

**UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Datos para el estudio de la fisiología de los leucocitos en las
tuberculosis crónicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Antonio Alvarez de Cienfuegos Cobos

Madrid, 2015

81-2-C-7

Datos para el estudio

210
1662

De la

Fisiología de los leucocitos en las tuberculosis crónicas

por

Antonio Alvarez de Cienfuegos y Cobos.



Granada.

1903

Datos para el estudio
de la
fisiología de los leucocitos en las tuberculosis crónicas



Folio 1^o

Señores: Seguramente todo el progreso realizado por la ciencias médicas, descansan en un conocimiento cada vez más acabado de las defensas orgánicas; y a fortalecerlas y asegurarlas se dirigen todos los esfuerzos de la Higiene y Terapéutica actuales, ciencias que no hubiesen salido de empíricas si no ser por el concepto acabado de los agentes patógenos de una parte; y de otra, por el conocimiento de los recursos con que cuentan los seres vivos para defenderse, ya que esquivar la lucha no pasa de lo ideal en la inmensa mayoría de las ocasiones.

Pero ni en el conocimiento de las causas morbosas, ni en el de los medios para alcanzar la inmunidad, con haberse hecho mucho, se ha hecho todo: tanta es la magnitud del problema.

Después de una época en que la medicina volvió a tomar un carácter tan humorista, a su modo, como en los tiempos de la escuela de Cows, y en el que imperaron las teorías sobre la inmunidad, fundamentadas en los trabajos de Pasteur y Cheveau, apareció el zoólogo Metchnikoff con sus interesantes datos sobre la patología comparada de la inflamación; y lo que hasta entonces se consideraba bajo el predominio exclusivo de la química, pasó a ser reputado como propiedad dinámica del leucocito. Pero si las doctrinas fagocitarias de Metchnikoff están ajustadas a la verdad, no es posible prescindir de los humores segregados en la mayoría de los casos por los leucocitos; los trabajos de Ehrlich lo confirman, y el mismo Metchnikoff así lo siente en su obra "L'immunité dans les maladies

infectivos."

- III -

El estudio de los leucocitos adquirió un interés extraordinario; pues junto con la célula nerviosa, son los elementos más activos y a los que más deben los seres algo complicados.

Hasta época relativamente reciente, no se ha intentado una clasificación morfológica y fisiológica de las distintas clases de células blancas, y mucho menos el estudio del papel que cada una juega en los diversos procesos infecciosos. La misión de los neutrófilos y mononucleares está casi completamente dilucidada; pero la de los eosinófilos y basiófilos es aún bastante oscura. A esclarecer el papel de los diversos leucocitos en las tuberculosis crónicas, está dedicado el presente trabajo, que es tan pobre en datos como torpe en la forma; mas el deseo de acometer trabajos de investigación de cierto género, donde los materiales son escasos, puede servir de disculpa a la primera de mis faltas, respecto a la segunda..... por ser cosa propia en mí, suplico benevolencia.

Virchow, al decir en 1858 "Es preciso conceder en patología un lugar para las enfermedades de los glóbulos blancos," llamó la atención sobre ellos y abrió la era á una serie de investigaciones no interrumpidas, y que en manos de Ehrlich han llegado al mayor perfeccionamiento.

Des grandes períodos pueden señalarse en el estudio de las leucocitosis, fundándose en los adelantos de la técnica; antes y después de Ehrlich, pudiendo decirse es el fundador de los modernos métodos en hematología.

Después del descubrimiento de los leucocitos por Hensen en 1770 (1) fueron apareciendo nuevos datos sobre su morfología y fisiología. Warton Jones (2) establece ya la distinción entre

las diversas especies.

Robin, en 1859 (3) había visto ya las granulaciones leucocitarias, pero las interpretó de una manera poco exacta.

Foerster en 1861, (4) Rindfleisch (5) Peyer en 1863 (6) se ocupan también de leucocitos y así llegamos a 1865 en que Meax Schultz (7) publica su primera clasificación de células blancas fundándose en la forma y textura de los núcleos, dividiéndolos en: 1.º Leucocitos hemátoides ó mononucleares. 2.º Formas voluminosas, de núcleo voluminoso, más ó menos regularmente redondeado. 3.º Formas medias de protoplasma finamente granuloso y núcleo estrangulado, contorneado, afectando las más raras figuras. 4.º Elementos de granulaciones refringentes, visibles sin coloración, granulaciones finas y voluminosas y de las cuales, algunas de ellas, corresponden a las llamadas actualmente

eosinófilos.

En 1875, (8) Rouvier, impresionado por el aspecto tan especial del núcleo de ciertos leucocitos, se propuso determinar si eran realmente varios núcleos o uno solo, cuyas diferentes partes estuviesen unidas por filamentos cromáticos poco visibles. Declinóse partidario de esta última hipótesis y afirmó, por tanto, que no contienen más que un solo núcleo plurilobado. Al mismo tiempo, colocándolo los leucocitos por el líquido yodo-yoduro, descubrió la existencia de células con granulaciones glicógenas.

Hayem en 1876 (9) y como resultado de sus investigaciones sobre la sangre de la rana, llegó a la siguiente clasificación:

- 1.º Células pequeñas con núcleo único y protoplasma pálido.
- 2.º Células parecidas a las anteriores, pero con protoplasma más oscuro.
- 3.º Células de núcleo múltiple y protoplasma finamente

granuloso. 4.º Células de grandes granulaciones. Esta clasificación la modificó después en 1887 simplificándola. Reunió las dos primeras variedades en una que corresponde a los actuales mono-nucleares, la segunda variedad, o sea la tercera de su primitiva clasificación, corresponde a los polinucleares eosinófilos de Ehrlich.

En 1871 comienza Ehrlich sus trabajos sobre este asunto, secundado por sus discípulos Svarze (10) Spilling (11) Westphal (12) Lambert (13) Löwit (14) Müller (15) Rieder (16) Kappert (17) Eurbk.

Para este estudio Ehrlich instituyó un nuevo método muy favorable en resultados; ideó después de fijar por el calor las preparaciones de sangre, colorearlas con materias muy electivas para las bases y para los ácidos, eosina y colores básicos de anilina,

azul y verde más principalmente; consiguiendo, de este modo, reactivos para las granulaciones.

Por la aplicación de este método tinteado, pudo observarse que los leucocitos se dividen en dos grandes grupos: los que tienen granulaciones en su protoplasma y los que no las tienen. En los no granulados, el protoplasma se tiñe uniformemente y no muestra predilección alguna por determinadas sustancias tinteas.

Los elementos con granulaciones, los dividí en cuatro categorías: acidófilos u oxifilos, ambófilos, basiófilos y neutrófilos, según sus afinidades.

Esta clasificación, con ligeras variantes, ha sido aceptada por casi todos los autores. Algunos como Shénon (18) Rieder, Von Lamberk, Kruger, establecen algunas distinciones

puramente morfológicas del núcleo; otros con Arnold no admiten la especificidad tinteica para las granulaciones en cada leucocito y opinan que en uno mismo puede haber a la vez eosinófilos y basiófilos.

Como se va viendo por esta ligera resena histórica, que no tiene otro fin, que poner en relieve lo que va hecho y lo que queda por hacer en este estudio, necesario antecedente a toda clase de investigaciones, la noción y el concepto puramente morfológico fué el primero en aparecer, después se manifestaron el fisiológico y el patológico casi al mismo tiempo. Esto era natural. En un elemento tan sujeto a cambios y continuas renovaciones como el leucocito, no podían quedar por mucho tiempo las investigaciones reducidas al aspecto meramente morfológico. Virchow y Bennett (19) inauguraron la era para la patología con sus memorables

estudios sobre la leucemia. Concepciones que tomaron mayores desenvolvimientos con los trabajos de Barlh, Demme y que llegaron hasta Mr. Weil con sus nuevas teorías sobre la leucemia que no pueden ser más interesantes.

Vino después el estudio del origen y destino de los leucocitos, donde nacen y donde mueren. Iniciaron estos estudios Vulpian (20) Pouchet (21) Hayem (22) y Malassez, opinando que estas células tenían su origen en las glóbulos rojos. Por entonces descubrió Eberlein sus células cebadas o mastocitos que Robin llamó chemastocitos y que como descubrimiento nuevo sirvió para explicar mucho de lo que se dudaba en estas cuestiones, opinándose por todos que las entonces nuevas células eran una forma transitoria entre los leucocitos y el tejido conjuntivo.

Se divide el campo en unicistas y plurialistas, opinando unos

con Demer, Massart, M. Eward (23) que las diversas formas leucocitarias son diferentes estados evolutivos de una misma forma celular, que según las circunstancias serían capaces de reproducirse, ya por división indirecta, ya por directa; mientras que otros, a la cabeza de los cuales se encuentran Ehrlich y Dominici (24) - Levaditi (25) admiten orígenes diferentes para las distintas especies de células blancas.

En otra esfera de estudios los bacteriólogos y patólogos andaban sumamente preocupados con las teorías y causas de la infección.

De las polémicas entre Pasteur y Chamberlain sobre el mecanismo de la inmunidad para el carbunco y el cólera de las gallinas, puede decirse que datan todas las teorías sobre aquel estudio. El uno opinaba que la inmunidad era debida a un

agotamiento nutritivo causado por la vida del germen; el otro, a una excreción particular del microbio, que no era compatible con su vida cuando ambas se encontraban en un mismo medio. Estas dos opiniones tienen un punto común y es el atribuir la inmunidad natural o adquirida a meras propiedades humorales y puramente pasivas.

Fundándose en anticélica manera de ver, Hans Buchner dió a conocer en 1883 (26) una nueva teoría de la inmunidad, que podemos bautizar con el nombre de "Teoría de la secreción inflamatoria local específica." Después, como se verá, modificó mucho esta opinión.

M. P. Grawitz (27) da a conocer casi al mismo tiempo su teoría basada en la "adaptación de las células al veneno de los hongos," adaptación que puede ser hereditaria.

Como se comprende, todas las teorías hasta aquí solamente apuntadas, pues no es mi objeto el hacer un estudio detallado de la historia de la inmunidad, cosa fuera de lugar en este sitio, dan solo una "idea vaga y confusa del concepto que quieren explicar" como dice oportunamente Mr. Metchnikoff.

Más provecho sacaron los que siguieron el camino anatómopatológico con preferencia al puramente bacteriológico. Durante el curso de estos trabajos comenzó a verse con frecuencia en el interior de los glóbulos blancos y del pus abundantes microbios. Entre los primeros investigadores que hicieron esta observación, merecen citarse: Mr. Hoyer en Francia y Mr. M. Birch-Hirschfeld (28) Klebs, Rindfleisch y Recklinghausen y Waldayer en Alemania. Por ello, Mr. Klebs atribuye a los leucocitos el papel de transportadores

de los microbios en el tejido linfático. Mc. Waidyer, estudió un caso de fiebre puerperal en el que los glóbulos del pus peritoneal estaban llenos de microbios. ¡¡ cosa rara! se opinó por todos que el microbio entraba en el leucocito buscando medios de vida y que este elemento, tan móvil como es, los difundía por el organismo.

Panum, no obstante, en 1874 (29) había profetizado el verdadero papel de los leucocitos en su memoria sobre la infección putrida. Después, Reser, asistente de cirugía en Norrburgo, publicó otra memoria sobre los animales inferiores; en ella se hacen las afirmaciones siguientes: "La inmunidad de los animales y de las plantas descansa: 1.º Sobre la riqueza en sal de sus humores. 2.º Sobre la propiedad de sus células contractiles para englobar el enemigo que se introduce." Pero esta última afirmación que lleva el germen de todos nuestros cuturales como

cimientos sobre inmunidad, ni fue devuelta convenientemente
; y su autor, ni encontró en los demás patólogos. Es pre-
ciso llegar a Metchnikoff para encontrar el debido desarrollo
de estas teorías, su confirmación experimental, y la edificación
del moderno edificio de la doctrina de la infección, que tanta tras-
cendencia tiene en la etiología patogénica y terapéutica a pesar
de la viva oposición de Baumgarten, Heigler, Weigert (30) Flüg-
ge (31) Buchner (32) y Pfeiffer (33) a las doctrinas de este sabio.

También sería impropio seguir aquí paso a paso las vi-
situdes de la nueva teoría del fagocitismo nacida en Messina
en 1883, como consecuencia de las profundas meditaciones
sobre la digestión intracelular de los animales inferiores, teoría
aceptada hoy casi por todos, a pesar del fenómeno de Pfeiffer
y las nuevas teorías de las alexinas creadas por Buchner, que ha mo-

ificado así completamente su antigua manera de ver.

Resulta de todo esto, que el leucocito en el que no se vio en un principio intervención alguna en patología, al que después se le hizo intervenir sólo en las enfermedades hemáticas, juega hoy un papel de primer orden en todas las infecciones, dominando su estudio un considerable número de asuntos médicos. Quedando reducida en último término la infección a una lucha entre el microbio y el leucocito, ya por funciones meramente digestivas, o por secreciones; no es este lugar de discutir estos detalles. Es evidente, pues, que el estudio de estos elementos en un momento dado, nos servirá para formar una idea de la naturaleza de la infección, su gravedad, y lo que es más interesante, de su pronóstico.

También podemos deducir por estos ligeros apuntes his-

tóricos, que los leucocitos no son todos de idéntica naturaleza, y después vemos que tampoco tienen el mismo origen ni la misma intervención en la defensa, que algunos ostentan afinidades básicas, otros ácidas y muchos neutras; que según el agente específico origen de la infección, así acuden los unos ó los otros a su encuentro y que de su calidad y abundancia depende el curso de la enfermedad. mayoría de los casos.

Se ha estudiado el estado leucocitario, la fórmula leucocitaria, que se dice, en un gran número de afecciones, habiéndose sacado de estos estudios consecuencias bien precisas; por lo que a la fórmula en sí se refiere, aun cuando no definitiva en sus aplicaciones ó el diagnóstico y pronóstico.

El estudio de los leucocitos por lo que a la tuberculosis tóxa, puede

decirse que comenzó con Koch en 1884. Inyectando un cultivo tuberculoso ya en la sangre, ya en el peritoneo del conejillo de indias, pudo ver al poco tiempo los leucocitos cargados de bacilos, pero siguiendo las creencias al uso de esta época, no sé que los bacilos entraban en las células en busca de elementos de vida.

En 1885, Baumgarten publicó un interesante trabajo en el que consigna sus resultados acerca de la leucocitosis local producida por el bacilo de Koch. Para llegar a sus conclusiones siguió un procedimiento algo diferente al empleado por Koch mismo. Estudió este proceso en los córnea en el estómago del conejillo indiano, introduciendo en la cámara anterior del ojo un pequeño fragmento de sustancia tuberculosa. Durante los primeros días nada sucedía; el frag-

mento permaneció como enquistado. Después, al quinto día próximamente, los bacilos pulularon libremente, excitando los elementos anatómicos preexistentes, llegando a motivar su proliferación por la vía kariocinésica, verificándose esto a expensas de los endotelios vasculares y células epiteliales del inj. Cuando estas células de nueva formación han llegado a su período adulto, entonces es cuando aparecen las células blancas mono y polinucleares, que como se ve solo desempeñarían un papel secundario. Realmente, este modo de ver está en armonía con las tan conocidas opiniones de Baumgarten sobre la histogénesis del tubérculo a expensas de los elementos preexistentes.

En 1888, E. Metchnikoff se ocupó de este asunto. Sus investigaciones las practicó en el espermatozoo, en el que inyecta

cultivo tuberculoso, ya en la cámara anterior del ojo, ya en los vasos sanguíneos; los bacilos en uno y en otro caso, son inmediatamente englobados por los polinucleares, sin distinción entre las distintas especies. Más tarde aparecen los macrófagos o mononucleares que lo engloban todo, tanto los bacilos que aún estaban libres, como los polinucleares conteniendo bacilos.

En 1892, por Fortenitch y Welkoff (34) es estudiada una vez más la tuberculosis ocular mediante inyecciones en la cámara. Pasadas tres horas pudieron observar una gran afluencia de leucocitos polinucleares, que aumentó aún más durante los días siguientes, llegando a rodear completamente a los bacilos; pero no les fue dado comprobar nunca la penetración de elementos bacilares en ningún leucocito, habiendo entre uno y otro elemento sencillas relaciones de

recindad.

Poco a poco va sufriendo esta acumulación leucocitaria fenómenos regresivos, natural consecuencia de encontrarse fuera de los vasos; presentando fenómenos de cromatolisis, hasta su disgregación total, cuando quedan reducidos a finas granulaciones, absorbidos por los elementos del tejido donde han muerto.

Poco después se puede observar una fase mononuclear que persiste un tiempo variable, para ser sustituida por una nueva fase polinuclear que pone fin al proceso. Se ve, pues, que los resultados obtenidos por estos investigadores, en comparación con los obtenidos por Metchnikoff, no pueden ser más semejantes, y de ser ciertos habría que recoger con cierta reserva la doctrina del fagocitismo.

En 1874 Borrel estudió las tuberculosis del pulmón y

del riñon, así como las modificaciones que experimenta la sangre durante estos ^{dos} estados. (35)

Por parte de la sangre pudieron observar lo que sigue: Los bacilos introducidos en la circulación son inmediatamente englobados por los polinucleares; el día después de la inoculación parece que disminuye algún tanto su número. Pero a poco van experimentando un proceso de degeneración granular, de tal manera, que en las proximidades del quinto día puede decirse que han desaparecido por completo. Pero a medida que este proceso se ha ido efectuando, han ido apareciendo otros elementos: los grandes leucocitos mononucleares que preexisten durante un tiempo mucho más duradero.

En 1899, Broden, estudiando la histogénesis del tubérculo en animales inoculados en el peritoneo con bacilos tuberculosos, afir-

ma que primeramente se produce un exudado que contiene en un principio exclusivamente glóbulos blancos polinucleares, dotados de movimientos muy activos al partir del cuarto día; si la dosis inyectada ha sido fuerte, no es posible encontrar bacilos libres; tal ha sido la intensidad del trabajo fagocitario, así como de los elementos que habían ejercido como fagocitos. (36)

Por último: algunos días después solo quedan algunos elementos conteniendo bacilos.

En 1899 publica Dembinski una tesis bastante documentada. En ella estudia la reacción local del bacilo tuberculoso inculado bajo la piel del conejillo de las indias en estado normal y tuberculizado. (37)

Por otra parte estudia esta misma reacción en el pichón, también inculado, una vez de la tuberculosis humana y

otra de la aviar.

Los resultados observados fueron: (a) En el conejillo sano inoculado con cultivo puro se produjo una leucocitosis mononuclear durante los dos primeros días, y polinuclear a partir del tercero. (b) En el animal tuberculizado la leucocitosis es mixta desde un principio. La fagocitosis es mucho más enérgica y rápida localmente. (c) En el pichón inoculado con bacilo aviar observó idénticamente lo mismo que en el caso del conejillo no tuberculizado con anterioridad. (d) En el mismo animal inoculado de bacilos humanos, la fagocitosis por los polinucleares aislados es muy débil, observándose en cambio la formación de células gigantes a expensas de estos elementos, con el fin de englobar grandes cantidades de bacilos.

Raigmond Cripier expuso en el Congreso de Berlín de 1890 unas conclusiones que difieren en algo de las de

Metchnikoff. En el punto donde ha sido inculcado el bacilo, se produce una exudación de suero y una transigración de leucocitos, que empiezan por destruir y englobar los elementos propios del tejido donde el proceso ha de desenvolverse. Estos tejidos destruidos son reemplazados por mayores cantidades de líquido y de células. Como el líquido exudado constituye un medio favorable para los movimientos de las células migradoras, las más centrales pierden pronto su movimiento; sufren la transformación epiteloidal, se sueldan y fabrican de este modo las células gigantes.

H. Pavillard, en una tesis titulada "Investigaciones sobre la leucocitosis en la tuberculosis pulmonar humana," establece las primeras conclusiones sobre el asunto, habiendo escogido para objeto de su estudio tuberculosos de hospital, la mayoría de ellos con cavernas abiertas e infectadas de los gérmenes más

diversos, estudio que naturalmente había de ser muy poco fecundo en conclusiones exactas. (38)

La fórmula de los leucocitos ha sido también expuesta en la tuberculosis aguda granulosa, por Achad y Loepfer (39).

En los líquidos serosos de origen local como los de la mayor parte de las pleuresías sero-fibrinosas, se ha estudiado también el estado de los leucocitos por Vidal y sobre todo por su discípulo Mr. Revant en una tesis por muchos conceptos notable. (40)

En este estado los conocimientos, me ha parecido oportuno el aportar, dentro de la pequeña esfera de casos que hoy poseo, algunos datos observados en tuberculosis curadas, médicas y quirúrgicas bien diagnosticadas. Procurando sean así, tuberculosis en las que no existan más microorganismos

que el específico, es como mejor se puede investigar el problema en el hombre. He desvirtuado también de las observaciones las tuberculosis experimentales y las granuladas, pues en ambas el proceso pierde algo de su cronicidad característica y por otra parte, este estado agudo es el que mejor se conoce, pareciéndome que lo que más comprobación necesitaba, por el momento, era intentar el estudio de la fórmula leucocitaria en las tuberculosis crónicas humanas.

