B.—Bourg en su método reúne las ventajas de las reacciones anteriores. Inyecta orina a la vez en la rata hembra y macho de 28 á 40 días de edad. De esta manera ha obtenido resultados acordes. Concluye "que no se deben considerar como positivas más que las reacciones concordantes, que se manifiestan tanto en la hembra como en el macho, pues es la substancia característica de la gestación la que actúa a la vez sobre los folículos ováricos, que transforma en falsos cuerpos amarillos, y sobre la intersticial del testículo que se hipertrofia, produciéndose así la maduración precoz de las glándulas anexas al tracto genital."

*Técnica*—Bourg hace la selección entre animales de la misma edad y sexo diferente de 28 á 40 días de edad y que pesen de 22 á 40 gramos. Les inyecta 1 c. c. de orina a examinar y los sacrifica al quinto día. Cuando la orina proviene de una grávida se observa una hipertrofia considerable de las vesículas seminales en el macho, las cuales contienen abundante secreción; en las hembras los ovarios congestionados presentan múltiples cuerpos amarillos perceptibles a simple vista. Resultados: Generalmente los resultados son acordes en los dos animales empleados; la respuesta es entonces fácil. Sin embargo, existen casos en los que la interpretación resulta difícil; con las hembras los falsos cuerpos amarillos en lugar de aparecer como puntos amarillo-ocre, se presentan como prominencias amarillo-pálido o vesículas rodeadas de un borde amarillento; en el macho la gran hipertrofia de las vesículas seminales puede ser menos marcada. Los cambios observados en uno de los animales ayudan a interpretar los resultados en los casos difíciles. En los casos dudosos, Bourg repite la prueba y si las reacciones no concuerdan, concluye en la ausencia del embarazo. Gracias a esta técnica ha obtenido 50 resultados exactos en 50 ensayos confirmados.

### REACCION DE SIDALL

Consiste en el aumento de volumen del útero del ratón infantil, inyectado con suero sanguíneo de grávida. Los factores que causan este desarrollo uterino, son las hormonas ováricas y las del lóbulo anterior de la hipófisis. Las primeras tienen una acción específica sobre el útero; las segundas producen la maduración de los ovarios infantiles, con liberación de las hormonas ováricas. Antes de la formación de la placenta existen hormonas ováricas en pequeña cantidad en la sangre (Robert Frank). La reacción de Sidall para el diagnóstico precoz de la gravidez es debida a la acción de las hormonas prehipofisarias, pues en los casos positivos los ovarios infantiles presentan un desarrollo característico.

*Técnica.*—Se inyecta 1 c. c. de suero a un ratón hembra infantil, diariamente, 5 veces consecutivas. Al 5º día se pesa el animal; los úteros y los ovarios son extirpados. El peso total del ratón dividido por el peso de los úteros y ovarios da un cociente de 400 o menos si hay embarazo; y más de 400 en los casos negativos. El autor obtuvo 5 errores en 103 reacciones, 90 de las cuales se encontraban en los 3 primeros meses de la gravidez; y 4 errores en 39 mujeres, no embarazadas. Mazer y Hoffman, obtuvieron resultados variables en embarazos incipientes; debido indudablemente a que Sidall incluye en su estadística, embarazos avanzados.

### REACCION DE MAZER-HOFFMAN

Esta reacción consiste en la producción del ciclo estral en ratones blancos castrados, inyectados con orina de grávidas. Lowe y Frank, simultáneamente mostraron la presencia de la hormona sexual femenina en la sangre, 10 días antes del período menstrual y durante el embarazo. Emplearon el método de Allen y Doisy, que consiste en observar las modificaciones que sufren las células vaginales durante el ciclo estral; sirviendo estas mismas células, como indicadores de las diversas fases. La orina de las gestantes, contiene cantidades variables de hormona sexual femenina que raramente se encuentra fuera del embarazo.

*Técnica.*—Antes de la castración se observa con regularidad el ciclo estral de los ratones blancos; los animales muy viejos no son utilizados. La castración se efectúa con anestesia por el éter; por una incisión en la región lumbar los ovarios son extirpados, con su cápsula adiposa, examinados microscópicamente, para estar seguros de que todo el ovario está incluido en su cápsula. Los animales castrados permanecen en observación 2 semanas, examinándoseles diariamente la secreción vaginal, pues un fragmento de tejido ovárico, es capaz de producir el estro. Se inyectan 2 animales con 2 c. c. de orina extraída por cateterismo o hervida 5 veces consecutivas durante 2 días. Diariamente se examina la secreción vaginal de los 2 ratones. La actividad vaginal es puesta en evidencia, por la aparición en los frotos de células epiteliales y unos pocos leucocitos; y cuando éstos aparecen, hay que hacer exámenes 2 ó 3 veces al día, para que la fase del estro no pase inadvertida. Si solamente uno de los animales muestra una reacción positiva, la conclusión no debe ser absoluta, pues la atrofia vaginal se produce, cuando transcurre un intervalo prolongado, entre la castración y la reac-

ción. Influye bastante la buena interpretación del frote vaginal; un aumento de células epiteliales y leucocitos, indica una reacción positiva; la presencia de mucus y pocos leucocitos indica un resultado negativo. El asa de platino debe manejarse cuidadosamente; pues cualquier contacto con la vulva, puede arrastrar células epiteliales de ésta, haciendo creer que son de la vagina. Los animales pueden usarse varias veces, siempre que pasen 10 ó 12 días, después del estro. La muestra de orina es conservada en la refrigeradora, y cuando se adquiere sépticamente puede hervirse, pues la hormona sexual femenina (foliculina) no se destruye por la ebullición. La reacción no debe hacerse en enfermas que sean tratadas con extractos ováricos, pues reaparecen en la orina. Frecuentemente uno de los animales sucumbe al final de la reacción. Mazer y Hoffman, encuentran varias ventajas sobre la reacción de Aschheim-Zondek: 1º—No es necesario usar animales infantiles. 2º—En la reacción de Aschheim-Zondek, los animales se sacrifican y aquí pueden usarse para variar reacciones. 3º—Por la ebullición de la orina, se disminuye grandemente la mortalidad de estos animalitos. La muerte del huevo dá una reacción negativa. Los autores examinaron 166 orinas y obtuvieron 5.2/3 % de resultados erróneos. Aseguran que su reacción, aparece en los embarazos incipientes más precozmente que en la de Aschheim-Zondek.

\*

\* \*

#### **INCONVENIENTES DE LAS REACCIONES SOBRE EL RATON Y ANIMALES MACHOS EN GENERAL**

Parecen inferiores las reacciones hechas sobre ratones, que las que se realizan en la coneja. Las primeras tienen el inconveniente de que se necesita una crianza numerosa, para que pueda disponerse en cualquier momento, de media docena de ejemplares impúberes y del mismo peso (6 á 8 gramos). Los animalitos deben ser cuidadosamente vigilados, pues deben ser absolutamente impúberes, la pubertad aparece hacia el 38º día y además no existe relación alguna entre la edad y el peso. Además por el crecido número de inyecciones la mortalidad es bastante alta (15 %). El aumento del útero y las células queratinizadas presentes en la secreción vaginal, características del estro, pueden ser provocadas por la foliculina que no es específica de la gravidez y que puede encontrarse en la orina de ciertas amenorreas patológicas. Se necesitan exámenes histológicos, lo cual constituye un serio inconveniente. Los resultados no se obtienen rápidamente sino después de un centenar de horas. La reacción de Hirsch-Hoffman, que utiliza menos animales y dá respuestas también a los tres días, tiene el inconveniente de los exámenes microscópicos. La reacción de Brouha, Hinglais y Simcnet, tiene el inconveniente que las inyecciones deben hacerse durante diez días; y es necesario hacer llegar al laboratorio muchas veces a la persona interesada. La respuesta no puede darse más que después de diez días y algunas veces hay que recurrir al examen microscópico de las vesículas seminales y testículos. M. Jöel Mequin y Mm. Andreani recomiendan la reacción en el cobayo macho impúber, inyectan 2 c. c. de orina de la mañana, en el

ventrículo izquierdo, al día siguiente 3 c. c. subcutáneamente; el animal se sacrifica al tercer día. Sin embargo, las modificaciones de los genitales no son tan marcadas en los casos positivos por lo que muchas respuestas son dudosas. Se han hecho ensayos sobre el gato joven, la perra, y el pollo; pero sin resultados satisfactorios. M. Recevein observó los resultados inconstantes de las hormonas hipofisarias sobre las aves y en particular sobre el gallo. En Estados Unidos de Norte América se han obtenido resultados interesantes en ciertos peces, parecen ser un buen material por su vida sexual intermitente de reposo y actividad. Generalmente las reacciones practicadas en las hembras aventajan a las que se hacen a los machos, tanto en rapidez como en los resultados que son más netos, aunque éstos tienen la ventaja de estar al abrigo de la causa de error determinado por la foliculina; pues ésta, lejos de estimular el desarrollo testicular lo inhibe. Habiendo hecho estas digresiones no me resta más que el empleo de la coneja como animal reactivo para el diagnóstico de la gestación, al que, por sus grandes ventajas, le doy la preferencia.

#### REACCION DE FRIEDMAN

Algunos biólogos han tratado de volver más práctico el test de Aschheim y Zondek, buscando un animal que ofrezca mayores ventajas que las ratas y los ratones. La elección de la coneja dá una gran comodidad de experimentación y el máximo de seguridad en la interpretación de los resultados, así como también una rapidez mayor en el conocimiento de éstos. Ya Heape en 1905, Hammond y Marshall en 1925, observaron que no existe *ovulación espontánea* en la coneja. Después de la pubertad aparecen en los ovarios folículos maduros; pero si la hembra queda separada del macho, sus folículos no se rompen y por consiguiente no hay ovulación ni formación de cuerpos amarillos. En 1926 Parkes demostró que la inyección de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis provoca la ovulación en dicho animal. Friedman en 1929 y después Macturs y Fabiao, demostraron que era posible determinar el mismo fenómeno por la inyección de orina de mujeres embarazadas, en la vena marginal de la oreja. Es suficiente una sólo inyección intravenosa para obtener en 48 horas un resultado de una nitidez absoluta. En los casos urgentes 2 inyecciones permiten el diagnóstico en 24 horas y si se recurre al examen microscópico de los ovarios, es posible obtener la respuesta en un tiempo mucho más corto. Soares en 1931, practicó siguiendo también este método, más de cien reacciones, cuyos resultados fueron todos exactos. Adèle Brouha en Mayo de 1931 publica en "Paris Medical" sus experiencias sobre esta reacción y demuestra todo el interés práctico de este nuevo método. Comprobó que la inyección de orina gravídica provoca rápidamente sobre el ovario, la formación de manchas rosadas, visibles fácilmente, que se vuelven salientes y que pronto se tornan rojizas y más tarde azul obscuro. El examen histológico demostró que se trataba de folículos hemorrágicos. Prosiguió sus estudios con el fin de determinar si podía emplearse como método cómodo de diagnóstico biológico en el embarazo. Inyectó la orina intraperitoneal y endovenosamente; comprobando que esta última vía es preferible, pues actúa

de una manera más rápida y enérgica. La coneja reacciona siempre a la inyección de orina gravídica, por la formación de folículos hemorrágicos. El principio de la reacción apareció precozmente de las doce a las quince horas después de la inyección, siendo segura la respuesta de las 24 a las 48 horas. Al principio Brouha, utilizó hembras impúberes, a las que examinaba el tracto genital antes de la inyección. Pero como a menudo se ignora la edad exacta y las conejas muy jóvenes no reaccionaban macroscópicamente, empleó animales de todas edades. La coneja adulta constituye un animal muy sensible y es fácil de examinar el estado de los ovarios, antes de ser inyectada.

*He aquí su técnica.*—Emplea conejas de 3 meses, cuyos ovarios presentan folículos de Graff, medianamente desarrollados y no tengan folículos hemorrágicos. Las conejas adultas son igualmente un buen material para experimentación, a condición de estar en reposo sexual, pues el aspecto de los folículos maduros durante el estro, puede traer confusiones y errores. Inyecta la primera crina recogida en la mañana, filtrada en una bujía y conservada a la refrigeradora. La inyección se hace en la vena marginal de la oreja con extrema lentitud; 5 c. c. son generalmente suficientes. Si la orina está muy diluida o si proviene de una mujer cuyo embarazo data de algunos días, es bueno hacer 2 inyecciones, y esperar más tiempo que de ordinario, antes de examinar los ovarios. Los ovarios son examinados 24 horas después de la inyección, la reacción es negativa si su aspecto es normal y es positiva si se ven en la superficie uno o muchos folículos hemorrágicos. Estos se forman de manera precoz (15 á 18 horas después de la inyección). Algunas veces se ha observado a las 24 horas la turgencia e hiperemia del ovario con un desarrollo marcado de los folículos de Graff; en estos casos se opera de nuevo al animal 24 horas más tarde y se obtiene entonces una reacción intensamente positiva.

*Resultados.*—Adèle Brouha, comunicó al congreso de Burdeos sus resultados sobre 190 ensayos practicados en clínicas diferentes. Todos sus resultados de diagnóstico biológico han sido controlados por la clínica. No hubo más que un resultado inexacto, debido a que la coneja estaba enferma y no reaccionó a la orina. La proporción de resultados exactos es para este autor de 99'5 %. La reacción se ha mostrado muy precoz en retardos de reglas de 1 á 10 días. Brindeau, H. Hinglais y M. Hinglais hicieron 140 reacciones, clínicamente controladas, sobre la coneja, el ratón hembra y el ratón macho. En 63 casos donde no había embarazo hubo 63 respuestas negativas. En 77 casos de embarazo los resultados con la coneja fueron intensamente positivos 70 veces antes de las 48 horas. Si los 7 casos restantes no fueron decisivos en una sóla coneja, fué porque los animales sueumbieron o fueron sacrificados muy rápidamente, no se recurrió a dosis suficientes de orina o las conejas eran demasiado jóvenes. Servantie utilizando la reacción de Friedmann en 50 casos clínicos diferentes no obtuvo fracaso alguno. Louis Gernez en 112 ensayos que hizo en casos clínicos difíciles, y que confirmó más tarde por su evolución ulterior, obtuvo el 100 % de respuestas exactas. Otros muchos autores han recomendado el test coneja para el diagnóstico del embarazo, he aquí el nombre de algunos autores con sus resultados correspondientes:

AUTORES	Nº DE REACCIONES	ERRORES
Adèle Brouha . . . . .	190	1
Brindeau y Hinglais . . . . .	140	0
Servantie . . . . .	50	0
Louis Gernez . . . . .	112	0
Wilson y Corner . . . . .	196	0
Friedman y Lapham . . . . .	92	0
Schneider . . . . .	100	2
Reinhart y Scott . . . . .	150	2
Magath (Mayo clínica) . . . . .	83	1
Striker . . . . .	75	0
Rodríguez López . . . . .	50	0

En estos resultados con técnicas diversas, hay algunos errores, muchos de los cuales obedecen a factores que podrían ser previstos.

