

COMPENDIO DE HEMATOLOGIA

(Continuación)

Puede pues afirmarse que todas las células del sistema retículo-endotelial y en condiciones fisiológicas aquellas que componen el sistema retículo-endotelial espleno-hepático-medular son capaces de destruir los hematíes y que esta destrucción puede tener lugar mediante previa eritrofagocitosis (hemolisis pasiva de Hunter) o por sustancias hemolíticas, segregadas por las células, que destruyen los hematíes en plena circulación, dejando en libertad la hemoglobina. Aschoff afirma que según la especie animal domina uno u otro mecanismo y mientras en las palomas es muy viva la fagocitosis, en algunos mamíferos, especialmente en los conejos, prepondera la hemolisis extracelular (hemolisis activa de Hunter).

En resumen, podemos resumir del modo siguiente la manera cómo se realiza la destrucción fisiológica de los hematíes: Los glóbulos rojos formados en la médula ósea al pasar por los territorios del sistema retículo-endotelial, especialmente por el bazo, sufren la acción de sustancias segregadas por las células que van alterando su resistencia. En los sucesivos pases la fragilidad de los hematíes va aumentando, hasta que llega un momento en que los glóbulos se hemolizan en la circulación (mecanismo defendido por Aschoff para ciertas especies animales) o son englobados por las células del sistema retículo-endotelial del bazo, hígado o médula ósea, sin que como es lógico, podamos negar que también puedan ser fagocitados algunos hematíes jóvenes que todavía no han sufrido modificación alguna.

Metabolismo de la hemoglobina: Estudiemos ahora los fenómenos desintegrativos que sufre la hemoglobina dentro de las células del sistema retículo - endotelial. Según hemos dicho la hemoglobina llega ordinariamente a tales células todavía encerrada en el hematíe (células globulíferas), pero también la hemoglobina que queda libre por el proceso de la hemolisis extracelular debe ser fijada inmediatamente por las células del mencionado sistema, pues su existencia no llega a demostrarse en el suero, quizás porque su cantidad sea ínfima. Para estudiar bien el proceso de la fijación de la hemoglobina hay que acudir a aquellos casos patológicos naturales (hemoparasitosis) o experimentales (venenos hemolíticos) donde la destrucción globular extracelular se halla exagerada. Al estudiar cortes de bazo ó hígado de animales, en los que el proceso de la hemolisis data de pocos días, llama la atención que, cuando las piezas han sido fijadas en formol, aparecen numerosos granos o agujas de color castaño o negruzco tanto fuera de las células como en el interior de ellas. (Fig. 25). Es el llamado pigmento - formol,

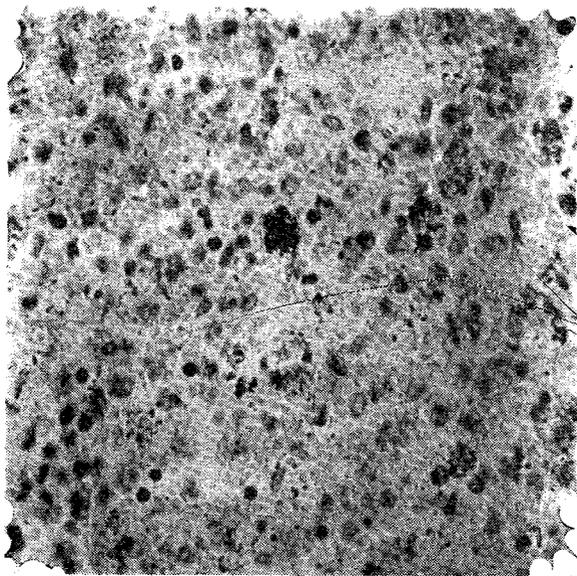


Fig. 25 — Pigmentoformol en el bazo de un bovino con piroplasmosis.

denominado así porque sólo se observa en las piezas fijadas en dicho líquido. Aunque las interpretaciones que se han dado al pigmento - formol son varias e incluso hay autores, como Schwartz y Bie-ling, que suponen no tiene relación alguna con el pigmento hemático, nuestros estudios, en colaboración con Dios, Zuccarini y Kuhn nos han convencido de que la formación de tal pigmento debe ser atribuida a una especie de precipitación de la hemoglobina libre, quizás ya alterada por fermentos extracelulares, bajo la acción del formol y comparable en su composición a la hematina o hemina que se produce *in vitro* mediante ciertos reactivos. Según hemos indicado el pigmento - formol puede aparecer fuera de las células cuando la hemolisis es intensa, seguramente debido a que no toda la hemoglobina puesta en libertad puede ser fijada por las células retículo - endoteliales, pero si el proceso hemolítico es más moderado la situación intracelular es exclusiva, pues la hemoglobina debe penetrar en los cuerpos celulares a medida que se va vertiendo en el plasma. Una cuestión que por el momento no nos atrevemos a enjuiciar es la de si esta primera fase de modificación de la hemoglobina que la hace precipitable por el formol se produce también en aquellos casos en que el pigmento hemático llega a la célula del sistema retículo - endotelial todavía encerrada en el cuerpo del hematíe o si sólo tiene lugar cuando ha existido un proceso de hemolisis extracelular.

Mejor conocidos y estudiados son ya los ulteriores fenómenos de desintegración que ha de sufrir el pigmento hemático bajo la acción de los fermentos intracelulares.

Como es sabido el pigmento hemático es un compuesto en cuya molécula se halla hierro y el proceso de desintegración mencionado consiste en la substracción de este metal, de modo que por una parte queda libre el hierro (la llamada hemosiderina) y por otra un pigmento que carece de él (la llamada hematoidina).

Estudiaremos en primer término el metabolismo del hierro (la hemosiderina) que es bastante bien conocido, para ocuparnos luego de la significación y ulterior destino de la hematoidina.

¿Qué es químicamente el cuerpo que los histólogos denominan hemosiderina?. Perls, que fué el primero que la caracterizó mediante una reacción microquímica propia del hierro (ferrocianuro potásico y ácido clorhídrico), pensó que era un estado ini-

cial de la hematoïdina y mantuvo que la hemoglobina algo alterada podía dar también dicha reacción. Quinke y Hunter supusieron que se trataba de un albuminato de hierro, pero las investigaciones de Biondi, confirmadas por Hueck han establecido que es, simplemente, óxido de hierro o hierro puro, quizás coloidal, que a lo sumo se halla copulado con albúminas o substancias grasas.

La hemosiderina aparece en las preparaciones teñida por los métodos comunes en forma de bloquecillos amarillentos, que se tornan azules cuando se practica la reacción de Perls o del azul Turnbull. Normalmente se halla en pequeníssima cantidad en algunas células reticulares del bazo y en ocasiones el protoplasma de tales células, además de presentar los supradichos bloquecitos se tiñe difusamente en tono azulado mediante las reacciones microquímicas indicadas.

Sólo en condiciones patológicas, naturales o experimentales, aumenta la cantidad de hemosiderina en el bazo y entonces aparece también en las células de Kupffer del hígado, en la médula ósea, en los ganglios hemolinfáticos, en fin en todos los elementos del sistema retículo - endotelial de los órganos (hemosiderosis polivisceral).