Dividí este trabajo en los siguientes capítulos:

- 1.º Ligeros antecedentes sobre la morfología y fisiología del leucocito y leucocitos en general.
- 2.º Técnica que he seguido en mis investigaciones.
- 3.º Resultados que he obtenido.
- 4.º Conclusiones.

5.º Indicaciones bibliográficas.

Resumen de la Morfología
y fisiología del leucocito.

Morfología.- Dividiremos con Levaditi (41) en dos grandes grupos á los leucocitos, división que está basada en su origen. En efecto: unos leucocitos pueden originar de la médula de los huesos y órganos similares y otros de los tejidos linfáticos. De aquí la primera división en mielocitos y linfocitos que debe hacerse.

Mielocitos.- Merced á los trabajos de Ehrlich, y fundándose en sus afinidades tinteas para las diferentes clases de colores, pueden dividirse á su vez éstos elementos en: eosinófilos, basófilos y neutrófilos, según las granulaciones contenidas en sus

protoplasmas. Estudiemos estas granulaciones y después daremos una idea de las células en general.

Eosinofilia. - Las granulaciones eosinófilas α de Ehrlich, tienen, como ya puede pensarse, una gran afinidad por los colores ácidos. Dice Ehrlich en una de sus últimas publicaciones, que no basta que una formación granular retenga uno ó varios colores ácidos, para que estemos autorizados á afirmar su naturaleza eosinofilia, es preciso que la afinidad eosinofila de estas granulaciones se manifieste cualquiera que sea el color ácido que se emplee. Hay también otras reacciones que podemos emplear con éxito en el reconocimiento de estas granulaciones. La una se refiere á la resistencia que oponen á la acción disolvente de los ácidos diluidos en el agua (ácido clorhídrico al 1 por %) La otra al volumen de estas mismas granulaciones, pues podemos afir-

mas que son las mayores de todas las leucocitarias.

En cuanto a la estructura de ellas, es de lo más simple. Dominici ha podido observar entre de las que provienen de la médula ósea de algunas aves, una zona periférica más colorada que el centro. Se ha podido comprobar esto en preparaciones de sangre humana procedentes de un muchacho con meningitis.

Estas granulaciones estudiadas en la escala animal por Sorvit (42) de Euenot (43) Parvitz (44) Haackel (45) Formaxum (46) Wagner (47) Ehrlich (48) Einkorn (49) han sido encontradas en todos los vertebrados. En un gran número de invertebrados se han encontrado granulos leucocitarios muy aproximados a los eosinófilos α . Sorvit en el astacus fluviatilis y Knoll en el Pectenulus han descrito granulos que se tienen

de rojo. También se han visto en los Unio anodonta y Gellina planeta de los lamelibranquios.

Dentro de esta misma serie eosinófila, Schwarcz ha encontrado en los y glóbulos de la rana y de los peixes granulaciones que este autor ha llamado crystaloides; esta forma de granulación ha sido vuelta a encontrar otra vez por Lewit en los sangres; por Birrozzero y Torre en las aves y por H. F. Müller (50) en los mamíferos.

Este autor las describe con las siguientes palabras: "Yo debo hacer notar que generalmente las granulaciones eosinófilas contenidas en los leucocitos del conejillo de Indias, se presentan bajo la forma de bastoncitos de extremidades redondeadas y que pueden considerarse como verdaderos cristales en forma de granos de cebada, según Solly." La existencia de esta forma particular de

granulaciones ha sido plenamente confirmada por Dominici en el laboratorio de Ehrlich.

Por todo lo visto, dice Dominici, podemos afirmar que ciertos elementos leucocitarios de los mamíferos, contienen, durante la vida, formaciones granulares comparables a los cristaloídes del protoplasma vegetal.

Basíofilas. - Estas granulaciones sólo se encuentran dentro de las células esboudas. Están formadas por masas irregulares que toman los colores básicos (azul de metileno, dalia, etc.), se han llamado también metacromáticas; es decir, que se colorean en un tinte diferente al empleado; así con el azul de metilo se colorean en tinte rojo; dichas granulaciones resisten también los agentes disolventes.

Centrófilas. - Al contrario de las contenidas en los glóbulos ya



estudiados, estas neutrofilas se diferencian de todas las demás por la pequeñez de su tamaño y por la abundancia en que se encuentran. Como su nombre indica, no se colorean más que por una mezcla de los colores ácidos y básicos en estado de combinación salina neutra.

Es condición precisa para que esta afinidad electiva se manifieste, que la preparación se haya fijado por el calor á 110 grados, pues de lo contrario podrían tomarse indistintamente por los colores ácidos y los básicos, pues parece, según Dominici, que la fijación por agentes químicos (ácido ósmico) puede alterar en algo las afinidades tintóreas de estos elementos; á más, estas granulaciones se distinguen por su poca resistencia para los disolventes, agua, ácido clorhídrico diluido, potasa, etc.

Ya que hemos apuntado los principales caracteres de

Las granulaciones leucocitarias en general, podemos ahora hacer un ligero recuerdo respecto a su distribución en los diversos tipos de glóbulos blancos.

Claro es que estas no se encontrarán más que en los leucocitos provistos de granulaciones. Hay varias clases de ellos y Ehrlich (51) en sus últimos trabajos distingue en los que circulan en la sangre:

1.º Células llamadas de transición o Übergangsformen. Son parecidas a los grandes mononucleares, de los que difieren por la forma irregular de su núcleo, generalmente bilobado, y por poseer dentro de él un corto número de granulaciones específicas.

2.º Leucocitos llamados polinucleares con granulaciones neutrófilas. La denominación de polinucleares es impropia, pues de

todo es sabido que desde Ranvier está probado que los diversos fragmentos del núcleo se encuentran unidos por filamentos cromáticos. Su protoplasma, bastante abundante, contiene un gran número de granulaciones que se han descrito ya con el nombre de neutrófilas. El núcleo de estas células es desigual plurilobado, afecta las formas más diversas en U en X en V en S; ya hemos visto la significación que Ranvier atribuye a esta forma, se colorean fuertemente por los reactivos nucleares hematoxilina, azul, etc.

Durante mucho tiempo, se ha discutido la causa de esta lobulación del núcleo. Para Ranvier está como estrangulado por el protoplasma. Laudowshy (52) cree que esta lobulación es debida a su actividad propia. Niegler (53) opina que es un proceso de disgregación. Ehrlich lo considera

como un estado de crecimiento progresivo del elemento. Arnold (54) Renant (55) piensan que este estado de lobulación es precedido de una fase de división de la célula. Para Metchnikoff (56) la disposición del núcleo en los polinucleares está en relación con la diapedesis, opinión que parece la más fundamentada de todas, pues el núcleo que primitivamente podemos considerar como lobulado, toma su rara forma al tener que enfilarse a través de los espacios intercelulares de la pared del vaso, debiendo añadir que este aspecto especial de los núcleos, no se da sino en aquellos animales que tienen un sistema vascular cerrado, faltando en los invertebrados cuyo sistema, como se sabe, es abierto.

El experimento de Solly es también una confirmación a la anterior manera de ver; si se toma una bolita de cera

rojo y está se incluye en una segunda de cera blanca, de tal manera que la primera represente el núcleo y la segunda el protoplasma de un elemento, y después aplastamos y moldeamos en varias formas este conjunto, entre los dedos, dándole, por último, su primitiva forma esférica, podemos ver, si luego hacemos una sección mediana de la esfera, que el núcleo rojo afecta una forma idéntica al núcleo de los llamados polinucleares. (57)

3.º Polinucleares Eosinófilos. Su protoplasma contiene las gruesas granulaciones eosinófilas ó α . El núcleo es menos complicado que el de los de la clase anterior, se encuentra formado según Solley por dos masas de cromatina reunidas por un filamento bastante visible.

4.º Polinucleares basófilos ó mastellen. Su núcleo es multilobado, bastante voluminoso y su protoplasma es un semillero de grandes granulaciones que permanecen incolores bajo la influencia del triocruido y de la hemátosilina-eosina. Toman un tinte

metacromático, violeta rojo con la thionina y el azul de Urona.

Estas formas que hemos descrito con algún detalle, corresponden, como antes indicábamos, á lo observado en la sangre circulante. Si se examina la médula ósea roja, sitio donde con toda probabilidad tienen su nacimiento estos elementos, como después veremos, pueden señalarse algunas diferencias con lo ya descrito.

El núcleo de los mielocitos llamados así por existir en la médula, es, como todo núcleo, perteneciente á una célula joven, único, esférico y situado en el centro del protoplasma. Al estar rodeado de granulaciones osífilas, hace que no pueda afirmarse si existe ó no nucleolo. Los mielocitos son, á más de esto, de un tamaño algo mayor que los glóbulos blancos de la sangre circulante, y su protoplasma es algo más basófilo.

Estas diferencias han servido para que muchos autores, y entre

ellos Müller y Pider, afirman que los mielocitos eosinófilos y los leucocitos oxifilos, son elementos completamente diferentes, no existiendo relación alguna de parentesco entre unos y otros.

Por una serie de consideraciones que no sería del caso exponer, Levaditi ha demostrado se trata de elementos de la misma naturaleza, pero en épocas diferentes de su vida.

Es muy raro que en estado normal estos mielocitos abandonen la médula de los huesos. Su presencia en la sangre indica por sí sola un profundo estado patológico relacionado generalmente con un síndrome leucémico o anémico. Rette-
man ha comprobado leucocitos de esta categoría en los casos de lupus tratados por el ácido cinámico. Se han observado también en el mixedema.

Has hasta aquí sólo hemos indicado la serie polinuclear con granulaciones, que se supone tienen como origen la médula ósea casi exclusivamente, al menos en estado normal. Pero quedan por indicar los detalles morfológicos concernientes a otra serie que tiene su nacimiento en los ganglios linfáticos, y por esto ha merecido de Dominici el calificativo de linfógena, por su origen, y el de mononuclear por su morfología.

Entre estos elementos tenemos:

1.º Pequeños linfocitos de un diámetro parecido al de un glóbulo rojo con núcleo redondeado, que alguna vez suele presentar un ligero estrangulamiento; núcleo que se colorea muy intensamente por los reactivos propios; el protoplasma es muy poco abundante, de tal manera que forma sólo una ligera capa en derredor del núcleo.

2.º Leucocitos mononucleares grandes ó macrofagos de Metchnikoff. - Su diámetro es bastante considerable, pudiendo llegar a veces a medir 2 μ ; el núcleo es redondeado u oval, uniforme, pluvilobado, y se tñe escasamente por una mezcla de los colores ácidos y básicos.

Entre las formas pequeñas y grandes hay una serie de estados intermedios.

Parece, por lo anteriormente dicho, que los elementos mononucleares están desprovistos siempre de granulaciones y son también en todos los casos células de origen linfático. Esto está lejos de ser así, y la prueba la tenemos en el leucocito granulado joven, de apariencia linfática, pero evidentemente de origen medular; elemento que, evolucionando, según Ehrlich, puede llegar a formar el polinuclear há poco descrito.

¿Qué relación puede existir entre las diversas clases de leucocitos? Los histólogos se han dividido en dos campos, al contestar a esta pregunta. Unicistas, entre los que figuran Alshoff (58) Lowit (59) Klein, Stenon, Gullard, Kauthak, por opinar que unas especies pueden derivarse de otras, mediante transformación; y otros, pluristas, como Ehrlich, Denys, Lewaditi, etc., que consideran cada especie de glóbulos blancos como una individualidad aparte. Dominici, colocándose en un punto de vista intermedio, opina que las diversas categorías leucocitarias se originan a partir del mononuclear. Asunto ha sido éste muy discutido, y que puede ser razonado y considerado bajo el aspecto morfológico, etimológico y funcional. El grande mononuclear o macrofago como lo llama Metchnikoff, es un elemento singular. Por su forma

nuclear recuerda a los linfocitos y a las formas de pauc de Ehrlich; habiendo podido Levaditi comprobar en la sangre de los conejos eslabones de unión entre las übergangsformen y el elemento de que nos ocupamos. Esta observación está, por otra parte en armonía con las afirmaciones de Ehrlich, que ha demostrado que en la sangre puede darse un ciclo evolutivo, que, partiendo de los grandes elementos mononucleares desprovistos de granulaciones, se llegue hasta los polinucleares granulados neutrofilos.

Pero si la observación demuestra que el paso de un mononuclear a un elemento granulado es relativamente fácil, no es, por el contrario, tarea sencilla el comprender cómo un linfocito puede llegar a mononuclear grande. Ehrlich y Levaditi afirman que, por su parte, les ha sido completamente impo-

sible encontrar elementos de unión entre ambas clases de células.

En las leucocitosis experimentales, está también plenamente confirmado que el número de mononucleares, puede variar independientemente del de linfocitos y viceversa.

Cada uno de estos hechos pueden dar razones en favor de la independencia entre los linfocitos y macrófagos, y para considerar a estos últimos como parientes cercanos de los que componen la serie granulada.

Las diferencias que separan los mielocitos y linfocitos cuando se comparan bajo el punto de vista de su parentesco estructural, son enormes. La aparición en el seno del protoplasma de la serie mielógena de las granulaciones específicas ya mencionadas, los separa completamente; no habiéndose podido comprobar por nadie la aparición de dichas granula-

ciones en la primera, tal y como la comprende Dominici: esto es, sacando de ella los macrofagos. Las células de la linfa tomadas en el canal torácico no contienen nunca granulaciones. Las cavidades cerradas, como la pleura, contienen un gran caudal de linfocitos con exclusión de elementos polinucleares; pues bien, nunca en estado normal se han visto aparecer granulaciones en dichas células, cosa que no hubiera sucedido si los linfocitos fuesen elementos destinados a cargarse de granulaciones.

Combinen la patología hemática nos enseña que es caso muy frecuente que aumente de un modo muy notable el número de linfocitos granulados, sin que se altere en lo más mínimo la tara de linfocitos; cosa que sería de todo punto incomprensible, si se admitiera, como quieren los unicistas, que los primeros sean producidos por una transformación de los segundos.

Los datos que tenemos respecto al origen de todas las especies de leucocitos, también vienen en confirmación del pluralismo; pues está hoy plenamente confirmado que los linfocitos se desarrollan exclusivamente en los ganglios linfáticos y en el bazo, mientras que las células granuladas nacen en la médula ósea, en tanto que, por una causa patológica, aquel órgano no sufre la transformación mielóidea. Por ello vemos que, en los casos de cáncer en los ganglios linfáticos, cuando la mayor parte de estos órganos se han transformado en tejido canceroso, la sangre contiene muy pocos linfocitos y los elementos granulados permanecen en su proporción ordinaria. Por eso han dicho Ehrlich y Luzzatto: "si los linfocitos sirven realmente para la formación de leucocitos granulados, se debía notar en este caso (invasión de los órganos linfáticos por un neoplasma) una disminución acentuada en el

número de polinucleares granulados. Que las células de la serie granulada nacen en la médula ósea, lo demuestran entre otras razones:

- 1.º La riqueza del sistema medular en leucocitos granulados.
- 2.º La presencia en la misma de células eosinófilas y neutrófilas, en estado de karioinesis.
- 3.º Las variaciones numéricas de estas células en la sangre, en los casos en que el sistema medular se encuentra afectado.

4.º En las leucocitosis experimentales se produce una viva proliferación en el tejido medular, sabiendo de él un número mucho mayor de células granuladas del que entra con la sangre.

Las sensibilidades quimiotóxicas, la parte más interesante, in duda, de la fisiología de los glóbulos blancos, parece ser privilegio exclusivo de los granulados. Estos son los que constantemente abandonan los territorios vasculares, llamados por

las diversas sustancias atractivas que normal o accidentalmente pueden encontrarse en los tejidos; son los que, por esta salida del vaso, se transforman dentro del foco inflamatorio en globulos del pus. No se ha visto nunca por nadie que el linfocito supere la influencia quimiotaxica positiva, al menos en las inflamaciones agudas.

Como tambien veremos en el curso de este trabajo, las actuales teorias sobre la inmunidad, estan tambien edificadas sobre este concepto pluralista; y nuestros conocimientos positivos sobre este asunto tambien lo confirman.

Pero si son faciles de comprender, como hemos visto, las diferencias que existen entre los elementos de la serie linfocitaria y los de la mielocitaria, podemos preguntarnos si estas mismas diferencias funcionales existen entre las diversas clases de leucocitos gra-

mudados; es decir, si ya que morfológicamente no son idénticas estas células, existen en cuanto á su fisiología, por lo que respecta á su papel en la inmunidad, diferencias que hacen su estudio interesante en patología. A esta proposición contrastaré con la debida extensión, cuando de la fisiología del leucocito me ocupe.

Cada uno de los elementos señalados están lejos de encontrarse en idénticas proporciones. En lo que se ha llamado equilibrio leucocitario normal, las proporciones en que entra cada célula son bien diferentes. Ehrlich ha dado las siguientes cifras para el adulto:

Linfocitos	-----	22 á 25	por 100.
Mononucleares grandes	-----	2 á 4	" "
Polinucleares neutrófilos	-----	70 á 72	" "
" eosinófilos	-----	2 á 4	" "
Células cubadas	-----	0.5	" "

En estado normal, estas proporciones permanecen casi siempre idénticas en un mismo individuo. Numeraciones hechas en días diferentes para una misma persona, han dado siempre resultados constantes. El número de polinucleares solo ha variado en un 3'80 por 100.

Es forzoso, por ello, admitir un mecanismo regulador que dé como resultado este constante equilibrio leucocitario. Constantemente se está produciendo una destrucción de glóbulos blancos, producida principalmente por los elementos macrófagos que ya hemos indicado en la médula ósea y en el bazo; siendo de presumir que, para compensar estas constantes bajas, la médula, mediante la actividad que le es propia, se ha encargado de llevar a la sangre nuevas promociones de leucositos granulados.

Como durante los estados morbidos las necesidades sanguíneas con respecto a los leucocitos, son mayores, a causa de mayor destrucción de estas células en los campos de defensas orgánicas, las miradas de los patólogos se han dirigido a este estado que no es más que una exageración de lo que normalmente sucede, esperando ver en él el mecanismo interno de su regularización.

Pero antes de ir más adelante sería conveniente hacer algunas divisiones a fin de aclarar algo este asunto.

Por todos es admitida la división de la leucocitosis en activa y pasiva. Es leucocitosis activa, aquella que recae sobre elementos dotados de movimientos propios; movimientos de que solo gozan, como después veremos, los leucocitos granulados, que por ello son los únicos capaces de acudir, mediante sus propias fuerzas, al encuentro de aquellas causas que los sollicitan.

Leucocitosis pasiva, por el contrario, es aquella en que solo intervienen leucocitos no dotados de actividades específicas propias; los linfocitos.

Pero hemos visto que el grupo de los granulados está constituido por una serie de elementos morfológicamente distintos; lo que supone admitir distintas leucocitosis activas; así, pues, habrá una neutroleucocitosis, una acidoleucocitosis y una basioleucocitosis; debiendo añadir, en consonancia con lo antes apuntado, una leucocitosis mononuclear, tan activa como las anteriores.

Aunque sea adelantarse algo de lo que a las propiedades fisiológicas del leucocito se refiere, haremos relación de las principales teorías que pretenden explicar el mecanismo íntimo de estas leucocitosis.

Virchow, que siempre tendrá el honor de haber llevado la atención de los patólogos a este género de estudios, hace nacer este proceso atento a sus trabajos sobre la leucemia y la leucocitemia en los ganglios linfáticos particularmente, siendo debido a su hipergénesis la aparición de la leucemia. El haberse dado esta teoría mucho antes de los trabajos de Ehrlich, y por lo tanto, el estar basada en una técnica muy defectuosa, dan la explicación a esta teoría, tan en pugna con los hechos que hoy son conocidos.

Teoría de Schütr y Löwy. Estos autores han presentado una teoría bastante original. Suponen que la médula ósea no gana de propiedades hematopoyéticas, siendo debida la leucocitosis propia de ciertos estados a una proliferación local en el mismo foco inflamatorio a expensas de los leuco-

- 51 -

éstos primitivamente extravasados. Los leucocitos neoformados que primero constituyen la leucocitosis local, entranom, por un mecanismo parecido al que usaron sus engendradores para salir, en el interior de los vasos, causando entonces la leucocitosis general o hemática.

A más de no haberse encontrado nunca signos de división leucocitaria en los focos inflamatorios, en relación con esta su-
segmentación celular, y del carácter eminentemente regresivo que afectan los leucocitos extravasados, (en pugna manifiesta con estas actividades generadoras) esta penetración de los elementos neoformados en el interior de los vasos, es puramente hipotética, no habiendo sido comprobado por nadie.

Teoría de Granov, Böllehuet. Las opiniones de estos investigadores, son muy parecidas a las de los anteriores, recordando

también mucho las opiniones de Baumgarten, acerca del origen del tubérculo; pues estos sabios creen que la leucocitosis no solamente se fragua localmente, sino con independencia de los elementos extravasados, y si á expensas de las células preexistentes del tejido donde la inflamación ocurre. Por motivos parecidos que su casi-homóloga, no puede admitirse esta teoría.

Teoría de Schütz. - Según este autor, el aumento que se observa en un momento dado en el número de leucocitos en la sangre, así como también en disminución, no están subordinados á una variación real en el número absoluto de estos elementos, sino más bien á su repartición desigual dentro del aparato circulatorio.

