

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XLV

30 DE JUNIO DE 1952

NUMERO 6

REVISIONES DE CONJUNTO

PATOLOGIA DEL CONJUNTIVO, INFLAMACION Y ALERGIA (*)

J. ROF CARBALLO.

SUMARIO: 1, Teorías generales de la enfermedad; 2, Estructura funcional del conectivo; 3, Morfología submicroscópica y proteinogénesis endocelular; 4, Catabiosis y defensas orgánicas; 5, Proteinopoyesis e inmunidad; 6, Permeabilidad endotelial y permeabilidad del conjuntivo; 7, Patología del conectivo y mucopolisacáridos; 8, ACTH, cortisona y formación de anticuerpos; 9, Recapitulación.

1. TEORÍAS GENERALES DE LA ENFERMEDAD.

Los que hace unos treinta años iniciamos nuestros estudios médicos en el momento en que WHIPPLE demostraba que la anemia perniciosa era curable, íbamos a asistir en el curso de nuestra vida profesional a esa serie gloriosa de descubrimientos terapéuticos que alcanza su culminación en la última época. A velocidad mucho más modesta han caminado, en cambio, las concepciones generales sobre los mecanismos del acontecer morboso. Dejando a un lado la boga en un tiempo de los conceptos genético-constitucionales, la generalización de la alergia como mecanismo patogénico y la fecundidad del punto de vista de la llamada patología funcional, sólo hasta fecha reciente, con la medicina psicosomática, se inicia un radical intento de remoción de las grandes perspectivas sobre la esencia de las realidades que la Patología estudia. Así, por ejemplo, en el curso de estos treinta años puede afirmarse, sin gran riesgo de equivocación, que sólo surgen, entre las que podíamos llamar *teorías genéricas de la enfermedad*—aparte de las grandes *tendencias* que acabamos de apuntar y que no llegan precisarse en una *teoría*, tales como la constitucional, la de la alergia, la de la patología psicosomática—*cuatro* de verdadera importancia. La *primera*, iniciada por las observaciones de un alemán, ASCHOFF, y de un japonés, KIYONO, ocupa du-

rante nuestra juventud un gran sector de la bibliografía y acaba quedando como una de las principales adquisiciones teóricas de la medicina de nuestra época: es el *concepto del sistema retículoendotelial*.

La *segunda*, que por circunstancias históricas—segunda guerra europea, serie sucesiva de impresionantes descubrimientos fisiopatológicos, auge de la medicina americana y declinación de la teutona, etc.—iba a tener mucha menos repercusión, es la que su autor, un austriaco, EPPINGER, bautizó con el nombre de "Patología de la permeabilidad como teoría del comienzo morboso". La *tercera* concepción genérica es la que actualmente goza de tanta boga y hasta publica sus anales periódicos con el nombre de "Síndrome de adaptación" o *teoría del "stress"*. Por primera vez en la historia de la Medicina una teoría encuentra justificado, para dar a conocer el enorme número de datos en que se apoya, publicar anualmente un grueso volumen en que éstos son recogidos. SELYE, un húngaro naturalizado en Canadá es, como todos saben, su promotor. Por último, una *cuarta* teoría ha sido formulada por un español, JIMÉNEZ DÍAZ, con su concepto de "enfermedades por disreacción" y ofrece el interés de abrir un sugestivo enlace entre la concepción genético-constitucional, la teoría del "stress" y los resultados de la moderna enzimología.

Tienen de común estas cuatro grandes teorías sobre la naturaleza de la enfermedad que, a diferencia de los más amplios conceptos patogénicos de nuestra época (alergia, patología funcional, etc.), no se limitan a ser *interpretaciones del mecanismo de enfermar*, sino que destacan una *realidad biológica última* vinculada a la existencia misma de la célula: impregnación o fagocitosis, permeabilidad, adaptación, disreacción, etc. Y es muy patente, por lo menos en las tres primeras, que esto les conduce a prestar atención central en sus estudios al *tejido conjuntivo en su más amplio sentido*.

2. ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL CONECTIVO.

Se compone el tejido conjuntivo de *cinco estructuras* absolutamente imprescindibles. La *primera* es el propio tejido conjuntivo, por un lado, con sus

(*) Conferencia pronunciada el 21 de junio de 1952 en la Institución Príncipe de Viana, de Navarra.

hacecillos de colágena, sus fibras elásticas, su plasma intercelular; por el otro, sus células: los fibroblastos. El tejido conjuntivo tiene, pues, una *fase celular* y otra *intercelular*. El *segundo* componente del tejido conjuntivo, sin el cual éste no puede ser imaginado (y que, además, es también una derivación del mesénquima primitivo), es la *sangre*. También en ella hay *elementos formes*, células y sustancia intercelular: el plasma, compuesto en gran parte de proteínas. Estas dos estructuras, conectivo propiamente dicho y sangre, están separadas por una *tercera*, de gran trascendencia: la barrera endotelial, los *endotelios vasculares*. Su principal función es la *permeabilidad*. Gracias a esta barrera se impide entren en contacto dos sistemas estructurales incompatibles: la sangre y el conectivo propiamente dicho. Anejo a esta estructura que, a guisa de tabique, separa el *sistema de proteínas móviles*, que es la sangre, del *sistema de proteínas fijas*, que es el conectivo con sus fibroblastos, hay un importantísimo *cuarto sistema*: el llamado *mesénquima activo* o *sistema de células marginales* (1). A cargo de este sistema y de sus complejas diferenciaciones en los seres de organización elevada (órganos hemopoyéticos y hemocateréticos) corre la *renovación constante* del sistema de proteínas móviles cuya usura se realiza con relativa rapidez. Esta renovación se verifica, tanto en su fase celular como en la intercelular, reponiéndose las células circulantes y restaurándose las proteínas del plasma.

