

ARS MEDICA

FEBRERO 1951

AÑO VII — NÚM. 66

TRABAJO DEL LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA FACULTAD
DE MEDICINA DE BARCELONA. PROF. Dr. ANGEL A. FERRER CAGIGAL

SOBRE ESCLEROSIS

por el doctor

DIEGO FERRER

Profesor auxiliar de Histología de la Facultad de Medicina

El problema de las esclerosis, es sin duda uno de los que tienen mayor importancia, entre los que afectan al organismo humano, por la relación que existe entre su aparición y progresión, y lo que pudiéramos llamar, o mejor quizá, en lo que se ha dado en llamar, edad de los organismos.

Se entiende por esclerosis, la hiperplasia del tejido conjuntivo que constituye el estroma de los órganos, o sea, de los elementos celulares intersticiales de origen mesenquimatoso. El nombre de esclerosis tiene su origen en la raíz griega *σκληρός* que significa duro, a causa del considerable aumento de la consistencia en los órganos que la presentan.

La esclerosis es un proceso que se presenta en cualquier órgano, siendo, sin embargo, más frecuente en los glandulares o parenquimatosos.

En cuanto a su etiología, puede decirse en términos generales, que obedece a una reacción inicial de tipo inflamatorio, que provoca la hiperplasia de los elementos mesenquimatosos, tomando parte indirecta en el proceso los elementos parenquimatosos, y también sin duda lo que BOGOMOLEZ, BAUER, etc., han llamado diátesis conjuntiva del individuo.

Es frecuente que, al tratar del problema que nos ocupa, se aporten a él datos de índole histológica, biológica, o patológica, según la manera de plantear el problema los diferentes autores, en relación con la disciplina o especialidad científica a que se dedican. A nuestro juicio, el problema de las esclerosis ha sido sumamente complicado por esta causa, y también por la falta de acuerdo que existe todavía acerca del origen del tejido conjuntivo y la sustancia fibrilar intersticial.

En esta exposición resumiremos, ante todo, las distintas teorías que se han forjado acerca de la génesis del tejido conjuntivo, desde el punto de

vista histológico. los datos que a la misma han aportado el estudio de los cultivos celulares y la histopatología. Tras un resumen y discusión del posible valor de todas las opiniones, expondremos los datos que a la solución del problema puede aportar la patología general, considerando a la esclerosis no como una afección local, sino como un estado general que puede estar localizado.

I

GENESIS DE LA SUBSTANCIA COLAGENA EN LOS ORGANISMOS

El tejido conjuntivo, fué estudiado desde antiguo con el nombre de tejido celular (*tela cellulosa*), en virtud de considerarlo constituido por la agrupación de células dispuestas regularmente, en forma semejante a las celdillas de un panal. Las observaciones de este tejido se inician mucho más tarde que las de los restantes, pues al no reunirse sus elementos en órganos bien delimitados, fué apenas tenido en cuenta.

MALPIGIO consideró que procedía del páncreo adiposo, BORDEAU y WOLFF le describieron como una sustancia amorfa, blanda, gelatinosa, carente de vasos y fibras y en la cual bajo la acción de las influencias mecánicas (distensión) o por la coagulación «post mortem» puede aparecer un aspecto filamentosos o laminar. Asimismo se creyó que el tejido celular era aquel en el cual tenían su origen todos los restantes, por lo que también se le llamó *tejido generador* y *materia animal primordial*.

TREVIRANUS, consideró a este tejido como cons-

tituido por glóbulos y por finos cilindros ondulados. Más tarde atribuyó las fibras a la acción que ejercían sobre la substancia amorfa las tracciones continuadas. Esta opinión, semejante a la de BORDEAU y WOLF, fué también sostenida por WEBER.

MUYS y FONTANA hicieron descripciones más exactas respecto a la existencia de elementos celulares y fibrillas ondulados.

Con la aparición de los microscopios perfeccionados se comprueba la realidad de las fibras conectivas que fueron citadas y descritas casi simultáneamente por KRAUSE, WAGNER, JORDAN, LAUTH, VALENTIN, TREVIRANUS, etc.

La denominación de tejido conjuntivo fué introducida por JUAN MÜLLER para designar algunas membranas fibrosas (*tela conjuntoria en conectiva*) y también el tejido que une entre sí los distintos órganos y porciones de órganos. Esta denominación, que fué abarcando sucesivamente nuevos elementos, culmina en la idea expuesta por REICHERT acerca de los *tejidos de substancia conjuntiva*, sobre lo que insistiremos.

SCHWANN, 1839, fué el que creó una de las primeras teorías acerca de la formación de la substancia intercelular, considerando que en una substancia gelatinosa (citoblastema), aparecían una multitud de células, las cuales separa en tres categorías: unas, las más abundantes, que son las propias del tejido, otras transformables en células adiposas y finalmente un tercer grupo cuya evolución final era desconocida.

Las células propias del tejido celular, tienen una forma globulosa, presentan un núcleo en el cual aparecen incluidos otros más pequeños.

Las células tendrían el origen por él defendido para los distintos elementos celulares.

Los glóbulos se prolongan por dos lados opuestos rara vez en más, en dos filamentos constituidos por granos muy finos. La célula adopta así un aspecto fusiforme; y en la porción correspondiente al núcleo, la superficie está tan adherida al mismo, que parece como si las fibras emergiesen de él. Las fibras pueden ser aplanadas, a veces ramificadas, terminando en una especie de pincel de filamentos muy tenues. La transformación de las expansiones en fibras, progresa en sentido de la célula, hasta que toda ella se convierte en estos filamentos. El núcleo, según SCHWANN, sería finalmente reabsorbido. Este autor no expresó si las fibras procedentes de la transformación celular continuaban creciendo después de ésta, o bien si se funden las fibras procedentes de varios elementos.

HENLE, en 1841, explica la génesis de las fibras como procedente de la transformación de los núcleos aparecidos en un *blastema* y dice que estos tejidos se constituyen por la superposición de capas membraniformes. Cada capa al principio no sería más que una masa amorfa de citoblastema en la cual se formarían los núcleos, los cuales se vuelven al principio ovales, alargándose y estrechándose luego, progresivamente, convirtiéndose de este

modo en estrias delgadas y oscuras unas veces rectas, otras encorvadas, o bien formando ondas; en este momento ha desaparecido ya el nucleillo. Si al principio de la evolución, se separan violentamente unos núcleos de otros, a muchos de ellos queda adherida una capa de masa gelatiniforme que no es una célula, pero en la cual pueden formarse, como ocurre en la cara interna de los vasos. Finalmente, cuando los núcleos de las células están colocados en línea, se prolongan unos con otros en una dirección determinada, apropiándose cada serie de núcleos una capa de citoblastema.

VALENTIN, en 1842, sostuvo ideas semejantes a las de SCHWANN, pero considerando que el protoplasma no se diferenciaba en un sistema o haz de fibrillas, sino solamente en dos, de modo que para constituir un haz eran necesarias tantas células como fibrillas interviniesen en su composición.

REICHERT, en 1846, publicó sus interesantes trabajos acerca de la formación de tejido conjuntivo, negando casi totalmente todas las ideas semejantes en la época. Afirmó que este tejido estaba constituido en un principio, por células más compactas entre las que más tarde aparece una masa intercelular que tiende a separarlas. También sostuvo, que al alcanzar determinado desarrollo, las membranas de células se fusionan con la substancia intercelular, desapareciendo toda apariencia de límite entre ambas. Negó la existencia de los corpúsculos de SCHWANN y VALENTIN, y sostuvo que todas las diferenciaciones de tipo fibrilar eran productos artificiales y obedecían a ilusiones ópticas producidas por repliegues de la membrana homogénea que las constituía.

Los trabajos de REICHERT, verdaderamente revolucionarios, fueron relegados al olvido durante mucho tiempo; en ellos expresaba la idea de los tejidos de substancia conjuntiva, comprendiendo bajo esta denominación aquellos que, aunque presentando reacciones químicas diferentes, reúnan un conjunto de analogías genéticas estructurales o fisiológicas. Asimismo demostró que las células conectivas, gracias a determinadas modificaciones de forma y de composición, eran capaces de transformarse en elementos del tejido óseo, cartilaginoso, etc. Respecto a la substancia intercelular, también sostuvo su capacidad de transformación, pudiendo pasar del estado amorfo al fibrilar, estriado o reticular, del mismo modo que la substancia fundamental era capaz de dar sucesivamente las reacciones propias de la substancia amorfa de los proteicos y de la colágena. Finalmente, trató de la posible substitución de unos tejidos por otros.

DONDERS y VIRCHOW, al sostener ideas semejantes a las de REICHERT respecto a estos puntos, las difunden rápidamente.

VIRCHOW, en 1852, publica sus originales ideas acerca de la substancia conjuntiva. Según él, los elementos fundamentales eran las células, que persisten igualmente durante la vida embrionaria y adulta y las fibras adquieren la categoría de subs-

tancias intercelulares, o sea, secundaria a las células. La relación entre las fibras y células la compara VIRCHOW a la de los filamentos de fibrina del coágulo y los hematíes. Es decir, proporcionan al tejido su consistencia, color, elasticidad, etc., pero carecen de actividad vital, no formando el elemento vivo del tejido.

Del mismo modo que la substancia que se encuentra entre los corpúsculos plasmáticos es primitivamente homogénea y se vuelve fibrilar más tarde, así puede suponerse que la fibrilación se produce de una manera semejante a lo que se observa en un coágulo, en el cual la fibrina al principio, es aparentemente gelatiniforme y homogénea. Por otra parte, como la substancia intercelular aparece posteriormente a las células, no es posible considerarlas según HENLE como un blastema, sino como un producto de secreción celular. VIRCHOW combate las ideas de MAX SCHULTZE, que considera a la substancia fundamental, no como un producto de secreción celular, sino como la capa más externa de la célula que hubiese sufrido una diferenciación o metamorfosis, diciendo que la discusión es puramente doctrinal, puesto que los que admiten su procedencia como la de un producto de secreción, consideran que en un momento estuvo en el interior del protoplasma y niega en absoluto que jamás nadie haya podido demostrar la transformación directa del protoplasma de las células en substancia fundamental.

A pesar de la opinión de VIRCHOW, las ideas de MAX SCHULTZE fueron acogidas benévolamente por MOREL (1860), por BOLL (1871) y por FREY, quien al tratar de la evolución de las células estrelladas anastomosadas que constituyen la masa fundamental del cordón umbilical, describe su transformación periférica en fibrillas colágenas.

MAESTRE DE SAN JUAN, en 1872, cree que si bien las células no contribuyen directamente a la formación de la fibra conjuntiva, lo hacen de un modo indirecto; la fibrilación tiene lugar en la substancia intermedia a las células, substancia preparada y de algún modo labrada en esta fase del desarrollo por la metamorfosis que le han hecho sufrir las células mismas, o en otros términos, las células pueden ser consideradas como los órganos formadores, y que modifican la substancia fundamental transparente y de finas granulaciones que las rodea, siendo a *expensas de esta substancia fundamental cómo se forman las fibras conectivas* y así se pasan al tejido conjuntivo amorfo de los invertebrados.

RANVIER, 1875, es también partidario del origen extracelular de las fibras y dice que el tejido conjuntivo procede de la hoja media del blastodermo; más adelante, en un período propio en cada especie animal, sus células se diferencian, y prescindiendo las que darán lugar a otros tejidos (muscular, cartilaginoso, óseo, etc.), se reúnen en masas, en las cuales algunas conservan el carácter embrionario, mientras que otras se aplanan o estiran

en husos y dan origen a prolongaciones ramificadas y anastomosadas, formadas por un protoplasma semejante al del cuerpo de la célula; entonces se extiende entre estos elementos una substancia albuminoide amorfa que da al tejido una apariencia gelatinosa o mucosa, siendo en esta substancia intercelular, en la que se manifiestan los primeros elementos fibrilares, los cuales son en su origen sumamente finos, de longitud indeterminada, y no ofrecen con las células y sus prolongaciones sino relaciones de contigüidad.

En 1891, FLEMMING estudiando el mecanismo de la división de las células conjuntivas del peritoneo parietal de las larvas de salamandra, observó la diferenciación en el seno del protoplasma de una serie de fibrillas situadas sobre todo en la periferia de la célula. Estas se desprenderían más tarde de la célula haciéndose independientes. VALDEYER, RANTKE, SPULER, etc., admiten estos hechos.

HANSEN, 1899, renueva asimismo la teoría de MAX SCHULTZE y sostiene que la porción periférica de la célula, el *exoplasma* o *ectoplasma*, se diferencia en una substancia que se hace fibrilar.

ZACHARIADES, 1901-3, provocando la hinchazón de las fibrillas conectivas mediante las soluciones ácidas, observa que la hinchazón sólo alcanza a la porción periférica y que en el centro persiste un filamento axial coloreable por el azul de metileno. Este filamento sería autónomo y no llega a desaparecer por hinchamiento de la fibra; al seccionar ésta aparece el filamento solo, por lo cual cree poder afirmar que no se trata de una figuración. Por ello la fibrilla pasa a ser como un órgano de tipo protoplasmático, generador de la fibrilla central.

En el tejido mucoso que rodea algunos tendones de la rama, las células presentan, según ZACHARIADES, prolongaciones muy largas y numerosas que se agrupan y hacen rectilíneas a cierta distancia de la célula; asimismo también modifican sus caracteres en cuanto a refringencia y colorabilidad.

Como se ve, la transformación del protoplasma en fibrillas sería directa, por lo cual denomina a las prolongaciones *inoplásticas*.

Las ideas de ZACHARIADES han sido seguidas con algunas variantes por JOLLY, GOUGEROT y DOMINICI, que también sostiene la continuidad de substancia entre el protoplasma celular y la fibra.

STUDNICKA, 1902-3, estudia la colagénesis valiéndose para sus investigaciones de material embrionario. Según él, las hojas blastodérmicas permanecerían unidas entre sí mediante unas prolongaciones interdérmicas que llamó *citodesmas*; éstas se ramificarían y anastomosarían para producir el *mesostroma primitivo*, exoblásmico, que toma los colorantes plasmáticos. El mesostroma, daría lugar a la substancia fibrilar intercelular por un proceso parcial de gelificación. Entretanto, tras la dislocación de las hojas, las células de los segmentos primordiales son empujadas progresivamente hacia el ectodermo. Las trabéculas del mesostroma pueden

persistir en parte, pues otras son reabsorbidas por las células.

MEWES, discípulo de FLEMING, estudiando la evolución de los tendones en el embrión de pollo, observa que en el interior de las células alargadas que los constituyen, existen pequeños filamentos que identifica con las mitocondrias; éstas se agrupan en la periferia de la célula, de allí se harían libres, quedando, sin embargo, en contacto con su membrana mientras se modificaban sus relaciones colorantes.