La leucocitosis sería debida, según estos autores, á un aflujó de los glóbulos blancos á la red superficial, abandonándose consecuentemente los órganos profundos.

Una sencilla numeración de los leucocitos de la sangre central, en comparación con otra que recaiga sobre los periférica, basta para comprobar la inexactitud de este modo de ver.

Teoría de Buchner y Poemer.— Fundándose estos autores en el aspecto aglutinado que suelen tomar los leucocitos cuando se los examina en casos de leucemia, han propuesto una teoría según la que, el proceso íntimo leucogénico tendría lugar en la misma sangre, no interviniendo para nada la médula de los huesos.

Contra este modo de ver, podemos aducir que son sumamente raras en la sangre las figuras de kariocinesis, cuando lógicamente pensando, habían de ser extraordinariamente frecuentes, si el proceso de su generación se efectuase en la sangre misma. Respecto a la interpretación que cabe dar a las aglomeraciones

nes ó aglutinaciones que sirven de base á la teoría, parece más racional el considerarlas análogas á las producidas por toxinas específicas.

Teoría Quimiotaxis. - Como esta teoría se depende directamente de las consideraciones que hemos de hacer al hablar de la fisiología del leucocito, solo diremos aquí que es una natural consecuencia de los trabajos iniciados por Pfeiffer, y que en virtud de la misma, se admite la existencia de ciertas sustancias que por su naturaleza y concentración son por sí solas capaces de llamar ó repeler los leucocitos.

Esta teoría que está plenamente confirmada por las observaciones de todos los días, y que explica por sí sola un gran número de hechos patológicos, es la que hoy está admitida por todos y á la que se ha de ajustar el presente trabajo;

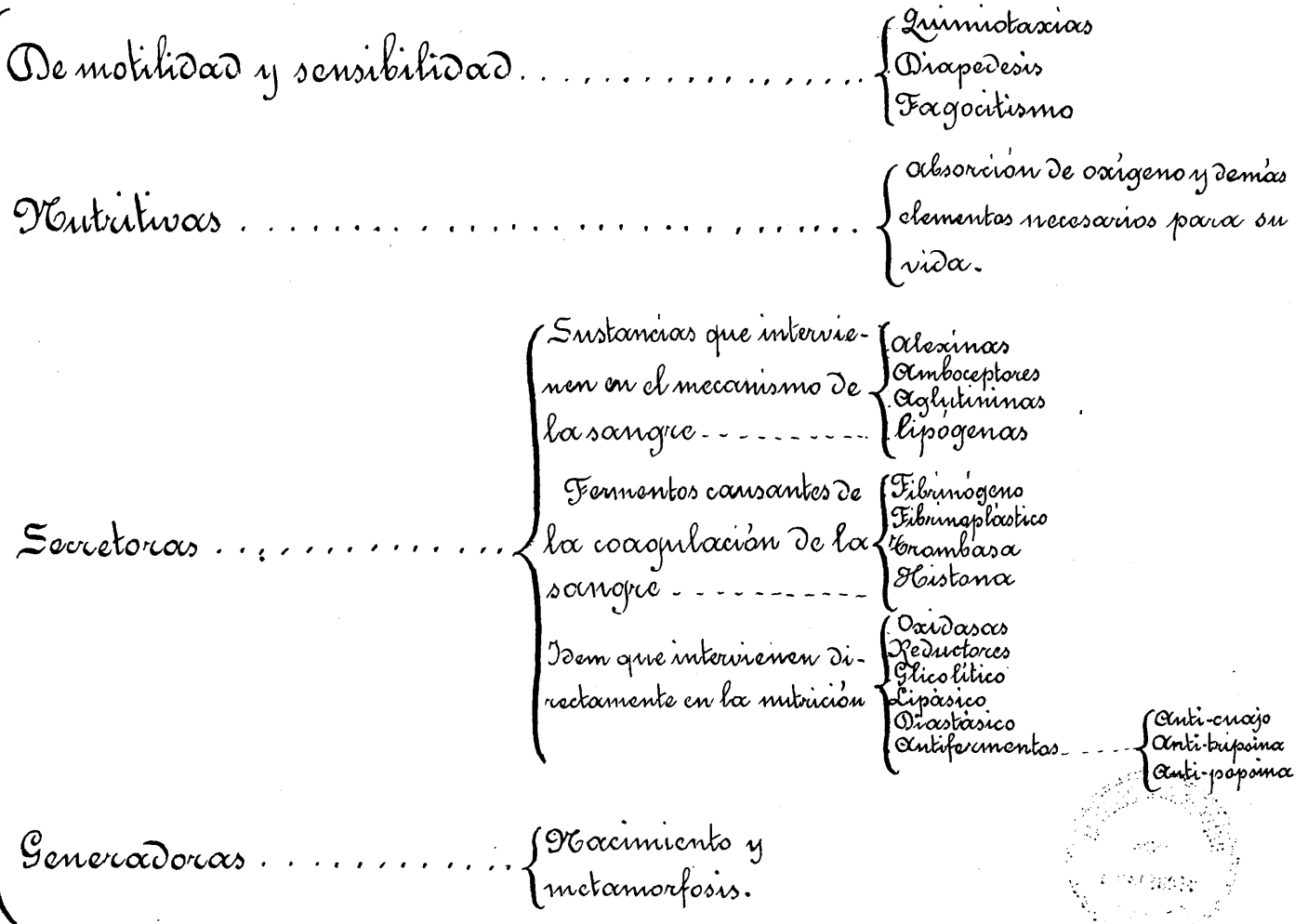
pues siendo la leucocitosis ó estado leucocitario en una afección dada el trasunto de la naturaleza de las toxinas, en relación con las defensas, claro es que el conocimiento específico de éstas, ha de tener gran relación con el mecanismo curativo de las dolencias.

Recuerdo de la fisiología del leucocito.

El leucocito puede decirse que reúne, como célula viva, todos aquellos atributos y funciones que son de este estado; funciones que, dada la actividad vital de estas células, son múltiples y pueden expresarse como sigue:



Funciones Del Leucocito.



- {
 - Anti-erajo
 - Anti-bupaina
 - Anti-papoma



En la imposibilidad de indicar al detalle el mecanismo de todas estas múltiples y trascendentales funciones, sólo mencionaremos las más relacionadas con el estudio que me propongo hacer.

Quimiotaxias. Los datos sobre esta propiedad de los glóbulos blancos, extendida á una multitud de organismos, puede decirse que comenzaron á conocerse con Pfeiffer. Como consecuencia de los estudios de este sabio sobre las sustancias que facilitan los movimientos, en determinado sentido, de los espermatozoos de las criptógamas, le fué dado el observar cómo eran atraídas por ciertas sustancias contenidas en tubos capilares; sustancias á las que, suponiendo obran en virtud de su naturaleza química, llamó quimiotáxicas; dividiéndolas en positivas y negativas, según que atraigan ó repelan á las células, reservando el nombre de trópicismos, ya positivos, ya negativos, para las mismas afinidades consideradas con respecto á la célula. Hay también sustancias que por no ejercer acción alguna se llaman neutras.

Gabritschewski, utilizando la misma técnica que Pfeiffer, comprobó el fenómeno en cuestión, con relación a los elementos blancos del suero linfático de la ratona; viendo también que, con relación a ellos, había sustancias positivas, como los productos succión de las bacterias, y negativas como las sales de quinina a cierta concentración.

La mayor parte de las investigaciones de Metchnikoff, Buchner y Roemer, Massart, Gabritschewski, Villard y Vicent, Everard y Damentler, etc., han servido para demostrar que ciertos venenos solubles, producidos por las bacterias, son los que más ostensiblemente tienen una acción específica sobre los leucocitos. Buchner cree que el agente capaz de ejercer una tan decisiva influencia, es una toxo-albúmina, contenida dentro del cuerpo de las bacterias; sustancia que queda en libertad cuando mueren.

Cuando se ha podido demostrar que el que una sustancia obra como positiva ó negativa, depende, muchas veces, más que de su naturaleza química, de su concentración, así la 99 es negativa, á pequeñas dosis, y positiva á mayores.

No son los microbios ó sus sustancias tóxicas los únicos agentes de origen exógeno capaces de impresionar á los leucocitos en virtud de mecanismos quimiotáxicos. Sin salir del orden fisiológico tenemos en la llamada leucocitosis digestiva buena prueba de ello. Sabida es desde las investigaciones de Reinet, Burian y Schur, Halle, Moleschott, Falpa, etc., la existencia de una leucocitosis marcada durante el período digestivo, principalmente durante el final del mismo. Se ha discutido también si esta especie de leucocitosis era real ó resultado de un mayor espesamiento de la

sangre provocado por la abundante secreción de los jugos digestivos; mas si esto fuese así, se notaría, desde luego, un aumento correlativo y proporcional en el número de hematies; cosa que está lejos de suceder en términos generales. Necesario es, pues, el admitir que la digestión proporciona cierta cantidad de sustancias que ejercen una acción quimiostásica manifiesta sobre las células blancas. No obstante de lo dicho, no todos los autores están contentes en admitir el indicado mecanismo para la leucocitosis digestiva.

Phal es de la opinión de que, durante el acto digestivo, se produce una proliferación en el tejido de la pared intestinal, proliferación leucocitaria que sería la productora de la leucocitosis.

Las observaciones de Saffay, Rider acerca del número de

glo'bulo's blancos de la sangre de la vena mesera'ica, hechas du-
rante los periodos digestivos, evidenciando que la proporción
leucocitaria en estos vasos que en los dema's territorios, de-
muestra claramente que no se trata de un proceso de
origen intestinal. Respecto a la naturaleza de esta sustan-
cia, reclamo es lógico se trata de un producto digestivo, pues
el maximum de leucocitos corresponde al periodo de mayor
absorción. No es extraño que suceda asi; las investigacio-
nes de Metchnikoff sobre las leucocitos, provocadas por la
presencia de sustancias de naturaleza albuminóidea vienen
en apoyo de esta manera de ver.

Tambien pertenecen a la categoría de agentes quimio-
tóxicos, ciertas sustancias químicas que con fines terapéuticos
o accidentalmente pueden ser ingeridas. El salicilato de sosa, el

clorato potásico y un gran número de sustancias extrínsecas, están en este caso. No dejem de ser curiosas las diversas modalidades que puede tomar la leucocitosis, cuando dirigimos nuestras investigaciones sobre ciertos animales naturalmente refractarios a ciertos venenos, como sucede con respecto a la atropina en el conejo; modalidades que han sido expuestas al detalle por Lombard (60) en una tesis.

Respecto a las causas endógenas capaces de provocar leucocitosis, nos encontramos, en primer lugar, con un grupo de leucocitosis producidas por ciertos principios, que provienen del metabolismo orgánico, de la desintegración de los elementos celulares, que accidentalmente han muerto y están destinados a ser eliminados.

Los curiosos trabajos de Metchnikoff sobre la metamor-

fosis de ciertos animales principalmente en lo que se refiere a la
reabsorción de ciertos órganos durante la evolución de los
batracios, han servido para probar que las sustancias
producto de la desintegración orgánica, principalmente
las hemialbúminas y alcalialbúminas, son capaces de
provocar una viva reacción celular que acaba en últi-
mo término con el englobamiento y transporte de aquellos
órganos destinados a desaparecer.

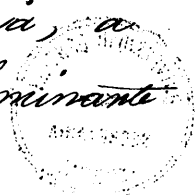
Las leucocitosis propias de las enfermedades cutáneas
donde hay una gran renovación y destrucción epitelicas
nos indican lo mismo. Cosa semejante sucede también
en las enfermedades todas de larga duración, acompa-
ñadas de una viva renovación histológica.

Hay que señalar aún un hecho de gran trascendencia

y sobre el que hemos de insistir: nos referimos a la determinación de qué clase de leucocitos sea la que más frecuentemente pueda ser influenciada por los agentes quimiotácticos; es decir, cuales poseen en mayor sensibilidad en relación a los mismos. Como los investigadores están conformes, y el mismo Metchnikoff insiste bastante en ello, en que los linfocitos verdaderos son completamente pasivos a este respecto. No sucede lo mismo con los grandes mononucleares y con los polinucleares granulados, pues ambos tienen una activísima participación en la leucocitosis. Parece que estos últimos, los elementos adultos sobre todo, son los primeros en acudir, cuando una causa cualquiera los reclama; y son también los primeros en englobar las sustancias de orden diverso, permaneciendo constantemente generaciones de

estos elementos en el interior de la médula de los huesos, esperando ser influenciados por los agentes químicos; razón por la que, han sido comparados por Ehrlich a los Teuerwasser-depot en los casos de incendio.

Después de esta primera fase polinuclear, viene ordinariamente, en las infecciones agudas, un aflujo de mononucleares, que engloban, no solo los gérmenes, si de ellos se trataba, que quedasen aún por englobar, sino también a los mismos polinucleares. Por esta manera de funcionar se han denominado por Metchnikoff con el nombre de macrofagos; reservando el de microfagos para los polinucleares; denominaciones aceptables, pues tienen la ventaja, a más de ser más breves, de expresar la función predominante de cada elemento.



Pero como tambien hemos insistido acerca de las variedades que dentro de los polinucleares pueden admitirse, como tambien acerca de las leucocitosis especificas, sera preciso estudiar una serie de sustancias, tambien especificas; la relacion entre ambos elementos sera expuesta al detalle al final de este capitulo.

Asi como lo mas frecuente es que las sustancias quimiotaxicas al impresionar el leucocito lo hagan positivamente, no es tampoco raro que los repelan, produciendose entonces una leucocitosis negativa o leucopena. Esto sucede, y Klein lo ha senalado por primera vez, en las nefritis tratadas por la pilocarpina. Bastianelli lo observo en la malaria, y Croumont y Barbus en la fiebre tifoides; enfermedad esta en la que tambien se ha observado experi-

mentalmente por Prokhorov (61) y que nos dan una idea de la naturaleza eminentemente grave de las infecciones producidas por la tifotoxina.

Se ha discutido por los investigadores, si este estado leucopénico es resultado de una destrucción globular, o por el contrario a la acumulación de estos elementos en un momento dado en un órgano cualquiera, médula ósea. Lovit ha venido sosteniendo que estos estados serían independientes de toda acción química y como consecuencia reaccional de un estado anterior de hiperleucocitosis. De una manera completamente opuesta opinan Goldscheider y Jakob, basando sus conclusiones en experimentos que ha comprobado Levaditi, y que demuestran que la leucocitosis negativa, producida por el espíritu colágeno inyectado a los conejillos, no va acompañada de disminución en la riqueza leucocitaria

de la sangre tomada en conjunto; pues si bien la proporcionabilidad de estas células contadas en la sangre periférica es menor, en cambio si se examina la sangre del pulmón, hay ocasión de comprobar una activa leucocitosis positiva. Por ello se puede afirmar que la leucopenia no depende de una destrucción de los elementos granulados, sino de su acumulación en los capilares del pulmón.

Por todo lo que llevo dicho se puede suponer que, siendo en estado de salud muy constante la fórmula leucocitaria y estando tan íntimamente relacionados con los fenómenos atróficos de orden químico que he indicado, dicho estado de equilibrio será debido a la existencia normal en los plasmas de ciertos principios de composición química en su mayor parte desconocida; pero cuyas virtudes dinámicas son fáciles de presumir.

Sustancias que, merced á su constante proporcionalidad, mantienen también constante la de las células blancas; mientras que, un trastorno humoral ocasionado, ya por causas endógenas ó exógenas no rompe aquel equilibrio y la tasa leucocitaria varía en relación con la perturbación plásmica experimentada.

Puebas de lo que acabo de decir son los diversos estados leucocitarios que se han estudiado en el curso de las diversas enfermedades, y que demuestran de un modo evidente cómo dentro de la leucocitosis activa, en conjunto, hay leucocitosis específicas motivadas por agentes también específicos, capaces de influenciar selectivamente, ya en un sentido, ya en otro, á los elementos granulados.

Será, pues, natural, el dividir á las sustancias químicas en:

- 1.º Sustancias que impresionan } agentes eosinofílicos positivos y negativos.
 a los microfagos } " neutrofílicos " "
 } " basifílicos " "
- 2.º Sustancias que impresionan } Positivas y negativas.
 a los macrófagos }

Respecto a la naturaleza de los del primer grupo, parece se trata de tres sustancias diferentes, que se presentan con relativa independencia; mientras que, respecto a los del segundo, es posible las mismas del primero, pero con distinta concentración, según algunas opiniones.

Consideraciones sobre algunos estados leucocitarios en particular. Hare, en primer lugar distinción, entre las leucocitosis locales y las hemáticas. Las primeras se observan en el foco mismo de la lesión; son en muchas enfermedades las primeras en producirse. Las hemáticas, por el contrario, son aquéllas que afectan a la masa total sanguínea

siendo muchas veces una consecuencia natural de las locales.

Se ha discutido si a un estado local, leucocitario local, corresponde al mismo tiempo un tipo hemático en consonancia con el mismo, dada la identidad del agente productor. Las observaciones hechas para esclarecer este punto, son contradictorias; refiérense a datos suministrados por el curso de ciertas afecciones cutáneas, como la dermatitis Dering y el pénfigo en las que la eosinofilia local característica de estos padecimientos va acompañada de una eosinofilia hemática. Mas no siempre sucede así; pues otras veces se ha visto que la fórmula etiológica del líquido contenido en las ampollas del pénfigo no corresponde a la de la sangre en un mismo enfermo. La explicación de estos hechos, en apariencia contradictorios, puede estar en las sucesivas fases por que pasa la leucocitosis local; sobre todo cuando se la examina en caso de pénfigo.

Es cosa corriente que si en un líquido que en sus orígenes era muy abundante en eosinófilos, pasado algún tiempo se le analiza, haya ocasión de comprobar que la eosinofilia primitiva ha sido sustituida por la neutrofilia, y claro es que, si entonces hacemos el examen comparativo con la sangre, que no ha sufrido estas alternativas, veremos que, no hay concordancia entre ambas.

En algunos casos como en la viruela, existe paralelismo entre las dos reacciones.

Una de las objeciones que más frecuentemente se hacen contra este supuesto paralelismo, está basada en aquel experimento de Choutemesse en un convaleciente de la erisipela. Habiéndole aplicado un vejigatorio pudo observar que, mientras la proporción de eosinófilos en la sangre era de

un 5 %, la serosidad del vejigatorio solo contenía un 2 %. El no indicar este observador el período de la enfermedad en que hizo sus investigaciones, quita ya mucho de su valor a este hecho; pero aun cuando hubiese sido plenamente confirmado, no hemos de olvidar que, en último término, siendo la leucocitosis el trasunto de ciertas actividades químicas producidas por cuerpos diferentes, nada más natural que la leucocitosis eosinofílica en cuestión no sea de la misma intensidad para el veneno elaborado por el estreptococo y para el que motiva un vejigatorio, partiendo de la desintegración de las células epiteliales; tanto más, cuanto la reacción local puede ser de tan débil intensidad, que, por sí sola, no sea bastante para repercutir sobre la sangre.

Es que en las leucocitosis locales hoy que distinguir varios

- 74 -

grados en relación principalmente con la intensidad del agente elaborado y la extensión de la lesión. Así, en un primer grado, sólo habrá una ligera reacción local: los elementos que normalmente lleva la sangre, bastan para dar de sí los que han de acudir al foco donde un agente químico los reclama débilmente, sin que por ello sufra gran cosa la proporcionalidad centesimal de las células blancas. Pero si se exageran aun más las exigencias del agente local, entonces puede observarse durante un cortísimo período una leucopenia sanguínea de aquellos elementos que van en tan gran cantidad a ejercer sus actividades fagocitarias al foco enfermo. Mas esta disminución transitoria puede faltar por completo y comprobarse desde luego un aumento considerable de leucocitos en el total de la masa sanguínea, de-

hido, ó á que el agente quimiotoxico pasa á la sangre y excita ya directamente la médula de los huesos, ó á que la hipergénesis compensadora de dicha médula es tan intensa que, pasando los límites de lo normal produce la leucocitosis hemática.

Combién los estados leucocitarios varían bastante, según que se los considere producidos por una enfermedad de marcha aguda ó de curso crónico; y aun dentro de la aguda puede la fórmula sufrir frecuentes alteraciones, en relación con la evolución de la temperatura y de la enfermedad en general.

Aparte de las infecciones experimentales, de las que me ocuparé en detalle al hablar de la inmunidad, no haré más que recordar lo que sucede en la pulmonía que, por ser enfermedad de curso cíclico y definido, ha sido objeto preferente de estudio, en lo que á la evolución de la fórmula leucocitaria durante la misma

se refiere. Se ha comprobado que la neutrofilia que la caracteriza, sigue una curva paralela a la de la temperatura, hasta que se inicia la defervescencia, durante la cual, sigue aumentando el número de estos elementos, al mismo tiempo que aparece una eosinofilia bastante acentuada. Luego veremos la interpretación que se impone frente a este hecho. A esta leucocitosis eosinofílica final, se ha dado gran importancia por Neter bajo el punto de vista diagnóstico, como es fácil comprender. En otras enfermedades agudas y febriles, como por ejemplo, la tífidea y la escarlatina, hay una notable disminución, durante el período febril de la norma leucocitaria. Leucopenia. Se conocen mal las relaciones que puedan existir entre la leucocitosis y la composición de la sangre, tal y como la conocemos por los actuales medios de investigación química; pues hasta hoy

no han podido aislarse sustancias que tengan acción específica sobre las afinidades quimiotáxicas de los elementos de origen mielógeno. Solo se sabe que algunos estados van acompañados de una mayor riqueza de los sangre en fibrina, al mismo tiempo que sube la cantidad de ácido úrico segregado con la orina, paralelamente a la cifra leucocitaria.