Si un proceso inflamatorio o un traumatismo destruye grandes porciones del *sistema de proteínas fijas*, esto es, de fibroblastos y de hacecillos colágenos, también es función del mesénquima activo reparar el desaguisado. Se trata, por consiguiente, de un sistema a la vez *marginal* y *germinal* dotado de cualidades pluripotentes de reproducción y de una actividad endocelular intensamente proteinopoyética. Además de *mesénquima activo* o de *sistema de células marginales* (Uferzellsystem) ha sido considerado como sistema retículoendotelial en sentido lato. En realidad, el llamado *sistema retículoendotelial* constituye una diferenciación de gran importancia en los metazoos superiores de este primario sistema marginal. Recordemos que la célula pluripotente del conectivo, capaz de dar lugar tanto a fibroblastos como a las células de la sangre, de existencia muy discutida y no admitida por muchos hematólogos, fué bautizada por MAXIMOW con el nombre de *poliblasto*. Este mesénquima activo adopta, a nivel de las diversas estructuras anatómicas del ser vivo, los disfraces más variados. Tiene una gran importancia, por ejemplo, en el pulmón o en la piel, importancia que es aún mucho mayor, aun cuando todavía enigmática, a nivel de la médula ósea. En el hígado se nos presenta en forma de células de Kupfer y en los ganglios linfáticos como un retículo probablemente sincitial, dotado a la vez del poder de fagocitar y de regenerar, esto es, del poder de crear y de destruir. Para la patología humana tiene un apasionante interés la diferenciación que adquiere este *sistema marginal* en tres puntos: en la vecindad de los endotelios sinoviales a nivel del aparato locomotor, en el almohadillado conectivo de las válvulas del endocardio y en esos microorganitos que en centenares de miles prestan

cohesión a la estructura hepática en los mal llamados espacios porta. Se ha considerado a estos microorganitos como microbazos incrustados dentro del hígado como una pieza de marquetería y vienen a constituir, por sus funciones e importancia, un nuevo órgano diseminado difusamente por todo el parénquima hepático.

Sería incompleta la descripción del tejido conjuntivo si olvidáramos un *quinto sistema*, sin el cual no podría concebirse como tejido vivo: las fibras nerviosas que le inervan y le ponen en conexión con el resto del organismo. Estas fibras nerviosas, *conviene no olvidarlo tampoco*, representan únicamente la *especialización* de una función primaria de toda célula viva: la de percibir estímulos, transmitirlos y responder a ellos, manteniendo así la constancia del medio interno del ser vivo y su *autonomía* frente al medio exterior. En virtud de lo primero se nos presentan a nuestra atención los importantísimos fenómenos de la *estabilidad* en la composición del plasma intercelular y del plasma sanguíneo, así como también la *constancia* en el número de elementos formes que componen la sangre, tales como los hematies, los leucocitos y las plaquetas, constancia en la composición morfológica hasta ahora envuelta, en cuanto a su esencia, en el mayor de los misterios.

En virtud de lo segundo el conectivo no tiene sentido biológico si no es integrado en la totalidad de un ser vivo. Tal como vamos a hablar ahora de él, sin tener presente que su función es formar parte de órganos distintos y éstos a su vez están sometidos a una integración central, el conectivo es una *mero abstracción* de utilidad momentánea, científica o didáctica, pero a la cual hay que devolver su *sentido biológico* situándolo dentro de la armónica unidad de un organismo actuando frente a su medio.

3. MORFOLOGÍA SUBMICROSCÓPICA Y PROTEINOGENESIS ENDOCELULAR.

Se ha dicho del tejido conjuntivo que es un *tejido de relleno y de sostén*. Lo que hay de depredatorio en este concepto ha impedido apreciar la verdadera importancia biológica del sistema conectivo-vascular. ¿Qué quiere decir, en último término, biológicamente, esta función de relleno y de sostén? Dentro de la célula las propias proteínas cumplen también una función de relleno y de sostén. Los maravillosos resultados que nos ha proporcionado en el último decenio el estudio de la *estructura submicroscópica* del citoplasma celular revelan que su *substrato morfológico* lo constituye una sutilísima red, enormemente plástica y flexible, formada por *cadena de polipéptidos* dispuestos en zig-zag, unidas entre sí por enlaces laxos. Diversos agentes pueden hacer saltar estos nudos o *articulaciones* laxas de tales cadenas, por lo demás de estructura bioquímica tan monótona y reiterada como puede serlo la de los hacecillos de colágena. Los enlaces heteropolares entre estas cadenas de polipéptidos tienen una cohesión mayor o menor, según el estado de hidratación, el redoxpotencial del medio, las variaciones del pH, la intervención de electrolitos, la temperatura, etc. La cualidad más prodigiosa, desde el punto de vista físico-estructural del citoplasma, su *constante movilidad*, su plasticidad sin par en la naturaleza, es debida a la incesante ruptura y resoldadura, en sus *articulaciones heteropolares*, de las cadenas de polipéptidos (fig. 1).

La razón de ser de esta cambiante malla, como el telar de Penélope en perenne destrucción y re-

(1) Esta expresión de mesénquima activo ha sido criticada recientemente por SÁNCHEZ LUCAS y con razón, pero es la que se encuentra empleada con más frecuencia en la bibliografía clásica. El concepto de mesénquima supone un residuo embrionario que no existe y activo lo es, en realidad, todo el conjuntivo, ahora que en diverso grado. Preferimos por eso la expresión de *sistema marginal* como venimos haciendo ya desde 1934.

construcción, es doble: servir de *soporte* (apoenzima) a los fermentos encargados de las reacciones intracelulares y, a la vez, *mantenerlos separados*. Si esta estructura de relleno y de sostén que es la malla citoplásmica desaparece, los fermentos, en lugar de seguir trabajando con arreglo a un orden, destruyen la propia sustancia viva: surge un *proceso de autólisis*.