Estudiando experimentalmente la formación de hemosiderina se observa que para que el hierro llegue a separarse del pigmento hemático es necesario que se produzca una elaboración en el protoplasma celular que exige varios días. Por ejemplo, si animales sometidos a la acción de venenos hemáticos o infestados con hemoparásitos se van sacrificando con intervalos regulares, se observa que a las 24 horas es muy abundante el pigmento - formol, de que antes hemos hablado, pero es muy escasa o se halla ausente la hemosiderina, la cual sólo aparece en cantidad notable en los días posteriores. De igual manera si se provoca una pequeña hemorragia mediante la punción del cerebro de un conejo, los histiocitos cerebrales (la microglia) acuden al foco hemorrágico, engloban los hematíes y comienzan a digerirlos, pero la hemosiderina sólo aparece al 5° o 6° día. (Del Rfo Hortega y Jiménez de Asúa).

El hierro originado en esta destrucción fisiológica de los hematíes queda retenido en las células del sistema retículo - endotelial hasta que llega el momento en que el organismo lo aprovecha para realizar la resíntesis de la hemoglobina, operación que tiene lugar en la médula ósea adonde es conducido el hierro, sirviendo quizás

de vehículo los histiocitos circulantes (monocitos). Sólo una pequeña parte es eliminada, especialmente por el intestino grueso, interviniendo también en esta eliminación los elementos del sistema retículo endotelial, pues son los histiocitos de la pared los que transportan hasta la luz intestinal el hierro que ha de ser eliminado (1).

La influencia del sistema retículo-endotelial y sobre todo del bazo en el metabolismo del hierro se comprueba por las alteraciones que se producen cuando se practica la esplenectomía, según ha demostrado la escuela de Asher. Según Asher y sus colaboradores en los animales sin bazo aumenta considerablemente la eliminación del hierro y si este fenómeno no ha podido ser comprobado en el hombre por Bayer seguramente es debido a que otras partes del sistema retículo-endotelial suplirían la falta de función esplénica.

Una vez conocido el metabolismo del hierro vamos a ocuparnos de la elaboración y ulterior destino de aquella parte del pigmento que resta una vez abstraído aquel cuerpo.

Es un hecho de antiguo conocido que esta parte del pigmento hemático ha de constituir, en último término, el pigmento

(1) Las células del sistema retículo-endotelial no sólo retienen el hierro que queda en libertad por la destrucción del pigmento hemático, sino también el hierro exógeno cualquiera que sea la vía, intravenosa o digestiva, por la que se administre. Cuando se inyecta por vía intravenosa un compuesto de hierro, por ejemplo sacarato de hierro, como hace Eppinger, compruébase luego su existencia, especialmente en el sistema retículo-endotelial espleno-hepático (Fig. 8). Si por el contrario se elige la vía digestiva, administrando alimentos ricos en hierro, productos medicamentosos orgánicos o inorgánicos, o incluso hemoglobina, también son los elementos del sistema retículo-endotelial, los histiocitos de la pared duodenal (los macrófagos, dicen Esmonet y Loeper) los encargados de fijarlo y conducirlo a la circulación general por vía linfática (observaciones de Quincke, Hochhaus, Kuller, Abderhalden).

Muchos hechos hablan en favor de que también este hierro exógeno puede ser aprovechado para formar hemoglobina y así lo prueban las investigaciones de Schmidt. Este autor somete a animales a una dieta exenta de hierro y aunque en ellos no llega a presentarse anemia ocurre el curioso fenómeno de que si la observación se prolonga durante varias generaciones llega un momento en que los descendientes se anemizan. Ahora bien, esta anemia se cura con hierro lo cual demuestra, sin lugar a dudas, que el hierro exógeno es utilizable para formar hemoglobina. La influencia del sistema retículo-endotelial (bazo) en esta utilización dedúcese también de las observaciones de Asher y Paton y Goodal quienes provocan anemia en los animales esplenectomizados sometiéndoles a una dieta pobre en hierro. Está pues justificada la opinión de Chevalier cuando afirma que el sistema de siderocitos presidido por el bazo provocaría transformaciones en el hierro inorgánico que le hacen apto para la formación de la hemoglobina.

biliar, la bilirubina. En efecto, Tarchanoff, Stadelmann, Gilbert, Chabrol y Benard, Brugsh, Yoshimoto y Kawamura, etc. han demostrado que inyectando hemoglobina o provocando la hemolisis de los propios glóbulos inyectando agua destilada aumenta la cantidad de pigmento biliar y así dice Brugsh que la bilirubina es la forma en que es eliminada, en condiciones fisiológicas, la parte cromática de la hemoglobina.

Pero aunque nosotros conocemos cuál es el producto final todavía no se ha llegado a un acuerdo respecto a si el pigmento biliar es idéntico al pigmento hemático una vez abstraído el hierro, lo cual equivaldría a decir que la bilirubina se forma en el sistema retículo-endotelial, limitándose la célula hepática a filtrarla, o si aquel pigmento es tan sólo un primer grado de la elaboración, siendo necesario el concurso de la célula hepática para que llegue a formarse la bilirubina.

Los primeros estudios sobre este problema comienzan con Virchow, el cual observó que en los focos hemorrágicos antiguos existían cristales, a los que dió el nombre de hematoidina, semejantes a los cristales de bilirubina y que con el ácido nítrico-nitroso producían el cambio de colores de la reacción de Gmelin propia del pigmento biliar. Los análisis practicados por diferentes autores confirman también la identidad de ambas sustancias y así por ejemplo las cifras encontradas por Robin son las siguientes:

<i>Hematoidina</i>	<i>Bilirubina</i>
C = 65,05	C = 67,1
H = 6,37	H = 6,3
N = 10,51	N = 9,8

Pero como es lógico cabe objetar que la formación de hematoidina en los focos hemorrágicos puede ser un proceso que difiera de la destrucción hemática fisiológica por lo cual sería demasiado aventurado hacer una generalización.

El estudio microscópico de los órganos, tanto en condiciones normales como en aquellos estados en que natural o experimentalmente se halla exagerada la destrucción sanguínea, hubiera resuelto el problema si poseyéramos una reacción microquímica específica del pigmento biliar que nos permitiera averiguar en qué células

se origina. Desgraciadamente esto no ha podido conseguirse pues la reacción de Gmelin, propia de la bilirubina, es siempre negativa aplicada a los tejidos. Sin embargo, algunos autores han intentado encontrar reacciones que puedan colorear el pigmento en los tejidos y así Affanasiew, excitando la actividad de las células hepáticas, dice haber hallado en ellas grumos amarillento - oscuros que se colorean en verde por la fijación en bicromato potásico, fijación que también tiñe en verde la bilis de los conductos biliares extraídos. Por nuestra parte hemos observado con Del Río Hortega que cuando se emplea el método del carbonato argéntico para la tinción del hígado aparecen en las células hepáticas granos que la plata tiñe en negro, tiñéndose también en negro la bilis que se estanca en los capilares cuando existe extasis biliar. Granillos negros semejantes parece que se hallan también en los polos de las células de Kupffer, pero como normalmente el protoplasma de estas células es aplanado no puede con seguridad decirse si los indicados granos se hallan, en efecto, dentro del endotelio o si realmente se trata de granos marginales de las células hepáticas.