La teoría exoplásmica, tiene hoy día su más ardiente defensor en LAGUESSE, quien viene publicando desde principios de siglo, una serie de memorias en las que renueva las ideas ya emitidas por MAX SCHULTZE, MAILL, etc. Este autor admite que la parte periférica de las células mesenquimatosas, se transforma en una substancia resistente, capaz de unirse a las de los elementos próximos para constituir una lámina continua de substancia fundamental. La parte central de la célula no transformada o endoplasma, se transforma en los fibroblastos ramificados. En este momento el fibroblasto presenta el aspecto de una célula secretora; este carácter se modifica a medida que adelanta su diferenciación. Las láminas de substancia fundamental se unen en planos, dando al tejido un aspecto laminar, estando sus hojas separadas por la linfa intersticial. En el espesor de las láminas de la substancia fundamental aparecen sucesivamente por diferenciación sistemas de fibrillas que luego se transforman en fibras o haces colágenos. Estas fibras, antes de alcanzar su completa madurez pasan por una fase que LAGUESSE llama *precolágena*. En el espesor de las láminas, se observa no solamente grandes haces, sino también fascículos y aun fibrillas sueltas, que forman una fina red que RENAULT y DUBREUIL llamaron *trámula*. La diferenciación fibrilar puede llegar a ser tan abundante, que acarree casi la desaparición total de la laminilla, que según LAGUESSE persiste en parte, aunque no sea más que para asegurar la disposición laminar o constituir delicadas vainas a las fibras. La substancia fundamental conserva su aspecto en algunos tejidos, órganos hematopoyéticos y parenquimatosos.

RIO HORTEGA y JIMENEZ DE ASUA, 1921, al tratar de la naturaleza y caracteres de la trama reticular del bazo se inclinan a esta concepción.

TELLO, en 1921, descubre en las células mesenquimatosas de los embriones de mamíferos unas fibrillas comparables por su aspecto morfológico y sus caracteres colorantes (gran apetencia por el nitrato de plata reducido), a las neurofibrillas y que denomina *inofibrillas*.

TELLO se hace asimismo la siguiente pregunta: ¿Desempeñan algún papel las inofibrillas en la formación de las fibras colágenas?, y dice que por ahora no puede contestar a esta interrogación; las inofibrillas aparecen en las células conectivas, cuando no se han formado todavía las fibras colágenas

o están en sus comienzos y dejan de impregnarse cuando están en su apogeo; y por otra parte, los métodos que ponen de manifiesto unas y otras son muy diferentes, para poderlas colocar simultáneamente. Por otra parte, no tendría nada de particular, que un retículo protoplásmico tan importante, que con frecuencia parece ocupar toda la célula, desempeñara un papel no despreciable en la formación de las fibras colágenas. Por añadidura, la gradual desaparición de un elemento cuando se forma el otro y la mayor frecuencia del retículo en la células de membranas, ligamentos y otros órganos en que las fibras colágenas son muy abundantes, parece indicar alguna relación entre ambos sistemas de fibras.

LEVI, en su reciente tratado de histología (1927), también se muestra partidario de la *teoría exoplásmica*.

La *teoría* humoral, o sea, la que sostiene el origen extracelular de las fibras colágenas, adquiere cada día un mayor número de adeptos. Esta idea, mantenida de antiguo por VIRCHOW, MAESTRE DE SAN JUAN, RANVIER, etc., tiene hoy su más ardiente defensor en NAGEOTTE.

Para NAGEOTTE, 1915-22, la substancia conjuntiva procede de la coagulación y organización fibrilar de las substancias intercelulares. Según este autor, todas las células pueden formar a su alrededor una trama intercelular, que exceptuando la cuerda dorsal, no se vuelve colágena más que bajo la acción de los fibroblastos. Expresa la relación entre la trama colágena y los fibroblastos diciendo que, el tejido conjuntivo está formado exclusivamente por una trama colágena elaborada bajo la influencia de los fibroblastos que la habitan. Cree haber demostrado que si bien la producción de colágena necesita una participación de la célula, difiere en mucho de una secreción pura y simple. Los materiales son aportados directamente al edificio por el medio interior, los fibroblastos no proporcionan más que un aporte que puede ser mínimo cuantitativamente; además, la formación de la trama conjuntiva es sumamente rápida.

NAGEOTTE sigue diciendo que la substancia fundamental es un coágulo de los albuminoides contenidos en el medio interno, el cual no posee vida; en este sentido lo compara al coral de los pólipos. Los fenómenos físicoquímicos que se suceden, son el resultado de la actividad de los protoplasmas vivos que la habitan; son ellos quienes la han precipitado y los que la modifican progresivamente, en virtud de sus fermentos, o de un modo más general, por sus secreciones; ellos pueden asimismo redissolverla, cuando las circunstancias cambian. Las células situadas en íntimo contacto con la substancia fundamental formada, no producen más que los agentes de coagulación o de transformación. La materia procede directamente de los humores del organismo, y el problema de su origen no es otro que el de la formación del plasma. NAGEOTTE distingue una, entre todas las

substancias que por la acción de los fibroblastos, puede transformarse en fibrillas; ella es la fibrina, y afirma que la substancia conjuntiva se desarrolla a expensas de su transformación, merced a un complicado proceso de *metamorfismo*, o de *epigénesis* en el medio interior orgánico. La operación se hace molécula a molécula y de ella no se distinguen más que los resultados. Cuando se inicia el *metamorfismo*, la materia es el material para la obra; nosotros podemos observar sus progresos y su nueva disposición, sin poder alcanzar el procedimiento empleado, cuyo estudio físico sobrepasa, por otra parte, el dominio de la morfología.

Esta serie de fenómenos se estudian fácilmente en la evolución de las cicatrices; la substancia colágena aparecida como producto final en estos procesos, es idéntica a la normal y su desarrollo no difiere esencialmente de lo que se observa en el embrión; por otra parte, en éste podría existir un estado fibrinoso, no revelable por nuestras técnicas, si la transformación se realiza molécula a molécula en el instante mismo de la coagulación.

NAGEOTTE apoya sus ideas en la evolución de la vaina conjuntivo-elástica que envuelve la cuerda dorsal, que carece de elementos celulares y aparece sin que se pueda observar la intervención directa de los mismos en su formación.

El injerto de tendones conservado en alcohol y formal, la restitución de su valor funcional y la invasión de fibroblastos que substituyen a los destruidos por la fijación devolviendo al injerto su integridad fisiológica, es otro argumento favorable a su hipótesis.

BAITSELL, al tratar de las heridas cutáneas de la rana describe la transformación de la fibrina en substancia conjuntiva como mecanismo de cicatrización; transformación que también cree observar en los procesos de regeneración nerviosa en los embriones de batracios en los cuales HARRISON ha puesto de relieve el importante papel que desempeña la fibrina.

NAGEOTTE cree que en este caso no se forma verdadera substancia colágena, pero parece que se forma una substancia muy semejante a la conjuntiva del renacuajo.

URTUBEY, en un reciente trabajo (1927), se muestra partidario en general de la manera de ver de NAGEOTTE, pero hace a su teoría unas objeciones que resume en sus conclusiones:

1.ª Las fibras colágenas no proceden de los fibroblastos por transformación de la substancia ni en virtud de un acto secretorio. No son otra cosa que la continuación directa de las fibras de precolágena modificadas en su trayecto por un proceso especial de maduración.

2.ª La precolágena, a su vez, parece generarse por un fenómeno coagulante, a la manera admitida por NAGEOTTE; pero la acción indirecta de los corpúsculos celulares en este fenómeno, no debe ser una propiedad común a todo elemento vivo, sino una capacidad específica de los elementos re-

liculo-endoteliales, que guardan siempre estrecha relación topográfica con aquella substancia.

3.ª Verosímilmente, la producción patológica y exuberante de colágena caracteriza a ciertas lesiones histopatológicas; corresponde a una hiperexcitabilidad del retículo-endotelio originado por la «fijación» de materiales heterólogos muy diversos.

4.ª Los fibroblastos, contra lo corrientemente admitido, no toman parte ninguna en el proceso inoplástico. Por el contrario, no serían otra cosa que elementos diferenciados procedentes del mesénquima embrionario o persistente (retículo-endotelio) que precisamente ha perdido toda capacidad para intervenir en la colagenogénesis, aun de modo indirecto. Sólo secundariamente, por adaptación estereotrópica, contraerán relaciones de contigüedad con los materiales fibrilares estromáticos.

DEJEAN sostiene que las fibras del cuerpo vítreo aparecen por una especie de coagulación de las substancia fundamental homogénea, a expensas de determinadas substancias producidas por las células situadas a distancia de los lugares de la fibrilación.

SCHAFFER, 1922, cree también en la formación de la colágena independientemente de las células, por un proceso semejante a la coagulación, apoyando su opinión en la formación de la vaina de la notocorda y de estructuras fibrilares in vitro por coagulación de distintas substancias (véase más adelante).

ISAACS y DUBREUIL mantienen opiniones semejantes.

CAJAL (1913), teniendo en cuenta la propiedad que poseen en estado normal las fibras colágenas y elásticas, de crecer y ramificarse indefinidamente con absoluta independencia de las células conectivas y el crecimiento patológico de las fibras reticulares adventicias de los vasos del cerebro, fibras libres de ACHÚCARRO, crea su sugestiva teoría de las *inobionas*.

Para nuestro sabio compatriota, cabría imaginar que durante la época embrionaria emigren del protoplasma del corpúsculo conectivo, ciertos *bióforos* o unidades ultramicroscópicas (que podrían designarse *inobionas*), las cuales, libres en los espacios intercelulares o materias amorfas, gozarían de vida simplicísima y puramente vegetativa. Entre sus atributos esenciales contaríanse: la síntesis de principios inmediatos específicos (colágena, elastina, osteína, etc.) que agregarían íntimamente a su propia substancia; la multiplicación por división durante la ontogenia del organismo y, en fin, su modelamiento en edificios lineales invasores, anastomosados, en virtud, quizá, del homotrofismo recíproco de dichas unidades. Llegada la fase de haz adulto, las *inobionas* degenerarían, transformando su quimismo, y acaso pereciendo definitivamente. Juzgamos, pues, probable que el fascículo conectivo adulto, carece de *inobionas*; sería una substancia muerta, tolerada por los elementos conectivos.

Excusado es decir que las *inobionas* no tienen nada que ver con las *mitocondrias* de BENDA, ni con los *bioblastos* de ALTMANN, unidades microscópicas, de las cuales nadie ha podido hasta hoy demostrar indiscutiblemente, la capacidad de emigrar del protoplasma y de elaborar materias amorfas.

Recientemente (1926), HERINGA y LOHR han renovado una opinión semejante pero más eclectica; la fundamentan en sus observaciones ultramicroscópicas sobre la fibrillogénesis de la sustancia colágena. Creen también que las fibrillas tienen su origen en un sol coloidal intercelular y que su crecimiento se efectúa por la agregación de finísimas partículas o pseudocristales que se aproximan y ordenan paralelamente, a causa de influencias recíprocas. Creen HERINGA y LOHR que la materia se encuentra en este momento en un estado que corresponde al que FRIEDEL llama *mesomorfo* y LEHEMANN de *crisales líquidas* o *flujos cristalinos*. Las fibras creadas de este modo se transforman en colágena en virtud de un fenómeno progresivo de gelificación. Sin embargo, estos autores no se inclinan decididamente en un sentido determinado en la cuestión de si las fibrillas se forman en el interior o fuera de las células. Consideran a la sustancia colágena dentro del cuadro de las sustancias fibrilares en general. Parece que en último término admiten más bien que la fibrillogénesis se efectúa en la proximidad y bajo la influencia de los fibroblastos.

El conjunto de opiniones expuestas, no es más que un resumen de las principales que han aparecido en las distintas épocas y de las cuales algunas poseen escaso valor y otras carecen de él en absoluto, si no fuese por la curiosidad histórica. Al resumirlas hacemos caso omiso de las primitivas y comenzaremos por tener en cuenta las posteriores a VIRCHOW, o sea, después de bien establecida la teoría celular.

Si comparamos las distintas teorías que pretenden demostrar el origen de la sustancia colágena y en general de la sustancia fibrilar intercelular, veremos que pueden fácilmente agruparse en un número muy reducido, puesto que con frecuencia las diferencias radican más bien en la forma de exposición que en el fondo. En resumen, podemos dividirlos en dos grandes grupos: los de los que abogan por la *formación intracelular* o *extracelular* de la sustancia fibrilar.

Los que sostienen la *formación fibrilar intracelular*, apenas si disienten en su opinión, que culmina hoy día en la hipótesis repetidamente sostenida por LAGUESSE.

En cambio, los partidarios de la *formación fibrilar extracelular* presentan opiniones un tanto encontradas, aunque bien pudiera ser que en el fondo no lo sean tanto como en realidad aparentan. La diferencia esencial estriba en que unos consideran a las fibras como el producto de la transformación de materiales procedentes de la célula

(VIRCHOW, RANVIER y MEWES), otros como la disposición fibrilar de partículas desprendidas de las mismas (CAJAL, HERINGA y LOHR) y finalmente MAESTRE DE SAN JUAN, NAGEOTTE, BAITSSELL, HARRISON, DEJEAN, SCHAFFER, ISAACS, DUBREUIL, URTUBEY, etc., sostienen que las fibrillas se forman a expensas de la sustancia intersticial y que los elementos celulares (fibroblastos para NAGEOTTE, elementos retículo-endoteliales URTUBEY) obran como agentes modificadores.

Es evidente que respecto a la histogénesis del tejido conjuntivo y sobre todo en lo que respecta a la sustancia fibrilar, no existe un verdadero acuerdo, por lo cual por sí sola no puede aclarar el problema de la esclerosis, sino que necesita de la colaboración de otros muchos conceptos.

II

GENESIS DE LA SUSTANCIA COLÁGENA EN LOS CULTIVOS DE TEJIDOS

Junto a la mayoría de investigadores que han negado la posibilidad de generar en los cultivos sustancia fibrilar semejante a la colágena del tejido conjuntivo, no faltan los que sostienen una opinión opuesta; cierto es, que entre los que afirman esto último, la mayoría se expresan en forma harto dudosa, y más bien parece que sus observaciones se ven influenciadas por la sugestión; esto no obsta para que las más recientes publicaciones, entre ellas la de MAXIMOW, parece que orientan definitivamente este problema.

PERRONCITO considera que las modificaciones observadas por LEVI en 1916 en los cultivos de tejidos mesenquimatosos, podían ser interpretadas como formación de fibrillas conectivas. LEVI ha descrito la propiedad que poseen dichas células de emitir larguísimas prolongaciones que pueden dividirse y ramificarse, para dar lugar a una trama de fibras. Sin embargo, ambos autores sostienen que no pueden afirmar categóricamente se trate de fibrillas colágenas.