#### VALOR PRACTICO DE LOS DIFERENTES METODOS HORMONALES

Entre los diferentes métodos expuestos ¿cuál es el que ofrece el mayor interés para el práctico? Para que una reacción de diagnóstico del embarazo sea perfecta es necesario que llene muchas condiciones:

- 1º—Que sea constante (que no falle jamás en caso de embarazo).
- 2º—Que sea específica (que no se observe jamás fuera del embarazo).
- 3º—Que sea precoz (que aparezca rápidamente desde el principio del embarazo).
- 4º—Que sea fácil de poner en evidencia.
- 5º—Que suministre resultados rápidos e indiscutibles.

Las tres primeras condiciones se obtienen con la misma exactitud en las diferentes reacciones hormonales.

1º—*Constancia*.—En lo que concierne a la constancia de los resultados obtenidos la reacción de Brouha, Hinglais y Simonnet y sobre todo la de Friedman, tienen un valor más grande que la reacción de Aschheim-Zondek; mientras que con los 2 primeros métodos los resultados han sido siempre positivos durante todo el curso de la gestación con el último ciertos autores han obtenido resultados negativos en el último mes del embarazo.

2º—*Especificidad*.—Las reacciones de Brouha, Hinglais y Simonnet y de Friedman son más precisas que la de Aschheim-Zondek. Esta última ha dado resultados positivos en la menopausia y en algunos cánceres genitales. Por lo que concierne a la mola hidatiforme y el corioepitelioma, la reacción practicada con la orina es siempre fuertemente positiva, cualquiera que sea el método empleado. Lo mismo sucede con ciertos tumores de tejido corioepitelial, que por su naturaleza histológica dan igualmente una fuerte reacción positiva.

3º—*Precocidad*.—Cualquiera que sea el animal reactivo empleado, ratón, rata, coneja, la reacción del embarazo se torna rápidamente positiva después de la fecundación; puede descubrirse aún antes de la suspensión de reglas.

Entre las reacciones propuestas, ¿cuál es el método más cómodo y que da resultados más rápidos?

1º—*Reacción de Aschheim-Zondek*.—A pesar de su gran interés biológico, esta reacción es de una técnica bastante delicada: a) Necesita el empleo de ratones rigurosamente impúberes de 3 semanas de edad y 6 á 8 gramos de peso. Con menos de 6 gramos los ratoncitos son muy débiles y no soportan las inyecciones de orina. Arriba de 8 gramos, algunos animales pueden ser ya púberes o presentar una ovulación espontánea en el curso de las experiencias. b) Este procedimiento necesita de 5 ratones por ensayo y hay que contar con una mortalidad de 15 á 20 %; y una orina de grávida, ensayada en un lote de animales, no dará folículos hemorrágicos en todos los casos. c) Un inconveniente muy serio de la reacción de Aschheim-Zondek, es que no dá siempre resultados macroscópicos y necesita en cerca de 40 % de las veces, la ayuda del microscopio. Esta necesidad complica el método y trae aparejada una pérdida de tiempo y un factor de apreciación personal no despreciable. El uso de la lupa, reduce en parte el número de exámenes microscópicos; pero no es suficiente en todos los casos. d) Finalmente los resultados son leídos al cabo de 5 días.

2º—*Reacción de Brouha, Hinglais y Simonnet*.—Esta reacción contribuyó a mejorar grandemente el método anterior. Sin embargo, a pesar de permitir una respuesta macroscópica por la simple inspección de las vesículas seminales de los ratones, presenta también algunos inconvenientes: a) No deben emplearse animales que pesen más de 10 gramos, pues darían lugar a dudas; es necesario utilizar animales de 6 á 10 gramos de peso. Esto obliga a los experimentadores a poseer una numerosa crianza de ratones. b) El inconveniente más grande de la reacción reside en la tardía lectura de los resultados. Pues si un observador diestro puede obtener una respuesta al 6º día, la mayor parte de las veces hay que esperar hasta el décimo.

3º—*Reacción de Probstner y de Bourg*.—Estos métodos difieren poco de las reacciones anteriores; y aunque dan la respuesta a los 5 días, necesitan el empleo de muchos animales.

4º—*Reacción de Friedman*.—Este método ofrece en mi concepto el máximo de ventajas y de seguridad: a) Es constante, específico y precoz, con la condición de usar conejas de uno a dos kilos de peso, cuidadosamente aisladas 15 días antes, por lo menos, y de controlar el estado de los ovarios antes de inyectar la orina. b) Necesita de un sólo animal siempre fácil de conseguir. La reacción de Friedman no necesita una crianza costosa, pues unos cuantos ejemplares aislados son suficientes para la práctica corriente. c) La prueba con la coneja, tal como se practica hoy día, es de una técnica sencilla; gracias a la anestesia local y a la mortalidad operatoria nula, pues un sólo operador basta, y la exploración puede repetirse las veces que se desée, hasta obtener datos indiscutibles. d) La principal ventaja es obtener rápidamente por un simple examen macroscópico de los ovarios una respuesta precisa. La producción de los folículos hemorrágicos es ya netamente visible a las 24 horas después de la inyección de orina. A las 48 horas los cambios ováricos son tan manifiestos que permiten siempre un diagnóstico verdadero. Muy rara vez se deberá esperar 3 días para

obtener un resultado decisivo. e) Finalmente el animal puede servir para investigaciones ulteriores o para otros usos. Sin negar el valor de los otros métodos biológicos y particularmente el de Brouha, Hinglais y Simonnet, le doy la preferencia a la reacción de Friedman, pues responde en condiciones simples, precisas, exactas y rápidas, a la interrogación tan importante del diagnóstico biológico del embarazo.

\*

\* \*

### APUNTES PERSONALES SOBRE LA REACCION DE FRIEDMAN

No me fué posible trabajar en la reacción de Aschheim-Zondek, por la dificultad de adquirir suficientes ratones, en las condiciones especificadas por la técnica de A.-Z.

*Principio de la reacción de Friedman.*—Sabemos que todos los animales ordinarios del laboratorio, presentan cíclicamente su período de ovulación espontánea, que se traduce exteriormente por los frotos vaginales. Al contrario de dichos animales, la coneja presenta la singularidad de no poseer dicha ovulación espontánea; sino ser siempre provocada por el coito fecundante. En cualquier momento los folículos de la hembra aislada del macho pueden bajo algún estímulo llegar a la madurez. Esta particularidad tan singular, es la que tan felizmente inspiró a Friedman, a utilizar la coneja como test biológico para el diagnóstico del embarazo. Como la reacción de Aschheim-Zondek, la reacción de Friedman utiliza la propiedad que posee la orina de la grávida, de provocar las modificaciones ováricas: aparición de folículos hemorrágicos y de cuerpos lúteos.

#### A.—HUMORES INYECTADOS

En la práctica se utilizan dos líquidos del organismo, la orina y la sangre (o mejor dicho el suero). La orina fué la que primero se utilizó; pero se ha observado que su concentración hormonal varía con las comidas y ciertos estados patológicos. El ideal será poseer un líquido más constante para la investigación de las hormonas, por ésto se ha preferido el suero sanguíneo. Pero ¿este suero puede extraerse indistintamente a cualquier hora? Brindeau y Hinglais, han demostrado que la concentración hormonal del suero varía muy poco en relación con las comidas y que de las 9 horas a medio día, el tenor de hormonas en el suero sanguíneo es un poco inferior que en la orina. Después de la comida de la mañana hay un descenso brusco y va elevándose progresivamente hasta alcanzar el nivel primitivo poco antes de la comida de la tarde; a las 18 horas, la riqueza hormonal de la orina es notablemente inferior a la del suero. Se ha observado la concordancia de la concentración hormonal del suero y de la orina en ayunas, salvo en ciertos casos patológicos, como el caso de una grávida bríhtica, donde la eliminación renal es tan defectuosa que hay que inyectar más de 20 c. c. de orina extraída en ayunas para obtener un sólo folículo hemorrágico. En resumen, en los casos particulares en que se desea conocer el tenor de hormonas debe emplearse el suero, extrayéndolo lejos de las comidas. ¿Se

debe por ésto abandonar la orina en la práctica de la reacción de Friedman? No, pues éste es un líquido más fácil de adquirir que el precedente, (hay enfermas en quienes la punción venosa es desagradable y algunas veces difícil). Además puede utilizarse inmediatamente (pues la sangre debe ser centrifugada o abandonada algunas horas para que se coagule espontáneamente). Lo que yo empleo siempre es la orina, extraída en ayunas, o en casos de urgencia por la tarde, inyectando entonces una cantidad un poco mayor.

### B.—LA ORINA Y SU CALIDAD

Utilizo la orina que haya eliminado la paciente en la mañana al despertar, es la más apropiada, pues como vimos anteriormente, contiene las hormonas más concentradas. Debe extraerse por cateterismo y en ayunas, después de la desinfección cuidadosa de la región vulvar, recogiéndose en un tubo estéril o en un frasco hervido 25 á 50 c. c. que deben ponerse a la refrigeradora inmediatamente, hasta el momento de usarla. No deben utilizarse las orinas que han sufrido la descomposición bacteriana, pues los animales mueren algunas veces por intoxicación. Si la orina proviene de algún lugar distante debe ponerse una gota de tricresol por cada 25 c. c. para evitar su descomposición. No deben utilizarse frascos de perfume o lociones, pues resultan tóxicos por los aceites etéreos que impregnan el vidrio y que se disuelven en la orina. La orina puede conservarse sin alteración, durante muchos días en el hielo. Ya en el laboratorio debe ser filtrada y si su reacción es alcalina o neutra, agregarle unas gotas de ácido acético, hasta que enrojezca ligeramente el papel azul de tornasol; en fin si parece muy concentrada se dividirá en igual cantidad de agua estéril. La orina de mujeres con tumores y enfermedades endocrinas (enfermedad de Basedow, acromegalia) se muestra tóxica aún en casos normales. El siguiente *procedimiento de Zondek*, permite desintoxicar la orina sin pérdida del contenido hormonal: 30 á 40 c. c. de orina matutina se acidifican con ácido acético al 10 %, hasta la reacción ácida débil al tornasol, en caso de que su reacción sea alcalina, y se filtra. La orina se mezcla agitándola fuertemente con 90 á 120 c. c. de éter anestésico, en un embudo separador, durante 5 minutos. Se recoge la orina que queda en la parte inferior del embudo separador. Es conveniente abandonar durante una hora al aire libre, en un vaso ancho la orina que huele a éter, con objeto de que éste se evapore. Si se quiere evaporar rápidamente el éter, se coloca la orina en baño de maría, no debiendo sobrepasar la temperatura de 45°. Lo mejor es dejarla al aire libre, pues por el calentamiento rápido pueden alterarse algo las hormonas. Con este método logró Zondek utilizar las orinas tóxicas que son de 6 á 7 %.

### C.—ELECCION DE LA CONEJA

Utilizo, de preferencia conejas vírgenes o adultas, separadas de los machos y de las hembras al menos desde 15 días antes. Se evitará hacer uso de animales demasiado jóvenes, así como también muy viejos; la vejez se reconocerá fácilmente por la gran longitud de las uñas. Tendrán un peso de 1 á 2 kilos. Las conejas de 1,500 á 1800 gramos convienen perfectamente. Es preferible no utilizar

animales que tengan menos de 900 gramos, y como hemos visto, el límite superior puede sobrepasarse sin inconveniente. El post-partum, con tal de que las conejas no amamenten no constituye una contra indicación, pues realiza un período particularmente favorable a la aparición de puntos hemáticos bajo la influencia de la excitación hormonal. Lo mismo sucede con la gestación y las conejas grávidas pueden ser empleadas en casos de necesidad. Sin embargo, son susceptibles de dar resultados positivos con orina de mujeres no gestantes, de donde la necesidad de laparotomizar previamente para cerciorarse del estado de los ovarios, imponiéndose desde luego algunas reservas en la interpretación de los resultados. Las reacciones negativas conservan todo su valor. Antes de toda inyección, practico una laparotomía para examinar el estado de los ovarios; esta precaución indispensable cuando no se conoce el origen de la coneja, permite en los casos en que el animal presente folículos hemorrágicos o cuerpos amarillos, no utilizarla para la experiencia y en el caso en que existan folículos dudosos, tenerlos en cuenta en la apreciación de los resultados.

#### D.—ANESTESICO EMPLEADO

El éter lo utilicé al principio como anestésico general, pero hube de abandonarlo pronto porque perdí algunos animales por síncope o afecciones pulmonares. Acconsejo y utilizo la *anestesia local* con una *solución de novocaína al 1/2%* que permite proceder fácilmente a la intervención, con una mortalidad operatoria nula. 10 c. c. de solución son suficientes para obtener una buena anestesia.

#### E.—EXPLORACION DEL APARATO GENITAL INTERNO

Después de rasurarla, la piel del vientre es pintada con tintura de yodo. Sobre la línea media en una extensión de 8 centímetros se hace una incisión de la piel y de la línea blanca; el peritoneo aparece entonces y es incidido fácilmente. Abierta la cavidad abdominal, la masa intestinal es levantada por medio de una compresa, alternativamente a la derecha y a la izquierda, lo que permite explorar fácilmente los ovarios que se encuentran aplicados contra los músculos psoas, en contacto con la pared abdominal posterior; así como los cuernos uterinos. Se observa cuidadosamente el estado de estos órganos: volumen, coloración, aspecto de los folículos, etc. La pared abdominal es cerrada, en dos planos con catgut cromizado 0; en un primer sorjete peritoneo y capa muscular y en seguida un sorjete cutáneo.

#### F.—VIA DE LA INYECCION

La vía endovenosa me parece la más adecuada, pues aunque es nociva a la cantidad de 20 c. c., cantidades inferiores las soportan perfectamente, con la condición precisa de que se inyecte muy lentamente. La dosis corriente que empleo es de 10 c. c. de orina entibiada ligeramente, es tolerada perfectamente por las conejas de 1,500 á 1,800 gramos; en los casos que se supone una menor concentración hormonal en la orina, inyecto 5 c. c. endovenosamente y 15 c. c. por vía

subcutánea en la región lumbar donde la piel es muy móvil, lo mismo que los planos adyacentes que reciben muy bien la inyección. Esta última vía que no es comparable con la endovenosa, pues dá resultados inconstantes, dá una reabsorción más lenta que impregna más grandemente el organismo y evita los fenómenos de shock.

*Cantidad a inyectar.*—La cantidad de orina inyectada varía según los autores; Brouha inyecta solamente 5 c. c. endovenosamente; Hinglais y Gernez, inyectan 4 veces 5 á 8 c. c. de orina a razón de 2 inyecciones por día. M. Verdeuil aconseja la inoculación a la coneja de 20 c. c. de orina matinal de una sola vez: 5 c. c. en la vena auricular y 15 c. c. en la región lumbar. Yo inyecto 10 c. c. de orina, que reúna las condiciones expresadas anteriormente por vía intravenosa en una de las venas de la cara dorsal de la oreja. Prefiero la vena marginal interna a la vena marginal externa, de un calibre demasiado estrecho; así como a la vena mediana, situada en una zona de tejido celular laxo y que huye bajo la aguja. Aunque este vaso es de un calibre casi siempre superior o al menos igual al de la vena marginal interna, y sobre la oreja rasurada de la coneja se ofrece, podríamos decir, al operador, ésto no debe seducirnos, pues es un vaso difícil de cateterizar en razón de su movilidad; presenta además una fragilidad particular, un ligero exceso de presión sobre el émbolo de la jeringa es suficiente para determinar la ruptura de sus paredes e incontinenti un derrame de orina en el tejido celular. A este incidente es debido el edema de toda la concha auricular que impide las inyecciones ulteriores durante muchos días. El xilol es un poderoso auxiliar, pues por ligeras fricciones las venas sobresalen perfectamente por vaso dilatación. Algunas veces ocurren ciertos fenómenos de shock durante la inyección, caracterizados por disnea, convulsiones o temblores; aunque son poco frecuentes al aparecer suspendo la inyección inmediatamente e inyecto el resto con 10 c. c. más de orina subcutáneamente. Este incidente está en relación con la toxicidad urinaria, pues la he observado en diferentes animales inyectados con la misma orina. En estos casos de orina tóxica utilizo el método de desintoxicación urinaria por el éter el que me parece sencillo y fácil de ejecutar. Esta técnica me ha dado buenos resultados, pues mi mortalidad ha sido nula después de la inyección de orina. Para la inyección basta un sólo ayudante que sujete las patas del animal entre sus rodillas: la mano izquierda sujeta las manos, la mano derecha la cabeza. La aguja es introducida en un sólo tiempo en el vaso, evitándole hacer un trayecto subcutáneo. El líquido debe ser inyectado con gran lentitud.