De todos modos nos parece aventurada la opinión de Minkowski y Naunyn al clasificar, sin más, como bilirubina parte del pigmento que dichos autores hallaron en elementos considerados como leucocitos (seguramente se trataba de células de Kupffer), situados en el interior de los capilares del hígado de aves intoxicadas con hidrógeno arsenical, siendo todavía más dudosas las observaciones de Heinz y Browicz, que dicen haber encontrado en los animales intoxicados por tolulendiamina, pigmento obscuro, con frecuencia cristalino, que situado en las células de Kupffer pasaría a las células hepáticas a través de puentes existentes entre ambos tipos celulares.

Poco decisivos son, por tanto, los datos suministrados por el estudio microscópico para sostener que la bilirubina se forma en el sistema retículo - endotelial, pero, no obstante, esta teoría se halla fortalecida por observaciones y experimentos de otros órdenes.

En primer término recordaremos las observaciones de orden clínico. Como es sabido la clínica nos muestra dos grandes grupos de ictericias: las producidas por retención (ictericias mecánicas), o sea aquéllas en que la bilis pasa a la sangre debido a un proceso de reabsorción ocasionado por la existencia de obstáculos

en las vías biliares que se oponen a que la bilis se evacúe en el intestino, y el grupo de las ictericias hemolíticas (ictericias dinámicas), es decir aquéllas en cuyo origen interviene la intensa destrucción hemática. Al grupo de las ictericias hemolíticas criptogénicas de la patología humana pueden asociarse, por ser patológicamente semejantes, las ictericias hemolíticas de algunas hemo-parasitosis de los animales (piroplasmosis y anaplasmosis bovina) y las experimentalmente producidas con venenos hemolíticos.

Ahora bien, ¿a qué se debe la ictericia en todos estos casos? Aquellos autores que mantienen que las células hepáticas son las que elaboran la bilirubina necesitan invocar una alteración de tales células (parapedesis) o de las vías biliares y la explicación más satisfactoria parecía ser la emitida por Eppinger de los trombos capilares de bilis. Según estas teorías las células hepáticas segregan bilis más viscosa que constituirían trombos en las capilares biliares que impedirían el flujo de la secreción, por lo cual ésta se reabsorbería. Es decir, en último término se trataría también de una ictericia mecánica con la diferencia de que el obstáculo en lugar de hallarse en las grandes vías biliares se encontraría en los finos capilares.

Ciertamente el estudio de los cortes histológicos permite observar muchas veces los capilares biliares dilatados y llenos de secreción, pero este fenómeno no es constante y de todos modos sería demasiado aventurado afirmar que en realidad constituya un obstáculo tan grande a la eliminación de la bilis que determine su reabsorción.

Por otra parte hay datos para presumir que la bilirubina que se halla en la sangre en los casos de ictericia por retención difiere algo de la que se encuentra en las ictericias hemolíticas. Es un fenómeno, de antiguo conocido, que en las ictericias por retención la bilirubina se elimina por los riñones (ictericias colúricas), mientras que en las hemolíticas esta eliminación no llega a producirse (ictericias acolúricas). Pero tales diferencias aparecen todavía más patentes desde los estudios de Hijmans van den Bergh. Este autor, aplicando la diazorreacción de Ehrlich - Prosser a la demostración de los pigmentos biliares en la sangre, observa que mezclando los reactivos y el suero que se investiga la reacción se manifiesta de dos modos según el tipo de ictericia: retar-

dada en las ictericias hemolíticas y rápidamente en las mecánicas (1). Aunque este fenómeno puede interpretarse de diferentes modos, una explicación que satisface es la de suponer que la bilirubina que se forma en el sistema retículo-endotelial estaría copulada a lipoides o materias proteicas, los cuales dificultarían que se manifestase la reacción, produciéndose ésta tardíamente. En cambio la filtración a través de las células hepáticas liberarían a la bilirubina de esos cuerpos y si luego, debido a un obstáculo de las vías biliares, la bilis vuelve a la sangre por un proceso de reabsorción, la bilirubina, podríamos decir purificada, daría la reacción rápida.

Finalmente, otra vía seguida, teóricamente decisiva, para resolver cuál es el sistema celular en que se forma el pigmento biliar, ha sido la eliminación funcional de los supuestos órganos formadores, o sea extirpando o aislando el hígado en unas experiencias y suspendiendo la función del sistema retículo-endotelial, mediante el método de los bloqueos, en otras.

Los primeros estudios acerca de la extirpación del hígado se deben a Minkowski y Naunyn. Estos autores observaron que en los gansos a los que se extirpa el hígado y luego se intoxican con venenos hemolíticos no se produce ictericia. De estos resultados, y a pesar de haber comprobado la existencia de pigmento (que ellos identifican con la bilirubina) en los leucocitos intracapilares del hígado (seguramente se trataba de células de Kupffer), dichos investigadores concluyen que las células hepáticas son los elementos esenciales para la formación del pigmento biliar. Estas conclusiones que no fueron comprobadas en su totalidad por Mac Nee ni por Kyes, han sido impugnadas por Aschoff que aduce las siguientes razones: En las aves el bazo es muy pequeño, mientras que las células de Kupffer son muy activas y por ello cuando se extirpa el hígado se elimina la parte principal del sistema retículo-endotelial. No hay porqué extrañar que en tales casos no se produzca bilirubina.

La exactitud de estas objeciones resalta de las experiencias realizadas en el perro, animal que ha sido utilizado por otros autores para demostrar la formación extrahepática de la bilirubina.

(1) La reacción retardada de las ictericias hemolíticas puede transformarse en rápida precipitando antes el suero con alcohol (reacción indirecta).

Whipple y Hooper ligan la arteria hepática en los perros con fistula de Eck y observan que después de la inyección de hemoglobina originase bilirubinemia. Esto permite afirmar que fuera del hígado puede formarse tal pigmento. Estos estudios han sido continuados y ampliados por Makino, de la escuela de Aschoff, siguiendo el método de Mann y Magath para el aislamiento del hígado.

También los resultados de estas experiencias han sido impugnados por Retzlaff y principalmente por Rich. Este autor supone que jamás el aislamiento es perfecto siguiendo las técnicas usadas por los autores antes citados y observa que cuando el aislamiento y resección se extiende a todas las vísceras abdominales no se produce bilirubina. Claro es que los resultados así obtenidos carecen de valor pues de ese modo se extirpan las partes más importantes del sistema retículo-endotelial y además los animales sobreviven un tiempo excesivamente breve para que pueda llegar a producirse ictericia.