La función de relleno del tejido conjuntivo nos lleva, por consiguiente, a una realidad de la estructura biológica, cuya importancia fué EPPINGER el primero en señalar, aunque luego, independientemente de él fuera destacada, por ejemplo, para el corazón por GROSS Y SPARK y por ROBERTS. Es necesario que las estructuras biológicas *guarden una cierta distancia*, ni demasiado grande ni demasiado pequeña. Si la distancia aumenta, como ocurre, por ejemplo, en la hipertrofia de las fibras del miocardio, alejando su centro del capilar nutricional, o bien, como sucede en la inflamación serosa, por interposición, entre el capilar sanguíneo y las células, de una capa de plasma rico en proteínas, es decir si

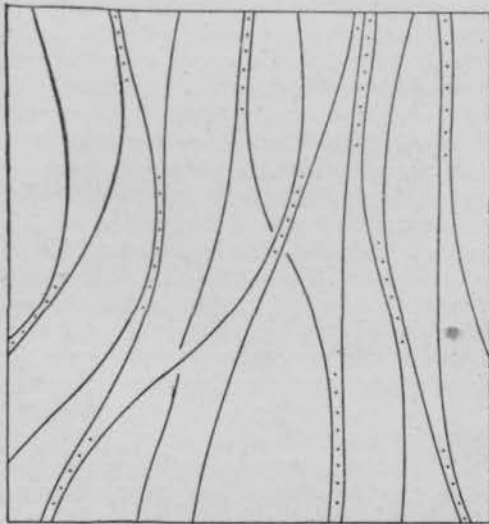


Fig. 1.—Estructura molecular del citoplasma. La trama reticular está formada por fibras tenues, del espesor de una sola molécula de la cadena de polipéptidos. Sus cadenas laterales se articulan por articulaciones muy laxas, representadas por puntos, en constante ruptura y reconstrucción. Entre ellas se encuentran agua, sales y lípidos. (Según FREY-WYSSLING: *Submicroscopic Morphology*. Elsevier, 1948).

sobreviene ese fenómeno histofisiológico que EPPINGER llamó *distanciamiento*, aparecen una serie de trastornos por mala nutrición de estas zonas que han quedado *demasiado alejadas* del vaso de alimentación. Si, por el contrario, la distancia *disminuye* peligrosamente, por ruptura de barreras conectivas o endoteliales (como sucede en la disoria de Schürman y MacMahon), los fermentos entran en colisión y los tejidos hermanos de un ser vivo se agreden mutuamente, produciéndose fenómenos de graves consecuencias, como la trombosis o la autodigestión (fig. 2).

No es, por tanto, nada menospreciable esta función del conectivo, gracias a la cual tejidos de la mayor importancia son *sustentados y separados*. Sustentados, en el doble sentido de la palabra, sirviendo a la vez de *soporte* y de *nutrición*. Con ello la categoría *espacio* adquiere una nueva dignidad biológica. De igual forma que no es indiferente para la biología de un ser vivo la específica dimensión que alcanza al final de su desarrollo, tampoco lo son las específicas dimensiones que separan entre

sí las diversas estructuras. El tamaño del elefante o el tamaño de la bacteria son factores indispensables para comprender la biología de la bacteria y del elefante. Lo mismo ocurre con las dimensiones intercelulares e intertisulares, y de aquí la importancia trascendental del tejido conjuntivo como *factor de separación y de sostén*.

También es menester tener presente la categoría *tiempo* en el estudio del tejido conjuntivo. Hoy sabemos que en toda célula (CASPERSSON Y HYDEN) existe un *mecanismo endocelular para la formación de proteínas*. Una parte de la cromatina del núcleo, la llamada *cromatina asociada al nucleolo*, engendra sustancias compuestas de ácidos ribosa-nucleicos y de proteínas ricas en diaminoácidos durante la telo-

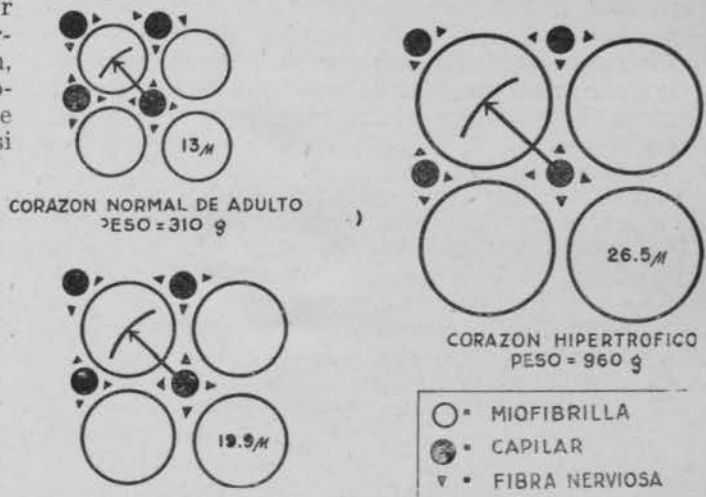


Fig. 2.—Al hipertrofiarse las miofibrillas del corazón aumenta su *distanciamiento* de los capilares y por consiguiente se dificulta la llegada de oxígeno. Un esquema similar a este de ROBERTS (1945) fué utilizado por EPPINGER en repetidas ocasiones. El aumento del conectivo o la inflamación serosa puede determinar igual alejamiento entre los tejidos y los capilares.

fase-interfase de la mitosis. Estas sustancias se van acumulando y llegan a constituir la masa principal del nucleolo, desde donde difunden hacia la membrana nuclear, en cuya *cara externa* sobreviene entonces una producción intensa de ácido ribosanucléico. Al mismo tiempo se observa que aumentan

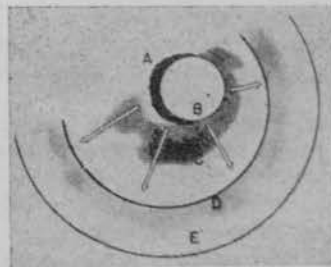


Fig. 3.—Diagrama representando el sistema proteínopoyético endocelular, según CASPERSSON y su escuela. A, cromatina asociada al nucleolo. B, nucleolo. Las flechas indican la emigración de la proteína básica C hacia la membrana nuclear en la vecindad de la cual tiene lugar la formación del ácido ribosanucléico del citoplasma y la síntesis de proteínas.

las proteínas del citoplasma. En toda célula con intensa formación de proteínas se observan siempre modificaciones en el nucleolo y acúmulo de grandes cantidades de ácido ribosanucléico en el citoplasma (fig. 3).