BAITSELL, estudiando abundantes cultivos de tejidos adultos de rana y cultivos de células sanguíneas, ha seguido una modificación del plasma que considera como la transformación directa de la fibrina en sustancia conjuntiva, al observar que el retículo de fibrina que forma el plasma, coagulado, es substituído por una serie de fascículos ondulados de fibrillas paralelas, semejantes a los conjuntivos, paralelamente a estas transformaciones, se observa el endurecimiento del cultivo. Teniendo en cuenta que las reacciones de estas fibras no son en todo semejantes a las de la sustancia colágena, NAGEOTTE cree que más bien que de ésta, se trata de otra sustancia procedente de la modificación de la fibrina.

M. LEVIS, en 1917, en una memoria muy interesante en la cual pretende demostrar que en los cultivos de células mesenquimatosas, en los cuales han sido eliminadas las sustancias intercelulares por un cuidadoso lavado, es posible presenciar la diferenciación de fibrillas colágenas en la superficie de las células. Esta transformación es semejante a la que describen los partidarios de la teoría exoplásmica, a la cual ha venido esta investigadora a prestar extraordinario apoyo. NAGEOTTE comenta este trabajo diciendo que si bien M. LEVIS ha procurado eliminar del medio de cultivo toda sustancia coagulable, es indudable que en el fragmento de tejido embrionario del cual había partir el cultivo existiera una cierta cantidad de sustancia colágena, que podría haberse disuelto para recoagularse más tarde. Esta capacidad de organizarse de nuevo en fibras de sustancia colágena disuelta, ha sido comprobada «in vitro» por NAGEOTTE, como veremos en la próxima parte.

POLICARD, en 1922, sostiene en su *Histología Fisiológica*, que al cultivar fragmentos de tejido conjuntivo, sólo se cultivan y multiplican las células, sin que haya producción de sustancia fundamental, por lo cual se demuestra que las células no segregan a ésta. Asimismo, dice que las células actúan sobre los filamentos de fibrina, provocando su retracción. En suma, termina, existe el cultivo de células conjuntivas pero no de tejido conjuntivo. De esta misma opinión son la mayoría de investigadores.

HAAN, 1927, sostiene que en sus cultivos en cubreobjetos horizontales, no ha observado jamás la formación de estructuras comparables a una sustancia fundamental, como ocurría en sus anteriores investigaciones (1924), en las que aparecía una red de fibrillas coloreables por el procedimiento de MALLORY. Según HAAN, la formación de la sustancia colágena depende de la acción de fuerzas mecánicas tal y como obraban en sus primeras experiencias realizadas en cultivos irrigados en coágulos cilíndricos (peso, tracción de la fibrina) y que no actúan en los cultivos en cubreobjetos. Asimismo anuncia nuevas investigaciones en este asunto.

MAXIMOW ha publicado, en 1928, una serie de interesantísimas investigaciones, con las que da un paso extraordinario en el esclarecimiento del origen de la sustancia colágena. Dicho autor estudia cultivos de tejido tímico y de leucocitos de cobjaya, en los que observa, a los dos o tres días, la aparición en el medio nutritivo, de un sistema de mallas, de fibrillas argentófilas, en la proximidad de las células unas, y en sus lejanías otras; estas fibrillas argentófilas o de reticulina están en relación con los filamentos de fibrina. Estas fibrillas argentófilas de reticulina o precolágena, aumentan a medida que avanza el cultivo; asimismo se unen y hacen onduladas. Desde el punto de vista histológico, pierden su argentofilia y hacia el cuarto día se hacen acidófilas, coloreándose en rojo por el

método de VAN GIESON y en azul por el de MALLORY. Además de estos caracteres que la hacen semejante a la colágena, tampoco se dejan digerir por la tripsina.

MAXIMOW cree haber logrado la confirmación de las ideas de NAGEOTTE acerca del origen extracelular de las fibrillas. Explica su formación por una cristalización y precipitación del sol coloide. Este sol coloide, es transformado en gel por los productos químicos de los fibroblastos. Dice no haber podido observar en ninguna parte la transformación directa de los filamentos de fibrina en fibrillas argentófilas.

Trabajos muy recientes de MONCIGLIANO LEVI, apoyan la formación fibrilar extracelular, él mismo resume sus trabajos concluyendo: que las fibras conectivas comparcen al final del primer día de cultivo formándose fuera de las células; inicialmente, presentan el aspecto de fibras aisladas, entrecruzadas o anastomosadas en forma de red, tanto si se trata de cultivos de explantados que contengan colágena como sustancia reticular. Cuando menos uno de los constituyentes de las fibras es de origen celular: la presencia de fibrillas está estrechamente limitada a la zona en la cual existen células emigradas. No sólo son capaces de determinar la formación de fibrillas los fibroblastos, sino también otras especies celulares (endotelio). Estas no se derivan de la organización de las redes de fibrina; no son coágulos determinados por la fijación, sino que también existen en el vivo. En el curso de su desarrollo, tienen la tendencia a reunirse en fascículos, y de orientarse pasivamente en correlación a los movimientos de las células.

Los resultados obtenidos en el cultivo de tejidos, tienen sin duda un valor mucho más positivo que la mayoría de los que se desprenden de las investigaciones histológicas.

III

FORMACION DE ESTRUCTURAS FIBRILARES POR LA COAGULACION «IN VITRO» DE DISTINTAS SUBSTANCIAS

SCHAFFER, 1922, al tratar de la formación de la sustancia intercelular del tejido conjuntivo y sus propiedades birrefringentes, dice que según se desprende de las experiencias realizadas con sustancias coloidales (albúminas, mucina, goma y gelatina líquida) es muy probable que las fibrillas se formen secundariamente por un proceso de coagulación a expensas de una sustancia amorfa (precolágena) procedente de las células.

SCHAFFER provoca formaciones fibrilares artificiales mediante mucina o albúmina. En el primer caso, toma con una pinza una pequeña cantidad de mucina, y después de introducida en un cristali-

zador con alcohol, separa rápidamente los extremos de la pinza, causando así su coagulación en un sistema de fibrillas, separables por disociación. La coagulación de la albúmina se consigue fácilmente colocando ésta en un fino colador por la que se deja pasar en virtud de su propio peso y se recoge también en un cristalizador con alcohol absoluto; de este modo se obtienen filamentos constituidos por un eje fibrilar y rodeados de una envoltura granulosa.

NAGEOTTE, en recientes publicaciones (1927), insiste en que la coagulación de la fibrina y la colágena se realiza en virtud de un mecanismo físico-químico semejante, si bien la coagulación se realiza de una manera hasta cierto punto inversa: la fibrina aparece rápidamente en casos accidentales y no perdura; la colágena, por el contrario, da lentamente un constituyente estable, en los tejidos normales.

NAGEOTTE consigue la recoagulación en fibrillas de la substancia colágena del siguiente modo: Se introduce una pequeña porción de tendón fresco de rata en una solución de ácido acético al 1 x 25.000 en agua destilada. La colágena se disuelve y se recoagua formando como una especie de nube o halo en torno del tendón, constituido por una serie de fibras más o menos largas y finas semejantes a las del tendón fresco disociado, pero difieren de éstas en que no son continuas sino que muestran un límite. Presentan un aspecto rígido, se pliegan en ángulo de 90° igual que las de los tendones y se colorean por los reactivos propios de la colágena.

En otra nota posterior, el mismo autor cree preciso insistir, que el proceso descrito implica el *crecimiento transversal de la fibrilla por intususpección y no por aposición*, por ser una propiedad general que pertenece a las substancias constitutivas del organismo, cuya meta-estructura sea coloidal. Se trata de la formación endógena de nuevas fibrillas. Las torsiones que se perciben en las fibras jóvenes, se deben a la irregularidad en el crecimiento de las partes elementales. NAGEOTTE no admite la existencia de las *micelas espirales* de HERINGA, como causantes de la torsión que presentan y que a su juicio, obedecería más bien a la acción de causas mecánicas. La formación de fibras colágenas no se hace siempre endógena, sino que a veces se desarrollan independientemente, agrupándose en forma de haces cortos.

R. COLLIN, en vista de estas experiencias, ha intentado la formación de fibras colágenas a expensas de las soluciones de gelatina. Para ello funde gelatina al 10 % en un tubo en el cual hay pequeñas bolas de vidrio. Seguidamente extrae una a una estas bolas y las introduce en otro tubo con alcohol de 100°. En torno de las bolas se forma una substancia blanquecina constituida por cintas y filamentos, que examinados muestran algunos caracteres de la colágena, birrefringencia y son coloreables por sus mismos procedimientos.

La gelatina coagulada, es menos estable que la

colágena animal, que sin duda tiene también otra estructura físico-química, sobre todo en relación con la cantidad de gelatina o colágena. El tendón de vaca fresco contiene un 29 % de colágena y la solución al 10 % de gelatina en hojas no pasa de un 8,2 %.

Como se desprende de estas experiencias, la formación fibrilar de colágena y las formaciones fibrilares, pueden aparecer por un proceso de coagulación, sin que haya intervención directa de las células. En los organismos, las células serían las encargadas de segregar por una parte las substancias coagulables y, por otra, los fermentos coagulantes, pero nunca transformarían su propia substancia en fibras capaces de ser eliminadas.

IV

CORRELACIONES FUNCIONALES ENTRE LOS TEJIDOS

La idea de una correlación funcional entre los distintos componentes de un organismo, ya sea por la influencia directa que ejercen mediante sus productos de secreción, o indirecta por su acción sobre el sistema nervioso, es hoy día aceptada por todos los fisiólogos; pues bien, esta correlación funcional o influencia recíproca, no podía dejar de ejercerse también en el transcurso de los procesos de esclerosis.

De los capítulos precedentes se desprende, que la formación de fibras colágenas se realiza independientemente de las células y cuanto más bajo su influjo. Según ello, la colágenogénesis se realiza en los espacios inter-celulares o en el que ACHARD llamó *sistema lacunar*, al cual vierten las células todos los productos de desintegración o desecho y del cual absorben las substancias nutritivas aportadas por vía linfática o vascular; por ello puede considerarse al sistema lacunar, como en continua modificación de su composición química, modificación mucho más intensa cuando actúan diferentes causas patológicas (hidropesía, inflamación, exudación, etc.).

Desde el punto de vista histológico la interacción entre los tejidos conjuntivo y epitelial es sin duda una de las más interesantes y desde luego la que nos debe preocupar especialmente, al desarrollar nuestro tema.

Como ejemplo de esta influencia recíproca, ha venido discutiéndose largamente el origen de las *membranas basales* que aparecen como frontera o límite entre los tejidos epitelial y conjuntivo. Distintos autores, apoyándose en diferentes hechos de experimentación, han interpretado su etiología como de procedencia ectodérmica o mesodérmica.

PRENANT, de sus memorables trabajos sobre la formación de dichas membranas y del esmalte den-

tario, deduce que las primeras no constituyen solamente un límite, sino que por otra parte mantienen el equilibrio entre dos tejidos, que hasta cierto punto se pueden considerar antagónicos. Es hacia la membrana basal que se orientan los polos de diferenciación celular, y se acumulan sus potencialidades evolutivas, que se pondrán en libertad a su nivel. Si el equilibrio entre los dos tejidos se mantiene, la membrana aparecerá como una línea poco aparente; pero en cuanto este equilibrio se interrumpa, su aspecto podrá modificarse desapareciendo en unos casos o bien desarrollándose en exceso en otros.

M. CAUDIERE, estudiando la formación de membranas basales en diferentes tejidos neoplásicos, deduce que por su aspecto, está esencialmente formado por una parte del simplasma laminar hialino y, por lo tanto, le otorga un origen conjuntivo. Sin embargo, la influencia del tejido epitelial, sería absolutamente precisa para su constitución y para el mantenimiento de su estructura normal. De momento, no puede precisar si la influencia es de orden físico o químico; pero no por ello es para CAUDIERE menos evidente. Según este punto de vista, el tejido conjuntivo proporcionaría el elemento primordial, que se modificaría bajo la influencia del tejido epitelial.

F. LADREYT, en un trabajo a nuestro juicio muy interesante, sostiene una tesis completamente opuesta. Este autor ha estudiado las membranas basales de los trofoblastos intestinales de los selaceos, rayas y mariscos, deduciendo (y sólo a ellos hacer extensivas sus conclusiones) que la membrana basal es de origen epitelial, representando unas veces una secreción figurada de las células epiteliales y otras una parte del exoplasma epitelial mucoso, transformado secundariamente en precolágena hialina o colágena por las secreciones diastásicas de los fibroblastos. El coágulo primitivo en el cual se diferencian las membranas basales, la sustancia fundamental y las fibras conectivas, presenta, según su origen, una constitución química particular. Según esté o no limitada la línea de las basales, la sustancia hialina del coágulo albuminoide ofrece una afinidad electiva para los reactivos específicos de la fibrina o de la mucina. En el primer caso el coágulo es un exudado fibrinoso intersticial de origen sanguíneo; en el segundo es una mucina segregada por los elementos epiteliales que envuelven el coágulo, secreción demostrada evidentemente, por la evolución de su protoplasma.

Cualquiera que sea la naturaleza y el origen del exudado primitivo, la evolución del coágulo parece idéntica. En todos los casos, las fibrillas, primero muy tenues y comparables a las formaciones tramulares de RENAUT, aparecen en la masa exudada, se reúnen en fascículos cada vez más robustos y se ramifican sobre el estroma primitivo; asimismo estos elementos (coágulos y fibras), presentan siempre a medida que se diferencian, afinidades tan específicas para los reactivos de las sustancias pre-

colágenas y colágenas, que en el término de su evolución se hace imposible distinguir.

Sea cual fuere el verdadero origen de las membranas basales (sobre el que insistiremos indirectamente) es evidente que los dos tejidos epitelial y conectivo, situados a uno y otro lado, ejercen entre sí una influencia recíproca, que puede comprobarse en algunos casos patológicos.

NAGEOTTE, en su obra tantas veces citada en el curso de esta exposición, hace referencia a estas acciones recíprocas al tratar de la cirrosis hepática, y de los procesos de degeneración y regeneración nerviosa. Respecto a la primera, dice que, según las especies animales y según su estado fisiológico o patológico de la célula hepática, varían las relaciones morfológicas entre el tejido conjuntivo y el lóbulo hepático, lo cual demuestra una relación funcional entre el elemento noble por una parte y el complejo fibroblasto-sustancia colágena por otro. Existe una continuidad entre la reticulina y la sustancia fundamental del tejido conjuntivo; el edificio intercelular del hígado forma, pues, un todo en el cual determinados territorios están constituidos a expensas de reticulina y otros por sustancia conjuntiva. Es el elemento noble el que regula la proporción de cada uno de estos territorios. En el curso de la esclerosis hepática, en cuanto se modifica el elemento noble se produce un desplazamiento del límite entre la reticulina y la sustancia colágena.

NOEL FIESSINGER y GUY ALBOT creen que en la cirrosis hepática, la reticulosis (engrosamiento de la reticulina) que se inicia en la vecindad de un espacio porta, en el foco primitivo, se extiende como una «mancha de aceite» por todo el lóbulo hepático, aun en las regiones sanas. Esta reticulosis está constituida por sustancia colágena de condensación progresiva; ella alarga el sinusoides, segmenta la trabécula, pudiendo finalmente por una compresión progresiva ahogar la célula, que entra entonces en degeneración secundaria. Este proceso demuestra una vez más, según estos autores, la influencia recíproca y constante entre los tejidos intersticial y parenquimatoso.

