

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica  
Departamento de Bioquímica  
(Director: Prof. A. Santos Ruiz)

## Acción de las vitaminas del complejo B<sub>2</sub> en la rata blanca normal

por M. Villalonga Guerra, A. Santos Ruiz y J. Lucas Gallego

(Recibido para publicar el día 5 de febrero de 1952)

Entre los factores hematopoyéticos de primera importancia se incluyen, en la actualidad, las vitaminas, y dentro de éstas las pertenecientes al grupo B<sub>2</sub> se sabe son indispensables para una buena función hemática. Por el momento nos interesan los factores que, perteneciendo a este grupo, tienen interés solamente en terapéutica humana.

Nos extraña que los primeros investigadores de las actividades de los diversos factores que forman parte del grupo B<sub>2</sub> (cuando sólo se conocía la vitamina B<sub>1</sub>, o factor termolábil, y el grupo B<sub>2</sub>, termorresistente) no describieran entre los síntomas que producen su carencia, la anemia, y eso a pesar de los magníficos estudios anatómicos de las lesiones provocadas hechas por Chick y Roscoe (8), Salmon y colaboradores (40), quizá por llamarles la atención otros síntomas que consideraban más importantes. En la actualidad, son numerosas las experiencias y observaciones que ponen de manifiesto la necesidad de tales vitaminas para la buena regeneración sanguínea, como exponemos a continuación.

### COMPLEJO B

En 1940, Hogan y colaboradores (22), en palomas sometidas a carencia de todo el complejo B, producen anemia en que los hematíes tienen forma similar a los de la anemia de células falciformes. En 1947, Lecog y Raffy (25), en ratas desprovistas de

todo el grupo B<sub>2</sub>, observan que no sólo pierden de peso, sino que desarrollan anemia, y en la fórmula los segmentados aumentan a expensas de los linfocitos. En el mismo año, Endicott, Cornberg y Ott (15), en ratas sometidas a la misma experiencia de los autores últimamente mencionados, observan granulocitopenia y anemia leve, asociada con hiperplasia eritroide de la medula, que no respondió al ácido fólico. En la clínica se han observado síndromes similares a los experimentales. Olivier (34), en 1944, presenta una serie de casos de hipoalimentados totales que cursan con síndrome pelagroides, sprúe, etc., en que todos presentan anemia más o menos acentuada, de carácter hiperocrómico la mayoría; Walters, Rossiter y Lehman (51), en 2.000 pacientes de un campo de concentración japonés, con condiciones alimenticias muy deficientes, observan, además de pérdida de peso y síntomas de déficit de complejo B<sub>2</sub>, sobre todo, pelagra, anemia de carácter macrocítico, por regla general. En enfermedades de carácter anémico se ha podido demostrar el déficit de factores del grupo B, como en la anemia perniciosa lo hicieron Cayer, Ruffin y Perizwerg (7), mediante la investigación de dichos factores en la orina de ocho pacientes. Estos autores comprobaron notable diferencia de todo el grupo B, aunque los niveles de A y C eran normales.

Lo dicho se refiere a la carencia o déficit de todo el grupo B: Si pasamos revista a ese gran mosaico que forma solamente el grupo B<sub>2</sub>, al que, ya en 1925, McCollum, Simond y Becker (30) suponían formado por veinte o más factores, será más fácil comprobar la actividad hematopoyética de cada uno de ellos.

*Riboflavina.* — Según Whipple (52), la vitamina B<sub>2</sub> debe de intervenir en la regeneración de la hemoglobina en alguna forma, ya que, si se administra a perros con anemia experimental, se regenera más pronto el cuadro hemático que los en testigos no tratados. En el hombre, Meulengracht y Bichel (32) tratan un síndrome de Plunmer Vinson (anemia y disfagia) con riboflavina, logrando mejorar el cuadro.

*Piridoxina.* — La acción hematopoyética de la vitamina B<sub>6</sub> fué claramente demostrada por Borson y Mettier (5) en 1940, al someter perros a una dieta carente de B, suplementada con todos los factores conocidos de dicho complejo, excepto B<sub>6</sub>, ya que se desarrolla un síndrome de anemia microcítica hipocrómica; si entonces se les suministraba 60 microgramos de piridoxina, se obtenía respuesta reticulocitaria a los cuatro días y curación a los treinta. Sin embargo, Striet, Cowgil y Zimmerman (47), que al año siguiente realizan las mismas experiencias, ven, en efecto, que el cuadro clínico mejora al dar B<sub>6</sub>, pero, no la anemia, por lo que creen que el efecto hematopoyético sea debido a algún otro

factor adherido a la piridoxina, cosa muy probable, dada la complejidad que parece tener esta vitamina. También Lehnart (26) piensa que las anemias debidas a carencias de B<sub>6</sub> sean debidas a otro factor quizá más activo, como permiten suponer las experiencias de Snell, Kitay y McNutt (43), en las que observan que ciertas bacterias, a partir de la piridoxina, sintetizan productos de mayor actividad que ésta, de los que han identificado la piridoxal y la piridoxamina. Continuando con los efectos hematopoyéticos de este factor mediante experiencias en el perro, logran producirle anemia por carencia Sarne y colab. (39), y Wintrobe y colab. (53). Wintrobe y Humprereys (54), después de sus experiencias, sacan la conclusión de que la carencia de piridoxina parece dificultar el metabolismo del Fe en la hemoglobina; pero que no está dificultada en absorción, ya que hay aumento de la eliminación urinaria de este metal. Este hecho y el producir con frecuencia la carencia de B<sub>6</sub> manifestaciones neurológicas, parecen relacionarle con la anemia perniciosa, pero se diferencia por el carácter microcítico y por no responder a la hematoterapia, sino a la piridoxina. De todas formas, el carácter microcítico no se produce siempre, ya que Fonts y colab. (16) observan también en el perro que la anemia producida es de carácter macrocítico.

Las consecuencias clínicas que resultan de la administración de la vitamina B<sub>6</sub> son comunicadas por Wolf-Scidel, Dollken y Borson Mettier (55), quienes creen que la regeneración hemática es mejor si se da este factor en las anemias hipocrómicas secundarias, como las que sobrevienen en el curso de la tifoidea, después de hemorragias, etc., y aun la misma anemia perniciosa regeneraría mejor con piridoxina, según Vilter, Schiro y Spies (50).

*Acido nicotínico.* — Los efectos de su carencia son conocidos más por la clínica que por la experimentación. Además de los clásicos síndromes que componen el cuadro pelagroso, dermatitis, enteritis y psíquicos, muchos autores, que han visto enfermos de esta naturaleza, señalan como muy constante la presencia de anemia, la cual aparece en los casos de mediana intensidad más o menos acentuada. Sobre el carácter de dicha anemia no existe acuerdo. Para Goodman y Gilman (l. c. 19) la pelagra es presunta anemia macrocítica; Mollow (33) y Krjuroff (24) también señalan el carácter macrocítico e hiperocrómico de la anemia pelagrosa; pero, en cambio, Andreu, Rivero y Zoffman (1) de cincuenta y cuatro casos de pelagra, encuentran anemia en cuarenta y nueve, de éstos, siete casos tenían el valor globular por encima de 1; en otros, siete de 1 y, los restantes, por debajo de esta cifra.