#### G.—COMPROBACION DE LOS RESULTADOS

Sacrificio a los animales, generalmente, a las 48 horas después de la inyección; salvo en los casos urgentes en los que son sacrificados a las 24 horas y aún antes a las 15 horas, necesitándose entonces el auxilio del microscopio, pues los cambios macroscópicos del ovario no se observan todavía. Unos pocos centímetros cúbicos de aire inyectados en la vena marginal interna de la oreja, son suficientes para que el animal muera por embolia, a los 15 ó 20 segundos después. Esta manera de sacrificarlos me ha parecido la mejor y es tan rápida que no hace

sufrir al animal. En los casos en que la lectura de los resultados haya que hacerlos a las 24 horas no sacrificio a la coneja sino simplemente la laparotomizo, pues algunas veces sólo presenta hipertrofia folicular o una congestión ovárica y una nueva lectura es necesaria 24 horas después.

#### H.—LECTURA DE LA REACCION

¿Qué se encuentra a la autopsia? Si los ovarios no están modificados y presentan los caracteres normales, la reacción es negativa; son entonces poco voluminosos, de dimensiones iguales a las de un grano de trigo y su peso oscila alrededor de 22 centigramos, son lisos, de color amarillo claro a pálidos. La superficie no presenta ninguna saliente o aspereza. Hay que familiarizarse con este aspecto. Cuando hay embarazo se observa frecuentemente una transformación de los ovarios en una masa muriforme, están aumentados de volumen al doble o triple; miden hasta 2 centímetros de longitud por medio centímetro de espesor y pesan de 40 á 60 centigramos (45 en término medio); presentan en su superficie una decena de folículos hemorrágicos, de coloración roja azulada, violácea y algunas veces negruzca; son salientes, los pequeños iguales a una cabeza de alfiler, los grandes pueden alcanzar el volumen de un guisante, brillantes, esféricos, contrastando con el color claro del ovario. Son tan numerosos algunas veces que el ovario parece una mora; empujados unos contra los otros, son netamente distintos. El diagnóstico es sumamente fácil, pues no sólo los folículos hemorrágicos son siempre visibles a simple vista; sino que se imponen por la nitidez de sus caracteres a los ojos menos observadores. Algunas veces al romperse producen un ligero derrame rosado en el peritoneo. Al lado de los folículos hemorrágicos pueden encontrarse cuerpos amarillos que no pueden confundirse con los elementos anteriores y que también son característicos de la reacción ovárica ante la excitación hormonal. Los úteros y las trompas se encuentran igualmente congestionados. Hay casos sin embargo en los que la reacción es menos neta y he observado algunos en los que no hay más que uno o dos folículos hemorrágicos. Las conejas no reaccionan igualmente a la inyección de una misma orina gravídica. Estos hechos deben conocerse porque enseñan que siempre deben explorarse cuidadosamente los dos ovarios, pues de lo contrario se corre el riesgo de dejar escapar una reacción positiva. En los casos dudosos y cuando en presencia de uno o dos folículos de superficie rosada se dude en responder si se trata de un folículo hemorrágico o nó, L. Gernez aconseja comprimir el meso ovárico; si el folículo conserva su color, se trata casi siempre de una hemorragia intra folicular, si permanece pálido debe ser considerado como negativo. Se puede todavía, en casos rarísimos, extirpar los ovarios y examinarlos microscópicamente; el folículo hemorrágico aparece como un pequeño derrame sanguíneo bien delimitado, algunas veces de uno a tres milímetros de diámetro. Aunque yo nunca tropezé con dificultades en la lectura de mis reacciones; insisto en estos detalles de técnica, pues tienen su importancia y por no seguirlos, se corre el riesgo de cometer errores e imputarlos a la

reacción. Las conejas soportan admirablemente las intervenciones abdominales practicadas con anestesia local y asépticamente. He verificado hasta 3 laparotomias en el mismo animal con el objeto de seguir las modificaciones ováricas, en la misma semana. En los casos negativos puede dejarse al animal en reposo varios días y practicar en él una nueva reacción, siendo inútil en estos casos laparotomizarlo previamente, con tal de que permanezca aislado de los demás animales.

\*  
\* \*

## **LAS APLICACIONES PRACTICAS DE LAS REACCIONES HORMONALES EN CLINICA**

El interés que tienen los métodos específicos para el diagnóstico biológico de la gestación que acabo de revisar, no puede escaparse ni al tocólogo, ni al cirujano, ni al médico. Este interés es a la vez de diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

### **1.—DIAGNOSTICO DEL EMBARAZO INICIAL**

La gran indicación clínica de las reacciones biológicas es descubrir el embarazo desde sus comienzos. Desde que el óvulo es fecundado entra en contacto con la mucosa uterina y con la circulación materna; pudiendo obtenerse desde entonces resultados positivos. En numerosas observaciones los resultados han sido positivos después de 4, 3, 2 días y aún 24 horas después de un retardo de reglas. Levy Solal y Jean Dalsace presentaron a la Sociedad de Ginecología de París en Mayo de 1934, la observación de una mujer que presentó vómitos y en quien la reacción biológica fué positiva, antes de todo retardo menstrual; esta observación despierta interés desde dos puntos de vista: 1º—La reacción de Friedman es particularmente precoz, puesto que ha sido positiva, aún antes que un tardo de reglas haga pensar en un embarazo. 2º—La aparición de los vómitos también ha sido notablemente precoz puesto que se han iniciado cuando el embarazo no contaba aún 15 días. Brindeau y Hinglais, presentaron también 2 casos de diagnóstico positivo en enfermas que no tenían ningún retraso. En otros casos es 21 ó 13 días después del coito fecundante cuando la reacción se presenta positiva. Muchas veces la reacción es más intensa al principio del embarazo que al final y ésto ayuda a comprender los trastornos precoces de salud en la grávida. El diagnóstico biológico precoz, tiene algunas veces un interés de simple curiosidad y otras un interés mayor, como cuando se trata de la interrupción de un embarazo en una enferma que padezca de una nefritis, una cardiopatía o también de ciertas formas de tuberculosis pulmonar. Por mi parte he observado precozmente la reacción de Friedman a los 15 días después de la primera falta.

## 2.—DIAGNOSTICO ENTRE LA AMENAZA DE ABORTO Y LA RETENCION OVULAR

La reacción de Friedman está indicada cuando hay duda en el diagnóstico de una amenaza de aborto y retención ovular. Si una mujer tiene un embarazo que comienza y sobrevienen fuertes hemorragias; se trata de saber si es un aborto seguido de una retención ovular o simplemente una amenaza de aborto, con probabilidades de que el embarazo siga su curso normal. En el primer caso el raspado se impone, en el segundo el reposo es la indicación. La reacción de Friedman nos dá el diagnóstico y una vez hecho éste, se puede intervenir en los casos indicados, mucho más pronto de lo que se intervenía hace algunos años.

## 3.—DIAGNOSTICO DE LA MUERTE DEL FETO

La reacción de Friedman es de gran utilidad en los casos en que se sospecha la muerte del feto, o en los embarazos detenidos con retención de huevo muerto. Sin embargo, la reacción positiva no ofrece la misma certidumbre que una reacción negativa. Una reacción negativa indica que el embrión o feto está muerto; por el contrario, para que la reacción sea positiva basta que, después de la muerte, una fracción de placenta quede con vida, lo que sucede habitualmente hasta 6 u 8 días después y, en casos raros, más tiempo. Como vimos anteriormente, basta que la sangre materna se encuentre en contacto biológico con una parcela de tejido placentario vivo, para que la reacción sea positiva. Por mi parte puedo asegurar que la reacción de Friedman es de gran ayuda para diagnosticar la muerte del feto, cuando no se logra hacerlo clínicamente; en mis observaciones presento el caso de una enferma que al 7º mes de embarazo se le suspendieron los movimientos, no existía foco, el diagnóstico era dudoso, fué radiografiada comprobándose que se trataba de un embarazo en el curso del 8º mes, en presentación de nalgas; la reacción de Friedman fué francamente negativa; pocos días después la enferma dió a luz un feto macerado.

## 4.—EMBARAZO ECTOPICO

Las reacciones biológicas y en particular la de Friedman, prestan grandes servicios en el diagnóstico del embarazo ectópico. El embarazo extrauterino en pleno desarrollo dá una reacción positiva; permite pues eliminarlo de las diferentes variedades de tumores para-uterinos. Si el diagnóstico es dudoso entre un quiste del ovario y una inflamación anexial, por ejemplo, una reacción negativa indica seguramente que no hay embarazo. En el embarazo extrauterino alterado (aborto tubárico, ruptura tubaria) puede persistir positiva la reacción 6 u 8 días, pues el organismo necesita dicho plazo, lo mismo que en el puerperio, para eliminar las hormonas por la orina. La reacción persiste más largo tiempo cuando quedan vellosidades vivas en la trompa en comunicación con la circulación materna. En el momento en que cesa este contacto la reacción se torna negativa. Clínicamente puede subsistir aún el embarazo extra-

uterino, es decir, que la trompa puede contener el óvulo fecundado, pero no dotado de vida; por lo tanto en el embarazo extrauterino antiguo, sólo se debe valorar el resultado de la reacción positiva y no el negativo. La reacción positiva indica que hay tejido ovular vivo, pero no puede decidir si el óvulo está en el útero o fuera de él, lo cual deberá hacerse clínicamente. Aquí puede ser muy útil la reacción del embarazo siempre que se obre con cautela. La reacción de Friedman no dá resultados tan rápidos, para ser útil en los casos en que se suponga una ruptura tubaria; la clínica conserva entonces todos sus derechos; por el contrario la reacción dá grandes servicios en el diagnóstico diferencial cuando se está autorizado a contemporizar. En mis observaciones presento algunos casos de ruptura tubaria por embarazo ectópico y aunque la intervención fué urgente, pude comprobar que la reacción fué positiva en todos y siempre acorde con los resultados obtenidos después de la operación.

A. Brindeau, H. Hinglais y M. Hinglais, citan 2 casos de diagnóstico precoz en el embarazo ectópico por la reacción de Friedman. Una de las enfermas presentaba 24 horas de retención de reglas y la otra no presentaba ninguna modificación en su ciclo menstrual, pues habían pasado 14 ó 15 días después de las últimas. Creen que en los casos de embarazo extrauterino, el término de aparición de las hormonas gravídicas debe ser considerado como muy corto, mucho más que en el embarazo normal; piensan además que el momento en que la hormona aparece en la orina depende de 2 factores: 1º—El momento de la implantación ovular. 2º—El grado de vitalidad de los elementos plasmodiales. En estos 2 casos se trataba de dos rupturas tubarias, así la gran precocidad de la reacción hormonal parece estar en relación con una precocidad anormal de implantación y de una actividad fisiológica particular de este plasmodio.

#### 5.—Mola hidatiforme y corioepitelioma.

Hemos visto anteriormente que en los casos de mola hidatiforme y corioepitelioma, la orina de las grávidas elimina cantidades enormes de hormonas por la orina, mucho mayores que en el embarazo normal. Así insisto en esta particularidad hormonal de la orina para fijar dichos diagnósticos. La coexistencia de signos clínicos de un embarazo detenido y una reacción de Friedman fuertemente positiva; deben hacer pensar en una mola. La reacción hormonal del embarazo ha sido empleada desde hace algunos años para el diagnóstico de la mola hidatiforme. Además la reacción es útil para el pronóstico, pues siendo negativa, por exámenes periódicamente repetidos, después de la expulsión de la mola podemos asegurar que no ha quedado vivo ningún fragmento de tejido placentario en el organismo materno; pues en el corioepitelioma y sus metástasis los resultados son positivos aún después de la histerectomía. En general la reacción es positiva 20 ó 30 días después de la expulsión molar. Si se mantiene positiva más de 30 días se trata probablemente de un corioepitelioma o más raramente de una expulsión incompleta. Trillat y Millet citan un caso de una mola hidatiforme de evolución latente en el que la reacción hormonal les fué de gran utilidad para el diagnóstico precoz y concluyen "que con una reacción fuertemente positiva debe hacerse el diagnóstico de mola e instituir precozmente

el tratamiento que se impone." J. Hartemann cita otro caso que presentó a la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Nancy en Mayo de 1934 e insiste también en el interés que presenta para el diagnóstico de retención molar la reacción de Friedman, netamente positiva con signos clínicos de embarazo detenido. Fulconis cita un caso en el que la reacción de Friedman le fué de gran utilidad para el pronóstico, pues un mes después de la expulsión molar la reacción continuaba fuertemente positiva, lo que decidió la histerectomía. Los exámenes anatomopatológicos concluyeron en que se trataba de un corioepitelioma maligno. Siete meses después de la intervención la salud, dice, es excelente y la reacción de Friedman negativa. Siempre es conveniente después de la expulsión de las molas practicar la reacción cada mes y una enferma tratada por degeneración quística de las vellosidades, no debe abandonar el servicio hospitalario hasta que la reacción biológica demuestre que no existe una degeneración neoplásica. Después de la histerectomía la reacción desaparece a los diez días; si después de ésta la reacción aparece positiva, o después de ser negativa se torna positiva hay que pensar en la recidiva o en una metástasis.

#### **6.—DIAGNOSTICO ENTRE EL EMBARAZO Y CIERTAS AFECCIONES GINECOLOGICAS**

En Ginecología las pruebas hormonales tienen un interés considerable en ciertos casos difíciles; muchos son los estados patológicos que pueden simular un estado de gravidez. Cuando el examen clínico y el tacto bimanual dejan dudas, la reacción de Friedman nos presta grandes auxilios; en la menopausia, en que algunas veces existe obesidad y un examen bien hecho resulta difícil, será un gran recurso la reacción de Friedman. En los casos de fibroma de sintomatología anormal (fibromas blandos), tumores parauterinos, (anexitis voluminosas con amenorreas más o menos completas) y quistes del ovario, las reacciones hormonales colaboran eficazmente para el diagnóstico. Además permiten establecer la existencia de la gestación en los casos que pueda confundirse con algún tumor abdominal, pues se observan casos frecuentes en los que una vez abierto el vientre, el Cirujano no siempre puede afirmar si el útero está grávido o fibromatoso. Tierny, presentó a la Sociedad de Obstetricia de Lila, el caso de un quiste dermoideo del ovario que dió una reacción positiva; sin embargo, Gernez cree que se debió a un error, pues se hizo con animales adultos (ratones) y nó impúberes.