Estudiando hace veinte años las células plasmáticas teñidas con una variante de Giemsa, el método de Wollbach, visualizamos con toda claridad el paso de bloques de sustancia cianófila del núcleo al citoplasma. Tratamos de confirmarlo con la colaboración de FEULGEN en varios meses de trabajo infructuoso por insuficiencias técnicas. No nos atrevimos a publicar nuestras observaciones, que en aquella época nadie hubiera aceptado. Las bellísimas técnicas microespectrográficas empleadas por los autores escandinavos permiten un análisis cuantitativo y minucioso de la proteinogénesis, por ejemplo, en la maduración de la sangre, tal como ha hecho admirablemente THORELL, en trabajos que son capitales en la hematología moderna.

El metabolismo de los polinucleótidos de ribosa está controlado por regiones determinadas de los cromosomas, por la llamada heterocromatina (CASPERSSON y SCULTZ) y a su vez regula la síntesis de proteínas neoformadas durante el crecimiento celular.

Este proceso de *síntesis proteínica* tiene lugar activamente en el que hemos llamado *sistema conectivo marginal*, del cual sabemos constituyen una buena

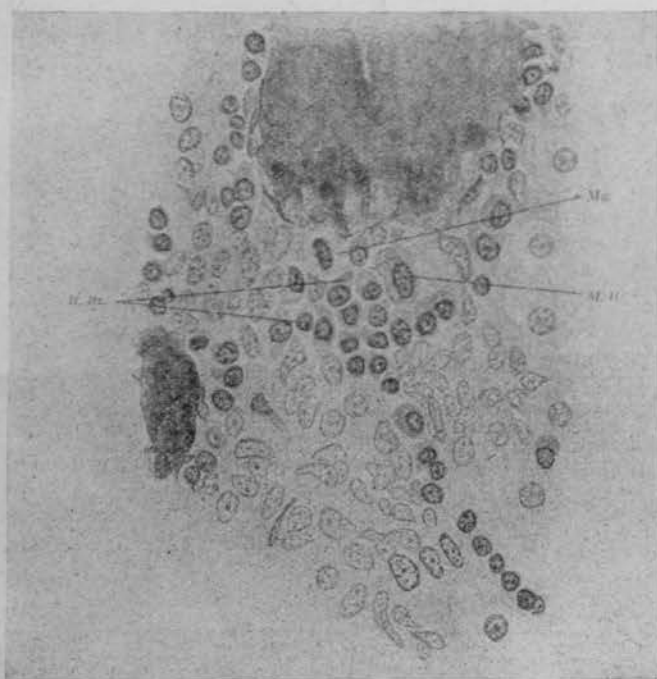


Fig. 4.

representación los espacios porta del hígado. Siempre que por procesos inmunitarios o por estímulos de otro orden este *sistema proteinopoyético* se ve obligado a trabajar con gran intensidad podemos apreciarlo histológicamente por la *transformación cianófila* de su citoplasma. El paso al protoplasma de gran cantidad de ácido ribonucleico determina una basofilia (que se pone de relieve con la coloración clásica del verde de metilo-pironina), que CAJAL llamó cianófila por la intensidad con que fija colorantes básicos y ser el azul de metileno el colorante básico más empleado en hematología.

En la figura 4 reproducimos una de un trabajo de EPSTEIN sobre la base morfológica de la inmunidad en la que se representa la reacción cianófila en un espacio periadventicial del hígado en un animal inmunizado.

Estudiando con el microscopio de luz ultravioleta células plasmáticas vivas procedentes de conejos inmunizados, BING, FRAGAUS y THORELL demostraron que en la *primera fase* de todo proceso inmunitario las células plasmáticas tienen las siguientes características:

Relación nucleoplasmática pequeña, nucleolo bien desarrollado con abundantes polinucleótidos de ribosa rodeada de una fina capa de polinucleótidos de ribodexosa. El citoplasma contiene una concentración elevada de polinucleótidos de ribosa. Denuncian un proceso de proliferación celular.

En la fase segunda de la inmunización, coincidiendo con el desarrollo de inmuncuerpos, las células plasmáticas tienen una escasa relación núcleo-plasmática, un núcleo excéntrico, con cromatina conteniendo nucleótidos de ribodexosa, de muy pequeño tamaño. La importancia que esta transformación cianófila del citoplasma tiene en la formación de anticuerpos, de la que luego hablaremos y que ha sido puesta de relieve por FAHRAEUS en su magnífica monografía, nos demuestra que esta *morfología submicroscópica de la síntesis de proteínas* es decisiva no sólo para las proteínas intracelulares, sino también para la producción de *proteínas extracelulares*.

Las proteínas, tanto celulares como extracelulares, son sintetizadas porque *es esencial a la vida que se renueven*. Ese telar de Penélope que es todo citoplasma, atándose y desatándose constantemente los nudos de sus mallas va envejeciendo. Unas proteínas se renuevan con mayor rapidez que otras; así, por ejemplo, las proteínas circulantes del plasma tienen una vida más corta que las escleroproteínas que forman los *haces de sustancia colágena*. Pero también éstas se renuevan. Como se renuevan las células córneas que forman una callosidad plantar en un pie plano. Si al enfermo le hacemos llevar una adecuada plantilla, a los pocos días la callosidad ha desaparecido. Su desaparición se debe a que la capa córnea *no ha sido renovada*. Una cosa que parece tan poco interesante biológicamente como una callosidad plantar, puede ser muy instructiva para nosotros. Pensamos que es algo que está ahí quieta, casi como una estructura muerta. Y es una *estructura viva*, como nos lo demuestra su desaparición cuando se corrige el defecto estático del pie. Fijémonos bien porque esto sí que tiene una gran importancia para lo que luego hemos de decir: una callosidad es una estructura viva *porque es una forma*. A través de esta forma, a través de la *forma biológica* que es una callosidad, van cumpliendo lentamente su ciclo vital las células cornificadas, renovándose con parsimonia. Cuando el histólogo contempla un granuloma de tejido conjuntivo tiende a pensar que aquello es una estructura estable y ya fijada para siempre y *no una forma biológica* en constante mutación. Los fibroblastos, los haces de colágena, los fibrocitos que componen esta estructura reactiva, se van renovando, lentamente, con igual parsimonia que la callosidad palmar, *pero se renuevan*. Lo que ante nuestros ojos tenemos no es más que una *instantánea* en la que se sorprende un proceso relativamente estabilizado. Si comprendemos bien esto nos será fácil darnos cuenta que lo que llamamos sistema conjuntivo es un complejo biológico en el que coexisten sistemas de renovación de proteínas *lentos y rápidos*. Poco importa para el caso que las proteínas sean intra o extracelulares; lo fundamental es que, bien se trate de leucocitos de la sangre o de fibras de colágeno, su destino es estar constantemente en proceso de síntesis y de destrucción. Ahora bien, y esto sí es capital, su renovación se verifica a un *ritmo biológico*, muy diferente para el leucocito que para la cicatriz de un granuloma tuberculoso.