El carácter hiperocrómico de la anemia, juntamente con la

anaclorhídrica (tan frecuente en la pelagra), parece relacionar la carencia de ácido nicotínico con la anemia perniciosa, o mejor dicho, con la carencia del principio de Castle. Petri, Bang, Nielsen y Kjerbye-Nielsen (35), en 1941 y (36) en 1944, tratan de localizar la zona gástrica formadora del principio de Castle, por resección de diversas porciones de estómago en el cerdo, produciéndole pelagra y observando que dicho principio no se forma al resecar el «fundus»; pero, si el animal cuyo «fundus» se reseca es tratado previamente con dosis intensas de ácido nicotínico, al principio se forma, ya que al administrar extractos de su hígado a enfermos de anemia perniciosa se obtiene la respuesta correspondiente. La experiencia de Sydenstriker, Schmith, Geeslin y Weaver (48) al administrar a un anémico pernicioso extracto hepático de un sujeto fallecido de pelagra y obtener su curación, demuestra, sin género de duda, que en los pelagrosos se forma el principio antianémico.

*Acido pantoténico.* — Piette (37), en 1946, en ratas normales de diferentes edades y mediante la administración de 800 microgramos de ácido pantoténico por 100 gr. de peso, produce, dentro de los cuatro días, marcada respuesta reticulocitaria, que le dura de cuatro a seis días. Al año siguiente, este mismo autor (38), en ratas con dieta deficiente en proteínas y suplementada con todos los factores B, incluso colina, pero sin ácido pantoténico, produce, en el 70 % de los animales, anemia hiperocrómica y médula ósea hiperplástica con maduración deficiente de los mieloblastos. En el mismo animal, por carencia del mismo factor, Ashburn (3) produce granulocitopenia, con anemia o sin ella, mejorando el cuadro sanguíneo con ácido pantoténico. En el perro y cerdo, Lepkowsky y colab. (27), y Elvehjem y colab. (14) comprueban que la carencia de ácido pantoténico da lugar a la anemia macrocítica.

El valor que pudiera tener en el hombre la carencia de ácido pantoténico es desconocido; indirectamente pueden deducirse algunas consecuencias de las observaciones de Trager Miller y Rhoads (49), en 1937, y las más modernas de Smith (42), en 1944, quienes comprueban la disminución urinaria de ácido pantoténico en los anémicos perniciosos.

Para Hugues (23), la patogenia esencial del «kwashiorkor», enfermedad tropical, de origen carencial probablemente, sería una carencia de ácido pantoténico, por haber logrado su curación administrando una sola dosis de 0,04 gr. de pantotenato cálcico.

*Acido p-amino benzoico.* — La acción de esta sustancia es estimuladora de la producción de los elementos de la serie roja y blanca, según Ansbacher (2).

En 1948, May y Wallace-Awen (29) tratan cinco casos de leucemia mieloide con ácido p-amino benzoico y todos los pacientes, hubieran sido radiados o no, mostraron un sensible descenso del número de leucocitos dentro de los veintiún días de tratamiento; cuando dejaban de administrar el factor, la cifra de leucocitos volvía a ascender, para descender nuevamente si se administraba otra vez la sustancia. Creen debido el efecto a la dosis tóxica (1 g. por kilo de peso en veinticuatro dosis refractas), ya que el ácido p-amino benzoico, a pequeñas dosis, estimula, y, a grandes, según la experiencia anterior, paraliza o inhibe la hematopoyesis.

*Acido fólico.* — Por las comunicaciones de Spies (44) (45) y Spies y colab. (46), que fueron los primeros en experimentar esta sustancia en terapéutica humana, así como las de Dagupta (9) entre otros autores, ponen de manifiesto los buenos efectos conseguidos en la anemia macrocítica y las de Carruthiers (6) y Davis (11) nos dan a conocer la rápida desaparición del cuadro diarreico en ciertas enteropatías de probable génesis carencial; administrándole García López y colabs. (17), Darby y Jones y Johnson (10), Davidson e Innes (13) en el sprúe, observan también una pronta curación de la diarrea, así como mejoría o remisión del cuadro hemático, siendo asimismo eficaz en el edema de la nutrición, según Selby y Goldberg (41), y en la anemia megaloblástica infantil, Zuelzer (56) y Zuelzer y Odjen (57), y también en la anemia macrocítica del embarazo y puerperio, Davidson y Clark (12).

En las anemias tratadas, no sólo mejora el cuadro periférico, sino también el mielograma, Harrison y White (20), Herbert (21). En las granulocitopatías provocadas por sulfamidas lo emplean satisfactoriamente Menton (31), Black y Stanburg (4) y Gendel (18). En la anemia experimental lo prueban asimismo con éxito Davidson y Clark (12), Davis (11), que produce la anemia en el perro con bromuro de acetilcolina y, por nosotros, en la rata (28).

En la actualidad son numerosas las comunicaciones sobre experiencias y observaciones clínicas que ponen de manifiesto la importancia que tienen las vitaminas citadas en la hematopoyesis, pero nos hemos reducido a mencionar solamente las primeras presentadas por no hacer demasiado extenso este trabajo.

Otros factores existen en el grupo B<sub>2</sub> de probable acción hematopoyética; pero, unos, como la Colina, Principio Extrínseco de Castle, etc., son de dudosa inclusión en este grupo; otros, como las vitaminas B<sub>10</sub>, B<sub>11</sub>, B<sub>14</sub>, etc., no está muy clara su acción hemática y, por último, la B<sub>12</sub> tiene, en la actualidad, una bibliografía tan extensa, que no hacemos más que recordarla.

Dada la indudable acción hematopoyética de las sustancias mencionadas, tratamos de comprobar experimentalmente en la rata normal la acción que pudiera tener, para lo cual se prueba en un lote los siguientes factores (\*):

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Aneurina ... ..         | 10 mg. |
| Piridoxina ... ..       | 4 »    |
| Acido nicotínico ... .. | 50 »   |
| Agua destilada ... ..   | 2 c.c. |

Envasadas en ampollas blancas.

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Riboflavina... ..             | 2 mg.  |
| Pantotenato cálcico ... ..    | 3 »    |
| Acido p-amino benzoico ... .. | 1 »    |
| Agua destilada ... ..         | 2 c.c. |

Envasadas en ampollas topacio.

El ácido fólico que se experimenta en lote diferente se prepara en solución al 1 %.

## Material y Métodos

### EXPERIENCIA NUM. 1

Se realiza en un lote de ocho ratas procedentes de dos madres diferentes, pero de la misma edad, aproximadamente. Dos de ellas actúan de testigos, estando sometidas a las mismas condiciones de las otras, excepto que no se les administraban los factores vitamínicos. Como dieta, la corriente. El complejo B se administra en inyección subcutánea, en cantidad de 0,5 c.c. de la mezcla de una ampolla blanca y una topacio, en días alternos, hasta poner un total de quince inyecciones.

### EXPERIENCIA NUM. 2

*Acción del ácido fólico en la rata blanca normal.* — Se lleva a cabo en un lote de ocho ratas, cinco procedentes de una camada, de las cuales se eligen dos como testigos; y tres procedentes de otra, pero de peso y edad aproximadamente igual a las primeras.