#### **7.—MEDICINA GENERAL**

En medicina general todo el interés de estas pruebas aparece cuando se trata de descubrir la gestación en enfermas atacadas de tuberculosis, anemia u otra afección susceptible de explicar ella sola una amenorrea prolongada. Además tiene un interés de pronóstico digno de tomarse en cuenta. Además de los casos de embarazo detenido, existe el corioepitelioma maligno (uterino o testicular) que hayan sido operados. La desaparición definitiva de las reacciones endocrínicas, nos permite formular un pronóstico favorable y descartar las amenazas de recidiva.

### 8.—EN TERAPEUTICA

La terapéutica podrá sacar gran partido de la precocidad de las reacciones hormonales en el diagnóstico de la gestación, pues no es indiferente saber que una cardíaca, una nefrítica o una tuberculosa acaban de comenzar un embarazo. Se sabe toda la importancia del tratamiento precoz de la tuberculosis pulmonar, sin contar con el grave problema del aborto terapéutico y, cuando éste se plantea, hay interés para la madre en resolverlo al iniciarse la gestación. Lo mismo sucede con la sífilis: el tratamiento prenatal será más eficaz, pues el embrión se habrá beneficiado más precozmente de la cura prescrita a la madre. Finalmente con las mujeres predispuestas a los abortos, un reposo absoluto, impuesto desde el principio del embarazo, contribuirá grandemente a evitar grandes accidentes.

### 9.—EN MEDICINA LEGAL

La Medicina Legal se ha enriquecido con los tests hormonales, cuya importancia para los peritajes en materia de embarazo no podrían escapar más tiempo al legislador. En los peritajes criminales, estas reacciones desempeñan un gran papel en la apreciación de los resultados de una violación, o para establecer la irresponsabilidad de una mujer que, después de un acto delictuoso, arguya su estado de embarazo. En los accidentes de trabajo, de automóvil, etc., el experto tendrá interés en pedir una reacción de Friedman para saber si la víctima se halla encinta o presenta un simple retardo de reglas. En efecto el monto de la indemnización variará según que la mujer esté embarazada o nó; haciéndose las reservas, cuando la existencia de un embarazo haya sido demostrada, por el nacimiento de un niño deforme. Cosa parecida sucede cuando la mujer está interesada en simular un embarazo; las reacciones hormonales decidirán rápidamente el problema. Desde hoy los expertos judiciales podrán recurrir a las reacciones biológicas de la gestación como recurren a la reacción de Wassermann para el diagnóstico de la sífilis. En las presunciones de aborto o de infanticidio las reacciones no persisten más que algunos días después de la expulsión del producto de la concepción; las reacciones hormonales darán datos precisos en los casos en que la clínica es insuficiente. En Derecho Civil, el Médico Forense podrá recurrir a las pruebas hormonales en los litigios de suposición de parto; pero lo más importante es que cuando se haya afirmado de una manera definitiva el valor de las reacciones hormonales, los jueces ya poco inclinados a excusar la falta de los Médicos, en materia de responsabilidad Civil y Penal, les harán sentir más rigor por no haber recurrido a medios de diagnóstico que habrían descubierto el embarazo. En Alemania se estudia desde el punto de vista Médico Legal las reacciones biológicas; han sido incluidas en los Códigos y se emplean sistemáticamente en los casos dudosos. La discreción con la cual estas reacciones pueden practicarse, bajo el pretexto de un simple examen de orina, es una ventaja digna de tomarse en consideración. Señalaré también un incon-

veniente de los métodos biológicos, y es que sabidas precozmente de su estado de embarazo, ciertas mujeres harán todo lo posible por llegar al aborto. Pero este inconveniente, no le resta las ventajas de las que el médico puede aprovecharse.

#### 10.—LAS REACCIONES BIOLÓGICAS DE LA GESTACION EN VETERINARIA

No se nos escapa las aplicaciones importantes de las reacciones biológicas a la Medicina Veterinaria. Muchas han sido las investigaciones llevadas a cabo con este objeto, entre ellas las de Zondek, quien hizo sus experiencias en la mona y en la yegua; pues desgraciadamente las investigaciones que se hicieron en las otras especies de animales dieron resultados negativos: a) En la mona las hormonas prehipofisarias se eliminan, igual que en la mujer en grandes cantidades por la orina; por lo tanto se puede demostrar por las reacciones II y III de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, la presencia de embarazo con la misma técnica usada en la mujer. Esto sucede tanto en los antropoides como en los monos inferiores. b) En la yegua, Zondek descubrió que la sangre de las yeguas preñadas contiene hormonas prehipofisarias en grandes cantidades y la orina, por el contrario sólo elimina pequeñas cantidades durante los primeros meses y que la hormona de luteinización no pasa de la sangre a la orina. Así, pues, en la sangre de las yeguas preñadas circulan las 3 hormonas: foliculina, prolán A. y prolán B.; pero su orina sólo elimina foliculina; el prolán A. existe en cantidades muy pequeñas y el prolán B. no existe en absoluto; por lo tanto, es en la presencia de las dos primeras en lo que se basa el diagnóstico biológico. Zondek practicó 80 reacciones en ratones impúberes y los casos positivos desencadenaron el celo y dieron, en la secreción vaginal la fase de témpanos típicos. Como el contenido hormonal de la orina es escaso, recomienda hacer varias investigaciones en intervalos de varias semanas.

*Técnica de Zondek.*—La orina es recogida por la mañana, se acidifica con ácido acético y se filtra, después se le añade 5 veces su volumen de éter, agitando fuertemente se deja evaporar, siguiendo después la misma técnica que indiqué en la reacción de Aschheim-Zondek. Si aparece en la secreción vaginal el período de témpanos, la reacción es positiva. Si no existe la reacción del celo y persiste la secreción mucosa de la vagina, la reacción del embarazo es negativa. Kust examinó 171 yeguas; en 35 casos no pudo descubrir las hormonas, en 11 casos las descubrió temporalmente, 3 casos fueron dudosos y 122 casos fueron positivos confirmados por la evolución ulterior.

En cuanto a la causa de la diferencia que existe, bajo el punto de vista hormonal entre el hombre y los animales, se ignora y no se han hecho más que hipótesis. ¿Presencia en la orina de los animales de substancias que impiden la demostración de las hormonas hipofisarias? ¿Ausencia de hormonas o cantidades ínfimas que no puedan evidenciarse? ¿Hormonas diferentes que necesitan otros reactivos para ponerlas de manifiesto? Estas preguntas necesitan nuevas investigaciones.

\*

\* \*

## TENDENCIAS ACTUALES DE LOS METODOS HORMONALES

### Estudio cuantitativo de las hormonas prehipofisarias en los humores de la grávida.

Las tendencias actuales de los métodos biológicos son la puntualización del diagnóstico no sólo del embarazo normal sino en todas sus modalidades: aborto, embarazos detenidos, embarazos ectópicos, etc. Gracias a los estudios de Brindeau, H. Hinglais y M. Hinglais, se ha llegado a la solución práctica de dicho problema, pudiendo dosificarse con exactitud el contenido hormonal y así deducir de qué clase de embarazo se trata. El diagnóstico de la gestación tal como lo hemos visto anteriormente es una reacción puramente cualitativa; es decir, que responde por un sí o un nó, a la pregunta de si hay embarazo. ¿Esta contestación tan útil es completa? Nó, excluyendo los errores el laboratorio contesta de la misma manera en presencia de una mola, de un corioepitelioma o de un embarazo normal en evolución. También responde negativamente en ausencia de embarazo o en ciertos embarazos detenidos. Los métodos anteriores excelentes para la precocidad del diagnóstico, son incompletos al tratarse del diagnóstico diferencial que se ofrece al práctico en la patología gravídica. El uso de un método de dosificación hormonal es a la vez preciso y cómodo, presenta gran interés desde muchos puntos de vista (clínico, terapéutico, fisiológico, etc.) Estos métodos se fundan en el mismo principio y consisten en inyectar a los animales seleccionados dosis más y más pequeñas de hormonas, hasta que se determine la más pequeña dosis activa. Se llama esta dosis: "unidad." Hinglais y Brouha, establecen en 1931, la "unidad ratón" (macho) como la más pequeña cantidad de hormona que hace subir en un macho de 3 á 4 semanas, recibiendo una inyección por día, a 10 miligramos en 10 días, el peso de las vesículas seminales (unidad Hinglais Brouha). Zondek estableció la unidad ratón hembra como la más pequeña cantidad de hormona capaz de producir la aparición de un folículo hemorrágico en una rata hembra impúber de 6 á 8 gramos de peso en un intervalo de 100 horas. ("Unidad Aschheim-Zondek"). A. Brindeau, H. Hinglais y M. Hinglais, tuvieron la idea feliz de aplicar la reacción de Friedman a la dosificación de las hormonas gravídicas, método perfecto, que simplifica grandemente el problema. Como vimos anteriormente es en el suero sanguíneo en donde la concentración hormonal es más constante, pues en la orina varía no sólo con las diferentes horas del día; sino también con las comidas. La sangre puede extraerse a cualquier momento del día sin precauciones especiales; finalmente la concentración hormonal de la orina está supe- ditada a la buena eliminación renal, defectuosa en el mal funcionamiento de dicho órgano, lo que no sucede con el suero sanguíneo. Sin embargo, cuando el aparato renal funciona satisfactoriamente, puede emplearse la orina mattutina cuya concentración es casi igual a la del suero sanguíneo. En noviembre de 1932 Brindeau, H. Hinglais y M. Hinglais, establecen la *unidad coneja*, siendo "la

más pequeña dosis de hormonas que en una sólo inyección intravenosa en una coneja de 2 kilogramos de peso hace aparecer en 48 horas, por lo menos, un punto hemorrágico sobre uno de los ovarios." En estas condiciones la más pequeña dosis de hormona prehipofisaria activa es por término medio de 15 unidades ratón. Esta cifra es bastante regular. Los autores arriba mencionados llegan a la conclusión de que la coneja no es solamente un buen reactivo para la caracterización de la hormona prehipofisaria gonadotropa, sino también para su dosificación, pues se recomienda por la simplicidad de su empleo, la rapidez y la nitidez de la respuesta; y porque se obtiene una rápida dosificación, muy aproximada, para las necesidades de la clínica. P. Remlinger y J. Bailly, proceden de la manera siguiente para la dosificación hormonal en la orina de la grávida: 6 conejas del mismo peso, rigurosamente aisladas, desde un mes antes, reciben en la vena marginal de la oreja 0'4 c. c., 1 c. c., 0.30 c. c., 0'75 c. c., 2'5 c. c. y 20 c. c. de orina pura, respectivamente. Son sacrificadas 48 horas más tarde, los resultados obtenidos son leídos en el cuadro esquemático siguiente:

	Coneja I	C. II	C. III	C. IV	C. V	C. VI
Cantidad mínima de orina.....	20 c. c.	2'5 c. c.	0'75 c. c.	0'30 c. c.	1 c. c.	0'4 c. c.
					diluida al 1/10	
Unidades coneja.....	> 0	500	1,000	4,500	30,000	100,000
	huevo muerto		embarazo normal		mola hidatiforme, etc.	

En el embarazo normal la cantidad de hormonas alcanza el máximo en el tercer mes y aunque las variantes individuales son bastantes marcadas (1,000 y 4,500, cualquiera que sea la edad del embarazo oscila entre límites superiores e inferiores bien definidos: mínimo 1,000 Unidades Coneja Brindeau, máximo 4,500 U. C. B. Los resultados obtenidos por Brindeau, concuerdan con la curva determinada por Aschheim-Zondek en experiencias del mismo orden.

En el *aborto o retención de huevo muerto* la hormona gravídica desaparece mucho más lentamente de los humores de la grávida después de la muerte del feto, que después de la expulsión normal del feto a término. Además puede durar varias semanas y algunos meses, estando en relación con la vitalidad de las vellosidades placentarias, activa algunas veces después de la muerte del feto. La aplicación de estas nociones al diagnóstico del aborto ha sido posible, gracias a los trabajos de Brindeau y Hinglais. Estos autores establecen en la escala de diversas concentraciones una zona llamada "*de huevo muerto, cierto o probable.*" que se extiende entre 0 y 500 U. C. B. Vayssiere, Chosson y Donnet, distinguen en esta zona: primero de 0 á 100 U. C. B. de resultados inciertos, porque en estos límites se pueden inscribir ciertos estados patológicos independientes del embarazo, tales como amenorrea, trastornos de la menopausia, etc.; segundo:

entre 100 y 800 U. C. B. inscriben "la zona de embarazo interrumpido, cierto o probable." Inyectan varios animales con dosis diferentes de orina; se laparotomizan a las 48 horas, cuando el folículo hemorrágico buscado es obtenido se sabe en qué cantidad de orina se encuentra contenido una U. C. B., es entonces fácil deducir la concentración por litro. Casi siempre se principia por una inyección de 5 c. c. que fijará la dosis inyectada en un segundo tiempo.

En el embarazo ectópico, la dosificación de las hormonas dá datos precisos e indiscutibles que ayudan eficazmente para la solución diagnóstica de ciertos problemas ginecológicos; siempre que existan vellosidades placentarias dotadas de vida y en comunicación con el organismo materno, pues permite hacer el diagnóstico de embarazo extrauterino de una manera precoz; de allí que presente gran interés en la práctica ginecológica: la cantidad de hormonas está comprendida en la zona de embarazo interrumpido cierto o probable. M. Vayssiere, Chosson y Donnet, citan un caso en el cual la dosificación de la gravidina les fué de gran utilidad para el diagnóstico precoz de un embarazo ectópico. Por mi parte en 3 casos de embarazo ectópico con ruptura tubaria y que fueron operados de urgencia, encontré 600, 500 y 400 U. C. B. por litro de orina respectivamente y en otros casos, en que la clínica sospechaba la posibilidad de un embarazo ectópico, las hormonas fueron indosificables (Friedman negativa); resultados que fueron comprobados por los diagnósticos post-operatorios.