En relación con la degeneración y regeneración nerviosa, NAGEOTTE demuestra asimismo la influencia recíproca entre la evolución de los fibroblastos y los elementos nobles. Al seccionar un nervio, en la porción terminal del fragmento interno se inicia la aparición del mamelón de regeneración, formado por un sinciciium neuróglíco (a la idea del sinciciium neuróglíco que defiende NAGEOTTE se oponen la mayoría de histólogos españoles; nosotros mismos no creemos en ella, pero para el caso es equivalente de hiperplasia), habitado por neuritas. Los elementos neuróglícos de origen ectodérmico parece que desde el momento de su aparición tienen la propiedad de orientar los fibroblastos hacia la constitución de las membranas envolventes de las fibras nerviosas, el endoneuro y perineuro. De estas dos membranas, es el perineuro

la que modifica su estructura en límites más variables, según varíen las condiciones del medio que la envuelve. Si el tramo está aislado el perineuro es bastante grueso; y de ser varios diseminados, el perineuro se desarrolla y forma a su alrededor un verdadero tejido de esclerosis. En el caso que los tramos estén agrupados en un solo mamelón voluminoso y normal, la substancia colágena le envuelve formando una vaina delicada, también de aspecto normal.

Asimismo dice NAGEOTTE, cuando se secciona un nervio, el endoneuro y perineuro se espesan en el curso de la degeneración vateriana; después de la eliminación de los cilindroes muertos, las vainas neuróglícas deshabitadas, adquieren una nueva porción y persisten sus fascículos sin que la trama conjuntiva vuelva a su estado anterior. Pero en cuanto la regeneración se produce y las fibras nerviosas se reconstituyen por la llegada de nuevos cilindroes, se ve como los fascículos recobran progresivamente sus dimensiones normales y como disminuye el edificio conjuntivo, hasta recobrar su primera disposición. La esclerosis producida por una modificación en las condiciones de un tejido, puede desaparecer, en cuanto la composición del medio interno se hace de nuevo normal; es, pues, reversible hasta cierto punto.

Insiste que en este caso el estado patológico del parénquima, provoca un aumento de la substancia colágena, tanto en el perineuro como en el endoneuro y que ambas disminuyen en el proceso de regeneración. Ello demuestra que aun favoreciendo el estado normal, la formación de una envoltura conjuntiva densa a su alrededor, el parénquima nervioso regula estrictamente su espesor; su influencia sobre la coagulación, así como sobre la descoagulación, se ejerce siempre en límites bien determinados.

Los cultivos celulares han aportado también un conjunto de hechos que facilitan la demostración de la existencia de la interacción epitelial conjuntiva.

CHAMPY, fué el primero que al cultivar simultáneamente semilla procedente de otros cultivos de células epiteliales y conjuntivas, pudo darse cuenta de lo que calificó de *sistemas antagonistas*, cuya característica esencial radicaba en la ausencia de diferenciación y en la aparición de influencias recíprocas.

DREW demuestra, que si sobre un cultivo de células renales se resiembra otro de elementos conjuntivos, las células epiteliales sufren una ordenación en forma de tubos.

OPPEL comprueba que en el cultivo simultáneo de tejido conjuntivo y epitelial, éste se extiende sobre el primero dando lugar a una especie de cicatrización, tendiendo los elementos epiteliales a envolver completamente el conectivo. Si éste es excesivamente reducido, su influencia no es suficiente para impedir el desarrollo anterior de las células epiteliales. De ello se desprende la posible existencia de un

sistema regulador que impida en los organismos normales la proliferación exagerada de un determinado grupo celular.

FISCHER, cultivando complejos celulares (órganos intestinales), ha podido comprobar que limitan la talla en su evolución.

El mismo FISCHER y EBELING, asociando viejos cultivos de fibroblastos y células epiteliales, observan que jamás se mezclan y conservan sus caracteres diferenciales histológicos.

Presenta un interés extraordinario, *la influencia que entre sí ejercen los tejidos*, favoreciendo o inhibiendo su facultad de crecimiento, merced a la producción o transformación de determinadas substancias. Dejando aparte las *trofonas* de CARREL y EBELING procedentes de los extractos embrionarios y que tanta actividad producen en el crecimiento de cultivos de tejidos, es digna de mención la *influencia inhibidora del suero*, que disminuye la actividad proliferante de los fibroblastos y que esta acción es tanto mayor cuanto más viejo es el individuo de quien procede el suero.

El estudio de esta influencia por CARREL, EBELING y BAKER demuestra que el suero posee una doble acción estimulante e inhibidora; la primera se manifiesta francamente en aquella parte precipitable, al paso de una corriente de anhídrido carbónico. El suero restante después de la precipitación es más inhibitor. La disolución del precipitado devuelve al suero su estado primitivo. Las substancias activadoras termolábiles y precipitables con las globulinas, son probablemente de una naturaleza semejante a las *trofonas* y sin duda proceden de las glándulas endocrinas y de los leucocitos. El aumento del poder inhibitor del suero durante la vejez, puede obedecer a la disminución de las substancias activantes y al aumento de las inhibitoras o a las dos causas.

La disminución de las substancias activantes, se debe a la disminución de la actividad glandular y el aumento de las inhibitoras a la variación del suero que presenta una mayor cantidad de proteínas y quizá a la modificación de las mismas.

Al tratar de las *células productoras de trofonas*, CARREL ha observado que los leucocitos conservados en una nevera, difunden sus trofonas. Asimismo, según este autor, los linfocitos son capaces de transformar las substancias proteicas del suero en forma utilizable por los fibroblastos.

Los cultivos de monocitos, pueden mantenerse en un medio desprovisto de jugo embrionario, mientras que en un medio semejante, los de fibroblastos detienen inmediatamente su crecimiento. Añadiendo a un cultivo de fibroblastos en inanición otro cultivo de monocitos, se consigue inmediatamente la activación de los primeros. Así, pues, en los organismos adultos se encuentran células capaces de utilizar determinadas substancias proteicas y transmitir las a los otros tejidos en forma utilizable por ellos directamente. CARREL llama a estos elementos *trofocitos*. Sobre la extraordinaria im-

portancia de estos elementos insistiremos oportunamente.

CARREL y BAKER han realizado el estudio sistemático sobre la influencia que ejercen determinadas sustancias en el crecimiento de los fibroblastos: la fibrina, caseína, extractos embrionarios, etc., etcétera. Los mejores resultados los ha obtenido siempre con la fibrina, comprobando que los primeros productos del desdoblamiento de esta proteína, determinan de manera particularmente enérgica la proliferación celular. Puede suponerse que en el mismo organismo la digestión de la fibrina determinaría una respuesta análoga por parte de las células. Así es posible comprender el papel de la fibrina, que en el curso de los procesos más variados, se deposita en los tejidos. Esta fibrina actuaría no solamente como andamiaje del cual se sirven las células en el curso de la regeneración o de la inflamación de los tejidos, sino también como una reserva nutritiva de un valor excepcional capaz de ser liberada por los fermentos en determinadas circunstancias.

De lo expuesto en este capítulo se desprende que la formación de fibrillas colágenas, no puede depender exclusivamente de los fibroblastos, sino que depende de un conjunto de causas de diversa índole.

V

APARICION DE LA ESCLEROSIS

La nueva formación y la hiperplasia de fibras colágenas en el seno de los tejidos, suele ser con la mayor frecuencia la consecuencia fatal a que conduce el establecimiento de un proceso inflamatorio, infeccioso, tóxico o de reparación.

Al tratar de la colagenogénesis, la casi totalidad de anatomopatólogos o bien invocan una de las teorías citadas en el primer apartado, o bien citan las más verosímiles, haciendo constar expresamente que la solución del tema que tratamos está lejos todavía de la conclusión definitiva.

En este capítulo, a fin de no incurrir en repeticiones, evitaremos citar las distintas opiniones consultadas, acerca de la génesis de la substancia colágena bajo el influjo de causas patológicas, haciendo solamente referencia a alguna de ellas en el transcurso de la relación de nuestras observaciones.

El material que nosotros hemos escogido para su estudio, procede de piezas de autopsia, obtenidas en las mejores condiciones posibles, de individuos fallecidos a causa de tuberculosis pulmonar en sus diversas formas, o con lesiones de cirrosis hepática. Las técnicas seguidas para el estudio de las estructuras fibrilares, han sido fundamentalmente el procedimiento de RÍO HORTEGA y sus distintas variedades, modificando sistemáticamente los tiempos de impregnación, reducción y virado, a

fin de obtener los más variables efectos, en la impregnación de las distintas estructuras. Como control, no hemos olvidado los procedimientos corrientes a base de anilinas.

Todas nuestras observaciones se inclinan a aceptar con algunas modificaciones, la teoría humoral de NAGEOTTE, a la que nos adherimos en conjunto, por lo menos en lo que se refiere a la formación colágena en casos patológicos, sin que por otra parte creamos que la evolución anormal, pueda diferir



Foto. 1

fundamentalmente de la fisiológica, y si sólo en caracteres secundarios.

Las lesiones tuberculosas de tipo fibroso o productivas, proporcionan un material de estudio magnífico, en las que la formación de substancia colágena, puede seguirse ya sea en el interior de los alvéolos, en los espacios perivasculares o en los tabiques interlobulares.

En una memoria redactada hace tres años acerca de la evolución de la tuberculosis miliar, hacemos constar que los procesos tuberculosos se iniciaban como cualquier otro inflamatorio en general, por sus reacciones comunes de índole circulatoria, tales como la hiperemia y la exudación de partes líquidas procedentes del plasma sanguíneo, en el cual abundan las substancias proteicas coagulables, entre las que predomina el fibrinógeno. Al invadir el exudado la cavidad alveolar, presenta a veces durante un período variable, el aspecto de una masa homogénea viscosa propia del edema; seguidamente la coagulación del exudado, que puede ser muy rápida, da lugar a la aparición de la fibrina, caracterizada (figura 1) por constituir una red muy abundante de filamentos tenues, entrecruzados en una forma arbitraria, que llenan totalmente la cavidad alveolar; estos filamentos pa-

recen reunirse en algunos puntos y pasan a los alvéolos vecinos en los que se continúan con los filamentos de fibrina propios. En las mallas de esta red se nota la presencia de células emigrantes en número variable. Los filamentos de fibrina toman un color muy obscuro, casi negro.



Foto. 2

La fibrina que ocupa los alvéolos en la neumonía por que se inician en general los procesos tuberculosos, está llamada a sufrir una evolución muy distinta, en relación con la toxicidad bacilar y el estado general del individuo, así como con el grado relativo de inmunidad específica. Dejando a un lado la necrosis que se presenta en los casos de bronconeumonía caseosa, a consecuencia de la acción que sobre ella y las restantes estructuras orgánicas ejercen los tóxicos adherentes y solubles del bacilo de KOCH, la fibrina puede ser disuelta por la acción proteolítica de las células emigrantes que la habitan, o bien sufre su *metamorfismo* (en el sentido de NAGEOTTE), antes de ser disuelta. La fotografía 2, representa la transformación colágena del contenido alveolar de fibrina. La arquitectura colágena recuerda la estructura de las sustancias precedentes; se diferencia de ella por su reacción colorante, toma un tinte rojizo semejante al de las demás fibras colágenas del corte, únicas estructuras conectivas impregnadas en el preparado. La fotografía 3 representa una cavidad alveolar, cuyo contenido presenta una estructura francamente colágena; en este corte se ha conseguido la impregnación simultánea de todas las estructuras fibrilares cuya diferenciación puede hacerse por su morfología, situación y relaciones. En torno a la célula gigante, bien aparente, se encuentra una fina red de fibras de *reticulina* o *precolágena*, en relación con las de los tabiques alveolares. Esta sustancia

precolágena, procede sin duda de la coagulación de las sustancias exudadas en el proceso inflamatorio y sus fibras se continúan insensiblemente con las de colágena según se muestra claramente en la fotografía 4, que representa a mayor aumento, el cuadrado limitador en la 3.

Para la discusión final de estos hechos, aporta datos muy interesantes la esclerosis perivascular, o de los tabiques interlobulares, que se desarrolla en forma análoga. En ellos (foto. 5), la exudación de una sustancia homogénea, distiende en forma de edema los haces de fibras colágenas y pone de relieve una multitud de fibras finísimas, que corresponderían a la trámula de RENAUT. Estas fibras bien impregnadas en negro, se continúan con los haces colágenos a cuya formación contribuyen. Su repartición es muy desigual y junto a campos en los que se encuentran en escaso número se encuentran otros en los que su predominio sobre las fibras colágenas es absoluto, dando lugar a verdaderos nidos u ovillos. Las aglomeraciones de fibras *tramulares*, parecen encontrarse en lugares donde el exudado es más antiguo, pudiendo interpretarse las mismas como centros genéticos capaces de extenderse por todo el exudado. Como puede observarse en la microfotografía, las escasísimas células están bastante alejadas de las fibras con las que no parecen tener otra relación que la de vecindad.

A medida que el proceso de colagenogénesis progresa (foto. 6) disminuye el número de fibrillas

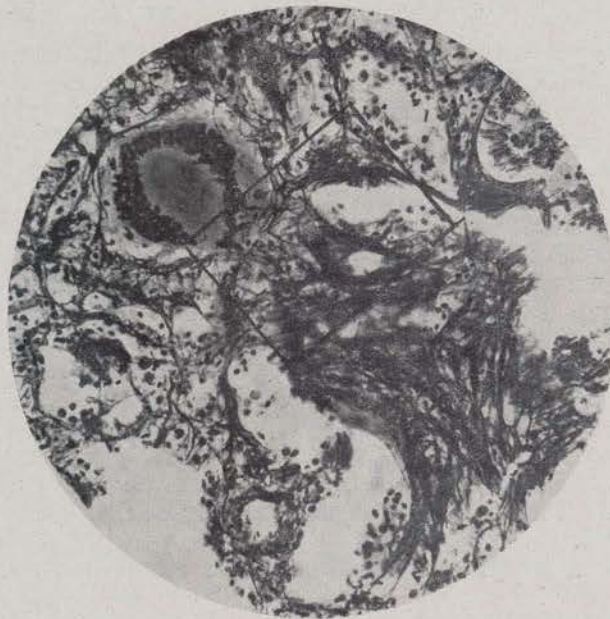


Foto. 3

de la trámula, que siempre persiste, aunque en menor cantidad, en los procesos bien desarrollados (foto. 7). En éstos es fácil notar la presencia de pequeños vasos y aumento en el número de elementos celulares que habitan las fibras.