A las tres primeras se las pone diariamente 0,5 c.c. (0,005 g.) de ácido fólico; a las cuatro, cinco y seis, 0,2 c.c. (0,002 g.) y,

(\*) Proporcionados por los Laboratorios ALTER, a los cuales damos las gracias desde aquí por su atención.

a las dos restantes, por funcionar como testigo, nada. La dieta es la corriente y las inyecciones practicadas por vía subcutánea abdominal, se hacen diariamente durante un período de diecisiete días.

El peso se toma cada ocho días, practicándolo por cada grupo de animales y dividiendo por el número de ellos; las muestras de sangre y medula también se toman con este intervalo.

El curso de la experiencia es normal, llegan al final de la misma todos los animales.

### Resultados

En los cuadros I, II, III y IV se expresan las determinaciones realizadas y los resultados de las dos experiencias.

### Discusión

*Animales tratados con B-Complex.* — Los animales tratados experimentan un aumento de peso menor que los testigos. El aumento medio de peso de los animales tratados, durante los primeros catorce días, ha sido de 28,3; el peso medio ganado por los testigos, en este mismo período de tiempo, ha sido de 34. Al final de la experiencia, el peso medio ganado por los tratados, ha sido de 41,8, mientras que en los testigos fué de 57.

Si se analiza la variación que pudiera haber en los elementos del cuadro sanguíneo periférico, nos encontramos que la cifra media inicial de hematíes y leucocitos de los animales tratados y testigos, han sido las siguientes:

|                | <u>Tratados</u> | <u>Testigos</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|
| Hematíes... .. | 5771            | 5587            |
| Leucocitos ... | 9866            | 12700           |

La cifra media experimentada, a mitad y al final de la experiencia, ha sido:

A los catorce días,

|                | <u>Tratados</u> | <u>Testigos</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|
| Hematíes... .. | 8228            | 8032            |
| Leucocitos ... | 14760           | 8500            |

A los veintiocho días,

|                | <u>Tratados</u> | <u>Testigos</u> |
|----------------|-----------------|-----------------|
| Hematíes... .. | 7875            | 6827            |
| Leucocitos ... | 12280           | 9700            |

CUADRO Nº I

EXPERIENCIA Iª

| RATA BLANCA NORMAL TRATADA CON B-COMPLEX   |   |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |                                |
|--|---|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Rata nº  | 1   | 2                              | 3                              | 4                               | 5                              | 6                              | T <sub>1</sub>                 | T <sub>2</sub>                 |
| Curso del peso (las pesadas se hacen cada 14 días)   |   |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |                                |
| 1ª pesada  | 100   | 95                             | 82                             | 70                              | 90                             | 79                             | 84                             | 84                             |
| 2ª "   | 119   | 141                            | 112                            | 94                              | 130                            | 90                             | 120                            | 116                            |
| 3ª "   | 132   | 158                            | 132                            | 110                             | 140                            | 95                             | 142                            | 140                            |
| Curso del nº de hematies (en millares), leucocitos, valor globular (entre paréntesis) y reticulocitos %.<br>(las muestras se toman cada 14 días) |   |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |                                |
| 1ª muestra   | 6336<br>10000<br>(0'84)<br>2'1              | 4072<br>4000<br>(0'87)<br>1'4  | 5456<br>8000<br>(0'87)<br>5'2  | 7064<br>11000<br>(0'78)<br>2'81 | 5354<br>12400<br>(0'85)<br>1'6 | 6456<br>13800<br>(0'78)<br>0'6 | 4615<br>12000<br>(0'84)<br>5'6 | 6560<br>13400<br>(0'68)<br>0'8 |
| 2ª muestra   | 10032<br>19800<br>(0'63)<br>1'4             | 7650<br>14000<br>(0'69)<br>3'6 | 6520<br>10400<br>(0'82)<br>3   | 8744<br>1<br>1                  | 8672<br>13000<br>(0'66)<br>1'4 | 7754<br>16600<br>(0'74)<br>2   | 7488<br>10000<br>(0'60)<br>3'4 | 8576<br>17000<br>(0'68)<br>0'6 |
| 3ª muestra   | 8000<br>12400<br>(0'66)<br>4'5              | 7456<br>9800<br>(0'67)<br>0'8  | 7008<br>10600<br>(0'67)<br>2'4 | 2<br>2                          | 8720<br>12000<br>(0'77)<br>1'6 | 8192<br>18600<br>(0'82)<br>2'6 | 5312<br>7400<br>(0'96)<br>1'8  | 8342<br>12000<br>(0'69)<br>0'6 |
| Curso del hemograma  |   |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |                                |
| 1ª determinación   | -   | -                              | -                              | -                               | -                              | -                              | 1                              | -                              |
| Metamielocitos   | -   | -                              | -                              | -                               | -                              | -                              | 3                              | 2                              |
| Cayados  | 1   | 2                              | 2                              | 1                               | 1                              | -                              | 2                              | 1                              |
| Segmentados  | 18  | 16                             | 24                             | 14                              | 18                             | -                              | 23                             | 12                             |
| Eosinófilos  | 1   | 2                              | 5                              | -                               | 3                              | -                              | 2                              | 1                              |
| Basófilos  | -   | -                              | 1                              | 1                               | -                              | -                              | -                              | 1                              |
| Linfocitos   | 79  | 76                             | 63                             | 69                              | 73                             | -                              | 65                             | 83                             |
| Monocitos  | 1   | 1                              | 3                              | 2                               | 3                              | -                              | 3                              | -                              |
| Monocitoides   | 1   | 3                              | 2                              | 3                               | 2                              | -                              | 3                              | 1                              |
| Normoblastos   | -   | -                              | -                              | -                               | 1                              | -                              | 7                              | -                              |
| 2ª determinación   | (a los 14 días de comenzada la experiencia) |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |                                |
| Metamielocitos   | -   | -                              | 1                              | -                               | 1                              | -                              | 1                              | -                              |
| Cayados  | 2   | -                              | 2                              | 2                               | 1                              | -                              | 2                              | 2                              |
| Segmentados  | 14  | -                              | 8                              | 8                               | 8                              | -                              | 17                             | 15                             |
| Eosinófilos  | 1   | -                              | -                              | -                               | 1                              | -                              | 2                              | 2                              |
| Basófilos  | 80  | -                              | 83                             | 80                              | 85                             | -                              | 77                             | 76                             |
| Monocitos  | 1   | -                              | 3                              | 4                               | 2                              | -                              | 1                              | 3                              |
| Monocitoides   | 2   | -                              | 3                              | 4                               | 2                              | -                              | -                              | 2                              |
| Normoblastos   | -   | -                              | -                              | -                               | -                              | -                              | 1                              | -                              |
| 3ª determinación   | (a los 28 días de comenzada la experiencia) |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |                                |
| Metamielocitos   | -   | 1                              | -                              | -                               | -                              | -                              | -                              | -                              |
| Cayados  | -   | 3                              | -                              | -                               | -                              | -                              | -                              | -                              |
| Segmentados  | 15  | 16                             | 12                             | 28                              | 10                             | -                              | 4                              | 4                              |
| Eosinófilos  | 3   | -                              | 2                              | 1                               | 2                              | -                              | 6                              | 1                              |
| Basófilos  | -   | -                              | -                              | -                               | -                              | -                              | 1                              | -                              |
| Linfocitos   | 80  | 78                             | 82                             | 68                              | 85                             | -                              | 83                             | -                              |
| Monocitos  | 1   | 2                              | 4                              | 3                               | 2                              | -                              | 1                              | -                              |
| Normoblastos   | -   | 2                              | -                              | -                               | -                              | -                              | -                              | -                              |