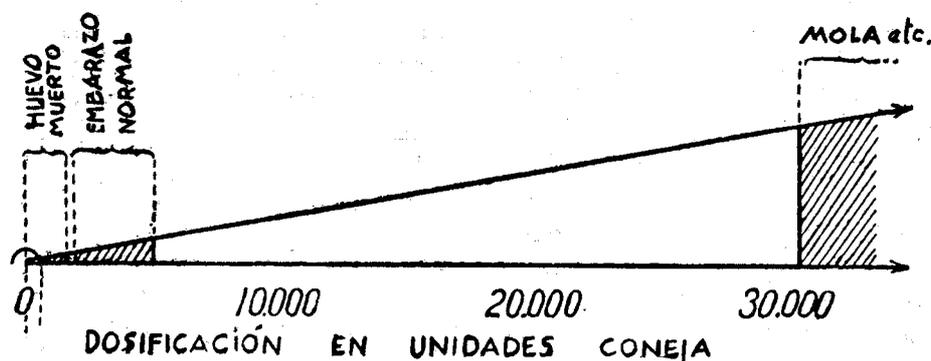
#### EN LA MOLA HIDATIFORME

Se sabe que Aschheim y Zondek, descubrieron que los humores de mujeres portadoras de una mola hidatiforme, contienen una cantidad exagerada de hormonas prehipofisarias, muy superior a las cantidades encontradas en el embarazo normal. En la mola hidatiforme y el corioepitelioma la cantidad hormonal se eleva a 30,000, 50,000 y hasta 100,000 U. C. B. Roberto Mayer descubrió en el corio-epitelioma la presencia de 70,000 y Ehrhardt hasta 520,000 unidades en la mola hidatídica por litro de orina. El diagnóstico preciso de la mola ha sido posible, gracias a la reacción de Friedman en su modalidad cuantitativa, pues las cantidades exageradas de hormonas que existen en la sangre de las grávidas no se encuentran más que en las molas y sus complicaciones. Este procedimiento dá rápidamente la autorización de evacuar el útero que contiene una mola; lo que no se obtenía antiguamente más que después de una larga observación. Reeb, Nerson y Klein citan 2 casos en que a pesar del enorme contenido hormonal de la orina no se trataba de molas hidatiformes, sino solamente de un edema del estroma de las vellosidades que estaban aumentadas de volumen. La mayor parte de los autores admiten hoy día que las hormonas excretadas en la orina durante la gestación, se forman en el epitelio que recubre las vellosidades y en caso de proliferación patológica de este epitelio (mola, corioepitelioma) el contenido hormonal está notablemente aumentado.

Fuera del embarazo, las hormonas prehipofisarias existen en los humores de la mujer en ciertos momentos del ciclo menstrual; pero aún en los momentos en que su concentración es mayor no existen más que en estado de trazas, en cantidades tan débiles que los procedimientos actuales no revelan su existencia.

En ciertos estados patológicos y a pesar de la ausencia de toda vellosidad placentaria, las hormonas gonadotropas aparecen en el suero en cantidades más importantes. Brindeau y Hinglais encontraron en 6 mujeres no grávidas y con trastornos bien definidos de la función genital de 66 á 40 U. C. B. por litro de orina.

Considerando conjuntamente el diverso contenido hormonal en las diversas modalidades que revisamos se ve que escalonan entre 0 y 100,000 unidades formando 3 zonas distintas.



Una primera zona de 0 á 500 U. C. B. que corresponde a huevo muerto, cierto o probable; una segunda zona de 1,000 á 4,500 U. C. B. que es la zona del embarazo normal y finalmente una tercera zona de 30,000 á 100,000 U. C. B. que es la zona de degeneración molar y sus complicaciones. Ahora observando el esquema anterior se ve que las tres zonas no se suceden inmediatamente sino que dejan regiones intermedias. Brindeau y Hinglais han encontrado que tres mujeres con vómitos incoercibles tenían un contenido hormonal de 7,000, 12,000 y 13,000 U. C. B. respectivamente; se sabe que con tales enfermas la placenta presenta una gran actividad que recuerda la placenta molar, y que los trastornos simpáticos en ambos estados son los mismos. En esta zona intermedia entre el embarazo normal y el molar coloca Brindeau la zona de los *vómitos incoercibles*. Brindeau y Hinglais concluyen que valuar la cantidad hormonal gravídica en el suero es obtener un dato preciso sobre el grado de vitalidad placentaria y por lo tanto sobre la fisiología del huevo. El método de dosificación hormonal gravídica alcanza el último grado de perfección en las reacciones biológicas para el diagnóstico del embarazo, pues hace posible diagnosticar en 48 horas, una mola hidatiforme, un embarazo retenido y un embarazo normal.

\*  
\* \*

#### HISTOLOGIA NORMAL DEL TRACTO GENITAL EN LA CONEJA

Al estudiar las vías genitales de la coneja normal, podemos decir también en una Friedman negativa, pues en ambos casos se presentan iguales; lo encontramos que está compuesto Primero: por 2 ovarios, situados lateralmente en el abdomen, bajo los riñones y aplicados contra los músculos psoas. Segundo: por

2 trompas que desembocan en el útero correspondiente. Tercero: por 2 úteros que se extienden de la trompa a la vagina. Cuarto: por la vagina, única, en cuyo extremo superior se abren los úteros cada uno por un cuello distinto. Quinto: por la vulva u órgano genital externo.

Histológicamente cada uno de dichos órganos presenta la siguiente constitución.—*Vagina*: está formada por a) capa epitelial, mucosa; b) tejido muscular y c) tejido conjuntivo. Epitelio: variable según el período, es decir, que el animal esté en reposo o en actividad genital. En el primer caso hay una sola fila de células, en el segundo hay una poliestratificación que culmina en la cornificación de las capas celulares constituyendo la descamación, hasta llegar al estado de reposo nuevamente. La mucosa tiene una disposición plegada y descansa sobre un corión conjuntivo elástico. Capa muscular: está constituida por fibras lisas entre las cuales se ven algunos elementos conjuntivos. Estas fibras musculares se disponen en dos zonas: una externa en sentido longitudinal y la otra interna en sentido circular. La capa conjuntiva envuelve a la anterior y en ella hay también fibras elásticas.

*Uteros*.—La disposición en tres capas se continúa en el útero como en la vagina, la capa externa es conjuntiva, la media muscular y la interna mucosa. De éstas, presenta una variación la capa muscular que es abundante y consta de 3 zonas: a) Zona externa donde las fibras musculares se disponen en sentido longitudinal; b) La zona media donde se observa una disposición plexiforme y por último c) La zona interna en la cual las fibras siguen un trayecto circular. La capa mucosa consta de un epitelio cilíndrico y un corión. Las células epiteliales segregan mucina. En el cuerpo del útero desembocan las glándulas, de tipo cilíndrico y algunas de ellas llegan hasta la capa muscular.

*Trompas*.—Seguimos observando las tres capas anteriores; pero con la diferencia de que la externa es serosa, dependencia del peritoneo. La capa muscular es análoga a la de la vagina. La mucosa presenta pliegues abundantes. El epitelio es cilíndrico uniestratificado de células ciliadas. Reposo sobre un corión en el que se ven elementos musculares.

*Ovarios*.—Al hacer un corte del ovario encontramos: 1º—Un epitelio que cubre el órgano en toda su extensión, excepto al nivel del hilio donde se interrumpe. 2º—Una zona cortical, parenquimatosa, donde se hallan los folículos ováricos. 3º—Una zona medular y vascular. Además hay un tejido de sostén, o estroma, de naturaleza conjuntivo muscular. Los folículos son de tres clases: 1º—Primordiales, constituidos por el óvulo rodeado de una capa de células epiteliales. 2º—En crecimiento, en los cuales el óvulo está rodeado de una zona celular poliestratificada, llamada capa granulosa. 3º—Folículos maduros, que pueden ser varios y están formados así: el óvulo rodeado por una zona pelúcida; la cavidad folicular formada a expensas de la zona granulosa y lleno de licor folicular, quedando siempre una pequeña parte alrededor del óvulo, que es el cúmulo prolífero. En el punto opuesto al óvulo se va reduciendo el espesor de esta capa, hasta abrirse en la dehiscencia ovular; este punto se llama “estigma”; por fuera de la capa granulosa se dispone la vítrea, luego la teca interna y por último la teca externa. Después de la dehiscencia ovular se constituye el cuerpo

amarillo evolutivo, transformación de las células granulosas que se cargan de grasa y pigmentos. Si a la dehiscencia sigue el embarazo, el cuerpo lúteo se llama verdadero y es de mayor duración; en caso contrario, se llama falso cuerpo amarillo. Al desaparecer queda un tejido cicatricial. Por último, cuando un óvulo llega a desaparecer por involución, se constituye el cuerpo lúteo atrésico. Sólo mencionamos la glándula intersticial del ovario, de función endocrina, y que por consiguiente desempeña un papel preponderante en el funcionamiento de este órgano.

#### **MODIFICACIONES EN UNA REACCION DE FRIEDMAN POSITIVA**

Aunque las modificaciones principales que sufren las vías genitales, sean macroscópicas, es interesante hacer su estudio histológico aunque sea someramente. Es en los ovarios donde las modificaciones alcanzan su máximo, sigue la trompa y así, van siendo menos notables a medida que nos alejamos de ellos. En la vagina se observa una fase de congestión y edema de sus paredes así como las modificaciones de la mucosa debidas al coitus. Estas consisten en la poliestratificación epitelial, hasta llegar a la queratinización, y descamación de las capas superficiales. En el útero notamos los mismos fenómenos de congestión intensa, pero que decrecen hacia la vagina. Igual pasa en la trompa donde se notan hemorragias, así como edema y descamación de las células epiteliales. En el ovario se repite la congestión y la hemorragia, sobre todo en los folículos donde mejor se observa ésto, habiendo algunos de ellos completamente llenos de sangre. Se nota también un mayor número de folículos maduros, muchos de ellos congestionados. Algunos folículos toman tan gran desarrollo que comprimen y repelen el parenquima ovárico. Por último se nota la abundancia de cuerpos amarillos; y en una de mis preparaciones hay una verdadera invasión del órgano en su totalidad por las células luteinizadas.

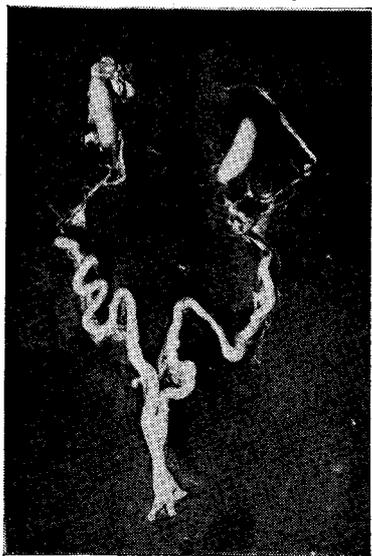
En resumen: es el ovario el que más modificaciones sufre. Estas modificaciones consisten en: *a)* fenómenos de congestión y aún de hemorragia; *b)* hipertrofia de los folículos maduros y maduración rápida de los folículos de las primeras fases y *c)* aparición de corpora lútea y aún a veces luteinización masiva del ovario.

REACCION DE FRIEDMAN

NEGATIVA



Se observa en los ovarios, los folículos normales en su forma y color.—(Aumentados dos veces).

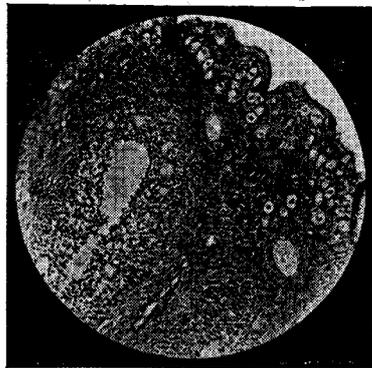


Aparato genital de una coneja de 1,450 gramos de peso; donde se ven los ovarios sin folículos hemorrágicos.

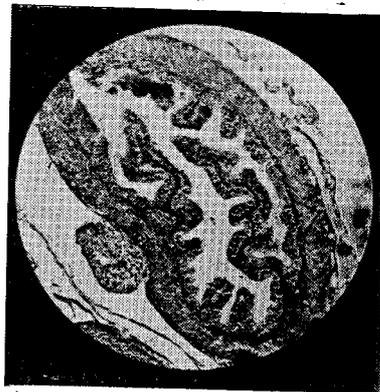


Aparato genital de una coneja de 1,550 gramos de peso; inyectada con 10 c. c. de crina y sacrificada 48 horas más tarde; típico de una Reacción Negativa.

REACCION DE FRIEDMAN  
NEGATIVA



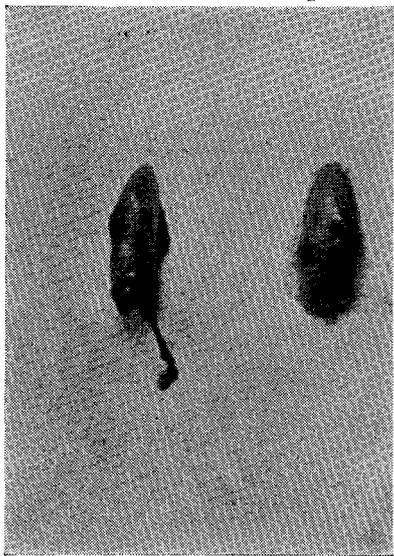
Corte de la zona cortical de un ovario.—Folículos ováricos en distintas fases de su madurez.



Corte transversal de la trompa.—No hay alteración.

REACCION DE FRIEDMAN

POSITIVA



Ovarios típicos de la Reacción Positiva, en cuya superficie aparecen los folículos hemorrágicos haciendo hernia.—(Aumentados dos veces).



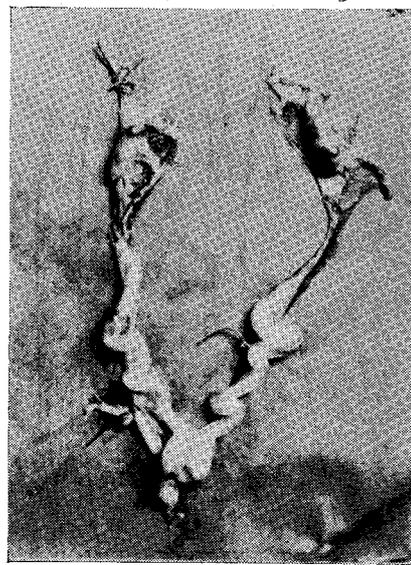
Aparato genital de una coneja de 1,790 gramos de peso, inyectada con 10 c. c. de orina y sacrificada 48 horas más tarde; pueden observarse los ovarios hemorrágicos, los úteros y las trompas congestionados.

REACCION DE FRIEDMAN

POSITIVA



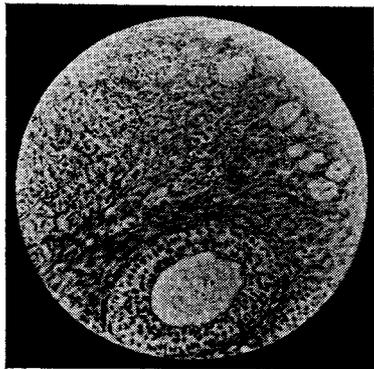
Aparato genital de una coneja adulta de 1,700 gramos de peso, inyectada con 10 c. c. de crina y sacrificada 48 horas más tarde; los ovarios hemorrágicos, úteros y trompas congestionados.



Aparato genital de una coneja de 1,390 gramos de peso, inyectada con 10 c. c. de crina y sacrificada 48 horas más tarde; pueden verse los ovarios con folículos hemorrágicos, y las trompas y úteros aumentados.

REACCION DE FRIEDMAN

POSITIVA



Luteinización masiva del ovario.

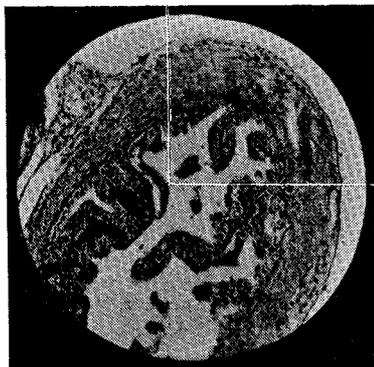


Luteinización masiva del ovario.



Corte de la zona cortical de un ovario.—Se nota la abundancia de folículos llegados a su madurez.