4. DEFENSAS ORGÁNICAS Y CATABIOSIS.

Es admirable contemplar cómo el organismo inserta sabiamente la defensa frente a sus adversa-

rios dentro de su plan estructural. Así, todos sabemos que una sustancia extraña de suficiente tamaño que ingresa en el torrente circulatorio es *fagocitada* por los leucocitos. Igual ocurre en un foco inflamatorio con los mil detritus que allí se originan. Los leucocitos, devorando proteínas muertas, son unos admirables obreros de limpieza. Muchas veces me he referido al fecundo concepto de RÖSSLE de la inflamación como proceso de depuración, de limpieza del organismo. El sistema retículoendotelial también coadyuva a esta fijación de sustancias que han penetrado en la sangre o en los tejidos. Pero con una diferencia. El leucocito excesivamente cargado de su botín muere, se convierte a su vez en un detrito, en un glóbulo de pus y ha de ser eliminado. Con ello *no ha hecho más que acelerar su ciclo vital normal*. Si no se hubiera visto sometido a exigencias desorbitadas de fagocitosis hubiera ido a morir tranquilamente en cualquier retículo hemocaterético del organismo: bazo o ganglio linfático. También la célula del sistema retículoendotelial cuando rebosa de carga inasimilable acaba por desprenderse, realiza una breve y curiosísima emigración local que yo he podido seguir perfectamente en mis estudios sobre impregnación con torotrast, y acaba por morir, junto a sus compañeros, fagocitada por ese difuso órgano de *mesénquima activo* al que antes hemos equiparado los espacios porta, formando a veces allí—como en el caso del torotrast—*auténticos granulomas de cuerpos extraños* muchas veces inaparentes *porque el cuerpo extraño no es visible histológicamente aunque sí lo sea a los métodos de la morfología submicroscópica*.

Los que en la época en que la patología del sistema retículoendotelial gozaba de tanto o más auge que el que hoy disfruta la patología del "stress" o el *síndrome de adaptación*, hemos hecho investigaciones y dado cursos sobre estos temas, con frecuencia acometíamos una empresa descabellada. Tratábamos de *bloquear* el sistema retículoendotelial para estudiar sus funciones, es decir, de llenarlo de tal manera con partículas extrañas que lo *excluyéramos funcionalmente*. Hasta que se cayó en la cuenta que esto era una empresa absurda, un auténtico *trabajo de Sísifo*. Si el bloqueo de la célula era extremado la célula moría y se desprendía, siendo sustituida por otra, virginal. JANCSE obtuvo un cierto éxito en esta carrera que se establecía entre el investigador empeñado en destruir con bloqueos mixtos (cobre coloidal, carmin y tinta china, azul de tripano y plata coloidal, etc.) el retículo-endotelio y el organismo, empeñado a su vez en reconstruirlo. Igual que en el cuento del asno al que pretendían haberle enseñado a no comer, cuando se creía haber logrado el bloqueo perfecto el animal de experimentación se moría indefectiblemente. Y si, por no ser tan profundo el bloqueo, no se moría, al menos se había producido una gravísima lesión en el parénquima subyacente a las células de Kupfer, en el hígado.

La *solución ideal* del organismo frente a toda sustancia heteróloga es *eliminarla*. A veces esto no se puede conseguir sin una asimilación previa o tras un proceso complejo. El fagocito o la célula retículo-endotelial excesivamente cargada de cuerpos extraños son, a su vez, pasto de otras células, hasta llegar a una demolición de proteínas que pueden ser eliminadas al exterior. El caso más favorable es el de la neutralización del antígeno por el anticuerpo, siguiendo ambos luego el curso metabólico de cualquier otra proteína, desintegrándose y eliminándose en forma de aminoácidos, carbónico y

urea. En último término, tanto la inflamación como la inmunidad no hacen más que *insertar un proceso de limpieza dentro del normal flujo catabólico*, sin el cual la sustancia viva es inconcebible.

No es en modo alguno un azar que el *sistema conjuntivo, marginal*, a la vez que un sistema proteínopoyético, lo sea también proteinocaterético; a la par que un sistema germinal, un sistema de limpieza y de catabiosis. Así, por ejemplo, los espacios porta intervienen probablemente en la renovación de la célula de la trabécula hepática, y de ahí esa inextricable confusión que existe acerca del papel del hígado en la génesis de las proteínas hemáticas, sobre el que tan excelentes trabajos ha publicado en los últimos años la escuela de WHIPPLE. La capacidad proteínopoyética genuina corresponde, verosimilmente, al sistema retículo-endotelial en sentido amplio, pero a éste afluyen además, por un lado, las proteínas resultantes de la lisis de la propia célula hepática; por el otro, las llamadas proteínas de reserva, procedentes en último término de las proteínas de la alimentación y almacenadas dentro del hepatocito. Por eso el papel del hígado en el mantenimiento de las proteínas del plasma es tan complejo, y en él, igual que en el resto de las funciones hepáticas, es ilusorio el empeño de separar artificiosamente la unidad simbiótica que forma la célula hepática con el sistema retículo-endotelial.