Los resultados obtenidos siguiendo la vía opuesta, es decir, eliminando funcionalmente el sistema retículo-endotelial mediante el bloqueo, han sido menos concluyentes. Lepehne, bloqueando el sistema retículo-endotelial de palomas con colargol, y Eppinger, empleando como substancia bloqueante el sacarato de hierro en perros, observan que la ictericia provocada por los venenos hemalíticos es menos intensa que en los animales testigos. Esta misma disminución de la formación de bilirubina se comprueba también en los animales con fístula biliar y esplenectomizados (Pugliese, Eppinger) o bloqueados (Elek).

Estos resultados, ya por sí, no indican de modo inobjetable que la bilirubina se forme en el sistema retículo-endotelial, pues la disminución del pigmento biliar puede ser simplemente debida a que estando disminuida la hemolisis a consecuencia de la esplenectomía o del bloqueo, la cantidad de hemoglobina, substancia madre de la bilirubina, que se pondría en libertad sería menor. Por lo demás tampoco han sido comprobados por Bieling e Isaac, Rosenthal y Melchior, autores que no han encontrado disminución de la bilirubina después del bloqueo ni en los animales normales ni en los intoxicados, habiendo observado Hodama incluso un aumento en los perros tratados con colargol.

Como ya advierte Aschoff esta disparidad de resultados se debe a varias causas. Por una parte tiene que ser un factor de importancia el que la hemolisis se realice dentro o fuera de las células, mecanismos que predominarían uno u otro según la especie animal, creyendo Aschoff que en aquellos animales en los que el fermento formador de la bilirubina actúa fuera de las células el llamado bloqueo favorecería la formación, pues ~~al destruirse~~ las células el fermento se pondría en libertad.

Por otra parte el método de los bloqueos se presta cual ninguno a error, pues según la especie animal, la cantidad y substancia empleada, enfin hasta el modo de preparar ésta, puede ser causa de que en lugar de inhibición funcional se produzca excitación, siendo su consecuencia que los resultados sean diametralmente opuestos.

Los ensayos de bloqueo con tinta china efectuados por nosotros en colaboración con Dios, Zuccarini y Kuhn, en los bovinos afectados de piroplasmosis y anaplasmosis, enfermedades que se caracterizan por intensa destrucción globular e ictericia, nos han convencido de que aunque se practiquen numerosas inyecciones de tinta china y se comience el bloqueo antes de practicarse la inoculación parasitaria, las células esplénicas pierden la tinta china y se cargan de pigmento hemático. No es pues de extrañar que la bilirubinemia en los animales enfermos y bloqueados alcance más o menos la intensidad que ofrece en los animales únicamente parasitados, siempre que el grado de infestación en unos y otros sea análogo.

De todo lo expuesto se deduce que, aunque ninguno de los argumentos que se han aducido para probar el origen de la bilirubina en el sistema retículo-endotelial esté absolutamente libre de objeciones, son tantos los experimentos y observaciones acumuladas en su favor que no es extraño que esta hipótesis, defendida con tanto entusiasmo por Aschoff, cuente cada día con más partidarios.

2 - El aparato hemopoiético en la inmunidad

INMUNIDAD CELULAR.

La lesión histológica de las enfermedades infecciosas no es más que la representación morfológica de un proceso de nutrición que se desarrolla entre las células del organismo y los gérmenes infectantes. Estos mediante sus fermentos destruyen las células de la región invadida para procurarse su nutrición, pero a su vez las células de la economía desarrollan una acción análoga para nutrirse con los cuerpos microbianos.

Ahora bien, no todas las células del organismo son aptas para poder digerir e incorporar sustancias que llegan del ambiente exterior, como son los gérmenes microbianos, pues especificadas en otras funciones han perdido la de la nutrición por sí. Esta capacidad de poder nutrirse directamente con productos formes o informes exógenos, propia de los organismos unicelulares, consérvanla las células que componen el aparato hemopoiético en su amplio sentido y por ello son precisamente tales células las que se movilizan, acuden al lugar invadido o proliferan en los puntos donde se encuentran los gérmenes.

En la lesión histológica hay pues que distinguir dos partes: La acumulación de elementos procedentes del aparato hemopoiético, que mediante sus fermentos de acción intra o extracelular tienden a destruir los gérmenes, y las alteraciones degenerativas causadas en el organismo por las sustancias segregadas por los microbios y que no sólo se limitan a la destrucción de parte de los supradichos elementos, sino que también se hacen sentir sobre las células de los parenquimas.

Aparte de las peculiares localizaciones y de la mayor o menor intensidad de las alteraciones degenerativas, lo que caracteriza y permite el diagnóstico histológico de una lesión es el tipo de células que principalmente la constituyen y así se observa que unos agentes provocan la atracción de elementos procedentes del sistema mieloide (polinucleares neutrófilos o eosinófilos), otros dan lugar a la acumulación de corpúsculos linfoides (linfocitos y sus derivados histioides, células cianófilas [*plasmazellen*] y cebadas [*mastze-*

llen), enfin en algunos casos las células que predominan en la lesión se forman *in situ* a expensas de los elementos del sistema retículo - endotelial. Estudiaremos separadamente estos tres tipos fundamentales:

a) *Sistema mieloide.*

En algunos procesos infecciosos la lesión se compone casi exclusivamente de polinucleares neutrófilos. Son las llamadas supuraciones que pueden extenderse en forma difusa o hallarse más o menos enquistadas (abscesos).

Los polinucleares neutrófilos no se forman *in situ* sino que proceden únicamente del tejido mieloide preexistente (médula ósea) o de islotes mieloides formados en otras partes del aparato hemopoiético, particularmente en el bazo, a consecuencia del estímulo ejercido por el agente microbiano. Los elementos formados en el sistema mieloide acuden por quimiotaxis a aquellos puntos donde actúan los gérmenes, pero como es lógico la sangre que los acarrea contiene una cantidad de corpúsculos superior a la normal. En un próximo capítulo dedicado a las leucocitosis nos ocuparemos más extensamente de este fenómeno, que constituye un signo auxiliar de primer orden para el diagnóstico de las infecciones.

En este lugar sólo hemos de ocuparnos de la manera cómo actúan sobre los gérmenes los granulocitos neutrófilos. Estos elementos constituyen los llamados por Metschnikoff micrófagos, es decir, fagocitan los microbios con más o menos facilidad según la especie (los gonococos y los meningococos se caracterizan por encontrarse casi siempre englobados por los leucocitos) y en el interior del protoplasma celular son digeridos mediante fermentos, los cuales pueden también ejercer su acción fuera de las células cuando quedan libre por la destrucción de ellas.

Entre esos fermentos los mejor conocidos son los proteolíticos, capaces de desdoblar las albúminas, y los oxidantes (oxidasa y peroxidasa). La existencia de fermentos proteolíticos, entrevista por Achalmé, Delezenne y Pozerski y bien estudiada por Müller y Jochmann en Alemania y por Fiessinger y sus colaboradores en Francia, pónese de manifiesto de modo muy sencillo: Sobre una placa de suero coagulado de caballo se colocan gotas de un medio

que contenga muchos leucocitos neutrófilos (emulsiones de médula ósea, pus de abscesos) y se dejan actuar durante varias horas en la estufa a 52°. Entonces se observa que en aquellos puntos donde se colocaron las gotas se ha producido lieucación del suero dando lugar a pequeñas excavaciones, originadas por la digestión de la albúmina. Una demostración semejante de que se ha producido peptonización puede obtenerse utilizando, como han hecho Fiessinger y Roudowska, el método de dialisis de Abderhalden o siguiendo métodos más complicados.