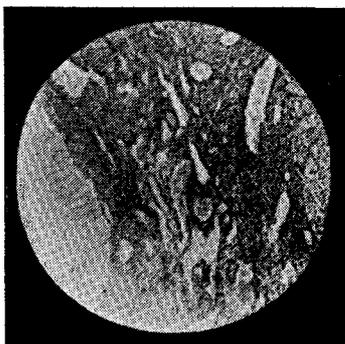
REACCION DE FRIEDMAN  
POSITIVA



Corte transversal de la trompa.—Se nota la congestión de sus paredes y el edema de la capa epitelial.



Una parte de la preparación anterior, vista a mayor aumento.



Corte de un folículo hemorrágico, visto a gran aumento. Se ve la hemorragia intra folicular; el desarrollo exagerado de los folículos, rechaza y comprime el tejido conjuntivo vascular del órgano.

## OBSERVACIONES SOBRE LA REACCION DE FRIEDMAN

### Observación Número 1.

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Delia A., de 23 años, de la capital, ingresa el 24 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido un embarazo normal. Actualmente consulta por una amenorrea de seis meses y pequeñas pérdidas desde hace 3 días.

*Diagnóstico:* examen clínico, negativo de embarazo.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana en una coneja de 1,600 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo una respuesta negativa.

### Observación Número 2.

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

M. Ricarda B., de 35 años, de la capital, ingresa el 18 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 2 hijos.

Consulta por una amenorrea de dos meses y vómitos incoercibles desde hace un mes.

Se diagnostica un embarazo en el curso del 3<sup>er</sup>. mes con vómitos incoercibles.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana en una coneja de 1,550 gramos, obtengo un resultado positivo franco.

Como el estado general empeorara, se practica el aborto terapéutico con lo que la enferma cura.

### Observación Número 3.

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Catalina de A., de 40 años, originaria de Antigua, ingresa el 22 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

Consulta por una amenorrea de ocho meses; en el mes de Mayo de 1934 se creyó embarazada, transcurrió el tiempo y no sintió movimientos, aumentó de volumen el vientre y disminuyó de peso.

Se diagnostica un embarazo detenido en el cuarto mes, feto muerto.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,700 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo un resultado negativo. Compruébese el diagnóstico con el aborto terapéutico, pues expulsó un embrión macerado.

### Observación Número 4.

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Valentina A., de 28 años, de Santa Lucía Cotz., ingresa el 30 de Enero de 1935. Últimas reglas en el mes de Mayo de 1934.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

Ingresa con un embarazo en el curso del 9<sup>o</sup> mes.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana en una coneja de 1,450 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo un resultado positivo franco.

**Observación Número 5.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Josefina H., de 32 años, de Chiquimula, ingresa el 10 de Febrero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido un hijo.

Ingresa con un embarazo en el curso del 8º mes.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana en una coneja de 1,650 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo un resultado positivo.

**Observación Número 6.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Felisa P., de 17 años, de Mixco, ingresa el 4 de Febrero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido un hijo.

Presenta un embarazo en el curso del 8º mes.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,700 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo resultado positivo.

**Observación Número 7.**

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Carlota R., de 25 años, de la capital, se presenta a la Consulta el 8 de Febrero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

Consulta por una amenorrea de 2 meses.

Se diagnostica un embarazo de 2 meses.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,600 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo un resultado positivo que fué comprobado por su evolución ulterior.

**Observación Número 8.**

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Andrea M., de 19 años, de la capital, se presenta a la Consulta el 19 de Enero de 1935.

Consulta por una amenorrea de 15 días.

*Antecedentes:* ha tenido un hijo.

Se diagnostica un embarazo incipiente.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,580 gramos, con la técnica acostumbrada; obtengo un resultado positivo, que compruebo con su evolución, 4 meses más tarde.

**Observación Número 9.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Eugenia M., de 33 años, de la capital, ingresa el 14 de Febrero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos y 2 abortos. Últimas reglas el 15 de Julio de 1934.

Se diagnostica un embarazo en el curso del 8º mes e hidramnios.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, en una coneja de 1,800 gramos, con la técnica acostumbrada y obtengo un resultado positivo. Se perforan las membranas, saliendo 5 litros de un líquido amniótico café obscuro, 24 horas más tarde se verifica el parto; expulsando un feto muerto (ancocéfalo).

**Observación Número 10.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Concepción de Refugio V., de 25 años, de la capital, ingresa el 20 de Marzo de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 2 hijos. Últimas reglas el 29 de Diciembre de 1934. Hace 5 días que siente fuertes dolores hipogástricos irradiados a la región lumbar. Al tacto vaginal, cuello uterino cerrado.

Se diagnostica un embarazo de 2 meses, y sospechosa, una amenaza de aborto.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, en una coneja de 1,450 gramos; obtengo un resultado positivo. Se ordena reposo, el embarazo sigue su curso normal y la enferma deja el servicio pocos días después, mejorada.

**Observación Número 11.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Mercedes de W., de 27 años, de la capital, ingresa el 18 de Marzo de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 2 hijos. Últimas reglas el 20 de Septiembre de 1934. Hace 5 días sintió fuertes dolores en el abdomen, el vientre le aumentó de volumen, dejó de percibir movimientos y tuvo fuerte hemorragia, expulsando abundantes coágulos.

*Examen clínico:* abdomen doloroso, útero grávido, cordiforme, su volumen no corresponde a la edad del embarazo, pues semeja uno de término. Cuello uterino cerrado y reblandecido. Contracciones intermitentes cada 3 minutos. No se logra percibir el foco.

Se diagnostica un embarazo de 6 meses con desprendimiento placentario.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana en una coneja de 1,300 gramos; obtengo un resultado positivo. Se provoca el trabajo, verificándose el parto al día siguiente; resulta un embarazo gemelar de 6 meses, hidramnios y desprendimiento parcial de la placenta.

**Observación Número 12.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Emilia C., de 19 años, de la capital, ingresa el 25 de Marzo de 1935.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos. Últimas reglas el 7 de Octubre de 1934. Desde hace 8 días presenta hemorragia.

*Examen clínico:* útero grávido, cuello reblandecido, cerrado, con derrame hemorrágico en su orificio.

Se diagnostica un embarazo de 6 meses y amenaza de aborto.

Se efectúa una reacción de Friedman, en una coneja de 1,850 gramos; obtengo una reacción positiva. Se ordena reposo y la enferma sale mejorada pocos días después.

**Observación Número 13.**

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Graciela E., de 20 años, de la capital, se presenta el 9 de Abril de 1935.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos.

Consulta por una amenorrea de 3 meses.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,700 gramos de peso, con la técnica acostumbrada; obtengo una respuesta positiva.

**Observación Número 14.**

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Marta de P., de 25 años, de la capital, se presenta el 5 de Abril de 1935.

*Antecedentes:* 3 partos a término y uno prematuro.

Consulta por una amenorrea de 5 meses y pocas pérdidas el mes pasado.

Se efectúa una reacción de Friedman en una coneja de 1,650 gramos con la orina de la mañana y con la técnica acostumbrada; obtengo un resultado negativo. Hormonas indosificables en la orina.

**Observación Número 15.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Paula C., de 19 años, de la capital, ingresa el 2 de Mayo de 1935.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos.

Amenorrea de 2 meses; pequeñas pérdidas desde hace 15 días; hace 8 días sintió fuertes dolores en la fosa ilíaca izquierda.

*Examen clínico:* abdomen doloroso, especialmente marcado en la fosa ilíaca izquierda, hay defensa muscular. Fondo de saco lateral izquierdo ocupado por un tumor. Utero pequeño, cuello cerrado. Estado general malo, disnea, pulso rápido y apenas perceptible.

Se diagnostica un embarazo ectópico y ruptura tubaria.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la técnica habitual en una coneja de 1,550 gramos; se obtiene resultado positivo. Dosificación de hormonas: 500 U. C. B. por litro de orina. Se interviene de urgencia, comprobando el diagnóstico.

#### Observación Número 16.

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Concepción B., de 42 años, de la capital, ingresa el 4 de Mayo de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

Aménorrea de 1 mes, pequeñas pérdidas desde hace 8 días; el día anterior a su ingreso, sintió fuerte dolor en la fosa ilíaca derecha.

*Examen clínico:* abdomen doloroso en la fosa ilíaca derecha; hay defensa muscular. Fondo de saco lateral derecho, ocupado por un tumor muy doloroso. Estado general grave, pulso rápido, apenas perceptible, disnea, vértigos, (hemorragia interna).

Se diagnostica un embarazo ectópico y ruptura tubaria.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la técnica habitual en una coneja de 1,650 gramos; se obtiene un resultado positivo. Dosificación de hormonas: 400 U. C. B. por litro de orina.

Se interviene de urgencia, comprobándose el diagnóstico y encontrándose un embrión de 6 semanas. La enferma muere al día siguiente.

#### Observación Número 17.

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Rogelia R., de 42 años, de la capital, consulta el 14 de Mayo de 1935 por una amenorrea de 3 meses.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la técnica habitual y con orina de la mañana en una coneja de 1,400 gramos; obtengo un resultado negativo. Hormonas indosificables.

#### Observación Número 18.

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

María Isabel B., de 22 de años, de la capital, primípara.

Parto normal el 14 de Mayo de 1935; 2 días después, a las 48 horas se efectúa una reacción de Friedman en una coneja de 1,860 gramos; obtengo un resultado positivo. Dosificación de hormonas: 200 U. C. B. por litro de orina.

**Observación Número 19.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

María de la R., de 21 años, de San Raymundo, ingresa el 23 de Mayo de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 4 hijos. Últimas reglas el 20 de Mayo de 1934. Refiere que después de una amenorrea de 5 meses, sintió movimientos, pues se creyó embarazada y hace tres meses dejó de percibirlos y el vientre dejó de crecerle.

*Examen clínico:* abdomen aumentado de volumen percibiéndose un tumor mediano de las dimensiones de un embarazo a término, de consistencia uniforme, renitente y fijo. No se percibe focc. Mate a la percusión. Fondos de saco libres.

Se hace el diagnóstico de embarazo a término retenido 3 meses.

Efectúo una reacción de Friedman con la orina de la mañana en una coneja de 1,600 gramos y obtengo un resultado negativo.

Es operada la enferma, encontrándose un embarazo ectópico a término en la trompa izquierda; el feto bien conformado, la placenta adherida al epiplón, pero desprovista de vitalidad lo que hizo que la reacción fuera negativa.

**Observación Número 20.**

Hospital General.

Servicio de Maternidad.

Carlota S., de 26 años, de la capital, múltipara.

Parto normal el 24 de Mayo de 1935. 4 días después efectúo una reacción de Friedman con la orina de la mañana en una coneja de 1,450 gramos; obtengo un resultado positivo: Dosificación de hormonas: 150 U. C. B. por litro de orina.

Las veinte observaciones anteriores son auténticas.

(f) R. ALVAREZ,

*Jefe del Servicio de Maternidad.*

**Observación Número 21.**

Hospital General.

Primer Servicio de Cirugía de Mujeres.

Victoria B., de 48 años, de la capital, ingresa el 21 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos; menopausia hace 3 años.

*Diagnóstico clínico:* quiste mucoide del ovario.

Se efectúa una reacción de Friedman con orina de la mañana y con la técnica habitual en una coneja de 1,740 gramos; obtengo un resultado negativo. Operada el 25 Enero de 1935, comprobándose el diagnóstico preoperatorio.

**Observación Número 22.**

Hospital General. Primer Servicio de Cirugía de Mujeres.  
Fidelia Z., de 28 años, de Santa Catarina Pinula, ingresa el 6 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 2 hijos.

*Diagnóstico clínico:* coxalgia y embarazo de 3 meses.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana y la técnica acostumbrada en una coneja de 1,400 gramos; obtengo un resultado positivo, comprobado por la evolución ulterior del embarazo.

**Observación Número 23.**

Hospital General. Primer Servicio de Cirugía de Mujeres.

María S., de 36 años de edad, de Chiquimula, ingresa el 6 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

Presenta un tumor en la fosa ilíaca derecha; derrame mucosanguinolento por el cuello uterino.

Sospéchase un embarazo ectópico.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana y con la técnica habitual en una coneja de 1,700 gramos; obtengo un resultado negativo.

Radiológicamente se descubre un riñón flotante; al hacer la nefropexia desaparece el tumor.

**Observación Número 24.**

Hospital General. Primer Servicio de Cirugía de Mujeres.

Vicenta T., de 20 años, de la capital, ingresa el 9 de Abril de 1935.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos.

Aménorrea de 2 meses. El día anterior siente fuerte dolor hipogástrico que le irradia a todo el abdomen. Ingresa en estado de shock, con síntomas de hemorragia interna.

*Examen clínico:* pérdidas de color sepia, cuello uterino blando y puntiforme. Fondo de saco lateral derecho ocupado por un tumor renitente y doloroso.

*Diagnóstico:* embarazo ectópico y ruptura tubaria.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la técnica habitual en una coneja de 1,590 gramos; obtengo un resultado positivo. Dosificación de hormonas 600 U. C. B., por litro de orina. Se interviene de urgencia comprobándose el diagnóstico y encontrándose un embrión de 3 centímetros de longitud.

**Observación Número 25.**

Hospital General. Primer Servicio de Cirugía de Mujeres.

Roselia T., de 19 años, de Mixco, ingresa el 25 de Abril de 1935.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos; padece de flujo.

Desde hace 15 días siente dolores en la fosa ilíaca derecha.

*Examen clínico:* fondo de saco lateral derecho ocupado por un tumor. Fondo del útero percíbese a 6 centímetros por arriba del pubis.

*Diagnóstico:* anexitis derecha (forma tumoral).

Sospechándose un embarazo de 2 meses, se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana en una coneja de 1,600 gramos; obtengo un resultado negativo que fué comprobado por la intervención.

Las cinco enfermas a que se refieren las observaciones anteriores, estuvieron en este servicio.

(f) L. ESTRADA G.

*Jefe del Primer Servicio de Cirugía de Mujeres.*

#### **Observación Número 26.**

Hospital General.

Servicio de Ginecología.

Graciela V., de 18 años, de San José Pinula, ingresa el 29 de Diciembre de 1934.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos. Últimas reglas el 15 de Junio de 1934. Amenorrea de 7 meses; sintió movimientos el 5º y 6º mes; en el 7º no los percibió. Al examen clínico no se encontró foco.

Se diagnostica un embarazo con feto muerto. La radiografía confirma el embarazo, indicando que el feto se encuentra en posición de nalgas.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, en una coneja de 1,800 gramos, con la técnica habitual. Se obtiene un resultado negativo; confirmando la muerte del feto, como pude observarlo, diez días más tarde que se verificó el parto, dando a luz un feto macerado.

#### **Observación Número 27.**

Hospital General.

Servicio de Ginecología.

Merceliana M. de G., de 33 años, de la capital, ingresa el 15 de Enero de 1935.

*Antecedentes:* ha tenido 3 hijos.

*Diagnóstico Clínico:* fibroma uterino.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, con la técnica habitual en una coneja de 1,700 gramos; obtengo un resultado negativo.

La intervención comprueba el diagnóstico clínico.

#### **Observación Número 28.**

Hospital General.

Servicio de Ginecología.

Adelaida T., de 22 años, de Antigua, ingresa el 24 de Febrero de 1935.