5. PROTEINOPOYESIS E INMUNIDAD.

Con estos datos es más fácil comprender en qué consiste el proceso inmunitario en su recóndita entraña. Los inmuncuerpos van ligados a una fracción proteica determinada, la de las gamma-globulinas (quizá también en parte a las beta-globulinas). Una vez que el organismo entra en contacto con un germen para el cual adquiere *inmunidad duradera*, las proteínas fabricadas por su sistema proteínopoyético ofrecen, en un sector reducido de su amplia gama, es decir, en un *segmento concreto de su espectro proteico*, una modificación constante, que el inmunólogo descubre y estudia en forma de la *presencia de unos anticuerpos*. El flujo constante de renovación proteica característico de la vida experimenta una *modulación especial*: la matriz proteínogenética ha sufrido un *tatuaje* más o menos perenne, más o menos duradero, en virtud del cual una parte de las proteínas que produce *van a adoptar una cierta forma*. Las teorías actuales más acreditadas de la formación de anticuerpos (HAUROWITZ, PAULING) suponen que los antígenos intervienen en el *momento de la síntesis* de las inmuglobulinas, *dejando en ellas una huella*, la cual es quien les conferiría el carácter de anticuerpos. PAULING utiliza para su teoría los progresos que la química de los altos polímeros ha permitido hacer en el conocimiento de la estructura de las proteínas circulantes. Las flexuosidades de la cadena de polipéptidos que constituye toda globulina experimentan, por la acción de la inmunidad, una deformación estructural que hace que se acople como un ensamblaje o un machiembreado a la estructura submicroscópica del antígeno (fig. 5). Ahora bien, la dificultad en ambas teorías, en la de HAUROWITZ y en la de PAULING, consiste en comprender cómo se renueva el antígeno a nivel de la zona de síntesis proteínica para continuar ejerciendo su acción, a veces durante toda la vida. En este sentido los descubrimientos de CASPERSSON son de excepcional utilidad. El lugar donde tiene que ejercerse esta modificación es en la vecindad de la membrana nucleolar o bien en la *hetero-*

cromatina asociada al nucleolo o en el tránsito del ácido ribosanucléico del cromocentro a la membrana del núcleo, en todo caso *siempre dentro del importantísimo sistema endocelular que gobierna el metabolismo de los polinucleótidos de ribosa*. DRABKIN ha puesto en evidencia que la síntesis en el ser vivo de proteínas especializadas en sentido de anticuerpos tiene siempre conexión íntima con el paso del *ácido ribosanucléico* al protoplasma celular. EHRICH, DRABKIN y FORMANN, tras la inyección de vacuna tífica, han comprobado que hay un paralelismo estrecho entre el aumento de los ganglios inguinales de la pata del conejo donde se ha hecho la inyección y el aumento de la concentración del *ácido desoxirribosanucléico*. El incremento del ácido

plasmáticos, y a la monografía de FAHRAEUS. Otra bibliografía ha sido ya citada por mí en trabajos anteriores. Destaquemos tan sólo la bellísima observación de FAGRAEUS, quien, en cultivos de tejido esplénico de conejos previamente inyectados con un antígeno, observa que las zonas más ricas en anticuerpos son precisamente las que muestran más abundancia en células plasmáticas, y *por consiguiente contienen más ácido ribosanucléico*.

La reacción de un ser vivo frente a la intromisión en su medio interno de una sustancia extraña y peligrosa cuando no puede neutralizarla químicamente, como por ejemplo en la conjugación de un tóxico con ácido glucurónico, o eliminarla con facilidad; en una palabra, siempre que se trate de una

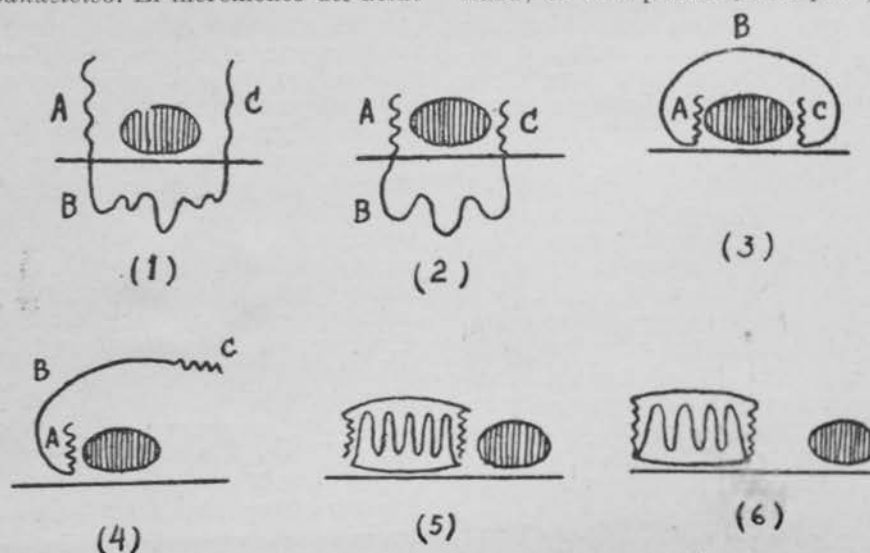


Fig. 5.—Esquema de la formación de anticuerpos. La cadena de polipéptidos sufre por la acción del antígeno una inflexión en sus extremos que es quien le confiere carácter de anticuerpo. (Reproducida de ARJONA y ALES: *Anafilaxia y Alergia*.)

desoxirribosanucléico guarda siempre paralelismo con el proceso mitótico, es decir, con la reproducción y multiplicación celular. La primera reacción de los ganglios ante la vacuna tífica consiste en *multiplicar el número de células*. En cambio, a los cuatro-seis días de la inyección, quien aumenta no es el ácido desoxirribosanucléico, sino el *ácido ribosanucléico*, indicando que a la primitiva reacción de multiplicación celular ha sucedido un incremento en la síntesis de proteínas.