Esta interesante particularidad ha servido de fundamento para edificar la teoría que atribuye a la mudanza de los glóbulos blancos el origen del ácido úrico.

Aquellos estados generales que van acompañados de una eosinofilia marcada, si se trata de enfermedades agudas, la ostentan tan sólo durante el período reaccional, cuando más principalmente tiene lugar la reabsorción y transporte de los materiales patológicos, que es preciso eliminar para el completo restablecimiento. Como prueba de ello puede indicarse lo que sucede durante el curso,

casos mencionados, de la pulmonía.

Puede decirse que el verdadero dominio de la eosinofilia está en aquellas enfermedades de curso lento, acompañadas de grandes destrucciones orgánicas, como sucede en un gran número de dermatosis, en la lepra, neoplasmas, tuberculosis, etc.

No me detendré en estudiar al detalle cada una de estas leucocitosis, y si indicaré sólo, por lo que a la sífilis se refiere, que es preciso distinguir el período de la enfermedad en el que se hacen las observaciones; pues en los primeros períodos, cuando no existen grandes masas orgánicas que reabsorber, hay linfocitosis; pero cuando hay abundantes neoformaciones en desintegración, entonces la eosinofilia es considerable, estando en relación, casi siempre, su intensidad, con la magnitud de las lesiones. En los demás estados en que existe eosinofilia, ya mencionados, como la der-

matosis de Quiring, y púrpura, hoy también una estrecha relación entre la acidofilia hemocítica y la gravedad de las lesiones cutáneas; y tanto es así, que Harper (62) ha practicado interesantes trabajos para investigar la relación que pueda haber entre la gravedad del púrpura y la tasa eosinofílica, demostrando están en razón directa.

Cambien vienen en corroboración de todo lo que llevo dicho, los fenómenos que se observan en los enfermos que padecen lupus y son tratados por las inyecciones de tuberculina. Se comprueba que inmediatamente despues de la inyección, durante el periodo de reacción febril, el número de leucocitos eosinofílicos disminuye considerablemente; pero cuando ésta pasa, y llega el momento de la reabsorción de los productos inflamatorios, una intensa acidofilia aparece.

En ciertas afecciones parasitarias, puede decirse que se da constantemente la eosinofilia. Bronn refiere varios casos de triquinosis, en los que el número de leucocitos ácidos se había elevado al 68'20%. En los casos de curación el número de estas células vuelve a su tasa normal. Müller y Rider han comprobado lo mismo, en casos de vermes y cestodos intestinales. Estos autores fueron los primeros en dar a conocer un caso referente a un hombre que padecía anquilostomiasis duodenal, y en el que el número de sus eosinófilos era de un 9'4%.

Bueler (63) que ha estudiado detenidamente esta cuestión, en individuos portadores de cestodos y nematodos, ha confirmado una eosinofilia en todos los casos; eosinofilia que alcanza su mayor grado cuando se trata del anquilostomos 53% y va descendiendo hasta llegar a la producida por el oxuro, 16%.

Estos casos parecen un poco difíciles de explicar a primera

vista, admitiendo sólo el criterio quimiotáxico; pero recientes investigaciones han demostrado plenamente este mecanismo. Puedo citar en apoyo la curiosa observación de Lichtenstren, que tomó de Levaditi, el que a su vez la saca de Ehrlich y Luzzati: "La sangre de un individuo que padecía equinostomiasis, contenía en 1897, 72% de acidófilos (!!). En esta época el enfermo fue atacado por una pulmonía fibrinosa, en el curso de la que, la cifra de los eosinófilos bajó a un 54%; alcanzando después de la eliminación de los parásitos un 11%, para mantenerse así durante un año."

Este caso es por demás instructivo, pues demuestra que un agente químico especial, mantenía el estado propio de la equinostomiasis, hasta la aparición de la pulmonía, juntamente con la de una sustancia muy electiva para los glóbulos neutrófilos y probablemente de acción negativa respecto a los eosinófilos;

hecho que modifica totalmente la fórmula leucocitaria de este enfermo; pero, pasada la pulmonía, vuelven las cosas á su anterior estado; y habiendo curado la anguiloestomiasis, desaparece con ella la causa de un semejante estado sanguíneo, y la tasa de eosinófilos baja considerablemente.

La naturaleza tóxica de los fenómenos que se observan durante el curso de la helmintiasis, es, por otra parte, buena prueba de que los parásitos productores de estos estados, segregan una sustancia eminentemente tóxica y de funciones quimiótáxicas energías. Los síntomas pseudotíficos de la triquinosis, son también hechos de parecida naturaleza al que venimos apuntando.

Por si faltase algo en esta serie de datos, Schourd y Löefer, han puesto en evidencia, de un modo que no deja lugar á dudas, esta acción química electiva de los productos de

origen helmintiasico. Estos autores han inyectado a los ratones sustancias obtenidas de dichos parásitos, logrando por ello una intensa eosinofilia hemática:

En ciertas enfermedades del aparato respiratorio, como el asma, principalmente, se ha señalado la eosinofilia hemática por Müller, habiendo sido después estudiada por Gallasch, Fink, Happert, Gabritshewski y Nardind, encontrando hasta un 16'7 % de eosinófilos.

Al hablar de las eosinofilia local, me ocuparé al detalle del mecanismo de este estado hemático.

Por Nüsser se ha descrito también una eosinofilia, coincidiendo con el período menstrual; es posible que sea motivada en este caso por fenómenos de reabsorción, siguiendo la regla general. En algunos tumores, Reimbold ha señalado este estado, que

en un caso de sarcoma del brazo por el observado, llegó a un 8% el número de acidófilos.

Terminaré, por último, esta lista de eosinofilia hemáticas, indicando que también se presentan en el curso de varias intoxicaciones, como en las producidas por el yoduro potásico (Leredde) ácido pirogallico, alcanfor (Van Norden, 9%); mercurio, ácido picrico (Aichard y Clave, 13%); tuberculina (Lappert, Gravis 60 y 70%) ácido de carbono, etc.

Respecto a las eosinofilia local, he de hacer notar que donde primero se señalaron fue en los esputos de los asmáticos, permitiéndome oportuno comenzar por ellos este estudio, pues los datos que se conocen acerca de su etiología, nos han de ilustrar en el mecanismo químico de los demás datos que pueden ser explicables, si bien generalizando algo al fin principal de este trabajo:

los leucocitos en los tuberculosos.

Gollasch fue el que señaló las eosinofilia en los esputos de los asmáticos; después se confirmaron en un trabajo de Galitchevsky (64) que ha tratado de hacer de esta eosinofilia un elemento de diagnóstico. Posteriormente, y debido a las investigaciones de Reichmüller, se ha visto que este estado hemático no es primitivo, ni mucho menos, del asma bronquial; pues lo ha comprobado también, fuera de toda duda, en las bronquitis de los tuberculosos. En 169 tuberculosos que este autor ha examinado con este fin, ha encontrado en 123 un exceder de células eosinofílicas. El mismo investigador ha querido dar un aspecto práctico a sus estudios y afirma: "Esta reacción es interesantísima bajo el punto de vista del diagnóstico; pues estas células cargadas de granulaciones azules, aparecen bastante tiempo antes que los bacilos en los esputos."

Ha sido objeto de discusiones el si esta eosinofilia local, y todas

Las de esta especie, son consecuencia de un estado general que podríamos calificar de eosinofilia, o si por el contrario evolucionan con entera independencia de todo estado sanguíneo. Esta discusión no deja de estar desprovista de interés, pues en las tuberculosis pulmonares crónicas, se da, al mismo tiempo que una eosinofilia hemática, una eosinofilia local.

No puede negarse que, en los casos que existe una euidofilia local intensa, los mismos agentes quimiotáxicos que en el foco provocan la diapedesis específica, son capaces, una vez dentro de los vasos, de excitar la médula ósea y provocar una eosinofilia más o menos intensa. Pero la mayoría de las veces no sucede así, pudiendo tener fórmulas completamente distintas la sangre y la lesión. Esto es lo que se observa en el curso de ciertos estados patológicos simultáneos, como ha hecho notar Mandylbar (65) en un caso

de eosinofilia local de origen enfisematoso complicado con pulmonía. A Schmidt (66) en la leucemia eosinofilia, le fué dado observar una expectoración muy pobre en estos elementos; lo que prueba que los eosinocitos, tanto generales como locales, pueden evolucionar con completa independencia.

En vista de las anteriores conclusiones, y también como resultado de lo que se observa en el curso de algunas afecciones cutáneas, ya mencionadas, se ha dado una teoría que podríamos titular "teoría de la formación local de las células eosinofílicas." Navarro, (67) su autor, fundándose en que en los casos de eosinofilia local, es lógico que exista una fuerte reacción leucocitaria en la médula ósea, por no haberla encontrado, ha deducido de ello que el origen de esta reacción local debe ser también local. El mecanismo que ha ideado para explicar este proceso no puede

ser más proclive. Partiendo de que en la piel y otros lugares hay constantemente un número variable de leucocitos, opina que sólo ellos son los encargados de constituir la eosinofilia local; eosinófilos que, absorvidos en el mismo foco, darían lugar a un estado hemático paralelo, cosa relativamente frecuente en las afecciones cutáneas. Si el agente químico responsable de estas alteraciones fuese muy enérgico, las células blancas locales entrarían en generación por proporcionar nuevos elementos de granulación α . Presidiendo todo este intrincado proceso, coloca Nansen el gran simpático, sirviéndole para ello de fundamento el que las eosinofilia son frecuentes, según él, en las enfermedades de esta parte del sistema nervioso, psora y pséfigo.

Semejante a esta manera de ver es la de Mandylor, respecto a las relaciones de la eosinofilia en el asma, que sería el resultado de una hiperactividad formativa de las células eosinófilas locales, sirviéndole

por una excitación del simpático.

A. Schmidt (68) también se ha declarado partidario de la eosinogénesis local en los casos de asma, habiendo llegado por medio de datos anatómopatológicos, a las siguientes conclusiones en que cimentó su teoría:

1.º La existencia de un gran número de eosinófilos en la mucosa bronquial durante el asma.

2.º La ausencia de las células de que tratamos en la expectoración de individuos cuya sangre es muy rica en eosinófilos.

3.º La existencia comprobada de una fuerte eosinofilia local, fuera de toda traza inflamatoria.

Con un poco que se medite sobre el asunto puede verse en cuenta de lo desprovistas de fundamento que son tales objeciones.

La primera de ellas es bastante inocente y parece al haber sido

formulada, que el excitador no tenia presente en aquel momento el mecanismo, en virtud del que se producen las leucocitosis locales; pues para que las células puedan ir a ponerse en contacto con los excitantes de orden químico, es preciso que, los leucocitos, ejerciendo sus facultades diapedéticas, salgan del interior de los vasos y atraviesen la mucosa que separa el vaso, continente primordial de los fagocitos, de la luz del bronquio; lugar donde se fragua la leucocitosis en este caso. Nada tiene, pues, de extraño que, cuando examinemos aquella, veamos células blancas en su espesor; mas deducir de ello la formación local de tales elementos, ni es legítimo, ni está de acuerdo con los más elementales conocimientos sobre la inflamación. No obstante, si a pesar de todo lo dicho, se hubiese comprobado por alguien la existencia de numerosas figuras de vacuolización en el espesor de los susodichos tejidos, podría ser ello un indicio en favor de la formación local, mas esto no ha sido observado

por nadie, al menos que yo sepa.

Respecto al segundo de los argumentos de Schmidt supone un profundo desconocimiento del proceso quimiótico, al hacer de este hecho una objeción. Ya se ha visto que la existencia de la leucocitosis hemática depende solo de que en la sangre existan ciertos principios; no tiene, pues, nada de particular; antes al contrario, está en armonía con el mecanismo general admitido, que, no existiendo aquella sustancia localmente, la exfiltración de un leucémico, o de un leproso, contenga sus leucocitos en proporción normal.

Por lo que toca a la tercera de las objeciones, no está bien claro lo que Schmidt ha querido expresar con ella; pues realmente no se concibe que exista inflamación sin proceso diapedético, e inflamación y diapedesis son cosas tan íntimamente entrelazadas, que es difícil el admitir la una sin la otra; pero parece que al dar Schmidt la

última de sus conclusiones, hizo sinónima de *proceso agudo* la palabra *inflamación*, sinonimia que es bastante violenta.

Por último: C. Müller (69) supone que las eosinofilias locales son producto de una transformación de los neutrófilos en acidófilos, en los tejidos afectados. Este autor como asimismo Rider (70) se fundan para profesar esta singular opinión, en lo frecuentes que son, según ellos, las formas de paso entre unos y otros elementos. Leucóti contesta a esto que, por su parte, no ha visto dichas formas de paso que son la llave de esta teoría. Pero a más de esta consideración experimental, esta opinión supone dos hechos no admitidos por nadie, y son: la formación local de los leucocitos, y la transformación de unos glóbulos en otros; transformación que lleva toda idea de especificidad, fundamento de estos estudios.

Respecto a la naturaleza de las sustancias capaces de provocar

estos estados locales, muchos escritores la identifican con la que forma los cristales de Charcot-Leyden, tan constantes en los esputos de los asmáticos. Estos cristales, observados por Charcot y Robin en la leucemia; por Leyden en el asma; por Trautnerich en la bronquitis fibrinosa; por Benno (71) Levy (72) Leifert y Kvan (73) en los pólipos nasales, y por Baumler (74) Netznagel, Leichtenhren (75) y Buklers (76) en las personas que padecen arqueostomiasia, hanse comprobado, en una palabra, en la mayor parte de los estados en que hay eosinofilia.

En vista de esta coincidencia, se ha pensado en establecer entre ambos elementos relación de causa o efecto. Franquiel (77) estudiando la leucocitosis en el asma bronquial, ha podido observar que había una mayor riqueza de eosinófilos en aquellos sitios donde presuntamente había mayor número de cristales Charcot-Leyden. También Bu-

bles, en la anguiloestomiasis duodenal, estudió una acentuada eosinofilia, al mismo tiempo que los cristales de Leyden en las deposiciones. Leichtenorn, administrando por la vía bucal huevos de anguiloestomo, ha visto aparecer en las deposiciones los cristales de Charcot, 8 días antes que los huevos del parásito, al mismo tiempo que una excreción de cristales en el caso intestinal que los contenía. A más de esto, cuando por un medio cualquiera se logra acabar con el anguiloestomo, los cristales desaparecen de las deposiciones al mismo tiempo que los huevos. Por todos los anteriores hechos, se ha supuesto que estos cristales son un producto de dichos parásitos; desde luego, solo en este caso, pues en otros, como en el asma por ejemplo, no hay que pensar en tan especial origen.

Se ha investigado también la naturaleza química ^{interna} de estas sustancias, por si su estudio pudiera aportar alguna luz al proble-

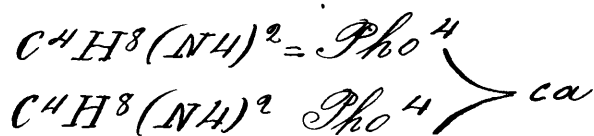
- 95 -

ma. Buelers fué el primero en afirmar que tales sustancias son muy parecidas á la espermina.

Me parece que los cristales de Charcot-Leyden no son los únicos agentes; pero creo que no lleva razón Levaletti al afirmar que hay independencia completa entre la espermina, los cristales de Charcot y la producción del fenómeno de que vengo hablando.

Los elementos de Charcot no son privativos, ni mucho menos, del asma bronquial; se han encontrado en un sinnúmero de estados: en la sangre de los leucocitarios; en el espermatozoides humano; en los cultivos antiguos del bacilo tuberculoso; en el alcohol que ha servido para la conservación de piezas anatómicas; en el catarro seco, en el bronquial (Ungevar); en los coágulos fibrinosos de los bronquios (Heuker). En vista de esta relativa abundancia de estados acompañados de cristales, se investigó, como dije, la na-

turalera química. Salkoski (78) en un principio opinó eran una sustancia mucóide cristalizada. Scherainer (79) pretende que estos cristales no son más que una combinación de ácido fosfórico con una base orgánica (espermina) que tiene por fórmula $C^2 H^5 N$. Pero los trabajos más decisivos sobre este asunto, son los efectuados por Landeburg y Abel, los que los representaron como una etilenocamina, muy parecida a la piperacina. Esta sustancia, por otra parte, se incluye en las bases cíclicas de origen animal; productos muy cercanos a los acíclicos metilaminas-etilaminas: putrescina, cadaverina, neuridina, colina; productos que en general proceden de la desintegración de los albuminoides. Los cristales de Charcot-Leyden son, según el mismo Landeburg, una combinación del fosfato monocalcico con la espermina en esta forma:



Siendo la espermina, en último término, un producto de la re-
rección de las sustancias nitrogenadas, no debe extrañarnos pueda en-
contrarse en aquellos foyos que son lugares de destrucción de las
mismas. Por ello parece lógico que muchas esquinofiliae estén en
relación con la presencia de la espermina, sin que tenga gran
valor la objeción de Levoditi a esta manera de pensar, que es
la misma de Buklers; objeción que fundamenta en la no exis-
tencia de los cristales mencionados en las esquinofiliae de la blenorrea
y del penfigo; pues vemos no son a ellos, sino a la espermina,
que forma parte de su composición, a quien habría que achacar tal
estado.

Afirma también este autor que si esta sustancia fuese como

erco Baktens, parecida á los productos de origen bacteriano, lo que debia producirse más bien que una eosinofilia, seria una eosiofilia.

A esto se puede contestar que no cabe englobar bajo un mismo titulo todas las secreciones bacterianas, pues son de naturaleza química bastante distinta entre si, como lo están probando las diferentes denominaciones de ptomainas, toxinas, toxicalbuminas y enzimas que les han dado los bacteriólogos.

Puede suceder muy bien, y esto lo deduciré de la experimentación, que los productos conocidos químicamente con los nombres de toxinas microbianas, toxicalbuminas y enzimas sean los únicos capaces de motivar inicialmente las neutrofilias; mientras que las sustancias que provienen de la desintegración albuminoidea, causada ó no por érmenes, como los alcaloides de la putrefacción (ptomainas), incluyendo también las leucomainas, serian los responsables de las euidofilias.

Ya trataré con alguna detención este punto cuando me ocupe de los experimentos que he practicado, a fin de aclararlo.

Podemos afirmar, como consecuencia de todo lo que últimamente llevo dicho, que las sustancias quimiótóxicas capaces de provocar eosinofilia, provienen de la desintegración de los materiales albuminóides; desintegración que puede verificarse, ya por los procedimientos bioquímicos ordinarios, ya mediante el concurso de determinados microbios.

Respecto al detalle de las eosinofilias locales, sólo daré aquí idea de las que se observan en las enfermedades de la piel y en el asma, ya mencionadas; sobre las que no haré ahora, al tratarlas en especial, más que añadir algunos detalles.

La primera enfermedad cutánea donde se comprobó la eosinofilia, fue; como ya también hemos indicado, en el pénfigo, como resultado de las observaciones de Neusser, Madyburg (80)

Vicopossi (81) . Beltemoun Lerodde (82) Hallepeau (83) Dar-
in (84) Gaucher (85) Benssaude (86) etc.

Casi todas estas eosinofilias locales observadas por estos autores
a más de en el pénfigo, en la dermatitis de Dering y en el herpes
roster, van acompañadas de un análogo estado hemático; pu-
diendo servir de ejemplos de generalización de un proceso primiti-
vamente local.

Ciertas sustancias que se desarrollan en el interior de las vesículas,
baldemente tendrían su origen, como tantas veces he indicado,
en una desintegración de los elementos epitelios. Puede suceder
también, y este caso es muy frecuente en la dermatitis de Du-
ring, que, en virtud de nuevos principios elaborados (infecciones
secundarias(?)) dentro de las vesículas, sea sustituida la acidofi-
lia por una reacción de nombre contrario.

Es un hecho comprobado, dice Levaditi, que, en aquellos casos en que la eosinofilia hemática está muy acentuada, falta la eosinofilia local; cosa que sucede en la lepra, enfermedad en la que, la acidofilia hemática es de ordinario muy acentuada. Respecto a estos datos que parecen estar en oposición con lo que llevamos expuesto, es posible, o que los hechos no estén observados con todo rigor, (tanto más cuanto las infecciones secundarias son muy frecuentes en la lepra y con ellas las neutrofilias localizadas,) o que encontrándose las células acidófilas solitarias al mismo tiempo por dos agentes de la misma naturaleza, pero de concentración distinta, unas en la sangre y otras locales, acuden allí donde la concentración es mayor; en este caso la sangre.

Neutrofilias locales. Pocas palabras dire' sobre este asunto, pues por lo que ya he indicado, está claro son capaces de motivarlas

todos aquellos estados infecciosos específico-locales.