En cuanto a los fermentos oxidantes (descubiertos por Brandenburg y estudiados por Schultze y Winkler) pueden ser oxidantes directos, es decir que fijan directamente el oxígeno del aire sobre las substancias que transforman, o indirectos, cuando se apoderan del oxígeno de un peróxido (peroxidases). Los primeros se ponen de manifiesto con el método de Schultze o sus modificaciones que consisten en hacer actuar sobre los cortes de tejido o sobre extensiones de sangre naftol α y dimetiparafenildiamina. Entonces se observa que todos los elementos neutrófilos aparecen llenos de granulaciones violáceas muy finas. Las peroxidases, observadas por Fischel se revelan mediante la acción de la benecidina y el agua oxigenada, siguiendo la técnica de dichos autores o la preconizada por Fiessinger y Roudowska. La reacción se manifiesta por la presencia de finas granulaciones de color azul obscuro.

Entre los elementos mieloides no son únicamente los leucocitos neutrófilos los capaces de intervenir en los procesos de inmunidad. La presencia de leucocitos eosinófilos caracteriza también algunas lesiones, particularmente las originadas por parásitos animales y su aumento en la sangre (eosinofilia) obsérvase, en general, al producirse la convalecencia de muchas enfermedades infecciosas. Mucho se ha discutido acerca del origen de los eosinófilos que se hallan en las lesiones, es decir de la eosinofilia local, pues mientras unos autores creen que se forman *in situ*, otros mantienen que, al igual de lo que ocurre con los leucocitos neutrófilos, proceden exclusivamente de los órganos mieloides. Nuestra opinión es que en términos generales los leucocitos eosinófilos se forman en la médula ósea, en mayor o menor cantidad según el estímulo, y luego son atraídos al foco por substancias quimiotácticas, pero tampoco puede negarse que en algunos casos lleguen a for-

marse *in loco* por la aparición de granulaciones eosinófilas en el protoplasma de células linfocitoides existentes en el tejido conectivo.

Gran número de observaciones y experiencias, particularmente las realizadas por Schlecht y Schwenker llevan al convencimiento de que la eosinofilia está condicionada por la entrada en el organismo de albúminas extrañas. Esto ya indica que los granulocitos eosinófilos deben contener un fermento proteolítico, pero este fermento, en vez de hallarse dirigido contra todos los tipos de albúmina parece ser específico contra aquellas albúminas que dieron lugar a la aparición de la eosinofilia. Así lo demuestra, al menos, el hecho de que exudados ricos en leucocitos eosinófilos no son capaces de digerir el suero coagulado a no ser que la eosinofilia haya sido provocada precisamente por la inyección de suero (Jiménez de Asúa). Esta acción específica de los leucocitos eosinófilos había ya sido observada antes por Weinberg y Séguin cuando encontraron que el líquido de quiste hidatídico pierde su propiedad de actuar como antígeno en la reacción de desviación del complemento si previamente ha sido puesto en contacto con un exudado, rico en eosinófilos, provocado por la inyección de ese mismo líquido, fenómeno que no ocurre o sucede en menor grado, cuando se trata de eosinófilos cuya formación ha sido provocada por otra substancia.

Los leucocitos eosinófilos poseen también oxidasas y peroxidadas, demostrables por iguales reacciones que las que sirven para ponerlas de manifiesto en los leucocitos neutrófilos, pero es de notar que las granulaciones que aparecen siguiendo dichas técnicas, son más gruesas y esféricas que cuando se trata de elementos neutrófilos, por lo cual está muy justificada la opinión de aquellos autores que identifican las granulaciones obtenidas con los métodos indicados y las granulaciones neutrófilas y eosinófilas.

b) *Sistema linfoide.*

En general puede decirse que en las lesiones de tipo crónico, entre las que recordaremos, como las más comunes, la tuberculosis y la sífilis, los elementos que las constituyen son en su mayor parte células linfoides. Se ha discutido la posibilidad de

que los linfocitos de la sangre puedan extravasarse, como los leucocitos neutrófilos, y acudir a los puntos donde actúan los gérmenes, pero si este fenómeno existe en realidad su contribución para la formación de las lesiones es secundario, debido a la ubicuidad de los elementos linfoides que no sólo se encuentran agrupados en muchos puntos, formando esbozos de folículos más o menos desarrollados, sino que se hallan difusamente distribuidos por todo el tejido conectivo, constituyendo elementos que morfológica y funcionalmente son semejantes a los linfocitos de la sangre y de los órganos hemopoiéticos. A expensas de la proliferación de tales elementos se constituyen las acúmulos linfocitarios propios de algunas lesiones. Es más, las células linfocitoides del tejido conectivo poseen una capacidad de diferenciación que no tienen los linfocitos de la sangre y en virtud de dicha capacidad pueden producir células cianófilas, que se entremezclan en las lesiones con las células linfocitoides que les dieron origen, predominando unas u otras según cual sea el agente patógeno invasor.

Aunque los linfocitos de la sangre circulante no intervengan o lo hagan de modo secundario en la constitución de las lesiones no hay duda que el estímulo linfocitógeno no queda limitado a los focos patológicos, sino que es más general y produce una hiperfunción del sistema linfoide, como lo demuestra el alto número de linfocitos que suele hallarse en la sangre en aquellas infecciones cuyas lesiones se caracterizan por el predominio de células linfoides.

Los linfocitos no ejercen fagocitosis y su acción sólo debe tener lugar mediante fermentos elaborados en su protoplasma. Posible es que los fermentos producidos sean varios, pero el mejor estudiado es la lipasa, fermento capaz de desdoblar las grasas neutras. Aunque en la bibliografía francesa encuéntrase algunos antecedentes (Poulain, Ramond) fué Bergel quien demostró evidentemente la existencia de la lipasa linfocitaria observando la acción digestiva que ejerce el pus rico en linfocitos (pus tuberculoso) sobre placas de cera pura de abeja. (Fig. 26). También Fiessinger y Pierre Louis Marie han llegado a iguales conclusiones siguiendo otros métodos.