Es en este momento cuando se observan, simultáneamente, dos importantes fenómenos: una elevación hasta el máximo del título de anticuerpos y una intensificación extraordinaria del carácter plasmático de las células, es decir, de su *cianofilia*. HARRIS y HARRIS, tratando cortes de tejidos ricos en células plasmáticas con ribonucleasa, hacen que estas células pierdan sus caracteres tintoriales específicos, es decir, la cianofilia o bien la tinción característica con la pironina-verde de metilo. Por consiguiente, los bloques de sustancia cianófila, cuyo paso del núcleo al citoplasma algunas veces, tras un estudio detenido, como antes he indicado, se tiene la fortuna de sorprender al examen microscópico, puede considerarse de manera concluyente que *están constituidos por inmunoproteínas ligadas al ácido ribosanucléico*. ROELVINK interpreta, bajo este punto de vista, el hallazgo de células plasmáticas en la fiebre de Bang, y ya antes nos referimos a los trabajos de BJØRNEBOE y GORMSEN sobre el papel de las células plasmáticas como productoras de anticuerpos; a los de BING, FAGRAEUS y THORELL sobre el metabolismo del ácido nucleico en las células

sustancia de una cierta magnitud (partícula coloidal, proteína extraña, virus, bacteria, etc.), consiste en un aumento de la producción de proteínas propias. Este aumento puede expresarse morfológicamente por una leucocitosis. O bien por un aumento de gamma-globulinas en función de anticuerpos. O bien por el desarrollo de un granuloma o por una hiperplasia de los haces conectivos. Por heterogéneos que parezcan estos tres casos extremos: leucocitosis, aumento de anticuerpos circulantes, reacción fibroplástica, en los tres hay de común el incremento en la síntesis de unas proteínas. Unas veces las que aumentan son las de ciclo evolutivo rápido, la de veloz tempo vital; otras, las de parsimoniosa remoción. Es distinta la estructura submicroscópica de estas proteínas. Cuando las que aumentan ante el estímulo nocivo son las proteínas del plasma sanguíneo, la estructura que adoptan es la de macromoléculas esféricas muy hidratadas, ligeramente anisotrópicas o completamente isotrópicas. Si las que aumentan son las escleroproteínas del tejido fibroplástico, la estructura será la de filamentos o hacecillos muy anisotrópicos y escasamente hidratados. Cuando el aumento concierne a proteínas contenidas dentro de una célula: los leucocitos, la estructura submicroscópica—todavía desconocida—ocupa probablemente un lugar intermedio (fig. 6).

Los modernos métodos físico-químicos (entre los cuales figuran el microscopio electrónico, el microscopio de polarización, el análisis roentgenológico, los espectros de absorción con la luz ultravioleta, etc.) nos han permitido ahondar en la estructura submicroscópica del citoplas-

ma y del núcleo. Pocos médicos hasta ahora se han percatado de que esto abre en nuestros conocimientos una era tan revolucionaria como lo fué, en la época de VIRCHOW, la teoría celular. El morfológico ha sobrevalorado inconscientemente las estructuras representadas por células. Con intención no hemos hablado en la exposición anterior del problema, siempre en litigio, de cuál es la genealogía de las distintas células del conectivo, si el retículo tiene o no capacidades pluripotentes de regeneración, si éstas competen o no a los linfocitos, etc., etc. Hasta que NAEGELI se hizo cargo de la dirección de la "Folia Haematologica", estas bizantinas discusiones sobre la génesis y la morfología de las células de la sangre constituyeron un esterilizante entretenimiento de muchos hematólogos que seguían el ejemplo de PAPPENHEIM. La impertinente indiferencia con que hematólogos americanos tratan hoy estas cuestiones no ha sido obstáculo para que la hematología americana haya alcanzado un alto nivel en los últimos años.

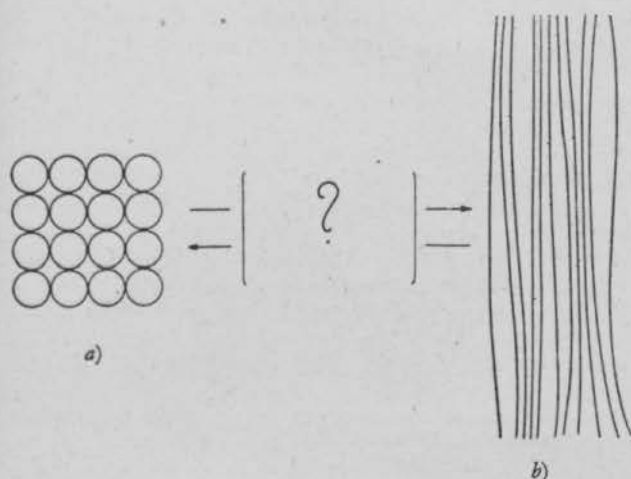


Fig. 6.—Modelo de la estructura de las proteínas (según FREY-WYSSLING, 1944). a) Entramado de macromoléculas esféricas, isotropas o ligeramente anisótropas, muy hidratadas; b) entramado de moléculas filamentosas, muy anisótropas, escasamente hidratadas. Las proteínas del plasma ocupan una posición intermedia de estructura morfológica hasta ahora desconocida.

Quien determina el tipo de reacción es la índole del agente extraño. Una bacteria moviliza la fagocitosis; un anticuerpo, la producción de globulinas; un perdigón, la reacción fibroblástica. Fijémonos en que todas ellas son facetas de un proceso que, fisiológicamente, no deja nunca de realizarse: la renovación de proteínas, circulantes o fijas, intra o extracelulares. Este proceso se orienta ahora a la eliminación del agente nocivo, arrastrándolo en su propia normal destrucción, en su catabiosis fisiológica.