Los trabajos de Dambinski (87) sobre la reacción fagocitaria local en presencia del bacilo tuberculoso, por haberlos mencionado, me dispensen de entrar en más detalles sobre el asunto; conclusiones las de este autor, conformes con las de Metchnikoff (88) también ya expuestas.

Basiofilias o metarromasias. El estudio de estos estados celulares, no está aún lo suficientemente esclarecido, y las conclusiones son al presente bastante inciertas.

Las observaciones de Ehrlich sobre la leucemia mielógena, estado que este autor considera como debido al paso de todos los elementos de la médula ósea, adultos o no, vinieron a demostrar que las células metarromáticas también intervienen en el proceso, y por ello considero dotadas de movimientos activos, y capaces en consecuencia,

de intervenir como tales en las leucocitosis.

La cantidad en que se encuentran en la sangre estas células, hace que los datos sobre la modalidad de sus variaciones durante las enfermedades, sea difícil de estudiar.

Canon (89), que llevó a cabo trabajos sobre este asunto, tanto estado de salud, como durante el curso de distintas enfermedades, pudo establecer las siguientes conclusiones:

En 22 individuos normales $\left\{ \begin{array}{l} 9 = 0 \text{ células cobardas.} \\ 13 = 0,417 \end{array} \right.$

En el asma y enfermedad de Basedow = Un débil aumento.

Clorosis 2%

Fiebre, tisis y tumores 0,23%

Enfermedades cutáneas 0,58%

Como se ve por la anterior tabla, que no puede ser más he-

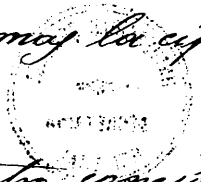


terogénica, los trabajos de este autor han esclarecido por el problema; a pesar de no estar de acuerdo con el mecanismo que Ehrlich ideó para esta leucocitosis, antes de confesar que las sustancias aptas para impresionar las células cebadas, se fabrican muy raramente, o en muy poca cantidad por el organismo.

Parece ser que Zöllner (90) ha observado una basioleucocitosis muy manifiesta en una histerica que padecía ciática, y en un caso de reuma articular no febril.

Levaditi ha logrado reproducir en el conejo (animal que, aun en estado de salud, tiene una cifra relativamente elevada de valiéndose de inyecciones de toxina estafilocócica, la basiofilia experimental. Este estado fué paralelo de una abundante polinucleosis; mas la cifra de células metacromáticas, llegó a un 13'5 %.

Cosa parecida, si bien en menor grado, ocurrió en otro conejo



inyectado con toxina diftérica, en el que el tanto por ciento de estas células llegó a 96; pero debo añadir que este autor termina la exposición de sus investigaciones diciendo: "Somos los primeros en reconocer que las génesis de estas leucitosis es de las más caprichosas: nada hace prever su aparición y aún menos las condiciones que las determinan."

Será lo más prudente, en vista de estas afirmaciones, suspender por lo pronto todo juicio definitivo acerca de la basileucitosis, limitándonos a considerarla como de naturaleza activa y producida por la presencia de ciertas sustancias químicas, de naturaleza completamente desconocida.

Diapedesis. Solo diré algunas palabras para recordar lo que estos movimientos significan; pues por ser su conocimiento de fecha bastante antigua, son mejor conocidos por todos. Por ello, en obsequio de la brevedad, me limitaré a recordar que es el

proceso mediante el que el leucocito se insinúa a través de la pared del vaso, para dirigirse a aquel territorio orgánico, donde una sustancia quimiotáctica lo llama. Es la consecuencia de estas influencias químicas extravasculares, y el necesario antecedente del fagocitismo.

Fagocitismo. Las propiedades que, con respecto a los distintos géneros de quimiotaxis gozan los glóbulos blancos, son el privilegio del fagocitismo, representando, a su vez, éste, el término de las actividades dinámicas que vengo estudiando.

No queda reducido el mecanismo de las funciones leucocitarias al mero hecho de la concurrencia celular a aquellos lugares orgánicos donde existen sustancias capaces de llamarlos; hoy, como he dicho, va parte exclusivamente vital, que es muchas veces antecedente de la función secretoria protoplasmática.

Los trabajos de Hechel y de Reklinhauer han demostrado

- 50% -

las propiedades de que gozan los glóbulos blancos de la sangre para englobar partículas extrañas, como granos de unabio, vermellón, negro de humo, etc., etc., introducidos bajo la piel de algunos animales.

Después se vio que esta observación se podía entender aún más respecto al número de sustancias englobadas; pues esta acción se frente a un gran número de sustancias de origen patológico, tales como el pigmento ocre, el pigmento melánico y las células cancerosas destinadas a ser sustituidas. En una palabra: se vio era un medio orgánico usual para la eliminación de un sinnúmero de elementos de desecho. También es relativamente antigua la combinación del mecanismo en virtud del que se reabsorben los focos hemorrágicos antiguos.

Esta virtud fagocitaria no se ejerce sólo contra los cuerpos inertes. En alrededor de las células nerviosas, dice Marcel

Labbe (91) se ve, sobre todo en los procesos inflamatorios o necrobóticos, una especie de corona de leucitos, que acaban por englobar la célula nerviosa, cuando se hace inapta para funcionar. Son estos leucitos cargados de restos celulares y de granulaciones grasas, los que constituyen los corpusculos de Glie, de todos conocidos.

Pero no es preciso ir á la patología en busca de fenómenos ocultos; en la fisiología una multitud de fenómenos, á más de los de absorción, que luego indicaré, son debidos á esta propiedad del protoplasma. Según Metchnikoff, los leucitos serian los responsables del encañecimiento, pues las granulaciones pigmentarias á que debe el pelo su color, serian devorados por los leucitos, cuando el organismo se encuentra en ciertas condiciones. Son también, según el mismo sabio, los responsables de los fenóme-



de la vejez; sobre todo de la vejez prematura, ~~motivada~~ por actividad exagerada de los elementos macrófagos, por causas no bien conocidas.

Los microbios, por ser cuerpos extraños vivos e ir acompañados de secreciones especiales, llaman mediante su poder quimiotáctico, de-
uido a éstas, a las células blancas de la sangre; pero no con la
ma insistencia para todas ellas, ni en todos los momentos de la
ra, ni en toda clase de enfermedades, como varias veces he
epetido.

Este acto vital del fagocitismo, estudiado tan al detalle por
etechnikoff en su "Patología comparada de la inflamación",
viniendo de los seres más inferiores, no se ejerce solamente de pre-
ferencia sobre seres microbianos o elementos vivos, sino que toma
rondas vueltas en presencia de ciertos agentes químicos, sin más

der que el que le corresponde a su naturaleza. Estudio ha-
ido este muy profundo para el conocimiento del mecanismo de ab-
sorción, en general; pero más particularmente para el de ciertas
sustancias medicamentosas, introducidas por la vía hipodérmica.

Las investigaciones de Besredka (92) demostraron que el
sulfuro de arsénico inyectado en el peritoneo de los conejillos de
indias, es englobado por los leucocitos, digerido y desagregado des-
pués en el interior de estas células; obteniéndose por este mecanismo
una sustancia fácilmente soluble en el plasma. Los trabajos de
Robert sobre la absorción de los preparados ferruginosos (93) no de-
jaron tampoco de ser interesantes. Esta sustancia se toma por los leuco-
citos, que la fijan en el hígado, bazo y médula de los huesos.

Arnoux (94) y Montel (95), el uno respecto a las sales mer-
curiales, y el otro respecto a las sales solubles de plata, han obtenido

resultados en armonía con lo que vengo diciendo.

Estos estudios, que como se ve, tienen gran trascendencia, sobre todo por lo que respecto á la fisiología de la absorción de sustancias medicamentosas se refiere, son de fácil ejecución cuando recaen sobre sustancias minerales; pero luchan con grandes dificultades técnicas, como hace notar Marcel Lable, cuando se trata de inquirir las transformaciones de los compuestos orgánicos que por su naturaleza, son muy difíciles de encontrar y de aislar en los tejidos, después de haberlos puesto en contacto con ellos.

La fagocitosis no se limita, en cuanto á sus funciones mecánicas se refiere, á la prehensión de determinados agentes medicamentosos, sino que, á más de ello almacenan en el interior de ciertos órganos donde normalmente existe, un acúmulo de células englobadas, médula ósea, bazo, etc. Si por una alteración del plan fi-

siológico aparece en la trama orgánica un foco muy rico en materias
simiotóxicas positivas, a él acuden los leucocitos almacenados, con-
teniendo en su interior las mencionadas sustancias medicamentosas.
Por esta feliz disposición, les es dado a los cuerpos de acción tera-
peútica específica, llegar allí donde son necesarios; pues siempre
que los agentes patogénicos estén dotados de propiedades positi-
vas, en su bardo irán los medicamentos a bordo del leucocito. Por
ello, el mercurio llega a las lesiones sífilíticas; los balsámicos y el
ácido úrico al pulmón, y el ácido salicílico y los salicilatos
a los focos de reumatismo inflamatorio, etc.

Creo que no deben generalizarse mucho las anteriores conclu-
siones, por no estar todos los hechos de acuerdo con ellas; pues en su
consonancia, todas aquellas enfermedades con lesión local y
abundante leucocitaria inicial, serían las más fáciles de tratar;

al paso que aquellas que en su comienzo no estuviesen tan localizadas, serían muy rebeldes a la terapéutica. Algo de esto sucede, pero existen numerosas excepciones. Haría de buena gana un estudio más detallado de estas propiedades, si no corriese el riesgo de salirme de mi asunto, para entrar en un capítulo de terapéutica.

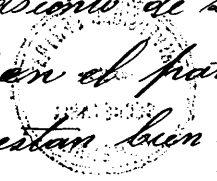
Se podría también conjeturarse que esta acción fagocitaria no se ejerce solamente con respecto a ciertos grupos químicos, y que siendo muy amplia esta propiedad englobadora de las células blancas, también habría de ejercitarse con respecto a los productos de la digestión normal.

Varias veces se ha visto que los leucocitos que provienen de los vasos quiloferos, contienen granulaciones grasosas; así como también granulaciones proteicas; tanto que algunos autores consideraron las mismas se descubren en los elementos de la serie mielógena, como formada

son secreciones nutritivas en forma de granulaciones. Salomón (96) demostró en unos tejidos que las granulaciones excéntricas de ciertos leucocitos, conocidas con el nombre de yodofilas, no son otra cosa que depósitos de glicógeno: sustancia a la que el mismo concede papel muy importante en el crecimiento rápido de estas células.

Actualmente no conozco investigaciones comprobatorias de anteriores afirmaciones, y por ello no las veo buenas para sacar deducciones respecto a la naturaleza nutritiva de los mismos. Por cierto que tendría gran interés para esclarecer este punto, el practicar una serie de exámenes sanguíneos en animales sometidos a la inanición y a regímenes exclusivos diferentes.

Secreciones de los leucocitos. Llego a tratar un asunto de suma trascendencia, tanto en el orden fisiológico como en el patológico y terapéutico. Los hechos, que son muy numerosos, están bien lejos



de poderse explicar todos por una fórmula general; lo que hace este estudio bastante complicado, al menos por hoy, pues es de esperar que la química y la fisiología esclarecerán algún día el problema.

Tratar de hacer una clasificación química de estos productos de origen globular, no es posible, pues no se conoce la íntima constitución de ninguno de ellos; pudiendo solo hacer comparaciones con tal ó cual fermento ó sustancia, que les sea más ó menos parecido.

Si se quiere hacer una clasificación, fisiológica hasta cierto punto, tropicemos también con dificultades, pues á más de ser sus propiedades bastante complejas, se oluda si una misma secreción tiene á la vez varios papeles que llenar.

Como los actuales conocimientos sobre la infección y la inmunidad están basados en el estudio de estas secreciones celulares, alé; al mismo tiempo que haga su estudio, un recuerdo de lo que hoy se

sabe sobre la inmunidad; recuerdo que no será por otra parte infructuoso, toda vez que si algún lado práctico ha de tener el presente trabajo, las deducciones que saquemos del estudio de las defensas en la tuberculosis, han de estar basadas en aquel conocimiento.

Se admite por todos los autores la existencia en la sangre de dos sustancias que son necesarias para la lucha contra los gérmenes, frente a los que gozan de propiedades digestivas bastante marcadas. Estas sustancias son: la alexina, sustancia fijadora, por un lado, y por otro la sensibilizadora o anboceptor de Ehrlich, que de todos estos modos hay motivos para llamarlas.

Citosas son fermentos solubles parecidos a las tripsinas. Actúan de preferencia en medios neutros o ligeramente alcalinos, siendo muy sensibles para el calor, pues pierden completamente sus propiedades a una temperatura de 55 a 56°. Se discute si esta citosa,

producto de los glóbulos blancos, es una sola para cada especie animal, o si por el contrario, cada clase de células blancas posee distintas citosas. Bordet (97) sostiene la primera opinión y Ehrlich es partidario de la segunda. Metchnikoff que no admite en cuanto a actividades fagocitarias más diferencias que las que según él existen entre los macrófagos y los microfagos, encarga a los primeros de englobar células y detritos; mientras que los segundos son más aptos para la fagia de las bacterias, como ya he indicado. Según ello, no es raro que este sabio reclame la existencia de dos citosas diferentes, en cuanto a sus actividades digestivas. A una de las citosas en cuestión, por reducir en el cuerpo de los macrófagos se la llamaría macrocitosa; y a la otra, microcitosas, por ser propia de los elementos granulados.

La macrocitosas la ha demostrado Metchnikoff en las

órganos linfoides y en el suero sanguíneo. Por ello el extracto de aquellos órganos goza in vitro de propiedades destructoras para con los glóbulos rojos; mas dichos extractos, en las mismas condiciones, son inofensivos para las bacterias. Indudablemente por esta causa, los macrofagos son tan limitados en sus propiedades ofensivas para con los microbios.

Por el contrario, la microcitasa está desprovista de poder disolvente para con las células y detritus celulares, digiriendo y disgregando en cambio toda clase de bacterias.

Combien cree Metchnikoff, como varias veces he repetido, que en las enfermedades agudas abundan las microcitasa, mientras que en las crónicas son mucho más frecuentes las macrocitasa. Respecto a esto debo hacer alguna aclaración. Desde luego el hecho es exacto, pero pudiera creerse que los

microbios propios de las enfermedades infecciosas crónicas, sólo podían ser destruidos por las macrocitas. El estudio de lo que se observa en las tuberculosis crónicas y los trabajos de Dambinski, ya expuestos, impiden pensar así. No se concibe, en efecto, que un mismo agente sea capaz de ser vivamente devorado y digerido por las microcitas de los elementos granulados, cuando se trata de tuberculosis de marcha aguda; mientras que, si se trata de formas crónicas, intervienen las macrocitas. De este modo, pierden ambas mucho del carácter específico que les concede Metchnikoff. Lo más racional y probable es que, según ya he indicado (y fundamentaré, cuando hable de mis investigaciones) la macrocitaria se ejerce sólo contra todos aquellos detritus que provienen de la desintegración celular, tan corriente en las enfermedades crónicas, y segunda etapa de las agudas. Hoy por hoy es muy difícil el poder hacer una distin-

ción de orden químico entre estas dos clases de citosas; teniendo que conformarnos con los datos apuntados. Hoy no sería aventurado el suponer, en conformidad con la doctrina de la multiplitud leucocitaria, fundamentada por Ehrlich, la existencia de un sensibilizador específico para cada grupo de células de las que se manifiestan activas, con respecto a los reagentes quimiotáxicos. Hoy sólo tenemos datos para suponer las macro y las microcitosas; pero podemos ir pensando en una neutrocitosa, probablemente análoga a la actual microcitosa; en una eosinocitosa, quizá con bastantes puntos de contacto con la macrocitosa; y en una basiocitosa.

Cada uno de este grupo de las citosas tienen, como caracter genérico, el ser parecidas a ciertas cymasas y fermentos proteolíticos de ciertas levaduras, con poca o ninguna tendencia a desprenderse de las células que las han producido; propiedad que

se puede comparar a la del fermento fibrinogeno, que traspasa
sale de los glóbulos, en tanto que no se destruyan. Semejante hecho
dava explicación a una serie de fenómenos que parecen algo
paradójicos, como el diferente poder bactericida de ciertos sueros, se-
gún se experimenten in vivo o in vitro. De estos también se dedu-
ce que el mecanismo de la batalla leucocitaria es bien diferente se-
gún que la inculcación séptica se haga en un lugar donde nor-
malmente existen leucocitos preexistentes, (serosa, peritoneo, etc.,) o
en sitios desprovistos de ellos (tejido celular subcutáneo, cámara em-
terior del ojo, etc.) En el primer caso, si a la inculcación se
hace preceder un traumatismo u otra cualquiera acción que disgregue
de algún modo los leucocitos, el proceso de destrucción de los germe-
nes inoculados será extracelular y estos quedarán reducidos a
granulos, sin necesidad de fagocitismo previo, merced a simples

cuales humores que reconocen un origen exclusivamente intracelular. Mas cuando se trata de órganos que, por no tener leucocitos preexistentes, no pueden de ningún modo ser impresionados previamente, de tal manera que den salida a sus citaras, la muerte y disgregación de los agentes patógenos tiene que ser forzosamente en el interior de la célula, mediante previa fagocitosis.

En prueba de la existencia de las citaras y su modo de funcionar, se pueden dar, a más de los datos apuntados, los siguientes:

1.º El suero sanguíneo obtenido en tales condiciones que lo hagan incoagulable durante un tiempo relativamente largo, tiene un poder bactericida mucho menor que el suero de los mismos animales obtenido sin ninguna precaución para evitar la disintegración de los glóbulos blancos.

2.º El suero sanguíneo de algunos animales inmoviliza y des-

traje sus propios espermatozoos, mientras que estos permanecen dentro de sus respectivos organismos, en tanto que la macrófita no puede salir de los glóbulos espontáneamente.

Además de las citasas o sustancias sensibilizadoras, se ha admitido, en armonía con los hechos, la existencia de otro producto que normalmente existe en el plasma llamado fijador, antioceptor (Ehrlich) o sustancia intermediaria. Al contrario de lo que sucede con la citasa, este fermento se parecería a la sacarasa, que en tanta abundancia se encuentra en los líquidos donde se cultivan las células que la producen. Las diferencias químicas que pueden señalarse entre las citasas y el fijador, estriban según Metchnikoff, en que estas últimas son más resistentes al calor, pudiendo resistir temperaturas de 60° , y necesitando 65° para su desnaturalización.

-524-

El fijador es eminentemente específico, no con relación a la célula que lo produce, sino respecto a las distintas sustancias patógenas, siendo únicamente constante el fijador correspondiente a las macrocitas.

La acción de estas sustancias no es digestiva, sino, como su nombre indica, preparadora, fijadora. Modifican los gérmenes y demás sustancias, para que puedan actuar con mayores facilidades de éxito las citinas, respecto a las que harían un papel muy parecido al de ciertos mordientes. Dentro del organismo tenemos ejemplos de la existencia de estas sustancias preparadoras y coadyuvantes de la acción digestiva de los fermentos. La acidez o alcalinidad de los medios son hechos de este género, pero es ejemplo mucho más acabado en la digestión intestinal. Las investigaciones de Pawloff (98), Chepowaalnikoff (99), confirmadas por Delorenne (100), han

hecho se describe con el nombre de enteroquinasa un fermento digestivo, segregado por el intestino delgado, y que no es fabricado por las glándulas de este, sino que parece ser producto de los folículos linfáticos; fermento que tiene una clara acción preparatoria con relación al jugo pancreático, y que, en una palabra, es un fijador. Como la enteroquinasa nace en los órganos linfáticos, y estos son tan ricos en leucocitos, es lógico establecer entre ambos una relación de causa o efecto.

Entre los diversos hechos que parecen abogar en favor del origen leucocitario de los fijadores, merecen citarse los siguientes:

- 1.º El agente fijador de los vibriones colerágenos se encuentra en abundancia en los órganos hematopoyéticos (Pfeiffer y Marx).
- 2.º El extracto de los ganglios mesentéricos posee en alto grado propiedades fijadoras.



3.º La interpretación racional del fenómeno de Pfeiffer sería imposible, de no admitir un agente fijador de origen globular. Bordet (101). De estos tres hechos, los dos primeros tienen bastante valor afirmativo. Respecto del tercero, solo puede admitirse como bueno, para convencernos de la necesidad del embocaptor.

Es muy difícil el poder llegar a conocer químicamente las dos sustancias de que vengo hablando; pues dada la concepción de M.^{re} Metchnikoff, sería preciso, para su reparación de la sangre, lograr antes un procedimiento que nos permitiese obtener el plasma sanguíneo, sin producir alteración alguna en los glóbulos blancos: cosa imposible, hoy por hoy; razón por la que, citara y fijador van siempre mezclados en proporciones variables.

No entraré en detalles acerca del mecanismo interno y modo de acción de estos fermentos, pues ello me sacaría de mi propósito, lle-

vándome al estudio de la inmunidad.