La función lipolítica de los linfocitos se ha invocado para explicar la acción de estos elementos en la tuberculosis y en la

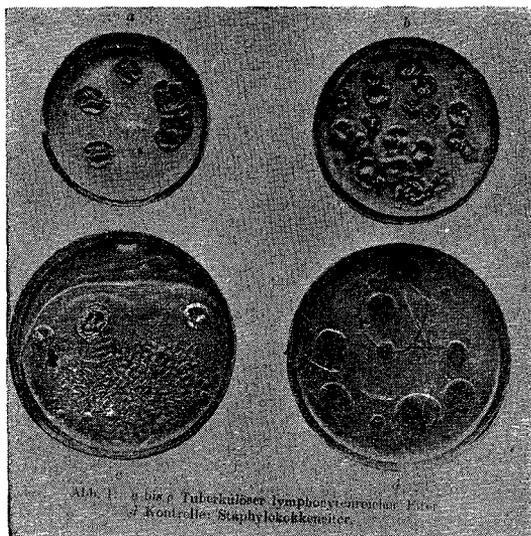


Fig. 26 — Digestión de las placas de cera por la lipasa linfocitaria. — A., B. y C., Pus tuberculoso rico en linfocitos. — D. Testigo. Pus producido por estafilococos. (Según Bergel.)

sífilis, ya que los agentes patógenos de estas enfermedades contienen sustancias lipoides. De este modo podrían explicarse las observaciones de Bartel y Neumann, negadas por Moro y Uffenheimer, acerca del influjo perjudicial de la linfa y sus elementos celulares sobre los bacilos tuberculosos.

c) Sistema retículo - endotelial.

En muchos procesos originados por bacterias o por protozoos las células que constituyen las lesiones proceden en mayor o menor parte del sistema retículo - endotelial. Recordemos a este respecto, por sólo citar las más típicas, la tuberculosis y la fiebre tifoidea, entre las enfermedades bacterianas, y la leishmaniosis entre las causadas por protozoos.

En el tubérculo y aparte de los elementos linfoides de que nos hemos ocupado anteriormente, hállanse las llamadas células epiteloides, que no son otra cosa que poliblastos o histiocitos, y numerosas células gigantes derivadas también de los histiocitos por

fusión de varios de ellos o por segmentación nuclear no seguida de división del protoplasma.

En la fiebre tifoidea también son los elementos del sistema retículo - endotelial los que constituyen los denominados nódulos tíficos que existen en el intestino, ganglios mesentéricos, bazo, hígado y médula ósea. En tales nódulos lo característico es la presencia de células grandes histiocitarias, habiendo demostrado Schmidt que en el hígado se forman a expensas de las células de Kupffer.

Enfin la leishmaniosis es seguramente el ejemplo más típico de lesión constituida por células del sistema retículo - endotelial. Tanto en la forma cutánea como en la visceral, hállase una enorme proliferación de dichas células que confiere un aspecto microscópico característico a los órganos atacados.

Las células del sistema retículo - endotelial pueden actuar sobre los gérmenes de dos modos: Fagocitándolos o destruyéndolos fuera de las células mediante substancias segregadas por el protoplasma.

Ahora bien, la fagocitosis no significa siempre que los gérmenes lleguen a ser destruidos por las células que los engloban y muchas veces son aquéllos la causa de la degeneración y muerte de éstas. Tal ocurre por ejemplo en la tuberculosis, pero más especialmente en la lepra, proceso en el que los acúmulos microbianos permanecen dentro de las células vacuoladas y semidestruidas, y en la leishmaniosis, caso típico en el que la fagocitosis considerada desde un punto de vista teleológico defensivo es completamente ineficaz, pues los parásitos, que llenan completamente todas las células, continúan proliferando, haciéndose cada vez más extensas las lesiones. Siguiendo la vía experimental y empleando los métodos del bloqueo local Beehold y Seiffert han demostrado que en los procesos paratíficos los gérmenes que llegan a la luz intestinal hallan, al ser englobados por los histiocitos de la pared, el vehículo necesario para penetrar en el organismo, pues si se dificulta que se produzca la fagocitosis la infección tarda más tiempo en manifestarse, mientras que si aquélla se estimula el período de incubación se acorta.

Pero así como en la tuberculosis, la lepra, la leishmaniosis, etc., el protoplasma celular nunca llega a producir diastasis que

den lugar a una destrucción completa de los gérmenes, es decir, a una esterilización del organismo y de aquí, seguramente, su carácter crónico, en otras infecciones, la repetida acción de los microbios tiene por consecuencia que los fermentos desintegradores se creen, activen o especialicen. Así por ejemplo Kuczinski y especialmente Domagk observan que cuando se inyecta estreptococos por vía intravenosa las células del sistema retículo - endotelial del bazo, hígado, médula ósea etc., engloban las bacterias, pero la fagocitosis y la destrucción microbiana se realiza con mucha mayor rapidez cuando se practican inyecciones repetidas.

Tales fermentos formados en el protoplasma celular pueden verse fuera de las células, de manera que la fagocitosis ya no es necesaria para que llegue a producirse la destrucción de los gérmenes. Esta destrucción local extracelular e intracelular constituyen la llamada inmunidad local.

Ahora bien, entre inmunidad local o celular y la inmunidad general o humoral sólo hay una diferencia de grado y así dice con razón Gräff, estudiando los procesos tíficos, que la defensa humoral, por formación de anticuerpos, marcha paralelamente a la defensa celular.

INMUNIDAD HUMORAL. — FORMACIÓN DE ANTICUERPOS.

Desde Pleiffer y Marx se sabe que los anticuerpos se forman principalmente en el bazo, ganglios y médula ósea, es decir, precisamente en aquellos órganos donde el sistema retículo - endotelial presenta una complicación mayor.

Por otra parte, según ya hemos indicado, también pueden originarse anticuerpos en el punto donde actúan los gérmenes y todo ello permite afirmar que el sistema principal, si no exclusivo, para la formación de esas sustancias es el retículo - endotelio, cuyos elementos se hallan extendidos por toda la economía.

Esta suposición ha encontrado un apoyo en las modernas investigaciones practicadas con sustancias capaces de excitar o inhibir la función de las células del sistema retículo - endotelial.

Ya hemos indicado que precisamente una de las propiedades que caracteriza a los elementos de dicho sistema es la de fijar

ciertas substancias coloidales, que se acumulan en el protoplasma celular. Muchas de estas substancias, particularmente las pertenecientes al grupo de los colorantes (carmín, azul trypan, etc.) son fácilmente visibles, en otros casos hay que recurrir para su revelación a reacciones microquímicas (por ejemplo el sacarato de hierro), enfin existen cuerpos cuya acumulación no es directamente observable y sólo investigaciones indirectas nos permiten sospechar que así ocurre.

La invisibilidad de las substancias depende no sólo del color, sino también muy probablemente del volumen de las micelas del cuerpo inyectado, pues aunque por el proceso denominado acumulación (*Speicherung*) los granos almacenados en el retículo-endotelio son mucho más gruesos que los granos coloidales de la suspensión utilizada parece que existe una relación entre el volumen de éstos y aquéllos. Así por ejemplo las partículas de tinta china, que son ya visibles al microscopio en la sangre de los animales inyectados con esta substancia, se acumulan en granos muy gruesos, mientras que los gránulos de azul trypan o de tripaflavina, aún después del proceso de la acumulación, son mucho más pequeños.

Por lo que se refiere a la acción que ejercen dichas substancias sobre el sistema retículo-endotelial deben tener una influencia considerable dos factores: La cantidad inyectada y el grado de dispersión en que la substancia se encuentre. En general creemos que las dosis pequeñas y los coloides en máximo grado de dispersión deben excitar, mientras que las dosis grande y groseramente dispersas deben inhibir la función, es decir provocarían el bloqueo.