La *cirrosis hepática*, es una forma de esclerosis que por su frecuencia constituye un verdadero motivo de preocupación en los centros científicos internacionales, hasta el punto que fué motivo de la ponencia en la reunión plenaria de la Sociedad Anatómica de París de 1929, en la que se presentaron las interesantes memorias que citamos en la bibliografía y que comentamos a continuación. Asimismo, parece que este tema ha de ser el principal de discusión en la primera reunión de la Sociedad Internacional de Geografía Patológica. A nuestro juicio, el discutir o tratar únicamente de la cirrosis hepática, es reducir a un órgano el estudio general de un problema biológico fundamental, el de la esclerosis, que una vez bien conocido, permitirá la interpretación de sus distintas localizaciones.

Para el estudio de la cirrosis hepática nos hemos valido de la observación de numerosos preparados de procesos de diversa etiología, en los cuales la esclerosis se encontraba en los grados más diversos.

En síntesis podemos decir que la cirrosis hepática se caracteriza por la hipertrofia e hiperplasia de las fibras de *reticulina* o *precolágena* y por su transformación en colágena, substancia que llega a envolver y ahogar los elementos parenquimatosos. La hiperplasia e hipertrofia de la reticulina en el hígado no puede tener distinto origen que en cualquier otro órgano; por ello sus diversas causas etiológicas actúan provocando inicialmente en el órgano procesos inflamatorios de curso más o menos crónico o agudo.

Estos estados inflamatorios se caracterizan por una reacción de los elementos retículoendoteliales, de los sinusoides hepáticos, sumamente aparentes en los procesos infecciosos localizados, según se muestra en la foto. 8, en la que reproduce la reacción del estroma en la vecindad de un tubérculo; y menos en los procesos de cirrosis crónica, según se observa en las fotos 9 y 10, en cuyos espacios vasculares se distinguen núcleos pertenecientes a células de KUPFFER se aprecia la dilatación de los espacios vasculares, dilatación mucho más aparente en la foto. 8. A la reacción retículoendotelial y vasodilatación, debe acompañar la exudación de substancias plasmáticas en cantidad variable y a su coagulación y metamorfismo, se debe el engrosamiento de la precolágena existente y la nueva formación de fibrillas, por un proceso muy semejante al descrito en los espacios perivascuales y conectivos interlobulares, en la tuberculosis pulmonar de forma crónica. En los estados iniciales de la cirrosis (foto. 9), se observa más que el aumento en el número de fibras, el aumento del espesor de las existentes y la transformación en colágena de las más próximas a los espacios porta; esta lesión corresponde a la que FIESSINGER y ALBOT llaman *reticulosis*. En los casos agudos (fig. 8) se observa la aparición de nuevas fibras, algunas finísimas que tienen gran semejanza con la *trámula* de REAULT. Estas fibras se encuentran en un número ex-

traordinario, constituyendo la esclerosis pericelular de las cirrosis crónicas en estado avanzado; la fotografía 10 muestra claramente este hecho. Las fibras más gruesas pertenecen a antiguas fibras de precolágena, transformada en colágena, de las que parecen desprenderse y ramificarse fibras más finas, que conservan los caracteres de la reticulina. Debemos hacer constar que en estos casos de cirrosis, se encuentran abundantes fibras de un espesor muy inferior al de la reticulina normal.

De todo lo expuesto se desprende que la colagenogénesis obedece a un proceso de coagulación y metamorfismo de determinadas substancias del medio interno; pero, ¿cuáles son estas substancias, y cuáles sus agentes de transformación? VIRCHOW pudo creer que se trataba de un producto de excreción de los fibroblastos. MAESTRE DE SAN JUAN sostuvo que las células conectivas elaboraban y modificaban la substancia fundamental que se transformaría en colágena. NAGEOTTE, con muy buen criterio, sostiene la multiplicidad de estas substancias. La mayor parte de ellas, son las que se en-



Foto. 4

encuentran en el producto exudado en los procesos inflamatorios, caracterizado por su rico contenido en substancias sólidas solubles, entre las que se llega a un seis por ciento de materias albuminoides. Entre las substancias coagulables predomina, según NAGEOTTE, la fibrina, cuyo origen no parece definitivamente esclarecido hoy en día.

Para VIRCHOW la exudación fibrinosa es de un origen local, y su elaboración se debe a los elementos del tejido bajo la influencia irritativa del proceso inflamatorio. PFEIFFER y MATHEW admiten que procede de la desintegración de leucocitos. BAUMGARTEN, BORST, NEUMANN, HERZFELD y FLINGER, lo derivan del producto de destrucción de células conectivas propias del tejido inflamado. MORAWITZ y MÜLLER creen tiene su origen en la médula ósea. ORTH, BELBERT, ZIEGLER, MARCHAND, sostienen que las sustancias fibrinógenas proceden del plasma sanguíneo, encontrando en el terreno inflamado las



Foto. 5

condiciones propias para la coagulación. DAYON, MOREL, KAREFF, SCHULZ, MARX, MAS Y MAGRO, ONTIVEROS y la mayor parte de fisiólogos modernos localizan su origen en el hígado, y KISCH cree que la formación inicial o preparatoria del fibrinógeno residiría en los elementos del sistema retículo-endotelial, mientras que su estructuración definitiva debería terminarse en la célula hepática.

Además del fibrinógeno, se consideran como sustancias coagulables transformables en colágena, el contenido de las células luteínicas por MULLON: los prismas del cristalino degenerados, REDSLOB; LAUDREY describe la transformación de la mucina segregada por ciertas células epiteliales (de animales marinos) en las cuales se invierte el polo funcional, y también de la degeneración mucosa

de los exoplasmas epiteliales. SCHAFFER, por coagulación de la mucina, la albúmina obtiene formaciones fibrilares in vitro; y COLLIN por coagulación artificial de la gelatina, consigue la formación de fibrillas con algunas propiedades de la sustancia colágena (SCHAFFER y COLLIN, ver apartado III).

Teniendo en cuenta la posibilidad de dar lugar in vitro e in vivo a formaciones fibrilares semejantes a la colágena, por la coagulación de diferentes sustancias albuminoides, es de interés máximo conocer los agentes de coagulación en el organismo, a cuyo estudio han dedicado sendos trabajos nuestros sabios compatriotas MAS MAGRO y ONTIVEROS. ONTIVEROS asienta en sus conclusiones, que las sustancias activadoras de la coagulación, son en gran parte productos elaborados por los elementos del sistema retículo-endotelial.

F. MAS Y MAGRO, teniendo en cuenta la semejanza existente entre los sistemas hematopoyético-sanguíneo y el conectivo, incluidos ambos dentro del sistema retículoendotelial de ASCHOFF, dado su origen común, la presencia en ambos de células mesenquimatosas indiferenciadas y el hallazgo en el conectivo, de profermentos coagulantes, semejantes a los de la sangre, hacen muy verosímil la idea de la homología entre los sistemas celulares y bioplasmáticos fundamentales del complejo histológico sangre, órganos hematopoyéticos y conectivo. Teniendo esto en cuenta, admite lógicamente (y comprueba experimentalmente) la existencia de un plasma sanguíneo. El plasma conectivo es extraído por dilución en el líquido isotónico inyectado subcutáneamente en forma de edema y obtenido de nuevo por punción absorbente, a los pocos segundos de la inyección. Sus efectos sobre la coagulación los resume en los siguientes: el extracto «in vivo» de conectivo tiene efectos aceleradores del tiempo de coagulación y determinantes de la retracción del coágulo de la fibrina resultante. La sustancia activa es compleja y consta de dos fracciones: *lipóide* y *proteína*. La *lipóide* es lábil, semejante a la lecitina y activa la retracción del coágulo. La *proteína* influye sobre el tiempo de coagulación; es activada por el Ca, y precipita la solución pura. F. de fibrinógeno, en presencia del ion Ca. Las fracciones *lipóide* y *proteína* en presencia del Ca, constituyen la *trombina*. La protrombina histioide y sanguínea son idénticas y ofrecen ambas las dos fracciones. La lisis física de la *fracción proteica* permite hallar dos *hemi-fracciones* proteínicas: *quimioestable* y *termófila*. La *quimioestable*, no precipita por el Cl Na al 30×100 y en presencia del Ca, coagula el fibrinógeno a la temperatura ambiente. La *termófila*, es precipitable por el Cl Na al 30×100 (como el fibrinógeno), y coagula la solución pura de fibrinógeno a 44-46°. Existen vehementes indicios de que la protrombina sanguínea sea la misma histioide que haya penetrado en los vasos, y parece formada por las células mesenquimatosas del S. R. E. El proceso de la coagulación, lo formula en la siguiente forma: protrombina + fibrinógeno =

sistema coloidal coagulante. Protrombina + Ca = trombina. Esta coagula directamente la solución pura de fibrinógeno, pero sin retractilidad del coágulo. La retractilidad de la fibrina, requiere la adición de Ca o lipoide a la trombina.

Conocidas las substancias coagulables y los probables agentes de coagulación, es interesante conocer si por sí mismos son suficientes para realizar la transformación o metamorfismo de las substancias coaguladas.

NAGEOTTE dice que todas las células son capaces de provocar a su alrededor la construcción de una trama intercelular. Pero exceptuando la cuerda dorsal, esta trama no se vuelve colágena hasta que los fibroblastos no se mezclan con los otros elementos del tejido. Sostiene en términos generales que el tejido conectivo está formado esencialmente de una trama colágena, elaborada bajo la influencia de los fibroblastos, que la habitan. Igualmente reconoce que su papel es cualitativo, puesto que la proporción cuantitativa en los dos constituyentes del tejido puede variar al máximo.

RENAUT y DUBREUIL describen las modificaciones que presentan los fibroblastos durante la formación de la trama colágena, de las cuales se desprende que en su protoplasma aparece el aspecto de una gran actividad secretora al iniciarse dicha trama, desapareciendo a medida que se completa.

LAUDREYT, estudiando las vellosidades intestinales (de animales marinos) en vías de desarrollo, comprueba estos dos hechos: que en los sitios donde los exudados son amorfos, no se diferencian fibras conectivas ni células; y que en todas las regiones del coágulo donde vegetan fibras colágenas, estos elementos están situados en la vecindad de células mesenquimatosas libres, que emigran al exudado fibrinoide o mucoso. Son pequeñas células linfocitiformes de protoplasma homogéneo, con escasas granulaciones mitocondriales, se fijan en el corion donde adquieren potencialidad glandular y acumulan en su protoplasma una secreción. Durante el período de acumulación de elementos linfocitiformes, el exudado no sufre transformaciones aparentes; en el momento de la excreción de aquéllos y a medida que se difunde en el medio ambiente, las materias albuminoideas del exudado se transforman primero en precolágena y colágena amorfa, para dar luego lugar a las fibrillas que se individualizan in vitro, a expensas del material que constituye el coágulo, lo que demostraría la existencia de paralelismo entre la organización del exudado y la evolución de las substancias conjuntivas. De todo ello concluye que la coagulación y metamorfismo del exudado fibrinoso o mucoso, son el término final de una reacción entre las materias albuminoideas de origen plasmático o epitelial contenidas en el medio interior y las secreciones (o los fermentos) de las células linfocitiformes, progresivamente transformadas en fibroblastos.

URTUBEY, por su parte, al estudiar la morfogénesis de la substancia colágena sostiene: que en los

parajes en que faltan o son rarísimos los fibroblastos diferenciados, es donde mejor se asiste a la producción de colágena por transformación de un material fibrilar inmadura (precolágena). Esta transformación morfogénica se realiza precisamente en ausencia de fibroblastos diferenciados e independientemente de fibroblastos jóvenes errantes. En sus conclusiones citadas en el primer apartado, sostiene que son las células del *sistema mesenquimatoso persistente* (S. R. E.) las únicas capaces de proporcionar los fermentos coagulantes y las propiedades metamórficas que generan primero la precolágena y luego la transforman en colágena.



Foto. 6

MACAIGNE y NICAUD, en unas publicaciones muy recientes, exponen lo difícil que es determinar el origen de la substancia colágena; creen que la célula alveolar libre tiene una actividad fagocitaria, mientras que los elementos fijos de los tabiques serían encargados de dirigir la organización colágena. No se inclina decididamente a expresar el origen de la colágena, pero no cree proceda de una transformación o metamorfismo de la fibrina o substancias coagulables, según expusimos nosotros en nuestra memoria sobre la tuberculosis miliar, el año 1927.

REDSLOB, estudiando la formación de fibrillas colágenas en el interior del cristalino, sin lesión de su cápsula, es decir, con la imposibilidad de pe-

netración de fibroblastos, acude a dos teorías distintas para su explicación, sin inclinarse particularmente por ninguna, éstas son: la *metaplásica*, en virtud de la cual las células epiteliales podrían transformarse en conjuntivas por desequilibrio entre las potencialidades embrionarias real y latente; o bien por metamorfismo de las sustancias albuminoides, presentes en este caso procedentes de la desintegración de los prismas del cristalino. Cree que el metamorfismo podría producirse, por los fermentos segregados por las células de la capa epitelial. En este caso, la alteración de los prismas favorecería la aparición de las fibras. La colagenogénesis descrita por REDSLOB en el cristalino, parece tener alguna semejanza con la que se forma en torno de la cuerda dorsal, tantas veces citada.

En este punto, como en los anteriores, tampoco reina un acuerdo entre los distintos autores, sino que cada uno de ellos localiza en un elemento celular distinto la propiedad de dirigir el metamorfismo que estamos tratando.



Foto. 7

El estudio de la tuberculosis en distintos procesos anatomopatológicos, nos ha permitido realizar observaciones que juzgamos no exentas de interés. Por una parte, conviene tener en cuenta que todos aquellos elementos a los cuales los distintos autores otorgan el papel de productores de los agentes de transformación, o bien proceden de un

mismo elemento, o son capaces de diferenciarse o desdiferenciarse unos en otros, propiedades generales de las células mesenquimatosas embrionarias; el polimorfismo de los elementos de ellas derivados, es sin duda extraordinario y del mismo modo puede suponerse que su fisiologismo debe presentar, según los casos, actividades muy distintas sobre las que ejerce una influencia decisiva, el medio en que habitan. Nosotros hemos podido apreciar el comportamiento distinto de las células histiocitarias en los diferentes procesos estudiados. En la evolución de las lesiones de tipo esclerógeno (fotografías 5, 6 y 7) es evidente la presencia de células distribuidas arbitrariamente y en cantidad variable entre los elementos fibrilares. Estas células son, a veces, difíciles de discernir por los procedimientos de impregnación, a causa de su escasa afinidad por la plata, los núcleos se presentan redondeados u ovoideos, excepcionalmente alargados, su protoplasma es difícilmente apreciable y no presenta indicios de una actividad fagocitaria aparente.

En las lesiones del parénquima pulmonar, observamos (fotografía 11) la producción constante de un tejido de granulación con abundantes células epitelioideas y gigantes de gran tamaño; éstas aparecen por la proliferación de los elementos alveolares, en virtud de un proceso de alveolitis catarral e intersticial. La cantidad de exudado que acompaña a esta proliferación, es muy escasa y rápidamente se transforma en precolágena, envolviendo en una red de finas mallas a las células que adquieren el aspecto de las llamadas epitelioideas.