Respecto a qué clase de leucocitos sea la encargada de la producción del fijador, parece que, tanto los mononucleares grandes, como los polinucleares, son capaces de ello; no siendo condición obligada, pero sí sumamente frecuente, que abandonando la célula se difundan por el plasma. Cosa semejante ocurriría en aquellos casos de inmunidad adquirida no acompañados de un aumento de sustancias fijadoras en los humores: sueros que no tendrían acción preservativa alguna.

Agglutininas. Durante bastante tiempo, se han confundido e idealizado con los fermentos anteriores. Se llaman así las sustancias de origen también leucocitario, que tienen la propiedad de aglutinar los microbios o las células con que un animal ha sido inoculado previamente.

Las afinidades entre las aglutininas y los fijadores son muy grandes. Ambas tienen la misma especificidad, resisten a las mismas temperaturas y pasan fácilmente de las células que las elaboran a los plasmas, gozando también de idénticas propiedades específicas.

Son productos de secreción, que sólo se originan en presencia de agentes protozoarios.

Nada se sabe hoy acerca de su naturaleza química, a pesar de los trabajos de Malava (102), quien ha tratado de encontrar las analogías que pudiese haber entre ellos y ciertas sustancias minerales semejantes; lo que sería el primer paso para el conocimiento de la naturaleza de estos principios celulares. Nada tiene de particular que los ácidos, cloruro, mercurio, etc., obran como aglutinantes, toda vez que poseen energías propiedades coagulantes, con respecto a la albumina. Las investigaciones del mismo autor, se han dirigido,

por ello, á sustancias indiferentes, al parecer, con respecto á los albuminoides, safranina y verucina; descubriendo en esta última virtudes aglutinantes. Por cierto que hay en sus trabajos un detalle que no deja de tener importancia, y que al comprobarse, sería un argumento de bastante fuerza contra la pretendida multiplicidad de aglutininas, tendiendo á su unificación. Agregando un centímetro cúbico de una disolución safranina al 1/1.000, á 9 centímetros cúbicos de suero sanguíneo de toro, sólo se obtiene un líquido aglutinador para el bacilo tífico; mientras que á una concentración diez veces mayor, este suero, con safranina, aglutina al bacilo coli.

El bazo es uno de los órganos más ricos en aglutinina. Según Pfeiffer (103) y según Dutch (104) el suero lo contendría en mayor cantidad aún que los órganos linfoides; tal sería su facilidad para pasar de las células blancas á la sangre.

Respecto a la manera especial de obrar las aglutininas, sólo puedo indicar aquí que se han ideado varios mecanismos.

Para Grüber (105), la aglutinina produce una modificación en la glia de los microbios, que determina su esponjamiento y aumento de viscosidad. Roger (106) ha observado este mecanismo en el parásito del muquet.

Dinaur (107), creyendo que la aglutinación sólo se ejerce sobre aquellos microbios dotados de hilos vibrátiles, piensa que las aglutininas, los envan y entrelazan por estos apéndices.

Nicolle (108), cree estar en presencia de un fenómeno parecido al de la coagulación de las albúminas en la sangre, y admite una sustancia aglutinable que rodea los gérmenes, y otra que provoca esta aglutinación: la aglutinina. Kraus (109) ha sancionado experimentalmente esta manera de ver.

Levy y Guster (180) Fränkel y Otto, y Dulski, han demostrado que no existe paralelismo alguno entre el poder inmunizante y el poder bactericida de los humores; hecho que aboga en favor de una completa independencia entre las sustancias aglutinadoras y las alecinas y fijadores. No debe confundirse tampoco la anterior propiedad con lo que se ha llamado poder lisisígeno, i' sea la facultad de que gozan algunos sueros, en virtud de la que, reducen a granulos las células vivas con que se ponen en contacto; fundamento del llamado fenómeno de Pfeiffer. Los trabajos de Cornelli y Salimbeni (181) evidenciaron que el vibrion colerigero sufre la acción lisisígena, en vez de ser aglutinado.

Al hablar del mecanismo de acción, tanto de las alecinas como del amboceptor y de las precipitinas, no he mencionado la moderna concepción de Ehrlich, basada en la existencia de lo que él llamó corpusculas laterales, por ser esa teoría de naturaleza completamente química.

y no específica del leucocito, sino propia de todas las células orgánicas que puedan reaccionar en presencia de las sustancias haptófora y toxófora, que integran, según Ehrlich, la molécula tóxica.

Sustancias fermentos que intervienen en la coagulación de la sangre.

Como estos fermentos tienen algunas propiedades comunes, que sirven para establecer lazos de unión entre ellos; no son dializables; se precipitan por el alcohol; son muy activos y resisten a la acción de muchas sustancias antisépticas, thimol, agua clorofórmica y fluoruro de sodio.

Después de las hipótesis de la coagulación de la sangre de Denis, con su fibrina concreta y fibrina soluble; de las de Thomisti, que presupone la acción del fibrinógeno, fibrinoplastico y brady-fibrina, llegamos a las actuales de Hammarsten, Arthur y Porges y Pehel-hering, basadas en la intervención del fibrinógeno, fermento y sales de cal. De estos tres elementos necesarios para la coagulación, dos de

ellos, los primeros, se producen, si no exclusivamente, al menos en cantidad notable por los leucocitos.

El origen leucocitario del fibrinógeno parece probable, por haberse encontrado en abundancia en los órganos y tejidos muy ricos en leucocitos; pero pueden también producirlo las plaquetas, los hematies y, en general, casi todas las células orgánicas. También es muy probable que una gran cantidad de esta sustancia provenga de la absorción intestinal de los albuminóides; pero queda, admitiendo este origen, la duda de si el fibrinógeno no podría engendrarse por la acción de los leucocitos, tan abundantes en los órganos linfáticos del intestino.

Respecto al fermento, fibrino-fermento o pharrosax, que de todos estos modos puede llamarse, parece que tiene un origen más exclusivamente leucocitario. El experimento de la vena yugular del caballo, citado por M. Arthur (112) tiende a demostrarlo. Si se aísla entre dos ligaduras

La vena yugular de un caballo, se obtiene una porción de sangre que permanece bastante tiempo dentro del vaso sin coagularse; mas por el distinto peso de cada uno de sus elementos, esta sangre se divide en tres capas: suero, eritrocitos y leucocitos, procediendo de arriba á abajo; ues bien, si se mezclan separadamente los glóbulos blancos y los rojos á líquidos trasudados, no espontáneamente coagulables, aquel al cual se rññidieron los primeros, no tardaría en coagularse.

Por lo que hace al mecanismo en virtud del que, pasa la plasmasa á la sangre, puede hacerlo mediante dos modos: ó bien se segrega por los glóbulos blancos, en virtud de la exosmosis, ó bien se manifiesta como una especie de fenómeno cadavérico, á consecuencia de la destrucción de los leucocitos.

Trambasa. La trambasa es un fermento que, á la inversa del anterior, se opone á la coagulación de la sangre. Principio derivado también de

los leucocitos, es la histona de Lillienfeld. Este autor extrajo de los globulos blancos una sustancia que llamo nucleo-histona, que, en presencia del agua hirviendo, se descompone en nucleina de propiedades coagulantes, y en histona anticoagulante.

Fermentos de funcion nutritiva. Oxidasas. - Esta sustancia supuesta en virtud de necesidades teoricas por Craube en 1858, tendria la mision de distribuir el oxigeno a los elementos anatomicos. Algun tiempo despues se obtuvo por M. G. Bertrond un cuerpo muy parecido al supuesto por Craube; cuerpo que, por haber sido descubierto en el latex del arbol de la laca, se denominó lacassa. Sustancias analogas se han descubiertas despues en un gran numero de plantas jovenes.

Mer. Portier (113) ha conseguido extraer las citinas de los leucocitos, valiendose del agua clorofornica, del fluoruro de sodio en di-

solución al 2%, y de la tripsina. Esta sustancia posee energías propiedades quimiotácticas positivas para los leucocitos; pues introducida en el sero linfático de una rana, provoca una diapedesis abundante con aumento de la actividad amibocida.

Se han descrito dos series de oxidoras: las directas que oxidan la tintura de guayaco, y las indirectas que descomponen el agua oxigenada.

Mediante la transformación del alcohol salicílico en ácido salicílico, del alcohol benílico en ácido benoico, y el también reactivo de Röhmman y Spitzer, compuesto con parafernilediamina naftol y sosa, que toma por oxidación un color violeta, se puede demostrar en los tejidos la presencia de las oxidoras.

Ehrlich, sabiéndose del azul de alizarina, que se decolora por reducción, ha supuesto la existencia de un fermento reductor, contrario,

en cuanto á sus funciones, á las oxidaciones.

Se conoce la gran importancia que para el conocimiento de la nutrición debe tener el de estos fermentos; pero nuestros medios de investigación, dice Achard (114) no nos permiten actualmente formar un juicio completo sobre ello.

Lipasa. - Bouquelot ha dado este nombre á un fermento sanguíneo, que descompone las grasas en ácidos grasos y glicerina. M. Harriot (115) habiendo obrar el suero sobre la nonobuterina, descubrió este fermento en la sangre que desdoblaba dicha grasa en glicerina y ácido butírico. Poulain (116), en una tesis le asigna un origen leucocitario; dado el importante papel que en la asimilación y utilización de las grasas, juegan los ganglios mesentéricos y periféricos.

Ch. Achard y A. Clerc, han dado alguna importancia clíni-

ca al estado lipásico, relacionándolo con algunas situaciones patológicas, y distinguiendo una catolipasa, una hiper- o una hipolipasa; estados que en algunas enfermedades, como en la diabetes, tienen interés pronóstico considerable, al decir A. Cler. (117)

Fermento glicolítico. - Otro fermento, que abunda en el plasma, es el glicolítico. Si bien no parece exclusivamente fabricado por la actividad de los leucocitos, estos poseen también la facultad de formarlo. En un principio se pensó que era producto de la secreción interna del páncreas, habiéndose visto después, que la sustancia de que ahora hablo, es diferente del producto pancreático; pues si ésta favorece la glicólisis sólo en los tejidos, aquella ejerce la misma función en el plasma.

A M^{rs} Arthur se debe la descripción y demostración de este fermento en la sangre muerta. A Achard y Castaigne el estudio de los

oscilaciones del mismo, durante las enfermedades, así como su dosificación clínica.

A más de los productos de origen francamente leucocitario que se reconocen en el plasma, puede éste contener otros que por su identidad con las sustancias procedentes del trabajo digestivo y por su diversa proporcionalidad en los distintos períodos, parecen sus principios de procedencia gastro-intestinal que nada tienen que ver con el metabolismo inter-leucocitario. A este grupo pertenece la diastasa o fermento amilolítico, para el que algunos autores, como Rossbach, (118) y Zabolotny (119) reclaman un origen globular, mientras que otros, como Schaper, han dado pruebas de gran valor en contra. En efecto: los granos de almidón englobados por los mononucleares, no pierden su propiedad característica para formar el seduro de almidón, aun después de haber permanecido durante

constantemente tiempo en el interior del protopleuma.

A este mismo orden de principios de origen, por hoy, no claramente leucocitario, pertenecen los antifermentos encontrados por M. M. Gley y Comijs en la sangre; principalmente uno que obra como anticoagente estudiado por Briot (190). Respecto a los antifermentos de la pepsina y de la tripsina poseemos muy pocos datos.

Generación de los leucocitos. Ya he tratado con alguna extensión este punto cuando me ocupé de las teorías unicelulares y dualistas sobre el origen de las células que vengo estudiando; y admití con Levaditi y Ehrlich dos fuentes diferentes: los ganglios linfáticos y tejidos linfoides por un lado, y por otro la médula ósea y tejido mielóideo. De aquí la primera y fundamental división en linfocitos y mielocitos. Un gran número de autores está conforme con esta absoluta diversidad de origen; pero otros, fundándose principal-

mente en lo que ocurre en los casos de leucemia, al mismo tiempo que en la evolución de los órganos hematopoyéticos, protestan contra una división que estiman demasiado radical.

Desde luego que en ambas series de órganos es frequentísimo el encontrar numerosos glóbulos blancos en estado de kariocinésico. Los que no opinan con Ehrlich, recuerdan que, en el feto, la producción de linfocitos y de elementos granulados, se hace sin distinción de órganos; que pueden nacer todos en la médula de los huesos, en el hígado, en el bazo, ó en los ganglios linfáticos; y que después, á medida que va envejeciendo el organismo, viene la especificación de los órganos y se ve que la médula de los huesos proporciona frecuentemente polinucleares, mientras que el tejido linfógeno da origen á mononucleares; y al mismo tiempo el hígado deja de ser órgano formador de glóbulos.

Así permanecen las cosas mientras que el equilibrio fisiológico no se perturba; pero desde el momento en que se manifiestan necesidades anormales, los órganos recobran su propiedad embrionaria y comienzan a funcionar como en los principios de su vida. De ello tenemos una curiosa prueba en la transformación mielóidea del bazo. En efecto: este órgano compuesto en su mayor parte de tejido linfático, cordones de Billroth, es capaz de producir en ciertas ocasiones viruela, por ejemplo, una abundante parte de elementos granulados. Dos opiniones hay para explicar este hecho: la de Ehrlich que supone un proceso embólico desde los órganos mielóides a los que no lo son, el cual injetaría tejido de esta naturaleza en el bazo y demás órganos puramente linfáticos; y la de Dominici (1881), que ya he indicado, y que supone la vuelta a su primitiva actividad de tejidos que han permanecido en estado embrionario. Fundándose en que

-343-

todos los focos de tejido linfoideo son susceptibles de transformarse en parte en mieloides, y al contrario, este autor, con bastante lógica, se opone a que se sigan nombrando los distintos órganos hematopoyéticos con los calificativos de linfógenos ó mieloides; cuando, en realidad, sólo existen tejidos capaces de llevar con rigor estas denominaciones; tejidos que, por su combinación en mayor ó menor cantidad, serían los que forman el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea, etc.

Lo que estoy hablando de las funciones del bazo, es este respecto añadiré, que este órgano, en virtud de la existencia de sus elementos macrofagos ó células gigantes, no se concreta á producir células durante las infecciones; sino que, es también un activo foco de acabamiento para los mononucleares y granulados.

La observación de lo que en las leucemias sucede, es también un dato interesante para el conocimiento de la leucogénesis.

En la leucemia linfógena, el tejido de esta naturaleza adquiere tal superabundancia, que llena todos los órganos donde originariamente quedan trazas de su existencia; tanto que, invadiendo la médula ósea, puede hacerla desaparecer transitoriamente, Roger (122). Lo contrario sucede en los casos de leucemia mieloógena.

Resumiendo lo que llevo dicho, hay que empezar por hacer una distinción, por lo que toca á la génesis de los leucocitos en estado de salud y durante las enfermedades de naturaleza infecciosa. En el primer caso, los linfocitos y mononucleares grandes, parece nacer casi exclusivamente en los ganglios linfáticos, bazo, folículos linfoides, amígdalas, etc. (Bexarzon y Labbé (123), Labbé y Ch. Lévi-Lurique (124) Ch. Ghika); (125); mientras que los polinucleares se producen en la médula ósea casi exclusivamente. (Ehrlich (126) Levaditi) (127) En las infecciones, este plan se transforma completamente; y todos

- 345 -

Los órganos hematopoyéticos producen indistintamente aquellas leucocitos se de renia reclaman las nuevas sustancias quimiotásicas introducidas en el organismo. (Domini (128) E. Weil (129) Levaditi).

Respecto a las transformaciones de unas especies leucocitarias en otras y suerte ulterior de los mismos elementos, he indicado ya bastantes datos para no volver a tratar de nuevo la cuestión, a riesgo de repetirme.



Técnica

Los trabajos que he practicado pueden dividirse en dos series: una de observaciones hechas en tuberculosos de distintas procedencias; y otra de experimentos llevados á cabo en conejos, con el fin de aclarar ciertos puntos de indole puramente experimental. Claro es que los métodos han variado en uno y otro caso.

En primer lugar me he dirigido á tuberculosos con distintas lesiones; pero procurando fuesen sus focos cerrados, con el fin de evitar las infecciones secundarias. Por esta razón, los tísicos en sus comienzos, los Patties, los que padecían peritonitis tuberculosa ó lesiones quirúrgicas cerradas de distintos órdenes, me han parecido los más á propósito para estas investigaciones, pues los detalles de

- 5217 -

la reacción orgánica frente al bacilo de Koch, en los procesos agudos, quedó bien delucidado, desde que Metchnikoff y Dambinski pusieron mano sobre el asunto. Yo me propongo, ante todo, adquirir datos para poder llegar a algunas conclusiones respecto al mecanismo de las defensas en los estados bacilares crónicos, así como sobre la posible naturaleza de las sustancias quimiotóxicas, fabricadas en estas condiciones por el organismo.

Para aclarar el primer extremo he practicado una serie de 32 exámenes hematóscopios en enfermos por el bacilo de Koch, y en las condiciones ya poco apuntadas. Desde luego confieso que semejante número de casos no es muy considerable para poder llegar a resultados veritables; mas las dificultades que he encontrado para elegir enfermos típicos por una parte, y por otra la conformidad casi constante que guardan unos exámenes con otros, me ha inducido a publicar estos hechos sin

- 548 -

aguardar a nuevas observaciones.

Los enfermos utilizados han estado, en gran parte, en las clínicas médica y quirúrgica de la Facultad de Medicina de Granada, a cargo de los Doctores Fernández Osuna y Pareja, así como en las enfermerías que el Doctor Garrido Quintana visita en el Hospital Provincial de dicha ciudad.

El examen y numeración de los elementos de la sangre de estos enfermos los he practicado por dos procedimientos en un mismo enfermo; numeración en el aparato de Weiss-Ehoma y fijación, coloración y recuento de las distintas especies siguiendo el método de Ehrlich.

No entro en detalles de técnica sobre la sencilla numeración hecha con el aparato de Ehoma, por ser estos de sobra conocidos.

Respecto a la coloración de las distintas clases de glóbulos blancos, con el fin de poder determinar las diferentes especies, debo expresar manifestando que, de todos los medios de fijación de la sangre ya extendida.

- 149 -

portas perfectamente limpias, secos y fríos, me ha parecido mejor el calor á 10 grados; pues á más de ser el método que Ehrlich recomienda como más conveniente, después de los numerosos tanteos que yo he practicado, me parece también el mejor; sobre todo si se emplea como sustancia colorante el triacido; mientras que, cuando se usa la hematoxilina-eosina, no se obtienen mejores resultados con la fijación por medio del alcohol-éter. Respecto al uso del ácido crómico, sublimado, y ácido crómico, como medios para fijar los leucocitos, no puedo recomendarlos; sobre todo los dos primeros, pues no he podido obtener con ellos los resultados siempre iguales, que con el calor y con el alcohol-éter.

Para fijar á 110° c. me he valido, á falta de estufa, de un plato en baño de arena, plato que, después de depositar en él las preparaciones, cubría con un envuelto grueso, á través del que introducía un termómetro. Un número de gas graduable, me permitía, á la vista del termómetro, mantener el interior de este sumario expuesto á una temperatura casi constante

- 150 -

durante un cuarto de hora.

Para fijar por el alcohol-éter, introduzco las preparaciones secas espontáneamente en una mezcla, a partes iguales, de alcohol absoluto y éter suficiente, donde permanecen unas dos horas; mas ordinariamente se cuenta mucho esta operación, que puede reducirse a 15 minutos, calentando la mezcla en el baño de arena a 60°C .

Una vez fijadas las preparaciones, por uno u otro método, se procede a la coloración, que he llevado a cabo unas veces con el triciido, otras con la hemitartrina-resina y otras con la eosina y azul de metileno.

La fórmula de triciido que he usado, ha sido una de las dadas últimamente por Ehrlich.



Solución acuosa saturada de orange G. 13 centímetros cúbicos.
----- de fuchsina ácida ... 6 ~~~~~
Agua destilada 15 ~~~~~
Alcohol 15 ~~~~~
Solución acuosa saturada de verde de metilo 12 ~~~~~
Alcohol 10 ~~~~~
Glicerina 10 ~~~~~

En esta solución mantengo las preparaciones por espacio de cinco minutos, o un poco más, para que los diversos elementos aparezcan coloreados con toda la intensidad de que son capaces, y con su especificidad característica, a saber: los glóbulos rojos en anaranjado; los núcleos de los leucocitos, de verde claro; las granulaciones eosinófilas, de color rojo; las neutrofilas, violeta; los elementos basófilos permanecen incoloros, con los núcleos coloreados de verde. Cuando he empleado esta coloración, la más constante y electiva

de todas, ha sido siempre previa fijación por el calor a 110° c., durante un cuarto de hora, con objeto de evitar la posible aparición de las granuleciones ambófilas, descubiertas por Dominici y Soly en preparaciones que no se habían fijado por este procedimiento.

Para la coloración por la hematoxilina-eosina, he usado la siguiente fórmula, también de Ehrlich, que colorea en una hora, pero que tiene el inconveniente de necesitar pasar algunas semanas por ella para su completa maduración.

- Eosina 0,50 gramos.
- Hematoxilina 2, " "
- Alcohol absoluto ..)
- Agua destilada } a a 100, " "
- Glicerina)
- Acido acético 10, " "
- Alumbre en exceso.



Los núcleos se tiñen de violeta y los eosinófilos de rojo.