CUADRO No II MIELOGRAMA EXPERIENCIA II

| Rata no  | RATAS TRATADAS CON B-COMPLEX EN INYECCION |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                |      |                |      |      |      |      |      |
|--|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------------|------|----------------|------|------|------|------|------|
|  | 1   |      | 2    |      | 3    |      | 4    |      | 5    |      | T <sub>1</sub> |      | T <sub>2</sub> |      |      |      |      |      |
| Muestra  | 1º  | 2º   | 3º   | 1º   | 2º   | 3º   | 1º   | 2º   | 3º   | 1º   | 2º             | 3º   | 1º             | 2º   | 3º   |      |      |      |
| La determinación se hizo a los 14 días de comenzar la experiencia; en 3º a los 28. |   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                |      |                |      |      |      |      |      |
| Mieloblastos   | 4'4                                       | 1'2  | 0'8  | 3'2  | 1'6  | 1'2  | 3'6  | 1'6  | 2'8  | 3'2  | 3'2            | 2'4  | 4'8            | 2'4  | 3'6  | 2'8  | 2'8  | 2'4  |
| Pro mielocitos   | 1'6                                       | 1'2  | 1'6  | 1'8  | 0    | 1'2  | 1'6  | 0'8  | 0'4  | 1'6  | 0'8            | 0'8  | 1'2            | 0    | 0'4  | 1'2  | 0'8  | 0'8  |
| Mielocitos n.  | 32  | 27'2 | 35'6 | 22'4 | 43'2 | 44'8 | 25'2 | 25'6 | 26'4 | 40'8 | 29'2           | 28'8 | 28'4           | 47'6 | 41'2 | 34'2 | 25   | 53'8 |
| Metamielocitos n.  | 3'6                                       | 5'6  | 3'2  | 5'6  | 6'4  | 4'2  | 4'6  | 4'6  | 4'4  | 4'6  | 4'8            | 4'8  | 6'8            | 5'2  | 3'6  | 7'8  | 5'2  | 2'8  |
| Cayados n.   | 2'8                                       | 7'6  | 4'4  | 10'8 | 7'2  | 9'6  | 9'2  | 8'4  | 6    | 6'8  | 6              | 10'8 | 11'6           | 6'4  | 4    | 6'4  | 8    | 5    |
| Segmentados n.   | 44'8                                      | 36'2 | 45'2 | 34   | 36   | 37'6 | 40'8 | 41'2 | 43'8 | 31'6 | 51'6           | 44'4 | 40'4           | 30'8 | 36'8 | 37'8 | 42'2 | 28'8 |
| Miel. y Met. eosinófilos   | 2'8                                       | 3'6  | 2    | 4    | 2'4  | 4'4  | 6    | 1'2  | 1    | 2'4  | 0'8            | 0'8  | 1'2            | 2'4  | 2    | 1'4  | 2'6  | 0    |
| Eosinófilos  | 3'2                                       | 1'6  | 3'6  | 2    | 0'8  | 2'4  | 4    | 0'4  | 0'4  | 1    | 0'4            | 2    | 0'8            | 1'6  | 2    | 0'6  | 3'2  | 0    |
| Met. basófilos   | 2'4                                       | 0'6  | 1'6  | 0'4  | 1'2  | 2'2  | 1'2  | 1'2  | 0'4  | 1'6  | 0'8            | 1'6  | 1              | 1'2  | 2'4  | 4    | 1'8  | 0    |
| Basófilos  | 0   | 0'4  | 0'4  | 0    | 0    | 0    | 0'4  | 0'2  | 0'8  | 0'2  | 0              | 0    | 0              | 0    | 0    | 0'2  | 0    | 0    |
| Linfocitos   | 0'4                                       | 10'8 | 0'8  | 6'6  | 0'4  | 1'2  | 1    | 3'6  | 10'8 | 3'6  | 0'8            | 0    | 1              | 1'4  | 2'4  | 0'4  | 4'8  | 3'2  |
| Monocitos  | 0   | 2'4  | 0'4  | 3    | 0    | 1'2  | 0    | 0'4  | 2    | 0'8  | 0'4            | 0'4  | 0'4            | 0'6  | 0'4  | 0'2  | 1'4  | 1'2  |
| Megacarioblastos   | 1'2                                       | 1'2  | 0'4  | 1'2  | 0'4  | 1    | 1'2  | 0'8  | 0'8  | 1'6  | 0              | 1'2  | 2              | 0'4  | 1'2  | 0'8  | 2'2  | 2    |
| Megacariocitos   | 0'8                                       | 0    | 0    | 0    | 0'4  | 0    | 0'4  | 0    | 0    | 0    | 0              | 1'6  | 0'4            | 0    | 0    | 2    | 0    | 0    |
| Cel. ret. linf. pequeña  | 2   | 6'8  | 0'4  | 6'4  | 2    | 3'6  | 2'8  | 6'8  | 3'6  | 6'4  | 4              | 2'8  | 1'6            | 6'8  | 4'4  | 3'6  | 0'8  | 6'4  |
| Cel. ret. linf. grande   | 0'8                                       | 0'4  | 0'4  | 2'4  | 0'4  | 0'8  | 0'4  | 2'8  | 2    | 0'4  | 2              | 0'8  | 1'2            | 1'6  | 0'4  | 0'4  | 3'2  | 1'6  |
| Cel. plasmáticas   | 0'8                                       | 5'2  | 2    | 0'8  | 0'8  | 0'4  | 7'6  | 1'2  | 3'2  | 0'8  | 0              | 0    | 0'4            | 2'4  | 1'6  | 0'4  | 1'2  | 2'8  |
| Macrófagos   | 0   | 0'8  | 0    | 1'2  | 0    | 0    | 1'2  | 0'4  | 0'4  | 0'4  | 0              | 0    | 0'4            | 0'8  | 0    | 0    | 0'8  | 0    |
| Proeritroblastos   | 3'2                                       | 5'6  | 1'6  | 2    | 2    | 1'6  | 4'8  | 1'6  | 2'8  | 2'8  | 1'2            | 2'8  | 5'2            | 3'2  | 4    | 3'6  | 3'2  | 3'6  |
| Macroblastos   | 3'2                                       | 14'4 | 4    | 9    | 0'8  | 2'4  | 15'6 | 15'6 | 10   | 4    | 3'6            | 1'6  | 14             | 1'2  | 3'3  | 5'6  | 3'6  | 13'2 |
| Normoblastos   | 13'2                                      | 24'8 | 44'4 | 54   | 18'4 | 16'8 | 14   | 82   | 46'4 | 30   | 27             | 25'6 | 63'2           | 12'4 | 10'4 | 33'6 | 20'4 | 55'6 |
| No identificadas   | 0   | 0'4  | -    | 1'6  | -    | -    | 0'3  | 0    | 0    | 0'4  | 1'2            | 0'8  | 0              | 0    | 0    | 0'2  | 0    | 0    |
| Mitosis rojas  | 0   | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    | 1    | 1    | 1    | 2    | 0              | 0    | 5              | 1    | 1    | 3    | 0    | 1    |
| Mitosis blancas  | 0   | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0              | 0    | 1              | 0    | 0    | 1    | 0    | 1    |