En las lesiones exudativas, y al decir exudativas nos referimos en el concepto que para nosotros merece esta palabra, es decir, en las que el exudado de sustancias plasmáticas (albuminoides o fibrina) es más abundante, y no a las de neumonía caseosa; se observa que al organizarse la fibrina en un sistema de fibrillas, las mallas que forman esta red se ven prontamente invadidas por una multitud de células (fotografía 1) de distinta categoría, polinucleares, histiocitos, etc.; éstas, según los casos, muestran una distinta actividad fagocitaria. Si en los alvéolos próximos las células proliferantes tienden a la formación de células gigantes, se asiste a la coagulación total, o casi total del exudado fibrinoso en fibras colágenas (fotografías 2, 3 y 4). Los histiocitos de los alvéolos presentan escasos signos de actividad fagocitaria y penetran en los sistemas fibrilares contribuyendo sin duda a su metamorfismo y organización. Esta evolución se observa frecuentemente en torno de los procesos cavernosos crónicos. Cuando, por el contrario, la reacción no presenta el carácter que podríamos llamar epitelioide (fotografía 11), sino que la proliferación da origen a histiocitos dotados de gran poder fagocitario, se observa la lisis de la fibrina, por la acción de estos elementos unida a la de los polinucleares (fotografía 12). En estos casos no se llega a destruir en absoluto la fibrina en todos los alvéo-

los, sino que parte de ella se transforma alrededor de los nódulos tuberculosos, ya sea en hialina directamente o en colágena, que a su vez se transforma en aquella substancia. Entre las fibras colágenas degeneradas en hialina, los fibroblastos todavía no bien diferenciados o desdiferenciados, muestran también una gran actividad fagocitaria, que se pone de relieve por las numerosas granulaciones que invaden todo su protoplasma, con lo que se demuestra una función semejante entre las células de los alvéolos y las que ocupan la trama fibrilar.

Acerca de la causa que motiva la aparición de la substancia hialina, se han emitido también diversas opiniones. Hay quien cree que su presencia obedece a una forma de necrosis tóxica de coagulación, que modifica su estructura química. ACHAHOTINE cree que aparece como consecuencia de una alteración del metabolismo celular en virtud de la modificación de las condiciones de permeabilidad de la membrana de cubierta, debidas a determinadas causas de índole tóxica e infecciosa. BISOGNA, RIBBERT, etc., admiten la degeneración hialina de los elementos celulares o de las fibras conectivas. BOSSLE sostiene que las células conectivas que han sufrido esta degeneración regresiva, no son capaces de recuperar su facultad fibrogenética (?) y que las fibras formadas sufren asimismo la degeneración NAGEOTTE, trata de la transformación de la fibrina en hialina, a consecuencia de los fermentos procedentes de los polinucleares y apunta que los macrófagos pueden ejercer la misma acción. Además de la fibrina, considera a la colágena capaz de esta transformación, y dice: Los polinucleares pueden, uniéndose y necrosándose, dejar en libertad fermentos que digieren las substancias conjuntivas; es de este modo cómo se separa en las escaras el tejido muerto del vivo. Los macrófagos pueden también contribuir a fagocitar la fibrina en estos focos de desintegración citados. Pero en ciertas condiciones y sin duda a ciertas dosis, las secreciones de los fagocitos, transforman ya sea la fibrina, ya la substancia conjuntiva, en hialina. La formación de hialina, ya sea a expensas de la fibrina o de la colágena, parece ser un fenómeno irreversible y no parece que ella sea capaz de transformarse en colágena como la fibrina.

De lo expuesto se comprende que con toda probabilidad, es uno mismo el elemento capaz de proporcionar, según las circunstancias, los fermentos capaces de provocar el metamorfismo o la degeneración de los sistemas fibrilares constituidos. Estas circunstancias podrían estar condicionadas por la mayor actividad fagocitaria desarrollada en presencia de grandes cantidades de fibrina, y la liberación de fermentos digestivos específicos para ésta y quizá de grupo para la colágena, y tal vez también por un cierto grado de necrosis o alteración inicial de la fibrina, que favoreciese su desintegración por los elementos celulares. Así, pues, en resumen, podría considerarse que el metamorfismo depende de la acción de los fermentos celulares en

cantidad y calidad, y que su producción está condicionada por las modificaciones del medio y, sin duda, por la especial manera de reaccionar el sistema retículo endotelial, según los individuos. La fotografía 13 pone de manifiesto la actividad macrofágica de los fibroblastos y células mesenquimatosas incluídas en un territorio colágeno en degeneración hialina, y la fotografía 14 representa otro foco colágeno en franca degeneración.

Si bien en las cicatrices y en los procesos más o menos agudos, puede otorgarse a los fibroblastos la acción metamórfica de la fibrina, en algunos crónicos, como las cirrosis hepáticas, resulta más difícil por la sencilla razón de su ausencia. En el hígado el número de fibroblastos es muy reducido y su localización se reduce a la cápsula y los espacios perivasculares y portas. Los únicos elementos que están en íntimo contacto con las fibrillas de reticulina o precolágena, son las células retículoendoteliales de los sinusoides hepáticos, y de ellas deben proceder las substancias coagulantes y metamórficas. EPPINGER atribuye a la excitación del sistema retículo-endotelial en la sobrecarga pigmentaria el papel esclerógeno, y STANDENATH, PITTALUGA, URTUBEY, etc., invocan una causa semejante en las esclerosis propias de las infecciones palúdica, leishmánica.



Foto. 8

CAILLAU, al tratar de las hepatitis heredosifilíticas, dice que la acción de los fermentos de las células reticulares del sistema de KUPFFER, sobre la fibrina exudada en el momento del proceso inflamatorio inicial, puede proporcionar a las fibras enrejadas no colágenas, la colágena que caracteriza a las cirrosis.

Al tratar de la cirrosis hepática, en cuyas lesiones se sigue perfectamente la transformación de la reticulina o precolágena en colágena, no puedo dejar de hacer algunos comentarios acerca de la nomenclatura de las primeras. OPPEL describió en el hígado la presencia de una red de fibrillas, que por su disposición peculiar en torno de los espacios vasculares, las cuales denominó *fibras enrejadas gitterfasern*, a estas fibras en virtud de su extraordinaria afinidad por la plata, se las designa también *fibrillas argentófilas*; por su disposición, ACHÚCARRO y otros autores las llamaron de *reticulina*, y más recientemente LAGUESSE, RÍO HORTEGA, etc., las han llamado de precolágena, con lo cual indican su transformación en colágena, reservando la denominación de fibras reticulares para las que constituyen la trama reticular de los órganos hematopoyéticos. NAGEOTTE protesta de la calificación de *precolágenas* para estas fibras, por considerar que es más propia para designar, en general, a todas aquellas sustancias que, como la mucina o fibrina, son transformable en colágena. A fin de evitar esta confusión, también KRAUSPE las llama *fibras primordiales*.

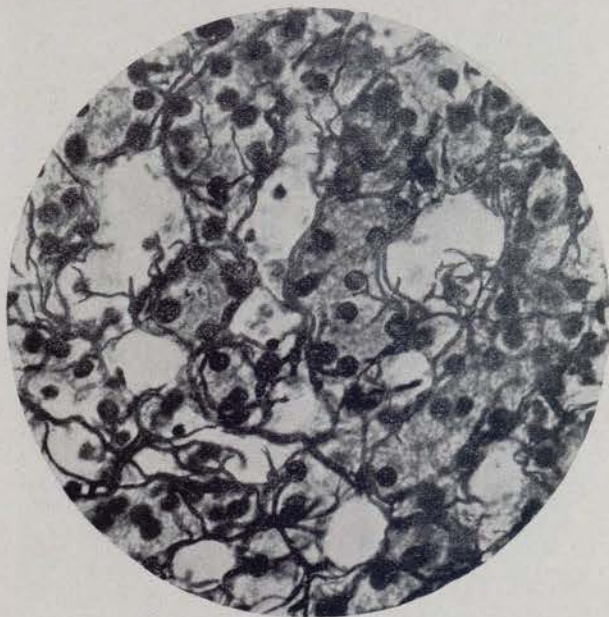


Foto. 9

Nosotros, dada su estructura y distribución, nos parece que el antiguo nombre de *fibras reticulares* no debió ser modificado, porque, sin duda (y así opinan numerosos autores, NAGEOTTE, URTUBEY, FIESSINGER, ALBOT, etc.) la llamada *reticulina* y *precolágena* es una misma sustancia, transformable en colágena (hígado, bazo). NAGEOTTE

atribuye la dificultad de coloración de la reticulina a su extraordinaria finura por una parte, y por otra, a la confusión a que se prestan con el protoplasma de las células vecinas a la que están apoyadas. El aumento del calibre de las fibras o el aclaramiento del protoplasma favorece su contraste. La reticulina pertenece a la misma serie

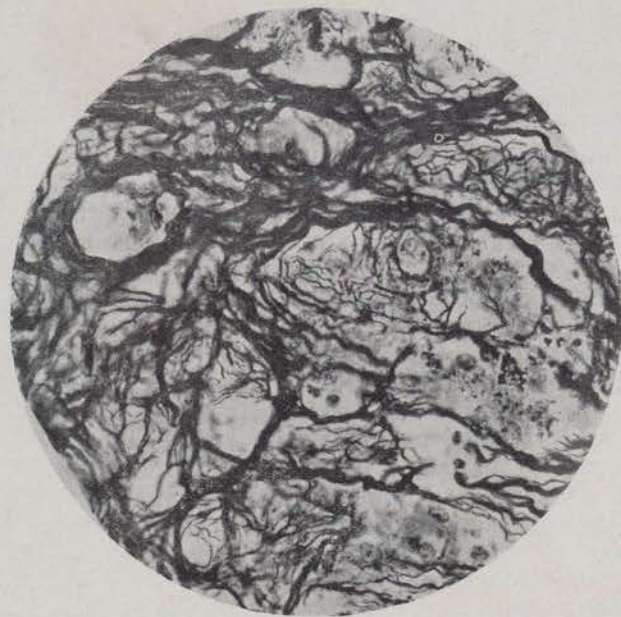


Foto. 10

de la sustancia colágena, de la que se diferencia por su estado físico. Los procedimientos de impregnación de RÍO HORTEGA, ponen de manifiesto estas dos sustancias, así como la fibrina y la hialina diferenciándose entre sí, además de por su morfología, por la tonalidad que adquieren. También consideramos que, en este caso, como en otros muchos, debería conservarse un solo nombre para cada elemento determinado, aunque no sea perfectamente exacto, de otro modo no se hace más que contribuir a una confusión, cada día más intensa.

En el estado actual de la cuestión, todavía encontramos autores que como GRYNFELT, GUIBERT, MOREL, etc., apoyan en la colagenogénesis, teorías semejantes a la exoplásmica, haciendo aparecer las fibras a expensas de la disposición simplásmica histiocitaria. No entramos en discusión de sus conclusiones, para no extendernos más y porque las figuras que reproducen, las interpretamos de distinto modo que sus autores.

VI

PATOGENIA DE LA ESCLEROSIS

Teniendo en cuenta las principales causas de aparición de la *esclerosis* en su *evolución*, como afirman CORNIL y MOSINGER, *parece dominada por la noción de terreno*. La idea del terreno, o del estado constitucional, sigue teniendo en patología una importancia extraordinaria, que se hará mayor, a medida que la investigación permita conocerle y modificarle. NOVOA SANTOS dice, que bajo la expresión de *estado constitucional*, se comprende el conjunto de condiciones anatómicas del individuo, de las que depende en gran parte su capacidad de resistencia frente a determinados excitantes patógenos. Más recientemente, se ha considerado como *constitución genotípica* o *constitución*, el conjunto de caracteres del individuo que tienen un fondo hereditario; y como *constitución fenotípica* o *condición*, los caracteres que se determinan en el individuo por factores externos, YOHANNSEN, TANDLER. Así, pues, los factores principales que intervienen en la formación del terreno son: la herencia, el equilibrio endocrino, la alimentación, el régimen de vida, las infecciones e intoxicaciones, endógenas y exógenas.

De antiguo, se describen, entre otros, tres tipos de estado constitucional considerados como clásicos: el *asténico*, *apoplético* y *linfático*. Estos tres tipos, de todos conocidos, se caracterizan por la estructura peculiar de su tejido conectivo. BOGOMOLEZ, apartándose de la antigua clasificación nos habla de las *constituciones mesenquimatosas*, cada una de las cuales implica un dinamismo metabólico y reaccional determinado; estos tipos son: El *asténico*, de tejido conjuntivo escaso; el *fibroso*, de tejido conjuntivo denso; el *pastoso*, de tejido laxo, y el *adiposo*.

De estos tipos constitucionales, el que presenta una mayor predilección al establecimiento de procesos esclerógenos es el tipo *apoplético*, llamado también antiguamente temperamento *sanguineo*, que corresponde al tipo *fibroso* de BOGOMOLEZ, al *muscular* de SIGAUD o *atlético* de KRETSCMAN, al cual CORNIL ha calificado de terreno *fibrinogenético* o *esclerógeno*, caracterizado por la manera de reaccionar ante la tuberculosis, que se presente en formas lentas de evolución esclerosa; predispone a estados artríticos y esclerosos, vasculares o viscerales.

SHVOSTECK, al tratar de la patología de las cirrosis hepáticas, insiste en la influencia del factor individual, porque si bien las causas productoras o provocadoras de cirrosis son de lo más diverso, la forma como ante ellas reacciona el organismo origina su mayor desarrollo.

Dice que la cirrosis aparece en organismos con tendencia a la proliferación conjuntiva en distintos órganos, es decir, diátesis esclerógena, depen-

diente de factores endógenas profundamente alterados por una anomalía en su constitución. Las esclerosis localizadas, pueden tener como causa, la labilidad de un determinado órgano o territorio, porque de otro modo se provocarían con mayor frecuencia esclerosis generalizadas.

El equilibrio edocrino influye en el establecimiento de las cirrosis, GOLDIEHER ha encontrado alteraciones en la hipófisis, epifisis y tiroides. GOLDZIEHER, KYRLE y WEICHSEBAUM en las glándulas genitales. SANICANDRO en el establecimiento de la esclerodermia, invoca la influencia del factor Ca. y la repercusión que sobre el mismo tiene el equilibrio endocrino, sobre todo de la paratiroides.