No se obtienen malas preparaciones bajo el punto de vista estético y de duración con el método de la eosina y azul de metilo, si bien no es todo lo riguroso que sería de desear, por lo que toca al mecanismo selectivo de las distintas gramíneas. Las preparaciones fijadas por cualquiera de los procedimientos antes mencionados, se tratan durante tres minutos y a una temperatura de 40 a 50° c., por la siguiente disolución:

Eosina..... 0,25 gramos.
Alcohol, 100, " "

Después de lavar en agua, deben permanecer los portos otros tres minutos en una disolución acuosa de azul de metilo. Con semejante proceder los núcleos se colorean en azul intenso, los gránulos eosinófilos en azul pálido, los hematíes en rosa.

De todos estos métodos tintóreos, he usado casi exclusivamente el del

ácido, por ser la única mezcla colorante en que se encuentran perfectamente saturadas las moléculas ácidas frente a las básicas, quedando, por ello, en completa libertad las afinidades electivas de las granulaciones celulares.

La segunda parte de mis observaciones, las he examinado a poner en claro el posible papel que podrían jugar los cristales de Charcot-Cyden en la producción de las eosinofilia. Para ello, lo primero que necesitaba era, bien procurármelos en estado de relativa pureza, o bien hacerme de líquidos que siendo indiferentes bajo el punto de vista químico los contuviesen en proporción considerable. Como estos cristales están formados por una combinación de la espermina con las sales de cal, y son bastante frecuentes en la esperma de distintos animales, pensé que no sería mal procedimiento de extracción el obtener un extracto acuoso de testículo y próstata del conejo, y ver si en este líquido se formaban, mediante cristalización, los aludidos elementos.

si lo he hecho y puede comprobarlos desde luego; pero como tenía que recurrirme también un líquido que fuese exéptico, lo conseguí filtrando por una lejía de porcelana una disolución acuosa y caliente de los indicados cristales. El producto de la filtración recién obtenido se lo que injecté a dosis variables de 3 a 5 gotas en el tejido alveolar subcutáneo del conejo, previas las formalidades antisépticas consiguientes. Los conejos que he inculcado han sido en número de cuatro: dos de ellos con dosis de dos gotas diarias, al objeto de producir esinodermia hemática, y los otros dos con dosis mayores y no repetidas para ver si había alguna diferencia entre los resultados obtenidos por uno y otro procedimiento, motivados por la cantidad del agente equimiotóxico.



Resultados obtenidos.

Como se ve en el detalle de las observaciones, éstas han recaído en su mayor parte, en tuberculosos pulmonares de diversas condiciones. Algunos de ellos, con focos abiertos, que si bien no dan datos definitivos para el estudio de la cuestión que persigo, tienen, sin embargo, valor como término de comparación con las lesiones cerradas.

El diagnóstico bacteriológico hecho en toda esta serie de observaciones, les da carácter de certeza. En los casos de enfermedad febril, acompañada de cavernas o no, he comprobado siempre neutrofilia; mientras que, en aquellos que aún no eran febriles, la regla ha sido la eosinofilia más o menos acentuada. Estos hechos hacen pensar que en los casos de tuberculosis pulmonar crónica común,

a que pertenecen todos los estudiados, hay en un principio, que hasta ahora no ha podido ser comprendido en estas formas, una reacción neutrofila, siguiendo la regla general y en armonía con los trabajos de Dambuski, y aun siendo muy probable que, mientras el foco permanece cerrado, y una vez iniciado el proceso de desintegración orgánica, comienzan a formarse sustancias con afinidades acidófilas, engendrando primero una eosinofilia local, que después se hace hemática. Respecto a la naturaleza de este agente quimiotáctico, parece ser, en vista de las experiencias llevadas a cabo en los conejos, una sustancia muy parecida o idéntica a los cristales de Charcot-Leyden, y a la espermina. Si se tiene, por otra parte, en cuenta, que los cultivos viejos de bacilo tuberculoso producen espermina, nada tiene de particular suceda todo esto.

Después, cuando aparecen las infecciones secundarias, se aguarda en

cierto modo la marcha de la lesión; aparecen nuevas sustancias atractivas, y la eosinofilia desaparece para presentarse de nuevo la basiofilia; basiofilia que progresa al compás del incremento de las infecciones.

Respecto a la cifra que alcanzan otros elementos, es de advertir que los linfocitos no afectan variaciones dignas de mención especial.

Por lo que hace a los grandes mononucleares, nótese que se mantienen en sus proporciones ordinarias en el líquido sanguíneo; esto prueba que la lucha leucocitaria no es muy activa durante el curso de esta enfermedad. Hay razones para que así suceda. La histogénesis del tubérculo da la explicación de ello. Se sabe, en efecto, que esta neoplasia infectiva, es, por las condiciones de su desarrollo, muy pobre en vasos; y la vascularidad de los tejidos es la primera condición de una activa defensa leucocitaria. Más tarde, cuando se produce la reacción contra los gérmenes específicos, por cambiar las condiciones de con-

tracción histológica, se creía algo la mononucleosis; tanto, que el único caso en que predominaban las células de esta clase, entre los observados por mí, es el señalado con el N.º XII, en que existía fiebre y no había eosinofilia.

No debía haber incluido el caso N.º XVII, de aceptar como único criterio para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar la presencia del bacilo en los esputos; mas tal rigorismo no puede siempre aceptarse, pues son numerosos los casos en que las inoculaciones de estos mismos esputos dan resultados positivos. Las condiciones en que examiné al enfermo no me permitieron hacerlas, pero los síntomas clínicos me han inducido a registrarlo.

Las dos observaciones de peritonitis tuberculosa, la XIX y la XX, confirman también los anteriores datos, quizá mejor que las de tuberculosis pulmonar; pues como aquella enfermedad evoluciona con com-

lata independencia de los gérmenes exteriores, las sustancias electivas para los eosinófilos permanecen en su pureza durante todo el curso de la dolencia, como comprobé en la observación XX, que conservó esta reacción hasta algunos días antes de la muerte de la enferma.

Lo mismo puede decirse, aun cuando no con tanto rigor, de los protiños examinados; pues en ellos falta la comprobación bacteriológica. Sin embargo, también existe eosinofilia marcada. (Nos. II, III y IV.)

Respecto a los enfermos con coxitis tuberculosa, n.ºs XXI y XXII, pueden hacerse las mismas consideraciones que para los anteriores; si bien tienen menor valor por faltar la comprobación microbiológica, por más que fuesen casos perfectamente determinados dentro de los recursos de la Clínica.

Las adenitis del cuello examinadas de naturaleza escrofulo-tuberculosa, ó mejor dicho, tuberculosa sin ningún otro calificativo, pueden dividirse en dos grupos: uno de lesiones cerradas, no supuradas, y otro de trayectos fistulosos que las comunicaban con el exterior. Al primero de ellos sólo pertenece la señalada con el N.º XXV, donde comprobé una enorme linfocitosis sin nada de eosinofilia; antes bien, el número de las células acidófilas había disminuído considerablemente. La explicación de esto creo está en el papel que los ganglios linfáticos desempeñan en la generación de los linfocitos; pudiéndose ser la linfocitosis en cuestión, ó bien el resultado de una superabundancia generadora del ganglio inflamado, ó bien un efecto debido que los ganglios sanos hayan experimentado una hipertrofia compensadora más allá de los límites ordinarios, y de la cual fuese consecuencia semejante estado.

Los datos que arrojan los casos del segundo grupo, son bastante
idos a lo observado en el primero. La linfocitosis es en ellos cons-
tante, sobre todo en el N.º XXVII y XXIV, al mismo tiempo que, por
haber complicación producida por agentes extraños, aumentan los
eosinófilos. Aquí sigue siendo el número de eosinófilos muy inferior al
normal; tanto que en la observación N.º XXIV, faltaban por com-
pleto estas células. Esta disminución de acidófilos podría ser un
argumento si se basase en mayor número de observaciones, en con-
tra de la identidad de la escrofula y el tubérculo, cimentada desde
los memorables trabajos de Villemin y Arnoil.

Los casos de este tipo clínicamente diagnosticados de tuberculosas, se
muestran más en armonía con el plan dado para todas las tuber-
culosis. Tanto en los casos XXVIII como XXIX y XXXI hay eosinofilia,
aunque ligera en los dos primeros, es bastante intensa en el tercero, pues

llega á la considerable cifra de 141'55.

Las artitis tuberculosas de la rodilla, objeto de las observaciones N.º XXX y XXXII, por tratarse de lesiones cerradas en el momento en que hice los exámenes hemáticos, sirven también como argumentos en favor de la doctrina que he apuntado; pues en una de ellas, llega la eosinofilia á 13'86 (N.º XXXII.)

El caso señalado con el N.º I, se refiere á un niño con meningitis tuberculosa; en la que, al mismo tiempo que había una fuerte linfocitosis, el número de los eosinófilos era algo elevado. Este muchacho presentaba un infarto considerable de los ganglios del cuello; lo que explicaría hasta cierto punto la reacción registrada.

Me quedan, ultimamente, por mencionar, las observaciones XVIII y XXIII, concernientes: la primera á un pleurítico tuberculoso en el que había eosinofilia considerable; y la segunda referente á

joven afecta de sinovitis de la articulación del codo; sinovitis que, por los antecedentes y síntomas, tenía las trazas de que fuese de naturaleza tuberculosa. Su fórmula hemática, sin embargo, era normal, fuera de la leucemia que acusó el examen de su sangre.

Al practicar todas estas investigaciones, he procurado hacerlas siempre fuera de los períodos digestivos y de la influencia de medicamentos que, como la quinina, pudiesen tener acción sobre la tasa leucocitaria.

También puede deducirse, después del examen de estos casos, que el papel que juegan los basófilos, es muy difícil de poner en claro; pues su aparición y proporcionalidad, no guardan ley alguna; tanto en enfermos de condiciones muy parecidas, hay divergencias considerables, dentro de lo que permite la débil proporción en que normalmente entran estos elementos.

Conclusiones.

Por todo lo anteriormente dicho, y como expresión abreviada de ello, pueden darse las siguientes conclusiones:

1.^a En las leucocitosis activas, que tienen lugar durante las infecciones, sólo toman parte, de entre todos los leucocitos, los neutrófilos, eosinófilos, basiófilos y grandes mononucleares.

2.^a Así como morfológicamente no son idénticas estas células, tampoco tienen, ni las mismas sensibilidades químico-tóxicas, ni las mismas aptitudes hereditarias.

3.^a Hay que distinguir distintas fórmulas leucocitarias en relación con las causas productoras.

4.^a El agente capaz de provocar neutrofilias, se segrega por

los microbios, tan pronto como éstos entran en lucha con las células blancas.

5.^a Los eosinófilos sólo muestran afinidades por productos que provienen del metabolismo orgánico, con influencia de los microbios o sin ella.

6.^a A los anteriores productos, pertenece el que forma los cristales de Charcot-Leyden, según se deduce de mis experimentos en los conejos.

7.^a Los grandes mononucleares (macrofagos) intervienen de preferencia para englobar los leucocitos (microfagos) que mueren merced a variadas circunstancias. Parece racional que el agente quimiotáxico de aquellas provenga de los mismos microfagos.

8.^a Para los basiófilos no se ha encontrado sustancia específica, así como se desconocen las condiciones en que la basiofilia puede aparecer.

9.^a En las enfermedades microbianas de forma aguda, predomina

la neutrofilia acompañada de mononucleosis; mientras que, en las crónicas, la eosinofilia es la regla.

10.^a Las tuberculosis crónicas que he estudiado, siguen el plan general trazado en las conclusiones anteriores. Cuando la enfermedad conserva todo su carácter de cronicidad, hay eosinofilia; mientras que, cuando se complica con infecciones extrañas, la neutrofilia aparece.

11.^a En las tuberculosis mencionadas, los mononucleares grandes basófilos no experimentan variaciones que respondan a un fin conocido.

12.^a El estudio de la fórmula leucocitaria en las tuberculosis crónicas pulmonares, no tiene útiles aplicaciones, por no ser específica y contarse como medios más exactos para el diagnóstico.

13.^a En el diagnóstico de las tuberculosis crónicas curadas no pulmonares, la comprobación de la eosinofilia sólo tiene un valor secunda-

io, pues otras muchas afecciones van acompañadas también de eosinofilia.

14.^a Los exámenes sanguíneos en estos enfermos, pueden servir en todo caso para conocer la pureza de la infección tuberculosa, pues la eosinofilia está en razón directa con aquella.

15.^a La eosinofilia tuberculosa debe estar sostenida por sustancias muy parecidas a la espermina, y no por la espermina misma.

Granada 1.^o de Noviembre de 1903

Antonio Alvarez de Cienfuegos y Lat



Observaciones en tuberculosos.



Observación I. = N.º 7 de la Sala de la Virgen. - N.º de 14 años. -

Meningitis tuberculosa.

Linfocitos.....	40' 24	por 100.	
Mononucleares grandes.....	2' 76	"	mm
Neutrofilos.....	5' 15	"	mm
Eosinofilos.....	5' 85	"	mm
Basofilos.....	00'	"	mm

Lucocitos por $\frac{mm^3}{mm}$ 3. 11, 714

Linfocitosis



- 570 -

Observación II = N.º 14 de la Isla de San Gabriel. - N.º de 42 años. - Mal vertebral de Pott.

Linfocitos.....	15' 21 per 100.
Mononucleares grandes.....	2' 79 " "
Neutrófilos.....	10' 30 " "
Eosinófilos.....	10' 70 " "
Banófilos.....	1' 00 " "
Leucocitos por mm^3	9 500

Eosinofilia



-565-

Observación III = N.º 2 de la Sala de San Pablo. - Muñ. de 45 años. - Mal vertebral de Pett.

Linfocitos	17' 21	por 100
Grandes mononucleares	3' 08	" "
Neutrófilos	72' 85	" "
Eosinófilos	6' 86	" "
Basófilos	00'	" "
Leucocitos por mm^3	10 587	

Eosinofilia



-562-

Observación IV = N.º 9 de la Clínica Quirúrgica, Sección de hom-
bres. - A. P. de 38 años de edad, natural de Mértas -
Mal vertebral de Pett. (Curso de 1901 á 1902).

Linfocitos.....	21' 36	por 100.
Grandes mononucleares.....	3' 11	" "
Neútrofilos.....	68' 45	" "
Basófilos.....	00'	" "
Leucocitos por mm^3	9 830	" "



-563-

Observación V= N.º 13 de la Clínica Médica, Sección de hombres.-

N.º de 23 años.- Tuberculosis pulmonar con foco abierto.

Linfocitos.....	18' 40	por 100
Grandes mononucleares.....	00'	" " mm
Neutrófilos.....	81' 20	" mm
Eosinófilos.....	0' 40	" mm
Basófilos.....	00'	" " mm
Leucocitos por mpu.c.....	(no se investigaron).	

Neutrofilia



~~1812~~

Observación VI= D. R., de Granada, 32 años. - Tuberculosis pulmonar,
en sus comienzos. No hay ni fiebre ni signos de cavernas.

Bacilos en los esputos.

Linfocitos	16' 30	por 100.
Grandes mononucleares	1' 45	" "
Neutrófilos	73' 20	" "
Eosinófilos	9' 05	" "
Basófilos	00'	" "
Leucocitos por mm c.	(no se investigaron).	



Observación VII= N.º 7 de la Clínica Médica, Sección de mujeres. -
 N.º de 18 años de edad. - Tuberculosis Pulmonar
 con foco abierto.

Linfocitos.....	14' 25	por 100
Grandes mononucleares.....	1' 12	" "
Neutrófilos.....	84' 60	" "
Eosinófilos.....	00'	" "
" Basófilos.....	0' 40	" "
Leucocitos por mm c.....	10 355	" "
	<u>Basofilia</u>	



-516-

Observación VIII= Rafael D., de Madrid, 27 años. - Tuberculosis pulmonar diagnosticada por el examen de los esputos.

Ausencia de signos corvitaris.

Linfocitos	8' 10	por 100
Grandes mononucleares	0' 25	" mm
Neutrófilos	74' 20	" mm
Eosinófilos	16' 40	" mm
Basófilos	1' 05	" mm

Eosinofilia



Observación IX= B. M., natural de Granada, de 27 años de edad.-
Tuberculosis pulmonar. - Se hizo el diagnóstico bacteriológico.- Fiebre.-

Linfocitos	18' 32	por 100
Grandes mononucleares	1' 10	" "
Neutrofilos	80' 11	" "
Eosinofilos	48' 99	" "
Basifilos	00'	" "
Leucocitos por mm^3	12 321	" "

Basifilia

Observación X= N.º 3 de la Clínica Médica, Sección de mujeres. -
 A....., de 23 años de edad. - Tuberculosis pulmonar,
 diagnosticada por el examen de los esputos. - No hay fie-
 bra ni cavernas.

Linfocitos	19' 40	por 100
Grandes mononucleares	00'	" " ""
Neutrófilos	69' 50	" ""
Eosinófilos	11' 10	" ""
Basófilos	00'	" " ""
Leucocitos por mm^3	(no se hizo el examen).	

Eosinofilia

Observación XI- J. P., de 32 años, natural de Granada. - Síntomas de tuberculosis pulmonar en sus comienzos. El examen de los esputos fue negativo respecto al bacilo de Koch.

Linfocitos.....	21' 70	por 100.
Grandes mononucleares.....	0' 12	" ""
Neutrófilos.....	71' 30	" ""
Eosinófilos.....	6' 48	" ""
Basófilos.....	00'	" ""
Leucocitos por mm^3	10 348	" ""

Eosinofilia

Observación XII=

Mr. G., de 28 años de edad, natural de Granada, Tuberculosis pulmonar en su comienzo. - Bacilos en los esputos. - Hay fiebre pero no cavernas.

Linfocitos ----- 19' 70 por 100

Grandes mononucleares ----- 6' 17 " mm

Neutrofilos ----- 69' 84 " mm

Eosinofilos ----- 4' 00 " mm

Basofilos ----- 0' 26 " mm

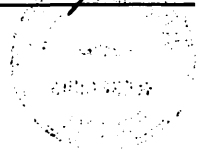
Número de leucocitos por mm³ ----- (No se hizo la investigación).

Mononucleosis

Observación XIII = R. E., de Granada, de 30 años. = Tuberculosis pulmonar en su comienzo. - Diagnóstico bacteriológico. Ni fiebre ni cavernas.

Linfocitos	-----	16' 32	per 100
Grandes mononucleares	-----	3' 80	" mm
Neutrófilos	-----	71' 15	" mm
Eosinófilos	-----	6' 68	" mm
Basófilos	-----	2' 05	" mm
Número de leucocitos por mm^3		9 839	" mm

Eosinofilia con basifilia



Observación XIV= F. S., de Durval, de 32 años de edad, - Tuberculosis pulmonar en sus comienzos. No había fiebre ni cavernas. - Diagnóstico bacteriológico de los esputos.

Linfocitos	16' 30	por 100
Grandes mononucleares	2' 10	" mm
Neutrófilos	42' 49	" mm
Eosinófilos	9' 11	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Número de leucocitos por mm^3	(No se contaron)	
	<u>Eosinofilia</u>	

Observación XV. N.º 3 de la Clínica de San Vicente. = N.º, de 32 años de edad y natural de Cocon. = Tuberculosis pulmonar diagnosticada por el examen de los expectos. - Cuando se hizo la observación no había fiebre pero sí cavernas.

Linfocitos	16' 29	por 100
Grandes mononucleares	3' 15	" mm
Neutrófilos	78' 19	" mm
Eosinófilos	2' 39	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Número de leucocitos por mm^3 c.	13.568	" mm
	<u>Neutrofilia</u>	

-584-

Observación XVI= E. M., de 36 años de edad, y que ocupó el número 8 de la Clínica Médica, Sección de hombres. = Tuberculosis pulmonar diagnosticada por el examen de los esputos. - Fiebre. - Ausencia de síntomas cavitarios.

Linfocitos	19' 48	por 100
Grandes mononucleares	4' 96	" "
Neutrófilos	76' 10	" "
Eosinófilos	0' 46	" "
Basófilos	0' 00	" "
Número de leucocitos por mm^3	(No se investigó).	
	<u>Neutrófilia</u>	

Observación XVII= L. G., de Granada, de 28 años, síntomas clínicos de Tuberculosis pulmonar. Varios exámenes que hice de los esputos en busca del bacilo de Koch, me dieron resultado negativo.

Linfocitos	18'	21	por 100
Grandes mononucleares	3'	41	" mm
Neutrófilos	71'	20	" mm
Eosinófilos	7'	18	" mm
Basófilos	0'	00	" mm
Número de leucocitos por mm^3	9	357	" mm
			<u>Eosinofilia</u>

-186-

Observación XVIII = N.º 11 de la Sala de San Gabriel. = N.º de 36 años. Pleurisia tuberculosa.

Linfocitos	21' 00	por 100
Grandes mononucleares	0' 00	" mm
Neutrofilos	66' 50	" mm
Eosinofilos	12' 10	" mm
Basofilos	0' 30	" mm
Número de leucocitos por mm. ³ (No practique esta investigación).		

Eosinofilia



Observación XIX = E. C., de 17 años, natural de Granada. - Peritonitis tuberculosa de forma ascítica. - La inoculación del líquido ascítico en el conejillo de indias, dió resultados positivos.