CUADRO N° III

EXPERIENCIA I I<sup>a</sup>

| ACCION DEL ACIDO FOLICO EN LA RATA BLANCA NORMAL  |          |       |      |          |       |       |                |                |
|---|----------|-------|------|----------|-------|-------|----------------|----------------|
| Rata n°   | 1        | 2     | 3    | 4        | 5     | 6     | T <sub>1</sub> | T <sub>2</sub> |
| Acido fólico  | 0'5 c.c. |       |      | 0'2 s.c. |       |       |                |                |
| Curso del peso  |          |       |      |          |       |       |                |                |
| Al comienzo   | 102      |       |      | 87'5     |       |       | 102'5          |                |
| A los 8 días  | 103'7    |       |      | 95       |       |       | 115            |                |
| A los 17 días   | 106'6    |       |      | 101      |       |       | 126'6          |                |
| Hemograma<br>(muestras tomadas con 8 días de intervalo entre una y otra)<br>(Los hematies en millares. La hemoglobina en tanto por 100) |          |       |      |          |       |       |                |                |
| 1 <sup>a</sup> muestra  |          |       |      |          |       |       |                |                |
| Metamielocitos  | -        | 2     | -    | -        | -     | 1     | -              | -              |
| Cayados   | -        | -     | -    | -        | -     | 3     | -              | -              |
| Segmentados   | 21       | 19    | 23   | -        | -     | 2     | -              | -              |
| Eosinófilos   | 3        | -     | 2    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Basófilos   | 2        | -     | 2    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Linfocitos  | 69       | 72    | 65   | -        | -     | 93    | -              | -              |
| Monocitos   | 4        | -     | 8    | -        | -     | 2     | -              | -              |
| Monocitoides  | 1        | 2     | -    | -        | -     | 1     | -              | -              |
| Normoblastos  | 1        | 6     | -    | -        | -     | 2     | -              | -              |
| Reticulocitos   | 8'4      | 11'8  | 4'8  | 4'4      | 12'9  | -     | -              | -              |
| Hematies  | 5592     | 6520  | 5104 | 6824     | 6060  | 4672  | 5742           | 5840           |
| Leucocitos  | 5000     | 5400  | 9800 | 5000     | 7800  | 4800  | 6800           | 9000           |
| Hemoglobina   | 115      | 98    | 97   | 121      | 123   | 96    | -              | -              |
| Valor globular  | 1'04     | 0'75  | 0'94 | 0'88     | 0'7   | 1'04  | -              | -              |
| 2 <sup>a</sup> muestra  |          |       |      |          |       |       |                |                |
| Metamielocitos  | -        | -     | -    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Cayados   | -        | -     | 1    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Segmentados   | 13       | -     | 3    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Eosinófilos   | 3        | -     | 1    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Basófilos   | 1        | -     | -    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Linfocitos  | 76       | -     | 91   | -        | -     | -     | -              | -              |
| Monocitos   | 4        | -     | 3    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Monocitoides  | 3        | -     | 1    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Normoblastos  | -        | -     | -    | -        | -     | -     | -              | -              |
| Reticulocitos   | 5        | -     | 4'4  | -        | -     | 1     | -              | -              |
| Hematies  | 6192     | -     | 5800 | 6216     | -     | 6376  | 6792           | 6430           |
| Leucocitos  | 9600     | -     | 8800 | 8800     | -     | 6600  | 7000           | 9600           |
| Hemoglobina   | 110      | -     | 113  | 129      | -     | 122   | 125            | 110            |
| Valor globular  | 0'98     | -     | 0'97 | 1'04     | -     | 0'96  | 0'93           | 0'85           |
| 3 <sup>a</sup> muestra  |          |       |      |          |       |       |                |                |
| Metamielocitos  | -        | -     | -    | -        | -     | -     | -              | 2              |
| Cayados   | -        | 1     | 2    | 1        | -     | -     | -              | -              |
| Segmentados   | -        | 13    | 7    | 14       | -     | 10    | 12             | 12             |
| Eosinófilos   | -        | -     | -    | 1        | -     | 2     | -              | 2              |
| Basófilos   | -        | 1     | -    | -        | -     | 1     | 2              | -              |
| Linfocitos  | -        | 85    | 85   | 81       | -     | 85    | 80             | 78             |
| Monocitos   | -        | -     | 3    | 3        | -     | 1     | 5              | 5              |
| Monocitoides  | -        | -     | 3    | 1        | -     | 1     | 1              | 1              |
| Normoblastos  | -        | -     | -    | -        | -     | 2     | -              | -              |
| Reticulocitos   | -        | 2     | 3'2  | 8'6      | 3'6   | 5     | -              | -              |
| Hematies  | 7008     | 6232  | 6936 | 7320     | 6664  | 6120  | 6552           | 6700           |
| Leucocitos  | 6600     | 10600 | 9400 | 9400     | 14600 | 11800 | 8200           | 9000           |
| Hemoglobina   | 123      | 121   | 117  | 124      | 120   | 111   | 109            | -              |
| Valor globular  | 0'88     | 0'97  | 0'84 | 0'84     | 0'9   | 0'99  | 0'83           | -              |