STRONKOFF, en un caso de esclerodermia con esclerosis generalizada encuentra elevación de la cantidad de calcio en la sangre, hipertrofia de las paratiroides. Los ovarios hipertrofiados (cese de las reglas al principio de esclerodermia). En vista que la adrenalina y la tiroxina, que aumentan el tono del sistema simpático han sido elaboradas en cantidad superior, y el ovario que sirve de freno al simpático no funciona, concluye que la esclerodermia

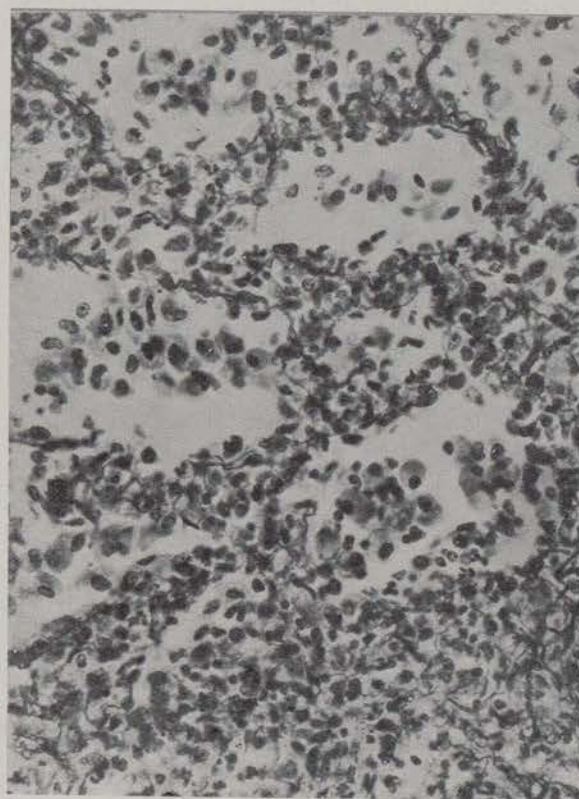


Foto. 11

es una enfermedad neuro-glandular, en la que la afección del simpático es fundamental, ya sea primaria o secundaria a la alteración del equilibrio endocrino.

El hábito artrítico, cuya esencia se desconoce, pero al cual se otorga un preponderante papel esclerógeno, no es para muchos autores más que la manifestación de una alteración endocrina. LEVI, MENARD, MARAÑÓN. Para CASTELLINO influiría no sólo la tiroides, sino también la suprarrenal, llegando a afirmar que el antagonismo relativo entre la diátesis artrítica (esclerógena) y la tuberculosis, obedece a esta causa, siendo hiposuprarrenal el tuberculoso e hipersuprarrenal el artrítico. PENDE y MASSALONGO creen en un estado pluriglandular de-



Foto. 12

pendiente del tiroides, de la suprarrenal y la hipófisis. SLOSSE emite una teoría en la que sostiene que una de las principales funciones del tiroides, es la secreción de una hormona desamidante, que actuando sobre las albúminas, consigue su total desintegración, de modo que cuando su acción falta o es insuficiente, se produce un aumento de las purinas que acarrea un estado artrítico.

METSCHNIKOW y su escuela, atribuye la causa de la esclerosis a la acción de las toxinas producidas a nivel del intestino por la flora bacteriana que lo habita, después de absorbidas y difundidas por vía hemática estas sustancias pertenecientes a la serie aromática, son principalmente el indol, cresol, fenol y sus derivados sulfoconjugados.

DRATCHINSKI ha conseguido en el cobaya la aparición de una esclerosis aórtica y procesos intersticiales crónicos, mediante la administración de indol. Más recientemente SALIMBENY y GERY, en un estudio sobre la Anatomía Patológica de la vejez, atribuyen también a la continua reabsorción de tóxicos, el establecimiento de la esclerosis.

CHVOSTEK considera que en la esclerosis generalizada, mejor que el factor constitucional, el factor edad, teniendo en cuenta el aspecto diferente que presentan distintos órganos a través de ella y la manera distinta de conducirse los procesos reaccionales de tipo inflamatorio, exudativos en la infancia y esclerógenos en la vejez. Por ello, cree poder hablar de una *diatesis esclerógena fisiológica*.

Recordando las experiencias de CARREL y EBELING sobre el efecto inhibitor que ejerce el suero de los individuos viejos sobre el desarrollo de los fibroblastos, dice que el aumento del poder inhibitor del suero durante la vejez puede obedecer a la disminución de las sustancias activantes y el aumento de las inhibitoras o a las dos causas. La disminución de las activantes se debe a la disminución de la actividad glandular y el aumento de las inhibitoras a la variación del suero que presenta una mayor cantidad de proteínas y quizá a la modificación de las mismas. De modo que cuando en los organismos se presentan con más facilidad los procesos esclerosos, el crecimiento de los fibroblastos, se desarrolla en peores condiciones. Por ello creemos poder afirmar que tiene más importancia el aumento de las sustancias transformables (albuminoides modificadas) que el de los fibroblastos. Por otra parte los elementos del sistema retículo-endotelial, que proporcionan los fermentos de coagulación y metamorfismo, tampoco se encuentran en un estado de gran actividad fagocitaria que podría ser nocivo a la evolución de la esclerosis.

Así como existen un conjunto de factores que favorecen la esclerosis, existen otros que la dificultan, a éstos corresponde el papel desempeñado por los que podríamos considerar como tipos constitucionales *asténicos*, caracterizados por la menor producción de sustancias coagulables o por la disminución de fermentos coagulantes, en virtud de una falta de tono de los elementos del sistema retículo-endotelial, o por una alteración en el metabolismo del Ca. Algunos estados de avitaminosis y la inanición tampoco se prestan a su desarrollo.

La esclerosis, como reacción orgánica, puede ser considerada a modo de un arma de dos filos, pues si bien contribuye a la cicatrización en general y en algunos estados patológicos, como la tuberculosis, constituye hoy día su única esperanza de curación; en otros casos, precipita la vejez, invade y amengua la actividad de órganos de importancia capital, y se opone o reduce el empleo de medicamentos que como el salicilato sódico, llegan a provocar la obliteración de los vasos en los que se inyecta. Por ello debe tener una importancia en Patología y terapéutica, el perfecto conocimiento de

las causas capaces de precipitar o modificar los fenómenos esclerógenos, para favorecer la curación o impedir la anulación de un órgano, en determinados casos patológicos.

En síntesis, podemos considerar que favorecen la esclerosis todas aquellas sustancias que faciliten o aumenten las condiciones de coagulabilidad sanguínea, ya sea directamente o por excitación del sistema retículo-endotelial (administración de lecitinas y colessterina, coaguleno, calcio, proteínas, etc.). Más recientemente experiencias realizadas con ergosterina irradiada, demuestran que este producto empleado a dosis elevadas, provoca alteraciones esclerosas, con precipitación de sales de cal, por lo que se comprende que una aplicación prudente puede ejercer una influencia beneficiosa en la evolución terapéutica de la esclerosis tuberculosa, como han demostrado BECKER, LEVADITTI, LI YAN PO, etcétera.

Son menos conocidas las *substancias antiesclerógenas*, entre las que se cita con más frecuencia la *tiosinamina* (Alilsulfourea) que en su combinación con el salicilato sódico recibe el nombre de *fibrolisina*, introducido en terapéutica por MENDEL en 1905. Esta sustancia tiene cierta acción reblandecedora de los tejidos fibrosos de las cicatrices y de otras proliferaciones conectivas, debido probablemente a la transformación de la colágena en sustancias mucilaginosas, que la tiosinamina, y otras combinaciones alílicas son capaces de provocar. Esta sustancia, cuyo verdadero valor está muy discutido, tiene una indicación más precisa en los tejidos jóvenes de cicatrización, citándose también por CHARTENS algunos casos de intoxicación.

El intento de disminución de la coagulabilidad sanguínea apenas ha pasado de ensayos de laboratorio. La indicación para la cual parece más propia, es para evitar el peligro o la progresión de trombosis venosas. Las sustancias empleadas en general son, el oxalato y el citrato sódico en inyecciones endovenosas al 1 por ciento, que actúan substituyendo las sales de calcio disueltas en la sangre y necesarias al proceso de coagulación. Este procedimiento tiene el inconveniente de provocar trastornos, por lo cual ha sido desechado. La *irudina* obtenida de las glándulas de la sanguiuela tienen la propiedad de inhibir la coagulabilidad sanguínea durante algún tiempo. YEANNIN, ha impedido en el conejo la formación de las trombosis venosas, producidas por la acción del salicilato sódico, mediante la inyección subcutánea de extracto de cabeza de sanguiuela: MASSON ha podido observar como la inyección de heparina es capaz de oponerse al establecimiento de las trombosis y embolia que provoca la enérgica acción coagulante del extracto de pulmón.

Estos ensayos, que se han intentado especialmente en procesos agudos o sobreagudos, debieran extenderse a aquellas formas de esclerosis lentas, que no por ello con el tiempo causan trastornos menos graves.

CONCLUSIONES

1.^a La colágena que aparece en los procesos de esclerosis se produce por un fenómeno de coagulación y metamorfismo de las sustancias coagulables del medio interno, ya sea directamente, o por transformación de las fibrillas de reticulina, llamadas asimismo de precolágena o colágena inmadura, que también tienen ese origen.



Foto. 13

2.^a Los elementos encargados de la coagulación y metaformismo son los pertenecientes al sistema retículo-endotelial y obran en relación con la cantidad y calidad de determinados fermentos.

3.^a La acción recíproca que ejercen entre sí los tejidos epitelial y conectivo, sirve de norma reguladora entre la proporción relativa de ambos. Las alteraciones del tejido epitelial, favorecen el desarrollo del conectivo.

4.^a El factor individual, terreno, constitución, hábito, diátesis, o como quiera llamarse, influye de un modo decisivo en el establecimiento más o menos precoz o intenso de las esclerosis. Sobre todo en lo que depende del equilibrio endocrino y tono del sistema retículo-endotelial, entre cuyos factores existe sin duda una estrecha correlación funcional.

5.^a Todos los procesos en los que se favorece la coagulabilidad sanguínea, sobre todo si van acompañados de estados hiperémicos, son favorables al establecimiento de esclerosis. Aquellos en que la coagulabilidad se encuentra disminuída se oponen a su aparición o es muy tardía, aun si van acompañados de hiperemia.

6.^a Las causas de esclerosis, son las infecciosas, tóxicas o de reparación, que establecen un proceso inflamatorio agudo o crónico, en el que la hiperemia y exudación son más o menos aparentes pero constantes.



Foto. 14

7.^a La modificación del equilibrio endocrino, estímulo del sistema retículo-endotelial, provocación de las sustancias coagulables (fibrinógeno) o coagulantes (fermentos, Ca, Leticinas) y disminución de las anticoagulantes, favorecen la formación de esclerosis terapéuticas.

8.^a La terapéutica antiesclerosante, poco conocida, podría estar basada en la eliminación de la causa etiológica y en dificultar su establecimiento mediante la acción de sustancias anticoagulantes atóxicas. La investigación de éstas, por terapéuticas y farmacológicas, ha de inaugurar el capítulo de los *agentes modificadores* o *provocadores de esclerosis*, indispensable en los nuevos tratados, en un sentido mucho más amplio que hasta el presente.

BIBLIOGRAFIA

- ACHARD. — Aperçu de la physiologie et de la pathologie du système lacunaire. *Biol. Medicale*, Febr. 1923.
- ASCHOFF L. — Pathologische Anatomie. Jena 1923.
- BAITSELL. — The origin and structure of a fibrous tissue which appears in living cultures of adult tissues. *The J. of exp. Med.* T. XXXII, 1915. The origine and structure of a fibrous in wound healing. XXII Sesion of Am. Ass. Anat. Dic. 1915; *Anat. Record*, 1916.
- BARLARO. — El terreno en patología. Buenos Aires, 1924.
- BOERNER; GODEL; STANDENATH. — Das Retikuloendothel. Leipzig, 1925.
- BOLL. — Die Entwicklung des fibrillären Bindegewebe *Archiv. f. mikr. Anat.* 1872 T. VIII p. 28.
- CHAMPY. — La presence d'un tissu antagoniste maintien la differentiation d'un tissu cultivé. C. R. Soc. Biol. 76; 1914.
- CAILLAU. — Les hépatites scléreuses de l'hérédó syphilitis et leur pahogénèse. *Anal D'Anat. Pat.* T. VI; número 7; 1929.
- CAJAL. — Discurso inaugural de la Asoc. Esp. p. el progreso de las ciencias. Madrid, 1913.
- CARREL Y EBELING. — Mecanismo sobre la acción del suero sobre los fibroblastos durante la vejez C. R. Soc. Biol T. XC; p. 172; 1924.
- CARREL Y BAKER. — Le rôle des produits de l'hydrolyse incomplete de la fibrine dans la proliferation cellulaire. C. R. Soc. Biol. T. XCVI; p. 685; 1927.
- COLLIN. — Sur les propriétés des filaments de gelatine coagulée *Comp. Rend. Soc. Biol.* T. XCVIII p. 1353, 1928.
- CORNIL Y MOSINGER. — Considérations générales sur les processus de sclérose. *Anall. D'Anat. Path.* T. VI; número 7; 1929.
- DEGEAU. — Origene colagene, et develop *Arch d'Anat. Microscop.* 1925.
- DOMINICI. — Etudes sur le tissu conjontif et les organes hematopoiétiques des Mamiferes *Arch. d'Anat. Microscop.* 1920.
- DONDERS. — Nederlandsch Lancet jul. 1851.
- DRATCHINSKI. — Contribution a l'étude de l'influence de l'indol sur les scléroses. *Ann. Inst. Pasteur*, núm. 6; 1912. p. 402.
- DREW. — A comparative study of normal and malignant tissues grown in artificial culture. *Brit. Journ. of exp. Paht.* 3; 1922.
- EBELING Y FISCHER. — Mixed cultures of pure strains of fibroblasts and epithelial cells. *Journ. of exp. Med.* 36; 1922.
- EPPINGER. — Ueber das retikuloendoteliale System. *Vien. Klin. Voch.* núm. 15; p. 333; 1922.
- FAURE, FREMIENT, EPHRUSSI. — La culture des tissus «in vitro» *Ann. d'Anat. Paht.* T. V 1928.
- FERRER D. — Contribución al conocimiento de la tuberculosis miliar. Concurso Ars. Médica 1927.
- FERRER. D. — El sistema reticulo endotelial. *Ars. Médica.* T. III; núm. 25 1927.
- FISSINGER Y WOLF. — La patogénèse des cirroses. *Presse Medicale* núm. 22 Marz. 1923.
- FISSINGER Y GUY ALBOT — Sur le développement et le groupement des cirroses du foie. *Anal. D'Anat. Path.* T. 6, núm. 7, 1929.
- FLEMING. — Zur Entwicklung geschichte der gewebsfibrillen. *Inter Beitr. z. wiss. Med. Fests f. R. Virchow* 1891.
- FRANCOIS - FRANCK, GUYON, NAGEOTTE. — Sur la structure et metastructure de la trame collagene chez l'adulte. *Bull. d'Hist.* T. IV núm. 3; 1927.
- FREY. — *Histologie und Histochemie des Menschen.* Leipzig 1876. (5.^a ed.)
- GOUGEROT. — Elementos de Anatomía y Fisiología Médicas. Barcelona, 1918.
- GRYNFELT. — Histogénèse de la trame collagene dans le tissu de cicatrice du conjontif lache au cours des suppurations experimentales. *Anal. D'Anat. Path.* T. VII. número 8, 1930.
- GRYNFELT. — Etudes experimentales sur le mode de

formation de la trame collagène dans les cicatrices du tissu conjonctif lâche C. R. *An. Anat.* 22 reunión, Londres, 113, 1927.