Por tanto, según el coloide empleado y la cantidad inyectada pueden originarse efectos completamente opuestos y como además una misma substancia puede tener, según su preparación, grados de dispersión diferentes, como han demostrado Pfeiffer y Standenath para el sacarato de hierro, se comprende el porqué los resultados obtenidos por los autores pueden ser diferentes y hasta totalmente contradictorios.

Partiendo de estas ideas del bloqueo Vanucci estudió la formación de anticuerpos, observando que en los conejos tratados con carmín la formación de aglutininas contra los bacilos tíficos era menor que en los animales testigos. Siegmund encontró un fenómeno análogo en la formación de hemoaglutininas y hemolisinas, es-

pecialmente cuando se asociaba la esplenectomía al bloqueo e iguales resultados observaron Bieling e Isacc, si bien es verdad que estos autores sólo consiguieron disminuir la formación cuando asociaban las dos operaciones (extirpación del bazo y bloqueo con sacarato de hierro). Por el contrario Standenath halló que la formación de precipitinas contra el suero de buey, que disminuye al practicar la esplenectomía, asciende cuando se inyecta tinta china y otro tanto vieron para las hemolisinas Rosenthal, Moses y Petzal inyectando sacarato de hierro. Es decir, en estos últimos casos la substancia inyectada no sólo no produciría bloqueo sino que causaría una excitación funcional.

Existe otro tipo de substancias que no se depositan en forma visible en las células del sistema retículo - endotelial, pero las experiencias practicadas enseñan indirectamente que actúan sobre ellas exagerando su función. Tales son las albúminas extrañas. Así lo demuestran los estudios de Schittenhelm y Weichard. Estos autores observan que los animales en que previamente se inyecta albúminas extrañas fijan los granos de tinta china en mayor cantidad que los animales normales. También Weichard, Schrader y sobre todo Löhr ven aumentar la cantidad de anticuerpos en los animales tratados antes con diversas substancias, principalmente albúmina. En fin, Bechold y Seiffert, estudiando experimentalmente los procesos paratíficos, encuentran que los animales previamente tratados con suero o albúmina resisten dosis mortales de bacilos y lo atribuyen al aumento de las defensas originado por la excitación producida por tales substancias al actuar sobre las células del sistema retículo - endotelial.

A la luz de estos hallazgos puede pensarse que la acción benéfica que ejerce sobre las infecciones en general la proteínoterapia no específica (la llamada por los alemanes terapia de irritación) se debería, al menos en parte, a esa misma acción excitante y otro tanto podría decirse respecto a la manera de actuar de los metales coloidales, empleados desde hace mucho tiempo como medicamentos anti - infecciosos no específicos.

Un problema ligado a la cuestión que ahora nos ocupa es el referente al modo cómo actúan las substancias quimioterápicas. Desde hace algún tiempo se ha supuesto que en la acción de tales substancias (trypanblau, tripaflavina, neosalvarsán, germanina, etc.) interviene

el sistema retículo - endotelial. Para algunos de estos cuerpos, como el trypanblau y la tripaflavina, existe la prueba directa de que se fijan en dicho sistema, pero para otros, como el neosalvarsán etc. tan sólo existían pruebas indirectas. Tales son las experiencias de Kritschewski y su escuela, Jungeblut, Feldt, etc. Estos investigadores observaron que en los animales esplenectomizados e infectados con espiroquetas de la fiebre recurrente o tripanosomas la acción terapéutica de las mencionadas sustancias quedaba anulada o disminuida. Claro es que a estas experiencias podría objetarse, como hizo Schumacher, que los ratones esplenectomizados eran "ruinas de ratones" cuyo modo de comportarse podría ser diferente del de los animales normales. Por tanto tales experiencias sólo podrían adquirir un valor absolutamente comprobativo cuando se lograra la demostración objetiva de dichas sustancias en el interior de los elementos retículo - endoteliales. Esta demostración ha sido conseguida casi simultáneamente por Janesco y por nosotros en colaboración con Kuhn. Nosotros empleando el método argéntico de Río - Hortega, en su variante nuclear y, todavía mejor, algunas modificaciones especiales, hemos demostrado que el neosalvarsán no sólo se deposita en forma de granos en las células del sistema retículo - endotelial (Fig. 27 y 28) sino que imbebe difusamente los retículos, en particular los perivascuales, que según la opinión de Volterra deben incluirse también dentro de dicho sistema.

Ahora bien, ¿cuál sería el papel del sistema retículo - endotelial al presidir o mediatizar la acción de las sustancias quimioterápicas? En la acción de estas sustancias habría que distinguir una acción indirecta no específica dependiente de su propiedad general de ser almacenadas por las células retículo - endoteliales y otra más directa, específica, dependiente de su composición química. Las sustancias quimioterápicas, como todas las que se depositan en las células del sistema retículo - endotelial deben producir, cuando se inyectan en dosis insuficientes para originar bloqueo, excitación de las funciones de dichas células y por tanto una exaltación de su poder creador de anticuerpos contra las infecciones. Pero esta acción germinicida indirecta de las sustancias quimioterápicas aunque puede coadyuvar a la esterilización del organismo, sobre todo en algunos procesos, no hay ni qué decir que ocupa un

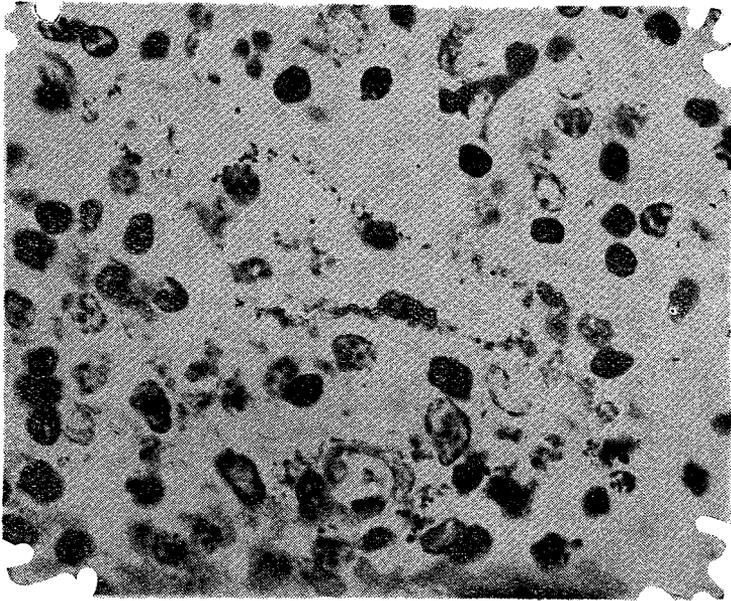


Fig. 27 — Bazo de conejo inyectado con neosalvarsán. — Nótese el depósito de los granos del medicamento en los endotelios sinusales. (Según Jiménez de Asúa y Kuhn).