Linfocitos	20' 40	por 100
Grandes mononucleares	2' 61	" mm
Neutrófilos	64' 79	" mm
Eosinófilos	12' 20	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm^3	No hizo esta investigación.	

Eosinofilia

- 188 -

Observación XX = Enferma que ocupó el N.º 3 de la Clínica Médica, Sección de mujeres. - Peritonitis tuberculosa de forma crónica.

Linfocitos	29' 80	por 100
Grandes mononucleares	1' 30	" mm
Neutrófilos	61' 00	" mm
Eosinófilos	7' 90	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm^3	11 984	" mm

Eosinofilia



Observación XXI = A. G., de Almería, 28 años. Ocupó el N.º 11 de la Clínica Quirúrgica Sección de hombres. Cocitis tuberculosa en el 2.º período.

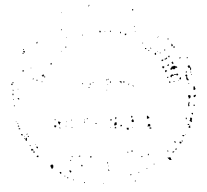
Linfocitos	18' 40	por 100
Grandes mononucleares	0' 00	" mm
Neutrófilos	66' 27	" mm
Eosinófilos	14' 33	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm. ³	9 845	" mm

Eosinofilia mm


- 190 -

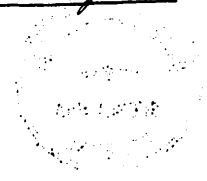
Observación XXII= R. R., de 16 años de edad, natural de Granada. - Cositis tuberculosa en el 2.º período. -

Linfocitos	22' 37	por 100
Grandes mononucleares	1' 01	" mm
Neutrófilos	69' 53	" mm
Eosinófilos	7' 07	" mm
Banófilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm^3	(No se practicó este examen).	



Observación XXIII- N.º 13 de la Sala de la Virgen.- N.º de Granada, de 18 años de edad.- Leucocitosis tuberculosa del esdo.- Foco cerrado.

Linfocitos	23' 30	por 100
Grandes mononucleares	1' 02	" mm
Neutrófilos	73' 10	" mm
Eosinófilos	2' 58	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm^3	10 350	" mm
	Ligera	<u>Neutrofilia</u>



Observación XXIV= P. O., de 14 años de edad, ocupó la cama N° 6 de la Clínica de operaciones, Sección de mujeres.

Adenitis Escrófulo-Tuberculosa del cuello, supurada.

Linfocitos 22' 63 por 100

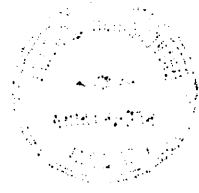
Grandes mononucleares 4' 09 " mm

Neutrófilos 73' 28 " mm

Eosinófilos 0' 00 " mm

Leucocitos por mm.³ (No se contaron).

Eosinofilia



Observación XXV- B. G., de 9 años de edad, de Merita. = Adenitis
tuberculosa del cuello, no supurada.

Linfocitos	39'	40	por 100
Grandes mononucleares	1'	00	" mm
Neutrófilos	58'	20	" mm
Eosinófilos	1'	40	" mm
Banófilos	0'	00	" mm
Leucocitos por ^{mm.} 3	11	974	" mm
			<u>Linfocitosis</u>



Observación XXVI= Mo. G., de Granada, de 8 años de edad. -
Adenitis tuberculosa del cuello, supurada.

Linfocitos	28' 41	por 100
Grandes mononucleares	2' 20	" mm
Neutrófilos	68' 39	" mm
Eosinófilos	0' 45	" mm
Basófilos	0' 55	" mm
Leucocitos por mm. ³	12 228	" mm

Linfocitosis

Observación XXVII: *M. S.*, de *Santafé*, de 16 años de edad. -
Adenitis tuberculosa no supurada de los ganglios
del cuello.

Linfocitos	28' 32	por 100
Mononucleares grandes	1' 01	" mm
Neutrófilos	40' 49	" mm
Eosinófilos	0' 48	" mm
Basófilos	0' 00	" mm
Leucitos por mm^3	No se investigaron.	
	<u>Linfocitosis.</u>	



Observacion XXVIII = N.º 11 de la Clínica Quijurgua, Sección de hombres. - Osteitis tuberculosa de la tibia con fistulas.

Linfocitos	18' 30 por 100
Mononucleares grandes	4' 20 " mm
Neutrofilos	71' 10 " mm
Eosinofilos	5' 50 " mm
Basofilos	1' 00 " mm
Leucocitos por mm. ³	

Ligera Eosinofilia



- 597 -

Observacion XXIX = N.º 9 de la Sala de la Virgen. - N.º de 65 años de edad, - Ostitis tuberculosa de la tibia, foco cerrado.

Linfocitos	23' 46	por 100
Mononucleares grandes	1' 15	" mm
Neutrofilos	71' 05	" mm
Eosinofilos	4' 35	" mm
Basofilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm^3	10 674	" mm

Fórmula normal.



Observación XXX= L. M., de 23 años, natural de Granada. -
Artritis tuberculosa de la rodilla, sin fistulas.

Linfocitos	21' 23	por 100
Mononucleares grandes	3' 21	" mm
Neutrofilos	68' 53	" mm
Eosinofilos	7' 03	" mm
Basofilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm. ³	9 575	" mm

Eosinofilia



Observacion XXXI = N.º 19 de la Sala de la Virgen = N.º de 68 años de edad. - Osteítis tuberculosa de la tibia, foco abierto.

Linfocitos.....	17'32	por 100
Mononucleares grandes.....	0'00	" mm
Neutrofilos.....	78'13	" mm
Eosinofilos.....	14'55	" mm
Basofilos.....	0.00	" mm
Leucocitos por m/m. ³	No se contaron	

Eosinofilia



Observacion XXXII = P. R., de Loja, de 28 años. - Artritis tu-
berculosa de la rodilla, no fistulosa.

Linfocitos	13' 62	por 100.
Mononucleares grandes	2' 18	" mm
Neutrofilos	78' 13	" mm
Eosinofilos	14' 55	" mm
Basofilos	0' 00	" mm
Leucocitos por mm^3	No se investigaron	

Eosinofilia



Experiencias practicadas en los conejos.

Como ya he indicado, me he servido de una serie de 4 conejos divididos en dos lotes de 2 cada uno. A los conejos del primero, les hice una inoculación del líquido que contenía los cristales de Charot-Leyden, a dosis de dos gotas cada uno. Esta inyección la puse en la nalga del animal, guardando las precauciones antisépticas que son del caso. En ninguno de los dos se observó reacción local hasta las 24 horas próximamente; pero no examiné el exudado más que en uno de ellos, ante el temor de una infección que influenciase el resultado final. Este examen me dio una cifra de eosinófilos de 9'34 por 100; siendo así que el número de estos elementos en la sangre normal, no pasa de un 4 a un 5 por 100. Este animal pesaba 420 gramos. En el otro conejo de esta misma serie, que tenía un peso de 540 gramos, analicé la sangre a las 48 horas de la inoculación, encontrando, que, si bien el número de leucocitos en totalidad había aumentado de 4,640 por mm^3 a

-202-

6'270, la eosinofilia no era muy acentuada, pues no llegó la cifra de los acidófilos a más de 6'31 por 100.

En los otros dos conejos inyecté, en uno de ellos $\frac{1}{2}$ c.c. del mismo líquido, mientras que en el otro introduje hasta $\frac{1}{4}$ c.c. A las 24 horas había muerto el primero, presentando una enorme reacción local. El examen de la misma me demostró la existencia de coos de óvula naturalera; lo que prueba que, por no haber tomado rigurosamente todas las precauciones, el animal inyectado había muerto o de una infección o de la penetración del líquido por una vena.

Respecto al segundo, el inyectado con $\frac{1}{4}$ de c.c., presentó una reacción local parecida a la de la primera serie en cuanto a su intensidad. El examen de la sangre evidenció un aumento en el número total de leucocitos de 4'350 a 8'215, así como la elevación de los eosinófilos a 12'20.



Indicaciones Bibliográficas.



- (1) Hewson. = Véase el artículo Blut por H. Nasse. p. 75 á 220 en el Handwörterbuch der Physiologie von R. Wagner.
- (2) Marten Senes. = Philosoph. Encyclop. 1846. p. 64.
- (3) Robin. = Sour. de physiol. vol. II. 1859.
- (4) Förster = Virch. Arch. vol. XX. 1861.
- (5) Rindfleisch. = Experim. Stud. sur Hist. des Blets. 1863.
- (6) Proyer. = Virch. Arch. vol. XXX. 1864.
- (7) Max Schultze. = Arch. für mikrosk. Anatomie. I. 1865. p. 1.^a
- (8) Ranvier. = Recherches sur les éléments du sang. (Archives de physiologie 1875).
- (9) G. Hayen. = Sur l'évolution des glob. rouges dans le sang des ver-

globules rouges. (Arch. des Sc. 12 nov. 1877).

= Ehrlich. = Ueber die specifischen Granulationen des Blutes.

(10) Schwarze = Inaug. Dissert. Berlin. 1880.

(11) Spilling. = Inaug. Dissert. Berlin. 1880.

(12) Wespthal. = Inaug. Dissert. Berlin. 1880.

(13) Lambert. = Grundriss ein. klin. Path. des Blutes. Genov. 1896.

(14) Löwit. = Muegl. Beitr. vol. X y Sitzungsab. der k. k. Akad. der
Wissensch. Wien vol. LXXXVIII.

(15) Müller (H. F.) = Arch. für exp. Path. u. Pharmac. vol. XXIX.

(16) Pieder. = Beitr. zur Kennt. der Leucocytose. 1892.

(17) Lappert. = Zft. für kl. Med. vol. XXIII, f. 34 H.

(18) Ménon. = Ann. soc. roy. des Sciences med. Bruxelles 1896. vol. V.

(19) Virchow. = Verh. der phys. med. Ges. zu Würzburg p. 325

(20) Kulpian. = De la régénér. des globules rouges du sang chez les grenouilles

à la suite d'hémorrhag. ⁻²⁰⁵⁻ considérables. (Ac. des Sc.
4 juin 1877.)

(21) Pouchet. = Note sur les leucocytes et la régénér. des hématies.
(Soc. de Biol. janv. 1878.)

= Evolut. et Structure des noyaux des élém. du sang. chez le
tritum. (Journ. de l'anat. et de la physiol. 1875.)

(22) Hayem. = Sur l'évolut. des glob. rouges dans le sang. des
vertébrés ovipares.

= Des hématoblastes et de la coagul. du sang. (Revue inter-
nat. des Sc. Paris 1878.)

(23) Mlle. Cl. Everard, M. M. Demour et J. Massart. = Sur
les modif. des leucocytes dans l'infection et dans l'immuni-
sation. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, p. 185 et suiv.)

(24) Dominici. = Comptes rendus de la Soc. de Biol. Janvier 1900

- (25) Levaditi = Le leucocyte et ses granulations. 1902.
- (26) Haus Buchner = Die Nögelische Theorie d. Infektionskrankheiten. Leipzig. 1877.
= Haus Buchner = Eine neue Theorie über Exz. o. Immunität. München. 1893.
- (27) M. P. Grawitz = Virchow's Archiv. 1877. B. LXXXIV.
- (28) Birch-Hirschfeld = Résumé dans Schmidt's Jahrbücher d. gesammten Medicin. 1872. - CIX p. 97.
- (29) Panum = Virchow's Archiv. 1874. B. IX p. 347.
- (30) Weigert = Fortschritte der Medicin. 1887. B. V. p. 732.
Ibid. 1888. B. VI 83 y 809.
- (31) M. Slügge = Zeitschrift für Hygiene. 1888. B. IV. p. 223.
- (32) Buchner = Münchener Medicin. 1887. T. V. p. 653.
= Münchener Medicin. Wochenschrift, 1891. pp. 551, 574.

- (33) Pfeiffer. = Zeitschrift für Hygiene 1894. T. XVI p. 268.
- (34) Kóstenitch et Wolhow. = Recherches sur le développement du tubercule expérimental. (Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique. 1892, p. 741).
- (35) Barrel. = Tuberculose pulmonaire expérimentale. (Annales de l'Institut Pasteur 1898. N° 8).
= Tuberculose expérimentale du rein. (Annales de l'Institut Pasteur 1894. N° 2).
- (36) Broden = Recherches sur l'histogénèse du tubercule. (Archives de med. exp. et de Anat. path. 1899 n° 1.
- (37) Dembiuski = Recherches sur le rôle des leucocytes dans la tuberculose expérimentale sous-cutanée. Paris. 1899.
- (38) Pavillard. = Recherches sur la leucytose dans la tuberculose pulmonaire. Paris. 1900

- (39) Ch. Achard et M. Loeper. = Les globules bleues dans la tuberculose. (Société de Biologie. 8 décembre 1900).
- (40) J. Ravaut. = Le diagnostic de la nature des épanchements sero-fibrineux de la plèvre (citodiagnostic.) Paris 1901.
- (41) Levaditi = Loc. cit.
- (42) Löwit = Ziegl. Beitr. vol. X y Sitzungsber. der K. Akad. der Wissensch. Wien. vol. LXXXVIII.
- (43) Cuenot. = Arch. de biol. experim. 2.^e Serie vol. IX.
- (44) Rowitz. = Arch. für mikr. anat., 1899, vol. LIV.
- (45) Haeckel. = Müller's Arch. für Anat. u. Physiol. 1887.
- (46) Tromann. = Zft. für Naturwissensch. vol. XVII.
- (47) Wegner. = Zool. Anzeiger. 1885.
- (48) Ehrlich. = Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891 p. 5.

(49) Eichorn.

(50) H. F. Müller. = Niegler's Beitr. vol. XXVII. 1900

(51) Ehrlich. *Loco cit.*

(52) Lawdowiski. = Virchow's Archiv. 1884. Bd. 96, p. 60.

(53) Niegler. = Anat. Path. 1889, trad. frac. t.° 1.° p. 254.

(54) J. Arnold. = Ueber Eheilungsvorgänge an der Wandersellen, etc.
(Arch. für mikrosk. anatomie 1887, p. 205.)

(55) Renaut. = Recherches sur les éléments figures du sang. (Arch. de Physiol. 1881, p. 649.)

(56) E. Metchnikoff. = Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892.

(57) J. Solly. = Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. (Thèse de Paris n° 625.)

- (58) Aldehoff. = Progr. med. Woch. 1891.
- (59) Löwit. = Etud. über Physiol. u. Path. des Blutes. Genè. 1892.
- (60) J. H. Lombard. = Contribution à l'étude physiologique des leucocytes. Paris. 1901. N^o 346.
- (61) Rohland. = Levrn. de physiol. et de path. générale; juillet 1900.
- (62) Zappert. = Zft. für Kl. Med. vol. XXIII, f. 3 y 4.
- (63) Buciers. = Loco cit.
- (64) Galritchevskij. = Sur les propriétés chimiques des leucocytes. (Ann. Inst. Pasteur. 1890 p. 347)
- (65) Mandylbur. = Wien. med. Woch. 1892.
- (66) Schmidt. = Zft. für Kl. Med. vol. XX.
- (67) Neusser. = Wien. Kl. Woch. 1892. N^o 3.
- (68) Schmidt. = Ueber die Beziehung der Eisenerstoffgerinnung zu

den farblosen Elementen des Blutes. (Flügger's Arch. XI,
fr. 515.)

(69) F. Müller. = Loco cit.

(70) Rieder. = Deutsch. Arch. für kl. Med. vol. XLVIII.

(71) Bennw. = Zft. für kl. Med. vol. XI f. 172.

(72) Lewy. = Berl. kl. Woch. 1891.

(73) Korn. = Abhlag der Path. der Nase. Wienboden 1893.

(74) Baumler. = Corresp. für schw. Aerzte 1881. N. 19.

(75) Leichtenstejn. = Wien. kl. Rundsch. 1898 n.º 23 y 27.

(76) Buklers. = Loco cit.

(77) Franquel. = Ver. inn. Med. Berlin 1900.

(78) Salkowski = Virchow's Archiv. 1877, C. LXXXIV.

(79) Scherwiner = Virch. Arch. vol. XXX, 1864.

(80) Mordyburg. = Loco cit.

- (81) Kaposi. = Path. und. Therap. der Hautkrankh. 1893.
- (82) Leredde. = Monatsch. für prakt. Dermat. XXVII.
- (83) Hallopeau et Laffite. = Ann. de Dermat. et syph. 1886.
- (84) Darrier. = Ann. de Dermat. et syph. 1896.
- (85) Gaucher et Bensoude. = Ann. der Dermat. et syph. 1896.
- (86) Bensoude. = Sec. de Derm. 1896.
- (87) Dambinski. = Loco cit.
- (88). Metchnikoff. = Über die phagocytose Rolle der Tuberkelriesenzelle.
(Virchow's Archiv. 1888. t. CXIII, p. 63.)
- (89) Canon. = Deutsch. med. Woch. 1892. n.º 10.
- (90) Hollkoffer. = Inaug. Dissert. Berne. 1899.
- (91) M. Labbi. Le Sang. - Paris. 1902.
- (92) Berezka. = Annales de l'Institut. Pasteur. 1899 p. 497 209.
- (93) Robert. = Arbeiten der pharmach. Institutes zu Dorpat. 1893-94.

- (94) Annonan. = XIII Congrès internat. de Méd. Paris. 1900
- (95) Montel = Rôle des leucocytes dans l'absorption des médicaments.
(Chèse de Bordeaux 1900-01).
- (96) Salomon. = Glycogène et leucocytes. (Chèse de Paris 1899).
- (97) Bordet. = Ann. de l'Institut Pasteur 1892-1895.
- (98) Pawloff = Discurso pronunciado ante la Sociedad de Médicos rusos en San Petersburgo. = Gazette Clinique de Botkine
1900.
- (99) M. Chepowalnikoff. = Physiologie du suc intestinal. 1899.
- (100) Delerense = Annales de l'Institut Pasteur. 1901. 6 XV.
- (101) Bordet. = Annales de l'Institut Pasteur. 1895. 6 IX. p. 462.
- (102) Malvoz. = Ann. Institut. Pasteur. 1901. pag. 232.
- (103) Pfeiffer y Marx. = Untersuchungen über die Bildungstättte der Cholera.

Antikörper. (Deutsche medic. Wochenschr. 1898 n^o 3^o)

(104) Dutch. = Origine des anticorps typhiques. (Ann. de l'Institut Pasteur 1899, p. 726).

(105) Grüber. = Verhandl des XIV Congresses f. innere Medizin Wien. den 9 April 1896 pag. 213

(106) Roger. = Rev. gen. des Sciences. 1896, p. 775.

(107) Dineur. = Recherches sur le mecanisme de l'agglutination du bacille typhique. (Bull. de l'Academie roy. de med. de Belgique, 1898, p. 652.)

(108) Nicolle. = Soc. de Biol. 24 dec. 1898, p. 1174

(109) Kraus. = Ueber spezifische Reactionen in Reimpfein Filtraten aus Cholera-Cyphus- und Peste bouillonculturen erzeugt durch homologes Serum. (Wiener. Klin. Wochenschr., 30 April 1897 (n^o 18).

- (110) Levy y Ginsler. = Untersuchungen über Eyphus-serums.
(Münch. medic. Wochenschr., 1897 n.º 50 y 51.)
- (111) Gaurilli Salimbeni. = Recherches sur l'immunité dans le cholera
(Ann. de l'Inst. Pasteur 1897, p. 277.)
- (112) M. Arthus. = La coagulation du sang. - C. Scientia C. Naud.
- (113) Porter = Les oxydases dans la serie animale; leur rôle physiologique. (Thèse de Paris 1893, n.º 63.)
- (114) Achard. = Les Ferments du sang. (Gazette hebdomadaire 17 nov. 1901.)
- (115) Hamriot. = Sur un nouveau ferment du sang. (C. R. de l'Acad. des Sciences, 9 nov. 1896, t. c. XXIII p. 753)
- (116) A. Paulain. = Etude de la graisse dans le ganglion lymphatique normal et pathologique. (Thèse de Paris 1902)
- (117) A. Clere. Sur le pouvoir lipasique du serum à l'état pra-

thologique. (Arch. de med. experim., janv. 1900. p. 1.)

(118) Rasbach. = Deut. med. Wochenschr. 1900.

(119) Zabolotny. = Arch. russes de pathologie. 1900

(120) Briot. = Sur l'existence dans le sang des animaux de une substance empêchant l'action de la presure sur le lait. (C. R. de l'Acad. des Sciences. 29 Mai 1900)
C. CXXVIII, p. 1359.)

(121) Dominici. = Arch. de Med. exper. vol. XII. 1900.

— C. R. Soc. de Biol. nov. 1900.

(122) Roger et Weil. = C. R. de la Soc. de Biol. nov. 1900

(123) Berangeron et Labbé. = Structure du ganglion lymphatique
(Presse médicale 1899).

(124) Labbé et Ch. Levi. = Sieruque = Recherches sur la structure des amygdales. (Bulletin de la Soc. Anat. 7 juillet 1899, p. 685)

- (125) Ch. Ghike. = Étude sur le thymus. (Chèse de Paris 1901, n.º 494)
- (126) Ehrlich = Charité Ann. vol. IX. 1884
- (127) Levaditi = Journ. de physiol. et de path. gen. vol. III. 1901.
- (128) Dominici. = C. R. Soc. de Biol. 1900.
- (129) Levaditi. = Loco cit.