*Antecedentes:* padece de flujo. Últimas reglas el 30 de Diciembre de 1935.

Se diagnostica un embarazo de 2 meses.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,560 gramos, con la técnica habitual; obtengo un resultado positivo confirmado por su evolución ulterior.

**Observación Número 29.**

Hospital General.

Servicio de Ginecología.

Berta C. de M., de 29 años, ingresa el 19 de Marzo de 1935.

*Antecedentes:* 4 partos normales; 2 abortos. Últimas reglas el 21 de Febrero de 1935.

*Diagnóstico clínico:* salpingovaritis. Sospéchase un embarazo ectópico.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, en una coneja de 1,860 gramos; obtengo un resultado negativo. La intervención confirma el diagnóstico clínico.

Las cuatro observaciones anteriores son auténticas.

(f) M. J. WUNDERLICH,  
*Jefe del Servicio de Ginecología.*

**Observación Número 30.**

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

María de M. M., de 36 años, de la capital, consulta el 11 de Marzo de 1935 por una amenorrea de 2 meses. Hace 7 años que se casó.

*Antecedentes:* no ha tenido hijos.

Se le hizo una fecundación artificial en los primeros días de Enero de 1935.

*Diagnóstico:* embarazo de 2 meses.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,650 gramos, con la técnica habitual; obtengo un resultado positivo comprobado por su evolución ulterior, dos meses más tarde.

**Observación Número 31.**

Hospital General.

Consulta de Maternidad.

Olga de M., de 28 años, de la capital, consulta el 22 de Mayo de 1935 por una amenorrea de 2 meses.

Se efectúa con la orina de la mañana una reacción de Friedman, en una coneja de 1,820 gramos, con la técnica habitual; obtengo un resultado negativo. Hormonas indosificables.

Las dos observaciones anteriores son auténticas.

(f) ARTURO ZECEÑA,  
*Segundo Jefe del Servicio de Maternidad.*

**Observación Número 32.**

Hospital General.

Servicio Médico Forense.

M. O. C., de 17 años, de la capital. Últimas reglas el 1º de Noviembre de 1934.

Se diagnostica un embarazo de 2 meses.

El 16 de Enero de 1935, se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, en una coneja de 1,790 gramos, con la técnica habitual; obtengo un resultado positivo, comprobado 3 meses más tarde.

**Observación Número 33.**

Hospital General.

Servicio Médico Forense.

Luz L., de 20 años, de la capital. Últimas reglas el 28 de Febrero de 1935.

Fué desflorada el 9 de Marzo; vestigios recientes y muy claros.

Se pregunta si hay embarazo?

Se efectúa una reacción de Friedman con la orina de la mañana en una coneja de 1,540 gramos; obtengo un resultado negativo, comprobado 2 meses más tarde.

**Observación Número 34.**

Hospital General.

Servicio Médico Forense.

F. O. G., de 16 años, de la capital. Últimas reglas el 15 de Abril de 1935.

Diagnóstico: violación.

El 12 de Mayo de 1935 se pregunta si hay embarazo.

Se efectúa una reacción de Friedman, con la orina de la mañana, en una coneja de 1,300 gramos; obtengo un resultado negativo.

**Observación Número 35.**

Hospital General.

Servicio Médico Forense.

F. C., de 18 años, de la capital. Últimas reglas el 13 Abril de 1935.

Pregúntase si hay embarazo el 10 de Mayo de 1935.

Se efectúa una reacción de Friedman, con orina de la mañana, en una coneja de 1,900 gramos, con la técnica habitual; obtengo un resultado negativo.

Las cuatro observaciones anteriores son auténticas.

(f) ART. CARRILLO,

*Jefe del Servicio Médico Forense.*

Como se ve, en las treinta y cinco Observaciones anteriores, los resultados fueron todos exactos y acordes con la clínica; pues obtuve un 100 % de éxitos, que fueron confirmados más tarde.

## EL DIAGNOSTICO INTRAUTERINO DEL SEXO

### REACCION DE DORN Y SUGARMAN

Desde el antiguo Egipto la predicción del sexo interesó a los investigadores; ellos aconsejaban la avena y la escanda, que regadas con orina de grávida, predecían el sexo, según su mayor o menor desarrollo. Esta constante preocupación que ha inquietado en todas las edades y que hoy todavía surge como una interrogación, llamó la atención de Luttge y Von Merts, quienes utilizando un preparado pulverulento de testículo, puesto en presencia del suero de la grávida, creyeron poder decir, por el desdoblamiento de las albúminas testiculares, si el que se esperaba era varón o, en el caso contrario, si era mujer. Selheim afirma que con este procedimiento llegó a obtener un 98 % de resultados exactos a partir del cuarto mes.

John B. Dorn y Edward Sugarman, aplicando las reacciones biológicas hormonales de la gestación a la predicción del sexo, marcan una nueva orientación al problema. Publican en el mes de Noviembre de 1932 en "The Journal" su método para la predicción del sexo, antes del nacimiento. En el otoño de 1931, dice, cuando trabajaban en conejos machos en la reacción de Aschheim-Zondek, observaron que en 5 conejos de 3 meses de edad, los testículos aumentaron de volumen y se diferenciaron microscópicamente de los otros 5. Los testículos desarrollados prematuramente mostraban una rica vascularización y un comienzo de espermatogénesis; traducido por la formación de espermatogonias y espermatoцитos; pero nunca espermátides ni espermatozoos. Después del parto observaron que las mujeres cuya orina había producido el desarrollo testicular, dieron a luz hijas mujeres; mientras que las mujeres cuya orina no causó reacción, dieron nacimiento a varones. Continuaron sus experiencias con orina de hombres y mujeres no embarazadas, no encontrando transformación alguna en los testículos. De esta manera pronosticaron el sexo de 80, en 85 casos; encontrándose la mayor parte en los últimos meses del embarazo. Observaron que debían utilizarse conejos de 3 meses de edad, pues en esta época los testículos comienzan a descender a través de los anillos y llegan a las 2 semanas al escroto; empezando entonces el desarrollo testicular. A los 4 meses de edad ya se había iniciado la espermatogénesis en los conejos que ellos estudiaron. Inyectan endovenosamente 10 c. c. de orina a conejos machos de 3 meses de edad y los sacrifican a las 48 horas; si la espermatogénesis se produce, nacerá una mujer y si no hay desarrollo testicular, el esperado será varón. Utilizan en sus experiencias conejos "Gigantes Belgas", todos de la misma edad y puestos al mismo régimen de alimentación. Piensan que en la orina de la embarazada con una niña, existe una hormona que estimula las células testiculares del conejo púber y causa el desarrollo precoz; la orina de una mujer embarazada con un hijo varón, no estimula las células testiculares, sino por el contrario las inhibe.

Dorn y Sugarman, llegan a las conclusiones siguientes :

*Primero.*—Inyectando conejos de 3 meses de edad, cuyos testículos se hallan en el canal inguinal, con la orina de la grávida entre el 5º y el 9º mes, les fué posible pronosticar el sexo del feto en 80, de 85 casos.

*Segundo.*—La base de su pronóstico fué el cambio en la constitución microscópica del testículo de conejos sacrificados 48 horas más tarde, después de la inyección.

*Tercero.*—Los testículos inyectados con orina de mujeres embarazadas de hijas mujeres, sufrieron un desarrollo precoz.

*Cuarto.*—Los testículos de conejos inyectados con orina de mujeres embarazadas de hijos varones, no sufrieron estímulo alguno.

P. Remlinger y J. Bailly, quienes también han trabajado en la reacción de Dorn y Sugarman en "conejos de España", han obtenido resultados diferentes a los de los autores y consideran que el desarrollo testicular no está de acuerdo con la migración de éstos a las bolsas, pues encontraron en conejos muy jóvenes, que los testículos ya habían descendido y que su talla era insuficiente para soportar una inoculación intravenosa.

Atraído por la lectura del artículo de Dorn y Sugarman, decidí efectuar algunas reacciones para pronosticar el sexo, antes del nacimiento. Al principio tropecé con muchas dificultades, pues me fué imposible adquirir la raza de conejos especificados por los autores y hube de conformarme a trabajar en conejos corrientes. Encontré que en muchos de ellos a los 3 meses de edad ya se había iniciado el desarrollo testicular, caracterizado por la presencia de espermatogonias y espermátides. Utilicé entonces conejos de mes y medio a dos meses de edad y en ellos observé que el desarrollo no se había iniciado todavía; en casi todos encontré que los testículos se hallaban en el abdomen y en algunos pocos empezaban a descender.

Antes de efectuar una reacción me cercioraba del estado de los testículos, extirpando uno que me servía de testigo y utilizando únicamente conejos impúberes. Seguí la técnica aconsejada por los autores inyectando 10 c. c. de orina endovenosamente y sacrificándolos a las 48 horas siguientes. En los casos positivos no encontré los cambios testiculares tan marcados, como los describen los autores; apenas sí había una ligera congestión en algunos. Los testículos extirpados son incluidos en parafina y coloreados por hemateína y eosina.

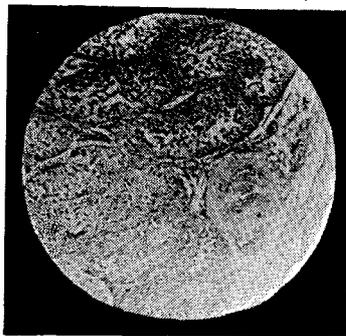
De once casos, pude predecir el sexo en 8; teniendo 3 errores o sea un 72'7 % de resultados exactos. Estos errores los atribuyo a varias causas: en primer lugar, la raza de los conejos que no es la misma que la empleada por los autores; segundo, las condiciones climatéricas, pues por el hecho de encontrarnos en los trópicos, el desarrollo se hace más precozmente, y tercero, el régimen de alimentación, pues me fué imposible saber el régimen usado por ellos.

REACCION DE DORN Y SUGARMAN  
NEGATIVA



Corte transversal del testículo de un conejo de dos meses de edad, inyectado con 10 c. c. de orina.—Los tubos seminíferos están recubiertos solamente por células de Sertoli.

POSITIVA



Corte transversal del testículo de un conejo, de dos meses de edad, inyectado con 10 c. c. de orina.—Se notan las primeras fases de la espermatogénesis.

He aquí mis observaciones tomadas en enfermas del 6º al 9º mes de embarazo, en el Servicio de Maternidad del Hospital General.

*Número I.*—Felisa P., de 17 años, de Mixco.

*Antecedentes:* primípara. Embarazo en el curso del 9º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman y no encuentro espermatogénesis. Predigo un hombre el 24 de Enero de 1935. Parto el 7 de Febrero de 1935; resultó varón.

*Número II.*—Carmen P., de 33 años, de Chiquimula.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el curso del 9º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman, encontrando espermatogénesis. Predigo una mujer el 24 de Enero de 1935. Parto el 10 de Febrero del mismo año; resultó mujer.

*Número III.*—Josefina H., de 22 años, de Chiquimula.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el curso del 8º mes.

Se efectúa una reacción de Dorn y Sugarman y encuentro espermatogénesis el 17 de Enero de 1935. Predigo una mujer. Parto el 16 de Febrero de 1935; resultó mujer.

*Número IV.*—Eleodora D., de 22 años, de la capital.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el 8º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 5 de Febrero de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 15 de Marzo del mismo año; resultó mujer.

*Número V.*—Jesús R., de 30 años, de la capital.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el curso del 8º mes.

Se efectúa una reacción de Dorn y Sugarman el 5 de Febrero de 1935 y no encuentro espermatogénesis. Predigo un hombre. Parto el 17 de Marzo del mismo año; resultó varón.

*Número VI.*—Albertina S., de 19 años, de la capital.

*Antecedentes:* primípara. Embarazo en el curso del 8º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 20 de Marzo de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 25 de Abril de 1935; resultó hombre.

*Número VII.*—Marina G., de 18 años, de la capital.

*Antecedentes:* primípara. Embarazo en el curso del 7º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 28 de Marzo de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 16 de Mayo del mismo año; resultó mujer.

*Número VIII.*—Vidalía G., de 18 años, de la capital.

*Antecedentes:* primípara. Embarazo en el curso del 7º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 30 de Marzo de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 16 de Mayo de 1935; resultó mujer.

*Número IX.*—Evarista M., de 24 años, de la capital.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el curso del 8º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 28 de Febrero de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 1º de Mayo de 1935; resultó hombre.

*Número X.*—Eladia M., de 21 años, de la capital.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el curso del 8º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 29 de Marzo de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 23 de Abril de 1935; resultó mujer.

*Número XI.*—Agapita C., de 35 años, de la capital.

*Antecedentes:* múltipara. Embarazo en el curso del 8º mes.

Efectúo una reacción de Dorn y Sugarman el 15 de Marzo de 1935 y encuentro espermatogénesis. Predigo una mujer. Parto el 13 de Abril de 1935; resultó hombre.

Las observaciones anteriores son auténticas.

(f) R. ALVAREZ,

*Jefe del Servicio de Maternidad.*

Como se vé el diagnóstico fracasó en las observaciones VI, IX y XI, pues los resultados fueron contrarios. Encentré 27.3 % de resultados falsos; así mis experiencias en la reacción anterior no me parecen concluyentes, necesitándose nuevas investigaciones en nuestro medio para eliminar las causas de error.

#### **LA INTRADERMO REACCION EN EL DIAGNOSTICO DEL SEXO**

El Doctor Alfredo P. Giangioffe, mediante la intradermo reacción practicada en la mujer embarazada ha conseguido, dice, diagnosticar el sexo del niño antes del nacimiento en 21 embarazadas sin ningún fracaso y asegura, como corolario de sus investigaciones poder alcanzar la posibilidad de tener a voluntad, hijos varones o mujeres.

*Teoría de la reacción.*—Cree que el organismo de la mujer durante el período de la vida en que se encuentra, en condiciones de ser madre, pasa por estados hormonales que él llama de “varonilidad” y “feminidad”; estados que reflejan un equilibrio hormonal físico-químico, regido por las leyes ligadas a la esencia íntima de la vida.

Dichos estados hormonales pueden sucederse alternativamente o mantenerse por períodos más o menos largos según la influencia de factores intrínsecos o extrínsecos. El óvulo materno al ser fecundado, daría un fruto cuyo sexo sería concordante con el estado hormonal que atraviesa el organismo de la mujer en el momento de quedar fecundada. La reacción consiste en inyectar en la región deltoidea, en dos puntos distintos, medio c. c. de *extracto hidroglicérico de testículo*, apareciendo 24 horas después la formación de una pápula en los casos

positivos. Las reacciones positivas aparecen en las mujeres portadores de un niño (feto o embrión) de sexo masculino y las negativas en las portadores de un niño de sexo femenino.

La substancia que emplea como reactivo es el extracto hidroglicérico de testículo de feto humano o de niño muerto al nacer; pero que la muerte no sea por alguna causa infecto contagiosa.

Por mi parte practiqué la intradermo reacción, conforme la técnica descrita por Giangiobbe en 24 enfermas que se encontraban entre el 6º y 9º mes del embarazo, y mis resultados no fueron satisfactorios, indudablemente por defectos de técnica en la preparación de la substancia empleada como reactivo, pues en casi todos, mis diagnósticos fracasaron.