Fig. 28 — Hígado de conejo inyectado con neosalvarsán. Células de Kupffer cargadas con granos del medicamento. (Según Jiménez de Asúa y Kuhn).

lugar secundario, pues de no ser así todos los medicamentos que se depositan en el sistema retículo - endotelial serían igualmente activos contra todas las infecciones. La especificidad de acción de tales medicamentos depende pues de su composición química, pero incluso esta acción específica hállase mediatizada por la función del sistema retículo - endotelial pues de su integridad depende que el medicamento sea o no eficaz, según se desprende de las experiencias de Kritschewski, etc. antes indicadas. Kritschewski supone que las células del sistema retículo - endotelial actuarían como un mecanismo regulador, reteniendo el medicamento, que de ese modo iría pasando progresivamente a la circulación, en vez de ser eliminado con rapidez. Por lo que al neosalvarsán se refiere nuestras investigaciones en colaboración con Kuhn y Torino nos han convencido de que el fenómeno no tiene una explicación tan sencilla, sino que la función del retículo - endotelio sería transformar los salvarsanes, que como tales son inactivos para la mayor parte de los gérmenes, en otros cuerpos, a los cuales se debe, seguramente, la acción germinicida *in vivo* del mencionado medicamento.

3. Intervención del aparato hemopoiético en el metabolismo de las sustancias nutritivas en general.

La intervención de los leucocitos en los fenómenos generales de la nutrición parecía desprenderse de las investigaciones de Nasse, Virchow, Moleschott, etc. y sobre todo de las de Pohl acerca de las modificaciones en el número y proporción de los leucocitos de la sangre durante la digestión. Estos estudios sobre la leucocitosis digestiva han perdido en la actualidad mucha de su importancia desde que buen número de autores la atribuyen a las variaciones que experimentan el número y proporción de tales elementos según las horas del día con independencia de la ingestión de alimentos. Pero a pesar de ello todavía subsisten pruebas demostrativas de la intervención de los leucocitos en los fenómenos de la digestión y absorción de las sustancias alimenticias. Recordaremos las observaciones de la escuela de Grawitz (Rosenthal, Grunberg y sobre todo Keuthe) referentes a las modificaciones de la

fórmula leucocitaria según la cualidad de los alimentos administrados. En las ratas sometidas a una dieta exclusiva de grasas o hidratos de carbono se produciría un aumento más o menos notable de linfocitos mientras que en las alimentadas con albúminas se observa el aumento de leucocitos neutrófilos. (1).

La gran guerra modificando fundamentalmente en algunos países beligerantes el régimen alimenticio ha venido a comprobar los trabajos antes citados pues la substitución de las proteínas por hidratos de carbono y grasas dió lugar a un cambio de la fórmula leucocitaria con predominio de los linfocitos.

La intervención de las células del aparato hemopoiético en los fenómenos de la nutrición encuentra todavía mayor apoyo en los estudios histológicos de las mucosas del tubo digestivo y de las diferentes porciones del aparato hemopoiético después de la administración de diferentes substancias alimenticias.

Los primeros estudios se deben a Hoffmeister que observó en los períodos digestivos una viva infiltración de células linfoides en todo el intestino. Más tarde Erdely experimentando en las ratas encuentra que el número y tipo de leucocitos que aparecen en las vellosidades intestinales son diferentes según la dieta. Cuando se trata de albúminas aumentan considerablemente las células granulosas, mientras que si se trata de hidratos de carbono o grasas las células dominantes son los linfocitos.

En cuanto a los órganos hemopoiéticos, Patton y Pirone observaron la hiperactividad de la médula ósea durante los períodos digestivos, creyendo Ciaccio y Pizzini que durante tales períodos se producen islotes de tejido mieloide en el bazo.

En épocas más recientes Goldmann y sobre todo Kuczynski estudian las reacciones celulares que se producen en diferentes órganos, particularmente el hígado y el bazo, por la administración de alimentos de diversas clases. Kuczynski concluye que cuando

(1) Estas modificaciones de la fórmula concuerdan con el tipo de fermentos que elaboran las diferentes especies leucocitarias, es decir lipolítico los linfocitos y proteolítico los neutrófilos. De las indicadas observaciones parece deducirse además que los linfocitos producirían también fermentos que desdoblan los hidratos de carbono, pero los estudios hasta ahora realizados (Achabne, Morris y Boggs) indican que tales fermentos se encuentran en todos los leucocitos y más especialmente en los neutrófilos.

el régimen alimenticio instituido se aparta del normal, se producen infiltraciones celulares en la adventicia de los grandes vasos y alrededor de los capilares del hígado, tanto más marcadas cuanto más difiere el régimen del corriente, según la especie animal. Ello se debería al paso a través de la pared intestinal de sustancias todavía no suficientemente desíntegradas. En las experiencias de Kuczynski resulta también el diferente tipo de proliferación celular según cual sean las sustancias administradas: La ingestión de gran cantidad de albúmina produce, según el autor mencionado, marcada reacción linfoblástica, presentándose también otras células leucocitarias inmaduras, mientras que el régimen rico en coles-terina (yema de huevo, etc.) ocasiona la proliferación de las células del sistema retículo - endotelial del hígado y del bazo.

La intervención del sistema retículo - endotelial en la fijación y metabolismo de la coles-terina era ya conocido y puede decirse que las investigaciones que a este problema se refieren constituyeron el punto de partida para el estudio del mencionado sistema.

Chalatow y Anitschkow administrando ésteres de la coles-terina pudieron observar su acumulación en los endotelios del hígado, bazo, ganglios, médula ósea y suprarrenales (Fig. 29) y estas investigaciones se completaron con las de Landau, comenzando así el estudio funcional de tales elementos celulares dentro de un sistema. Aschoff y Landau admiten que en los estados de hipercolesterine-mia se produce la acumulación de los ésteres de la coles-terina en las células del sistema retículo - endotelial y así ocurre, por ejemplo, en los estados de inanición, en la diabetes y en otros estados patológicos. Estos depósitos no sólo se encuentran en el sistema retículo - endotelial de los órganos hemopoiéticos, sino que también puede tener lugar en los histiocitos cutáneos originando tumoraciones conocidas con el nombre de xantelasmas.

Algunas observaciones nuestras nos permiten suponer que en algunos animales (perros) existe fisiológicamente depósito de ésteres de coles-terina en el retículo - endotelio, especialmente del hígado y del bazo, depósito que se exageraría después de la su-prarrenectomía doble.

La influencia del sistema retículo - endotelial sobre el meta-bolismo no parece limitarse a los lipoides, pues Aschoff, basándose



Fig. 29 -- Estructura del bazo en un conejo con coleslerinemia experimental, (según Anitschkow.)

en los trabajos de Mandelbaum y Downey sobre la llamada enfermedad de Gaucher, piensa que dicho sistema intervendría también en la elaboración de las albúminas o por lo menos en la de las sustancias fosforadas que no pertenecen a los verdaderos lipoides. Finalmente las investigaciones de Kotake, Masai y Mori permiten deducir que las células retículo-endoteliales intervienen en la desintegración de los productos derivados del metabolismo de las albúminas, pues en los animales bloqueados pónese de manifiesto la importancia que tienen tales células en la desaminización oxidativa de los aminoácidos.