GUIBERT. — Le comportement de la trame conjonctive sous-cutanée au cours de l'inflammation expérimentale. Tesis de Montpellier, 1927.

HAAN. — Le mode de croissance des cellules migratrices dans les cultures in vitro a irrigation permanente. *Bull. d'Hist.* T. IV; 1927, núm. 8.

HANSEN. — Ueber die genese einiger Bindegewebs grundsubstanzen. *Anat. Anzeiger* 1899. - T. XVI p. 417.

HENLE. — Anatomia general. Madrid, 1845.

HERINGA, LOHR. — Sur la nature et la genese des fibres collagenes. *Bull. d'Hist.* T. III p. 125 y 201, 1926.

HERXHEIMER. — Grundriss pathologischen Anatomie. München, 1927.

HUDELO Y CAILLEAU. — Le tissu reticulo-endotheliale a l'état normal et pathologique. *Ann. de Dermat et Siph.* T. IX p. 19 y 145, 1928.

JEANNIN. — Etude histologique, sur les modifications apportées dans l'évolution des phlévites expérimentales par les substances anti-coagulantes. *Bull. Hist.* T. V, 1928.

JOLLY. — La structure et le développement du tissu conjonctif. — *Presse Medicale* — 7 En., 1911.

KRAUSPE. — Beiträge zur Kenntnis der Gitterfasern mit besonderer Berücksichtigung der Niere. *Virchow Arch.* T. 237, p. 475; 1922.

LAGUESSE. — Distintos trabajos publicados en; *Arch. d'Anat. microsc.* 1903-1914; *C. R. Assoc. Anat.* 1904; *C. R. Soc. Biol.* 1924 etc.

LANDREYF. — Sur le genese normale et pathologique des substances conjonctives chez quelques animaux marins. *Bull. Inst. Oceanog.* núm. 479; 1926. Monaco.

LETULLE-NATAM LARNIER. — Précis d'Anatomie Pathologique: Paris 1912.

C. LEVADITI Y LI YUAN PO. — Etude expérimentale de la calcification des lésions tuberculeuses sous l'influence de l'ergosterol irradié. *Presse Medicale*, núm. 101; 1930.

LEVI. — Trattato di Istologia. Torino, 1927.

LEVI. — Differenziazione «in vitro» di fibre da cellula mezenquimali e..... *Monit. Zool. Ital.* T. XXVII, 1916.

LEVIS M. — Development of connective tissue fibers in tissues cultures of chick embryos. *Contr. to Embr.* número 17, 1917.

MACAIGNE Y NICAUD. — Role de défense et d'organisation cicatricielle des cellules alvéolaires. *C. R. Soc. Biol.* Oct. 1930.

Origine de la substance collagène dans les procesus de sclerose cicatricielle alveolaire. *C. R. Soc. Biol.* Oct. 1930.

Les lésions alveolaires de la granule expérimentale. *Presse Medicale*, núm. 101, 1920.

MAESTRE DE SAN JUAN. — Tratado de Anatomía General. Madrid, 1873.

MAS Y MAGRO. — Estudios experimentales sobre la coagulación de la sangre III. *Arch. Card. y Hemat.* T. X número 2, 1929.

MASSON. — Diagnostics de Laboratoire Tumeurs, Paris 1923.

MAXIMOW. — Development of argyrophile and collagenous fibers in tissue cultures. *Anat. Rec.* 38-22-1928.

MEYER GOTTLIEB. — Farmacología experimental. Madrid, 1924.

METSCHNIKOFF. — Poisons intestinaux et scléroses. *Ann. Inst. Pasteur*, Oct. 1910.

MERVES. — Ueber Strukturen in der Zellen des..... *Archiv. f. mikr. Anat.* 1910 T. LXXV. p. 149.

MOREL J. — Sur la persistante dans l'œdème de l'architecture lamelleuse du tissu conjonctif. Tesis de Lille, 1924.

MOMIGLIANO LEVI. Istogenesi delle fibre collagene e reticolari nelle colture «in vitro». *Boll. Soc. Ital. Biolog. Sperim.* Vol. V. fasc. 6, 1930.

NAGEOTIE. — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris, 1922.

Sobre la coagulación, metaestructura y crecimiento de la coágula «in vitro», véase *C. R. Soc. de Biol.* 1927. T. 96, p. 172 - 464 - 1268 y T. 97 p. 559.

NOLF P. — ¿El fibrinógeno es segregado por el hígado? *C. R. Soc. Biol.* 2 - 912; 1927.

NOVOA SANTOS. — Manual de Patología General. 1924.

ODDO, CANDIERE. — Les interactions tissulaires et leur rôle en Pathologie, *Biologie Medicale* T. XVI número 7, 1926.

ONTIVEROS. — (7) — La fisiopatología del sistema «Hemostático-endothelial» *Arch. Card. y Hemat.* T. XI núm. 7 1930.

OPPEL. — Gewebekulturen Sammlung Vieweg, 1914, cuaderno 12.

PERRONCITO. — Rigenerazione e trapianti en Anatomia Patológica de P. Foa, Torino, 1927.

PITTALUGA. — Bloqueo parasitario del sistema retículo endothelial en la leishmaniosis visceral *Arch. Card. Hemat.* 1927.

POLICARD. — Recherches sur les cultures de tissu renal. *Bull. Hist.* pp. 2-1925.

POLICARD. — Précis d'Histologie physiologique, 1922.

PRENANT. — Contribution a l'histogenese de l'email dentaire. *Arch. de morf. gen. et expert.* 19, 1924.

RANVIER. — Traite technique d'histologie 1875.

Les elements et les tissus du systeme conjonctif. Clases de 1888, 1889.

RAPPORT. — Vrathebnáia Gaseta núm. 24. Dic. 1928.

REICHERT. — Bemerkungen zur veyleichende Naturforschung und veyleichende Beobachtungen über das Bindegewebe und die verwandten gebilde — Dorpat 1845 y Müller's Archiv, 1846, 57.

REDSLOB. — Formation de tissu conjonctif a l'intérieur du cristallin avec ou sans lésion de sa capsule *Ann. d'Anat. Path.* T. III, 1926, p. 823.

BENANT. — Sur la tramule du tissu conjonctif. *Arch. d'Anat. microsc.* 1903, T. VI, p. 1.

RIBERT MONCKEBERG. — Anatomía Patológica. Barcelona, 1928.

RIO HORTEGA Y JIMENEZ ASUA. — *Bol. Soc. Esp. Hist. Nat.* A. XXI Nov. 1921 y *Bol. Soc. Esp. Biol.* 1923.

SALIMBENY Y GERY. — Contribution a l'étude anatomopathologique de la vieillesse. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* A. 26, 8, 1912.

STARCKENSTEIN. — Therap. Monats. F. XXIV fbr. 1910.

SCHAFFER. — Lehrbuch der Histologie und Histogenese. Leipzig, 1922.

SHVOSTECK. — Zur pathogenese der Leberzirrhose. *Wien, Klin. Woch.* núms. 17 y 18; T. XXXV, 1922.

SCHWANN. — Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Vachstum der Thiere und Pflausen. Berlin, 1839.

STRONKOFF. — Vrathebnóé Délo núm. 13, 1929.

STUDNICKA. — Schematische Darstellungen zur Entwicklungsgeschichte einiger gewebe *Anat. Anzeiger.* 1902-2. T. XXII p. 537.

TELLO. — El retículo argentofilo en las células conectivas. Trab. Lab. Ins. Biol. 1921.

A. TRAMBUSTI. — Patología della cellula; en la Anatomía patológica de Foa, Torino, 1922.

URTUBEY. — Sobre la morfogenesis de la substancia coágula. *Arch. Card. y Hemat.* T. VIII Junio 1927.

VALENTIN. — Artículo — Gewebe — en Wagner's Handwörterbuch der Physiologie 1842.

VERATTI. — Infiamazione en el tratado de Anatomía Patológica de Foa, Torino, 1922.

VIRCHOW R. — La pathologie cellulaire Paris, 1874 (4.ª ed. 1.ª edición Berlin, 1859.

ZACHARIADES. — Sur l'existence d'un filament axil dans la fibrille conjonctive adulte. *C. Rend. Ac. Sciences.* T. I y 973 a 1903.

Sur la structure de la fibrille elementaire du tendon. *Soc. de Biol.* Dic. 1901.

RÉSUMÉ

Sous le titre sur la sclérose, il résume dans ce travail les données que pour la solution de ce problème apportent la biologie, l'histologie et la pathologie. L'ouvrage se divise en six chapitres. Dans le premier il traite de la genèse de la substance collagène dans les organismes, exprimant les différentes théories cellulaires, exoplasmiques et humorales. Dans le second il parle de la genèse de la substance collagène dans les cultures de tissus. Le troisième expose la formation de structures fibrillaires par la coagulation «in vitro» de diverses substances. Dans le quatrième il commente les corrélations fonctionnelles entre les tissus, et spécialement de l'épithélial et conjonctif. Le cinquième traite de l'apparition de la sclérose et il cite les observations personnelles sur l'évolution de la sclérose pulmonaire tuberculeuse et la cirrhose hépatique. Dans le sixième qui a pour titre pathogénie de la sclérose il indique différentes opinions sur les causes qui contribuent à son apparition et développement; et quelques indications au sujet des procédés thérapeutiques à fin de la modifier.

Finalement, et comme résumé de ses investigations, il expose les conclusions suivantes:

- 1.° La collagène qui apparaît dans les proces de sclérose est produite par un phénomène de coagulation et métamorphose des substances coagulables dans le milieu interne, soit directement, soit par transformation des fibrilles de réticuline, appelées aussi précollagène ou collagène immature qui ont aussi cette origine.
- 2.° Les éléments chargés de la cogulation et métamorphisme appartiennent au système réticulo-endothélial et réagissent en relation de la quantité et qualité de ferments déterminés.
- 3.° L'action réciproque qu'exercent entre eux les tissus épithélial et conjonctif, sert de norma régulatrice entre la proportion relative des deux. Les altérations du tissu épithélial favorisent le développement du conjonctif.
- 4.° Le facteur individuel, terrain, constitution, habitude, diathèse ou tel qu'on veut l'appeler, contribue d'une manière decisive à l'établissement plus ou moins précoce ou intense des scléroses. Surtout pour ce qui dépend de l'équilibre endocrine et ton du système réticulo-endothélial, parmi les facteurs duquel, existe sans doute, une étroite corrélation fonctionnelle.
- 5.° Tous les procès dans les quels on favorise la coagulabilité sanguine, surtout s'ils sont accompagnés d'états hyperhémiques sont favorables a la production des scléroses. Ceux dans lesquels la coagulabilité est diminuée s'opposent a leur apparition ou la rendent très tardive, même s'ils sont accompagnés d'hyperhémie.
- 6.° Les causes de la sclérose sont les infections, toxiques ou de réparation, qui établissent un proces inflammatoire aigu ou chronique, dans lequel l'hyperhémie et l'exsudation sont plus ou moins apparentes mais constantes.
- 7.° La modification de l'équilibre endocrine, stimulation du système réticulo-endothélial, provocation des substances coagulables (fibrinogène) ou coagulants (ferments, Ca, lecithines) et diminution des anti-coagulants favorisent la formation des scléroses thérapeutiques.
- 8.° La thérapeutique anti-sclérosante, peu connue, pourrait se baser sur l'élimination de la causa étiologique et sur le fait de difficulter son établissement au moyen de l'action de substances anti-coagulantes atoxiques. L'investigation de celles-ci par les thérapeutes et pharmacologues doit inaugurer le chapitre des agents modificateurs et provocateurs de la sclérose et est indispensable dans les nouveaux traités, et cela dans un sens plus ample que jusqu'à présent.

SUMMARY

With the title about sclerosis, he resumes in his work the dates given for the solution of the problem by the biology, the histology and the pathology. The work is divided in six chapters. In the first he speaks of the genesis of the collagen substance in the organism, expressing the different exoplasmic and humoral cellular theories. In the second he discusses the genesis of the collagen culture of the tissues. In the third he exposes the formation of the fibrillar structures by means of the coagulation «in vitro» of different substances. In the fourth he comments the functional correlation between the tissues and specially the epithelial and conjunctival. In the fifth he treats the apparition of the sclerosis and cites personal observations in the evolution of the pulmonar tuberculous sclerosis and of the hepatic cirrhosis. In the sixth whose title is pathogeny of the sclerosis he indicates the different opinions about cases contributing to its apparition and development, and gives some indications about the therapeutical proceedings in order to modify same.

At last, and as a summary of his investigations he esposes the following conclusions:

- 1st. The collagen who appears in the process of sclerosis is produced by a phenom of coagulation and metamorphosis of the coagulable substances in the internal mid, either directly or by transformation of the fibrilla, also colled pyrecollagen or collagen immadura, wich have also that origin.
 - 2nd. The elements in charge of the coagulation and metamorphosis belong to the reticulo-endothelial system and react in relation with the quantity and quality of determinate ferments.
 - 3rd. The reciprocal action between themselves by the epithelial and conjunctival tissues serves as a regulating norma between the relative proportion of both. The alterations of the epithelial tissue favourise the development of the conjunctival.
 - 4th. The individual factor, country, constitution, custom, diathesis or whatever they like to call it, contribute in a decisive manner the more or less precocious or intensive establishment of the sclerosis. Specially in what concerns the endocrineous equilibrium and the tune of the reticulo-endothelial system, amongst whose factors there is, of course, a close functional correlation.
 - 5th. Al the process who favourise the sanguineous coagulability, specially when they are accompanied by hyperhaemic states are favourable to the production of the sclerosis. Those in wich the coagulability is decreased oppose themselves to the apparition or are very slow, even if the hyperhaemia accompnies same.
 - 6th. Same causes of the sclerosis are the infections, toxic or of reparation who establish an accute or chronic inflammatory process, in which the hyperhaemia and exudation are more or less apparent and constant.
 - 7th. The modification of the endocrineous equilibrium, stimulation of the reticulo endothelial system, provocation of the coagulable substances (fibrinogen) or coagulants (ferments, Ca, lecithinas) and diminution of the anti-coagulants favourise the formation of the therapeutical sclerosis.
 - 8th. The anti-sclerotic therapeutic, few known, may rest upon the elimination of the etiologic cause and upon the fact of difficultating its establishment by means of the action of atoxic anti-coagulative substances.
- The investigation of same by therapeutics and chemists shall inaugure the chapter of the modifying and provocating agents of the the sclerosis, indispensable in the new treatises, in a more extensive sense than in has been done till to day.