| Acido fólico             | ACCION DEL ACIDO FOLICO EN LA RATA BLANCA NORMAL |           |           |                |          |           |                     |          |                |           |           |           |         |
|--------------------------|--|-----------|-----------|----------------|----------|-----------|---------------------|----------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|
|                          | 0'5 c.c. (0'005 G.)                              |           |           |                |          |           | 0'2 c.c. (0'002 G.) |          |                |           |           |           |         |
| Rata nº                  | 1  | 2         | 3         | 4              | 5        | 6         | 7                   | 8        | 9              | 10        | 11        | 12        |         |
| Muestra                  | 1º 2º 3º   | 1º 2º 3º  | 1º 2º 3º  | 1º 2º 3º       | 1º 2º 3º | 1º 2º 3º  | 1º 2º 3º            | 1º 2º 3º | 1º 2º 3º       | 1º 2º 3º  | 1º 2º 3º  | 1º 2º 3º  |         |
| Mieloblastos             | 2 2 5  | 2'6 2'4   | 4 2       | 2'2 1'6 1'8    | 2'4 1'6  | 2'2 2     | 3'6 2               | 1'2      | 2'4 1'6        | 2'4 1'6   | 2'2 2     | 3'6 2     | 1'2     |
| Promielocitos            | 1'6 1'6 2'2                                      | 3'2 1'2   | 0'4 1     | 1'2 0'8 0'4    | 1'2 0'8  | 2 1'2     | -                   | 1'6 1'8  | 1'2 0'8        | 1'2 0'8   | 2 1'2     | -         | 1'6 1'8 |
| Mielocitos n.            | 44 28'8 24                                       | 32'4 28'2 | 33'6 25'4 | 42'8 32'4 33'2 | 50'6 30  | 50'4 41'6 | 37 49'2             | 37'6     | 50'4 41'6      | 50'4 41'6 | 37 49'2   | 37'6      | 37'6    |
| Metamielocitos n.        | 6'6 6'8 7'4                                      | 8'4 5     | 6'2 7     | 1'2 9'6 10     | 3'4 5'4  | 5'2 4'8   | 6'2 14'2            | 8'8      | 3'4 5'4        | 3'4 5'4   | 5'2 4'8   | 6'2 14'2  | 8'8     |
| Cayados n.               | 2'6 6 11'3                                       | 7'4 10'6  | 6'6 6'4   | 3'8 8'4 6'6    | 6'4 6'4  | 3'2 2'2   | 6'2 8'2             | 12'6     | 6'4 6'4        | 6'4 6'4   | 3'2 2'2   | 6'2 8'2   | 12'6    |
| Segmentados n.           | 23'6 30'2 37                                     | 29'9 34'6 | 38'4 29   | 42'4 31'4 26'4 | 28 41'4  | 32'2 38'4 | 27'2 14'6           | 30'8     | 28 41'4        | 28 41'4   | 32'2 38'4 | 27'2 14'6 | 30'8    |
| Miel. y Met. eosinófilos | 3'2 7'6 4'1                                      | 3'6 6'4   | 2'2 5     | 1'2 3'2 9      | 1'2 1'2  | 0'4       | 7'6 2'8             | 2'4      | 1'2 3'2        | 1'2 3'2   | 0'4       | 7'6 2'8   | 2'4     |
| Zoninófilos              | 2'4 10 4'8                                       | 3'2 4'2   | 2'6 4'4   | 0'8 4'8 5'2    | 0'4 1'2  | -         | 4'8 3'4             | 0'4      | 0'8 4'2        | 0'8 4'2   | 0'8 5'2   | 4'8 3'4   | 0'4     |
| Met. basófilos           | 2 0'4 0'2  | 2'4 1'4   | 3'2 -     | 0'8 4'2 1      | 1'2 3'6  | 1'6 0'8   | 5'2 0'4 2           | 2        | 0'8 4'2        | 0'8 4'2   | 1'6 0'8   | 5'2 0'4 2 | 2       |
| Basófilos                | 0'8 0'6 0'2                                      | -         | -         | - 1'6 1        | - 0'4    | -         | 0'8 - 0'4           | 0'4      | - 1'6 1        | - 0'4     | -         | 0'8 - 0'4 | 0'4     |
| Linfocitos               | 8 4 2  | 6 4       | 0'4 14'2  | 0'4 2 3        | 3'6 2    | 0'4 5'2   | 1'4 2'2             | 1'2      | 0'4 2          | 0'4 2     | 0'4 5'2   | 1'4 2'2   | 1'2     |
| Monocitos                | 1'6 1'2 -  | 1'4 1     | - 4       | 0'8 0 2        | - 2      | - 1'6     | - 0'4 0'8           | 0'8      | 0'8 0          | 0'8 0     | - 1'6     | - 0'4 0'8 | 0'8     |
| Megacarioblastos         | 1'6 - 1  | 0'1 -     | 0'4 1'4   | 1'2 - 0'4      | 1'2 1'6  | 1'6 1'6   | - 1'6 -             | -        | 0'4 1'4        | 1'2 1'6   | 1'6 1'6   | - 1'6 -   | -       |
| Megacariocitos           | - 0'8 0'8  | 0'4 1     | 2 0'2     | 0'4 -          | 0'4 2'4  | 0'8 0'4   | - 0'8 -             | -        | 0'4 2          | 0'4 2'4   | 0'8 0'4   | - 0'8 -   | -       |
| Col. ret. limf. pequeña  | 2 3'6 0'6  | 12 6'2    | 4'8 7'4   | 1'2 4 7        | 2 2'4    | 2'8 2     | 4 6                 | 1'6      | 1'2 4          | 2 2'4     | 2'8 2     | 4 6       | 1'6     |
| Col. ret. limf. grande.  | 1'2 2'4 -  | 3'8 2     | 0'4 2'2   | 0'4 0'8 3'     | 0'4 2'4  | 0'8 2     | 1'2 0'8             | -        | 0'4 0'8        | 0'4 2'4   | 0'8 2     | 1'2 0'8   | -       |
| Col. plasmática          | - 2'8 2  | 20 9'8    | 2 3'4     | 12 0'8 2'8     | - 2'8    | 0'8 1'6   | 0'4 4'4             | 0'8      | 12 0'8 2'8     | - 2'8     | 0'8 1'6   | 0'4 4'4   | 0'8     |
| Macrófagos               | - 0'4 -  | 2'2 1     | 0'4 -     | 0'4 - 6'2      | - 0'4    | -         | - 0'4 0'4           | 0'4      | 0'4 - 6'2      | - 0'4     | -         | - 0'4 0'4 | 0'4     |
| Proeritroblastos         | 1'2 8'8 2'4                                      | 6'6 3     | 2'4 4     | 2'4 2'8 3      | 3'6 1'6  | 2'8 4'4   | 2'4 1'6             | 1'6      | 2'4 2'8 3      | 3'6 1'6   | 2'8 4'4   | 2'4 1'6   | 1'6     |
| Macroblastos             | 8'4 19'2 3'2                                     | 12'4 6'5  | 4'4 7     | 4'4 5'2 6'5    | 12'4 7'2 | 6'4 11'6  | 4'4 2'4             | 2'8      | 4'4 5'2 6'5    | 12'4 7'2  | 6'4 11'6  | 4'4 2'4   | 2'8     |
| Normoblastos             | 32'4 26'4 29                                     | 32'8 18'2 | 32'2 23   | 21'6 19'2 18'2 | 28'8 50  | 34 43'2   | 45'2 20'2           | 27       | 21'6 19'2 18'2 | 28'8 50   | 34 43'2   | 45'2 20'2 | 27      |
| No identificados         | 2 6  | 6         | 1         | 0'2 -          | -        | -         | -                   | -        | 0'2 -          | -         | -         | -         | -       |
| Mitosis rojos            | -  | -         | 3         | 2 5 1          | 3 2      | -         | -                   | -        | 2 5 1          | 3 2       | -         | -         | -       |
| Mitosis blancas          | -  | -         | -         | -              | 1 2      | -         | -                   | -        | -              | 1 2       | -         | -         | 1       |

Por consiguiente, hay un aumento mayor de hematíes en las ratas tratadas que en las testigo, al final de la experiencia, cuando debía ser al contrario, por pesar más estas últimas que la mayoría de las tratadas, al final del tratamiento.

El número de leucocitos también experimenta aumento en las tratadas; en las testigo, por el contrario, disminución. El aumento es tan pequeño y existen tantas oscilaciones en los animales normales, que no debemos tenerlo en cuenta.