### REACCION DE VARGAS

#### Para el diagnóstico del sexo del feto.

Clímaco Alberto Vargas, publica en la Revista de Higiene de Colombia, de Noviembre y Diciembre de 1934, la reacción que lleva su nombre. Consiste en inyectar intradérmicamente  $\frac{1}{2}$  unidad gallo ( $\frac{1}{4}$  c. c.) de hormona testicular estandarizada, en mujeres grávidas; considera una reacción positiva, indicadora de un feto de sexo masculino, cuando se presenta una induración y eritema en el sitio de la inyección; y estima, como reacción negativa, indicadora de feto femenino, la ausencia de manifestaciones locales en tal sitio.

Al iniciar sus ensayos obtuvo varios fracasos, que atribuyó a la variable profundidad de la inyección, o mayor volumen de líquido inyectado. *He aquí resumida su técnica:* Inyecta intradérmicamente en la región deltoidea  $\frac{1}{4}$  de c. c. de hormona testicular, hasta formar una pápula blanca, cuyo diámetro está en relación con la cantidad inyectada. Al mismo tiempo inyecta igual volumen, de solución aceitosa de colesantina, que le sirve como control. Alrededor de la pápula aparece un halo rosado, eritematoso, de 3 á 5 centímetros de diámetro. En el sitio de la inyección hay ligera reacción térmica. La presencia durante 12 ó 24 horas, de una placa eritematosa, sobre la reacción del tejido conjuntivo de la pápula central, con o sin halo eritematoso, indica una reacción positiva. La reacción negativa es la reacción análoga a la reacción testigo. Cree, que su método es una reacción de alergia hormonal; en la hembra grávida, con feto masculino, se encuentra sensibilizada con hormonas testiculares de su feto y que siendo extrañas, producen una defensa específica. Combate además los fundamentos teóricos de la "varonilidad" y "feminidad" de la reacción de Giangiobbe; pues sostiene que no corresponden estrictamente a la realidad anatómica o funcional, y que facilita solamente la explicación literaria de una cuestión indefinida. Asegura que en sus resultados, sólo obtuvo un 2% de errores en las reacciones positivas y ningún error en las negativas. Por lo expuesto, se deduce que la reacción de Vargas, ofrece un amplio campo para la experimentación entre nosotros; y es de esperarse que las investigaciones que se emprendan con ese objeto, confirmen sus resultados.

## CONCLUSIONES

---

- I.—Los métodos biológicos prehormonales y no específicos deben desecharse por sus errores y por ser poco exactos.
- II.—Debe preferirse para el diagnóstico precoz de la gravidez, los métodos hormonales que utilizan animales como reactivos.
- III.—Son las hormonas prehipofisarias: el Prolán A y B, las que producen los cambios característicos de las reacciones biológicas.
- IV.—Las reacciones que utilizan ratas hembras impúberes (Aschheim-Zondek) y ratones machos impúberes (Brouha, Hinglais y Simonnet) dan resultados excelentes, aunque su técnica es delicada.
- V.—Fuera de la especie humana, solamente en los antropoides y en las yeguas, adquiere el suero sanguíneo, las propiedades que permiten el diagnóstico biológico del embarazo.
- VI.—De las reacciones hormonales, es la de Friedman la que me parece más perfecta, tanto por su constancia, especificidad y precocidad, como por la facilidad de su interpretación.
- VII.—Es pues, la reacción de Friedman la que actualmente dá un 100 % de resultados perfectos, si se trabaja en las condiciones estipuladas, siendo, además, la más fácil de ejecutar en nuestro medio.
- VIII.—Las conejas deben ser de 1,200 á 1,800 gramos de peso, laparotomizadas previamente, si no se les puede aislar; sacrificándolas 48 horas más tarde se obtienen resultados indiscutibles.
- IX.—La reacción de Friedman no es utilizable solamente en Obstetricia, sino que presta grandes servicios en Medicina Interna, Ginecología, Cirugía, Medicina Forense y Medicina Veterinaria.
- X.—Las reacciones hormonales cuantitativas son la modalidad más perfecta de la reacción de Friedman.
- XI.—Por la dosificación hormonal de los humores de la grávida, se puede diagnosticar con precisión y rapidez una mola hidatiforme, un corioepitelioma, un embarazo normal, un embarazo ectópico y un aborto o una retención de huevo muerto.
- XII.—El problema del diagnóstico intrauterino del sexo está todavía en estudio y los resultados obtenidos hasta hoy, siendo dignos de que se les tome en cuenta, distan mucho de ser concluyentes.

ENRIQUE CORONADO ITURBIDE.

Vº Bº  
F. MORA.

Imprimase,  
E. LIZARRALDE,  
Decano.

## BIBLIOGRAFIA

---

1927

- 1.—*Luis Recasens Serrano*.—Diagnóstico biológico de la gestación, Madrid.—Javier Morata, Editor.

1930

- 2.—*S. Aschheim*.—Diagnóstico del embarazo por la demostración en la orina de la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis.—Revista del Círculo Médico Argentino y Centro de Estudiantes de Medicina, Marzo y Abril, Números 343 y 344.
- 3.—*L. Brouha, H. Hinglais et H. Simonnet*.—Diagnostic biologique de la grossesse, 8 Mars. 1930, Paris Médical, N° 10.

1931

- 4.—*H. Simonnet*.—Diagnostic biologique de la gestation, Juillet 1931.—Recueil de Médecine Vétérinaire, N° 7.
- 5.—*L. Chiapponi*.—La folliculine dans les urines au cours de la puerpéralité.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Avril 1931, N° 4.
- 6.—*A. Laffont et H. Fulionis*.—De l'emploi de l'urine de femme enceinte dans le traitement de certains troubles de la fonction menstruelle.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Avril 1931, N° 4.
- 7.—*L. Seitz*.—Le placenta considéré comme une glande à sécrétion interne; son action biologique sur l'organisme féminin.—La Presse Médicale, 24 Octobre 1931, N° 85.
- 8.—*Adèle Brouha*.—Nouveau Procédé de Diagnostic Biologique de la Grossesse, 23 Mai 1931.—Paris Médical, N° 21.
- 9.—*Marc Klein et Max Aron*.—Les hormones préhypophysaires de l'urine chez la femme enceinte.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Avril 1931, N° 4.
- 10.—*Charles Mazer and Jacob Hoffman*.—Laboratory Tests For Pregnancy Clinical Evaluation. Bedside interpretation of Laboratory Findings.—St. Louis 1931.
- 11.—*Doctor José María Padilla*.—Diagnóstico Biológico del Embarazo.—Tesis de la Facultad de Ciencias Médicas de Guatemala, Junio de 1931.

1932

- 12.—*P. García Amo.*—La reacción de Manoiloff para el diagnóstico del embarazo.—*Revista Española de Medicina y Cirugía*, Octubre de 1932, N° 172.
- 13.—*A. Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais.*—Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones pré-hypophysaires chez la Lapine adulte.—Application au titrage biologique de l'hormone gonadotrope. *Société de Biologie*, 18 Novembre 1932, N° 35.
- 14.—*F. Soriano.*—El signo de difuminación en la reacción de Fahraeus para el diagnóstico del embarazo.—*Revista Española de Medicina y Cirugía*, Octubre de 1932, N° 172.
- 15.—*J. H. Dorn, M. D. and E. I. Sugarman, B. S.*—A. Method for the prediction of sex in the unborn. *The Journal of the American Medical Association*. November 12, 1932, N° 20.
- 16.—*R. Roca de Viñals.*—La reacción de Aschheim-Zondek.—Fundamentos, técnica y resultados. *Revista Española de Medicina y Cirugía*, Octubre de 1932, N° 172.

1933

- 17.—*A. Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais.*—Contribution à l'étude quantitative des hormones pré-hypophysaires à action génital dans les humeurs de la femme enceinte. Applications pratiques.—*La Presse Médicale*, 3 Mai 1933, N° 35.
- 18.—*A. Tierny.*—Réaction de Brouha positive dans un cas de Kyste dermoïde de l'ovaire.—*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, Octobre 1933, N° 8.
- 19.—*Louis Gernez.*—Valeur de la réaction de Friedman-Adèle Brouha; à propos de 112 cas cliniquement contrôlés.—*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, Octobre 1933, N° 8.
- 20.—*A. Brindeau, H. et M. Hinglais.*—Contribution a l'étude quantitative de l'hormone préhypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte.—*Société de Biologie*, 6 Janvier 1933, N° 40.
- 21.—*Trillat et Millet.*—Môle hydatiforme à évolution latente; utilité de la réaction d'Aschheim-Zondek pour le diagnostic.—*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, Octobre 1933, N° 8.
- 22.—*L. Desclin.*—Influence de la lutéinisation provoquée de l'ovaire sur la structure du lobe antérieur de l'hypophyse chez le cobaye.—*Société de Biologie*, 6 Janvier 1933, N° 40.
- 23.—*A. Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais.*—A propos de deux cas de réaction biologique de la grossesse particulièrement précoces.—Considérations sur le délai normal de l'apparition du Prolan dans les humeurs de la femme, après la fécondation de l'ovule.—*Bulletin de L'Académie de Médecine*, 18 Juillet 1933, N° 28.

- 24.—*Louis Gernez.*—Le diagnostic biologique de la grossesse. État actuel de la question.—Recherches personnelles sur les méthodes hormonales. Gazette des Hopitaux, 4 Février 1933, N° 10.
- 25.—*Louis Gernez.*—Le diagnostic biologique de la grossesse. État actuel de la question. Recherches personnelles sur les méthodes hormonales.—Gazette des Hopitaux. (fin), 11 Février 1933, N° 12.
- 26.—*Dr. S. Aschheim.*—Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne. Praktische und Wissenschaftliche Ergebnisse, Berlin 1933.

1934

- 27.—*Dr. Bernhard Zondek.*—Las hormonas del ovario y del lóbulo anterior de la hipófisis. Investigaciones sobre la biología y la clínica de la función genital femenina.—Editorial Labor, Barcelona 1934.
- 28.—*A. Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais.*—Dosage de la folliculine dans les urines de la Femme enceinte, après la délivrance. Société de Biologie, Avril 1934, N° 13.
- 29.—*P. Remlinger et J. Bailly.*—La pratique du diagnostic biologique de la Grossesse.—Biologie Médicale, Novembre 1934, N° 10.
- 30.—*Jean Chosson et V. Donnet.*—Dosage de l'hormone grávidique en vue diagnostic des arrêts de grossesse.—La Presse Médicale, 2 Juin 1934, N° 44.
- 31.—*Verdeuil.*—A propos de la réaction de Brouha-Friedman: humeurs injectées, voies d'injection.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mai 1934, N° 5.
- 32.—*J. Hartemann.*—Rétention d'œuf molaire et réaction d'Aschheim-Zondek. Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie, Mai 1934, N° 5.
- 33.—*René Moricard.*—De l'existence d'une dissociation physiologique entre la sécrétion du liquide folliculaire et celle de la folliculine.—La Presse Médicale, 2 Juin 1934, N° 44.
- 34.—*Dr. Manuel B. Rodríguez López.*—Diagnóstico biológico del embarazo.—Reacción de Friedman.—Tesis de agregación, Montevideo, 1934.
- 35.—*Lévy-Solal, Jean Dalsace.*—Réaction biologique de la gestation pratiquée à la suite de vomissements précoces.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mars 1934, N° 3.
- 36.—*C. Población.*—Manual de diagnóstico ginecológico.—Javier Morata, Editor, Madrid 1934.
- 37.—*M. Fulconis.*—Môle hydatiforme et Chorio-épithéliome.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mars 1934, N° 3.
- 38.—*Laffont et Bartoli.*—A propos de 150 réactions biologiques de la gestation. Bulletin de la Société d'Obstétrique et Gynécologie, Mars 1934, N° 3.
- 39.—*Dr. Alfredo P. Giangiobbe.*—El diagnóstico precoz del sexo en la especie humana, o sea el diagnóstico del sexo del niño durante la vida intrauterina. Revista Médica Hondureña, 31 de Mayo de 1934, N° 43.

- 40.—*E. Vayssière, Jean Chosson, V. Donnet.*—Diagnostic biologique de l'avortement.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mars 1934, N° 3.
- 41.—*Verdeuil, Plasse, Picaud.*—Môle hydatiforme: diagnostic biologique et clinique; provocation du travail.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mars 1934, N° 3.
- 42.—*Vayssière, Chosson, Donnet.*—Dosage de la gravidine dans un cas de grossesse extra-utérine.—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mars 1934, N° 3.
- 43.—*A. Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais.*—Dosage de la folliculine dans les humeurs d'une Femme castrée au deuxième mois de sa grossesse.—Société de Biologie, Avril 1934, N° 13.
- 44.—*Reeb, Nerson et Klein.*—Un taux élevé de gonado-stimuline dans les urines d'une gestante permet-il toujours de conclure à la présence d'une môle hydatiforme?—Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, Mars 1934, N° 3.
- 45.—*S. Ramón y Cajal.*—Elementos de Histología normal y de técnica micrográfica, 9ª Edición, 1928.
- 46.—*A. Branca.*—Précis d'Histologie, 5me. Edition, 1921.
- 47.—*Champy.*—Précis d'Histologie.
- 48.—*Ph Stöhr.*—Lehrbuch der Histologie.
- 49.—*Clímaco Alberto Vargas.*—Reacción Vargas para el diagnóstico del sexo del feto.—Revista de Higiene.—República de Colombia, Noviembre y Diciembre de 1934.



## PROPOSICIONES

---

<i>Anatomía Descriptiva</i> . . . . .	Del ovario.
<i>Anatomía Topográfica</i> . . . . .	Canal inguinal.
<i>Anatomía Patológica</i> . . . . .	De los lipomas.
<i>Bacteriología</i> . . . . .	Gonococo de Neisser.
<i>Botánica Médica</i> . . . . .	Cornezuelo de centeno.
<i>Clínica Médica</i> . . . . .	Exploración del hígado.
<i>Clínica Quirúrgica</i> . . . . .	Punción del pericardio.
<i>Física Médica</i> . . . . .	Termocauterio de Paquelin.
<i>Fisiología</i> . . . . .	Secreción interna del ovario.
<i>Ginecología</i> . . . . .	Bartolinitis.
<i>Higiene</i> . . . . .	Profilaxia de la tifoidea.
<i>Histología</i> . . . . .	Del ovario.
<i>Medicina Legal y Toxicología</i> . . . . .	Intoxicación por la belladona.
<i>Medicina Operatoria</i> . . . . .	Ligadura de la femoral en el canal. de Hunter.
<i>Obstetricia</i> . . . . .	Método de Delmás.
<i>Parasitología</i> . . . . .	Tricocefalo.
<i>Patología Externa</i> . . . . .	Prostatitis.
<i>Patología Interna</i> . . . . .	Enfermedad de Stokes-Adams.
<i>Patología General</i> . . . . .	Fiebres.
<i>Patología Tropical</i> . . . . .	Sprue.
<i>Pediatría</i> . . . . .	Sarampión.
<i>Psiquiatría</i> . . . . .	Psicosis maniaco-depresiva.
<i>Química Médica Inorgánica</i> . . . . .	Yoduro de sodio.
<i>Química Médica Orgánica</i> . . . . .	Salicilato de sodio.
<i>Química Biológica</i> . . . . .	Sedimentación globular.
<i>Terapéutica</i> . . . . .	Ergotina.

---