En el hemograma, no encontramos variaciones más que dentro de los términos normales, que no sufren una u otra de las testigo. Las formas en cayado están disminuídas, al final, en tres, cuatro y cinco, pero también en  $T_1$ ; los segmentados aumentan en dos, tres y cinco, también en  $T_2$ ; los linfocitos aumentan en uno, dos, tres y cinco, pero también en  $T_1$ , y así sucesivamente con todos los demás elementos, sin que se vea una relación con la sustancia suministrada. En el valor globular parece haber influído el complejo B, pues, en todos los animales tratados, excepto la n.º 6, hay una disminución del mismo al final de la experiencia, que contrasta con el aumento experimentado por las dos testigo.

Las variaciones de las cifras de reticulocitos no ofrecen interés.

En el estudio del mielograma podemos observar en los mieloblastos, que, a excepción de la n.º 4, en todos los animales ha disminuído el número al final, pero sucede igual con las testigo. Los promielocitos han disminuído constantemente en las testigo, pero en las tratadas hay comportamiento desigual, disminuyen en la 5, permanece igual en las 1 y 2, y aumenta en la 4. Lo mismo sucede con los demás elementos de la serie blanca, por lo que no nos detenemos en su estudio.

La serie roja tampoco parece estar afectada. Los proeritroblastos están disminuídos en  $T_1$ , o no se modifican en  $T_2$ ; en las tratadas disminuyen en 1 y 2 y aumentan en 4 y 5. Estas variaciones en uno u otro sentido, son discretas y dentro de la normalidad. Los macroblastos, que experimentan un ligero incremento en 1, en todas las demás tratadas acusan descenso; pero, en las testigo, el comportamiento no es uniforme, ya que la  $T_1$  sufre un notable descenso, mientras que la  $T_2$  tiene un aumento considerable. También los normoblastos se comportan arbitrariamente, tanto en las tratadas como en las testigo. Tampoco parece ejercer influencia alguna sobre la actividad mitósica de ninguno de los elementos medulares.

*Animales normales tratados con ácido fólico.* — Ha tenido actividad, ya que se ha inhibido el desarrollo y se puede, además, comprobar que el grado de intensidad guarda relación con la dosis suministrada.

Por el cuadro número 9 puede verse las variaciones de dicho peso.

Para el estudio del comportamiento hemático, saquemos las cifras medias de cada lote y de cada muestra :

|   |                       |              |            |
|---|-----------------------|--------------|------------|
| 1. <sup>a</sup> toma                        | Tratadas con 0,005 g. | con 0,002 g. | Testigo    |
|   | Hematíes              | 5758         | 5852 5795  |
|   | Leucocitos            | 6733         | 5866 7900  |
| 2. <sup>a</sup> toma (a los ocho días)      |                       |              |            |
|   | Hematíes              | 5996         | 6418 6411  |
|   | Leucocitos            | 9700         | 10000 8300 |
| 3. <sup>a</sup> toma (a los dieciséis días) |                       |              |            |
|   | Hematíes              | 6728         | 6701 6424  |
|   | Leucocitos            | 8930         | 11900 8400 |

Lo cual representa al final de la experiencia un aumento aproximado de cerca de 1.000.000 en el lote tratado con 0,005 g. ; cerca de esta cifra también, en el tratado con 0,002, mientras que en las testigo viene a ser la mitad.

De lo que deducimos que el ácido fólico ha incrementado el número de glóbulos rojos en proporción mayor que en los testigo.

El aumento leucocitario también ha sido mayor en las tratadas, pero la mayor cifra, con mucho, se ha logrado en el lote tratado con 0,002 ; de todas formas, no debe ser tenido en consideración este fenómeno, por darse también en condiciones normales.

Los reticulocitos disminuyen en el curso de las inyecciones en todas las tratadas con 0,005 g. ; en cambio, en las tratadas con 0,002, hay aumento de 4 y 6 y disminución en 5.

En lo que se refiere al hemograma, únicamente destaca que el número de linfocitos aumenta en las tratadas, lo que se puede comprobar en los hemogramas seriados, de forma que al final muestran todas cifras más altas que las testigo ; este aumento se hace a expensas de los neutrófilos que van disminuyendo.

En el estudio del mielograma podemos observar que los mieloblastos, a excepción de la número 1, hay disminución en todas, incluso en la testigo T<sub>1</sub> ; cosa semejante sucede con el número de promielocitos, en que hay disminución en todas, excepto en 1 y T<sub>1</sub> ; no sucede igual con los mielocitos que se encuentran disminuídos en el curso de las inyecciones en todos los animales tratados, lo que contrasta con el aumento experimentado por la T<sub>1</sub> y la cifra alta que presenta la T<sub>2</sub>. Los metamielocitos aumentan en 1, 3, 4 y 5 y hay disminución en 6 ; en los testigos, la T<sub>1</sub> ex-

perimenta un aumento grande y la  $T_2$  muestra cifra más elevada que cualquiera de las tratadas; las fluctuaciones sufridas por las formas en cayado, dentro de lo normal y no parece encontrarse relación con la sustancia administrada.

Los segmentados neutrófilos están aumentados en 1, 2, 5 y 6, hay disminución en 3 y 4, en las testigo hay un descenso de cerca del 50 %, en la  $T_1$  y  $T_2$  no acusan una cifra alta. El comportamiento de las formas eosinófilas, tanto en sus formas jóvenes como maduras, es casi unánime, a excepción de la número 6; en todas las demás hay un aumento, que en ciertos casos, como en 3 y 4, sobrepasa al 100 %, en las formas metamielocíticas, y la 1, 4 y 5, para las formas maduras. Este fenómeno contrasta con la disminución experimentada por la  $T_1$  y las bajas cifras acusadas por la  $T_2$ , tanto en una como en otra fase del desarrollo celular. Los demás elementos de la serie blanca, se comportan de forma irregular dentro de los límites normales.

Paradójicamente a lo que podía esperarse, no parece haber una aceleración de la maduración de los elementos de la serie roja, ya que los proeritroblastos unas veces disminuyen, ratas 2 y 5, así como  $T_1$ , y otras veces aumentan como sucede en el resto. Las formas macroblásticas sufren iguales alteraciones, disminuyen en 1, 2, 5 y  $T_1$ , aumentan en el resto de los animales.

La disminución que sufren los normoblastos en las 1, 2, 3 y 4, también se producen en  $T_1$ , presentan la  $T_2$  una cifra no muy elevada, aumenta en cambio en 5 y 6.

Sobre la actividad mitótica, no parece haber alteración, ya que las variaciones son sufridas en el mismo sentido por las testigo.

### Conclusiones

1.<sup>a</sup> La administración en inyección subcutánea del complejo  $B_2$  en ratas normales, produce una disminución de peso en relación con las testigo; disminución que se acusa ya a los catorce días de comenzada la experiencia.

2.<sup>a</sup> En los animales tratados la cifra media del número de hemates es mayor que en las testigo, siendo en cambio menor el valor globular. El hemograma y mielograma no son afectados en forma sensible.

3.<sup>a</sup> El ácido fólico administrado subcutáneamente a la rata blanca normal, sin régimen dietético especial, produce una disminución de peso en relación con las testigo y dosis de ácido fólico administrada, siendo el peso menor en los animales tratados con mayor cantidad.

4.<sup>a</sup> El número de hematíes acusa un ligero aumento al final de la experiencia en los animales tratados en relación con los tes-

tigo y dosis administrada, siendo mayor en los que se inyectó mayor cantidad. En el hemograma de los tratados hay un aumento de los linfocitos.

5.<sup>a</sup> En el mielograma de los tratados, los mielocitos disminuyen en el curso de las inyecciones, cosa que no sucede en los no tratados que al final muestran cifras más altas que los tratados. En la mayoría de las ratas inyectadas, hay aumento de las células eosinófilas, lo que contrasta con la disminución experimentada por las testigo.

### Summary

1. B complex was administered subcutaneously to normal rats. A decrease in body weight occurred as compared with that of the controls, and was observed after 14 days.

2. The average number of red blood cells in animals treated, was greater than that in the controls. On the other hand, the globular volume was smaller. The haemogram and myelogram were not significantly affected.

3. Folic acid, administered subcutaneously to normal albino rats without special diet, resulted in a decrease in weight in relation to the controls and according to the dose injected. The body weight was smaller in animals treated with greater amounts.

4. In the animals treated, the number of red blood cells increased slightly at the end of the experiment, in relation to the controls and to the dose administered, and was greater in those injected with larger amounts. The haemogram in the animals treated showed an increase in lymphocytes.

5. The myelogram of the animals treated showed in the course of injections a decrease in myelocytes as compared with the higher figures given in the end by the controls.

An increase in eosinophiles resulted in most of the rats injected, while the controls experienced a decrease.

### Bibliografía

- (1) ANDREU URRA, RIVERO y ZOFFMANN : *Medicamenta*, 157, 9, 1949
- (2) ANSBACHER : *Vitamins and Hormons*, 1944.
- (3) ASHBURN : *Blood, J. Haematol.*, 2, 451, 1947.
- (4) BLACK y STANBURG : *Lancet*, 1, 827, 1947.
- (5) BORSON y METTIER : *Proc. Soc. Exp. Med.*, 43, 3, 1940.
- (6) CARRUTHIERS : *Lancet*, 849, 1946.
- (7) CAYER, RUFFIN y PERIZWERG : *Am. J. Med. Sci.*, 212, 2, 1946.
- (8) CHICK y ROSCOE : *Biochem. Jour.*, 21, 698, 1927.
- (9) DAGUPTA y CHATTERGEA : *Indian. Med. Gaz.*, 81, 402, 1946.
- (10) DARBY, JONES y JOHSON : *J. A. M. A.*, 150, 780, 1946.
- (11) DAVIS : *Science*, 104, 37, 1946.
- (12) DAVIDSON y CLARK : *Brit. Med. Jour.*, 4556, 1948.
- (13) DAVIDSON e INNES : *Lancet*, 6451, 1947.
- (14) ELVEHJEM y col. : Citado por *Rev. Clin. Esp.* (Editorial), 1, 86, 1941
- (15) ENDICOTT, CORNBERG y OTT : *Blood J. Hematol.*, 2, 164, 1947.

- (16) FONTS y col. : *Amer. Med. Sci.*, 199, 163, 190.
- (17) GARCÍA LÓPEZ y col. : *Jour. Amer. Med. Ass.*, 135, 15, 1946.
- (18) GENDEL : *Lab. and Clin. Med.*, 32, 139, 1947.
- (19) GOODMAN y GILMAN : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*
- (20) HARRISON y WHITE : *Lancet*, 6431, 1946.
- (21) HERBERT : *Brit. Med. Jour.*, 4499, 412, 1947.
- (22) HOGAN y col. : *Jour. Nut.*, 20, 36, 1940.
- (23) HUGHES : *Brit. Med. Jour.*, 4463, 85, 1946.
- (24) KRJUKOFF : Citado por Andreu núm 4.
- (25) LECOQ y RAFFY : *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 29, 487, 1947.
- (26) LEHNARTZ : *Fisiología Química*, 4.ª Edic. 1942.
- (27) LEPKOWSKY y col. : citado por *Rev. Clin. Esp.*, 1, 86, 1941.
- (28) LUCAS GALLEGO, VILLALONGA y SANTOS RUIZ : *R. esp. Fisiol.* 8, 63, 151.
- (29) MAY y WALLACE-AWEN : *Lancet*, 616, 15, 1948.
- (30) Mc COLLUM, SIMONDS y BECKER : *Jour. Biol. Chem.*, 63, 547, 1925
- (31) MENTON : *Amer. Jour. Med. Sci.*, 211, 6, 1946.
- (32) MEULENGRACHT y BILHEL : *Nordisk. Med* 9, 2, 1941.
- (33) MOLLOW : citado por Andreu núm. 4.
- (34) OLIVIER : *Ibys*, 1919, 1944.
- (35) PETRI, BANG, NIELSEN, KJERBYE-NIELSEN : *Acta Med. Scand.*, 109, 59 1941.
- (36) PETRI, BANG, KIAWER y KJERBYE-NIELSEN : *Acta. Med. Scand.*, 116 273, 1944.
- (37) PIETTE : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 28, 324, 1946.
- (38) PIETTE : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 29, 525, 1947.
- (39) SARME y col. : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 63, 284, 1946.
- (40) SALMON, HANS y GUERREANT : *Jour. Inf. Dis.*, 43, 426, 1928.
- (41) SELBY y GOLDBERG : *Brit. Med. Jour.*, 4473, 474, 1946.
- (42) SMITH : *Nordisk. Med.*, 22, 1029, 1944.
- (43) SNELL, KITAY y Mc NUTT : *Jour. Biol. Chem.*, 175, 473, 1948.
- (44) SPIES : *Lancet*, 1, 225, 1946.
- (45) SPIES : *Lancet*, 1, 6390, 1946.
- (46) SPIS y col. : *Stri. Med. Jour.*, 39, 269, 1946.
- (47) STRIET, COWGIL y ZIMMERMANN : *Jour. Nutr.*, 6459, 1941.
- (48) SYDENSTRIKHER, SCHEMITH, GEESLIN y WEAVER : *Amer. Jour. Med Sci.*, 197, 755, 1939.
- (49) TRAGER, MILLER y RHOADS : *Jour. Esp. Med.*, 67, 469, 1937.
- (50) VILTER, SCHIRO y SPIES : *Nature*, 145, 388, 1940.
- (51) WALTERS, ROSSITER y LEHMAN : *Lancet*, 16, 205, 1947.
- (52) WIPPLE : citado por Grande, núm. 122.
- (53) WINTROBE y col. : *Jour. Exp. Med.*, 68, 207, 1938.
- (54) WINTROBE y HUNPHEREYS : *Jour. Biol. Chem.*, 153, 1, 1944.
- (55) WOLF-SOIDEI, DOLLEKEN y BORSON-METTIER : *Klin. Wschr.*, 2, 1106 1940.
- (56) ZUELZER : *Amer. Jour. Dis. Child.*, 71, 3, 1946.
- (57) ZUELZER y ODJEN : *Amer. Jour. Dis. Child.*, 71, 211, 1946.