Prestemos asimismo atención a algo que tiene el mayor interés. La especificidad de la reacción inmunitaria ha sido establecida a nivel de una región de la célula a la que hasta ahora no se prestaba atención suficiente: a nivel del núcleo. Una gran parte de la fisiología clásica ha considerado al organismo como uno de esos espacios que estudia esa rama de las matemáticas que se llama Topología, como un espacio lleno de agujeros. El núcleo contaba apenas para la reproducción celular y alguna que otra función metabólica no bien definida. Ahora bien, el núcleo es el sagrado tabernáculo donde se guardan los genes, los caracteres hereditarios. Aun sin saber bien cómo esto se produce, es seguro que la constancia de la forma local, por ejemplo la constancia de la forma de las huellas digitales o de la distribución del vello o de la forma del corazón está regulada a partir de la complicada estructura que forma el cromonema con sus cromidias y genes,

simples y complejos (de los cuales es pieza fundamental el ácido desoxirribonucleico), con lo que DARLINGTON llama niveles secundarios de la estructura genética, plastógenos y plasmágenos (sistema del ácido ribonucleico). (Véase una exposición muy clara del problema en el libro de GUIJOSA: "Herencia tumoral".) Es importantísimo tener presente que todo proceso inmunitario parte en su raíz de tan peligrosa vecindad. Veámoslo con un ejemplo.

Ante nosotros tenemos una enferma con una amplia cicatriz en cuello y brazos, consecuencia de una quemadura sufrida de pequeña. Tal cicatriz no está formada por células que desde entonces no se han renovado, sino que se renuevan constantemente quedando la forma de la cicatriz. Si la deformación de la piel no ha desaparecido es porque la quemadura ha llegado hasta la células de la capa germinal, alterándolas. Lo que llamamos cicatriz, como lo que llamamos granuloma, no es más que la forma fijada de una deformación que ha afectado a esos microfactores genéticos que nos aseguran de la forma invariable de un sector de nuestro cuerpo. No han llegado naturalmente al cromonema, a los cromosomas. Si así ocurriera, en lugar de una cicatriz o de una hiperplasia tendríamos una neoplasia, un tumor. Pero ha ocurrido algo que fija una deformidad, una forma que no es la normal, la desorganización de la capa basal de la epidermis, y que hace que esta forma, con mayor o menor lentitud, siga siendo corporeizada por materiales que se van renovando. La cicatriz es un recuerdo de algo que ha ocurrido; igual que la inmunidad para la escarlatina es también un recuerdo de un episodio de nuestra vida que nos acompaña hasta la muerte. No podemos concebir la primera más que por una modificación en la capa basal de la epidermis, en la organización de sus células matrices, ni la segunda más que admitiendo una huella o tatuaje en la matriz proteinopoyética de la célula, de la cual sabemos que está en la inmediata vecindad de los cromosomas, esto es, como si dijéramos, a las puertas de un polvorín.

6. PERMEABILIDAD ENDOTELIAL Y PERMEABILIDAD DEL CONJUNTIVO.

Cuando en 1931 comenzamos, en el Hospital de Lindburgh, en Colonia, bajo la dirección de EPPINGER, nuestra tesis doctoral sobre los ácidos grasos no saturados, ya se trabaja febrilmente en la clínica en el problema de la inflamación serosa, e inicialmente mis estudios estaban destinados a contribuir a una faceta del mismo. Durante diez años siguió preocupándose EPPINGER de esta cuestión, culminando sus esfuerzos en su obra póstuma, "Patología de la permeabilidad", que destruida por un ataque aéreo en 1944 no pudo publicarse hasta 1948, ya después de la muerte del autor. La tesis de EPPINGER ha encontrado amplia difusión, pero iba a ser oscurecida y relegada a un segundo término por los extraordinarios descubrimientos de los últimos años.

Al final de su vida de tenaz investigador, puso EPPINGER todo su entusiasmo en esta teoría del comienzo de la enfermedad a base de un trastorno primario en la permeabilidad de los endotelios, y con la cual pasa, históricamente, a engrosar las prestigiosas filas de los médicos "humoralistas", que comienzan con GALENO y siguen hasta la época actual con ROKITANSKY y BIER. Por la gran autoridad de VIRCHOW—nos dice EPPINGER—, los clínicos han estado muchos años fascinados por la patología

celular; nadie se atrevía a decir una palabra sobre los humores. Cualesquiera que sean los defectos de su obra, reconocamos que ese sagaz intuitivo que fué EPPINGER supo ver con amplitud que la medicina actual es de nuevo, en la pendular oscilación de la historia de nuestra ciencia, una *medicina predominantemente humoral*. Ya antes hemos esbozado cómo la *morfología submicroscópica*, al abrirnos las grandiosas perspectivas de un mundo intermedio entre las células y las moléculas, rehabilita en forma insospechada la *patología de los humores*.

Teoría de los humores quiere decir *teoría de las crasis*. Según ella, es la composición del plasma la que, primariamente determina modificaciones en la estructura. Para EPPINGER, la estructura que antes se modifica—en virtud de la acción de tóxicos, de histamina o de productos patológicos circulantes—es la *permeabilidad de los endotelios*. La barrera endotelial pierde su *permeabilidad dirigida*, selec-

sabido, de un anatomopatólogo, de RÖSSLE. De esta defensa puede resultar una proliferación de los haces conectivos, es decir, una *esclerosis conectiva*.

La teoría de la permeabilidad que satisface más las exigencias de la actual morfología submicroscópica es la de K. H. MEYER y T. TEORELL, a la que se inclina también FREY-WYSSLING, y según la cual la membrana celular no es más que el lógico resultado de la orientación en la periferia del citoplasma de la red de cadenas de polipéptidos, que antes vimos constituían su *armazón fundamental*. Por la figura 7 puede verse lo que esto significa. Una red de cadenas moleculares lleva fijos a los enlaces principales grupos carboxílicos o grupos amínicos. Según que ocurra una u otra cosa, la superficie celular funcionará como un gigantesco anión o catión. O bien, en el caso del citoplasma anfotérico, puede actuar, según las circunstancias, en uno u otro sentido. A ello hay que añadir las

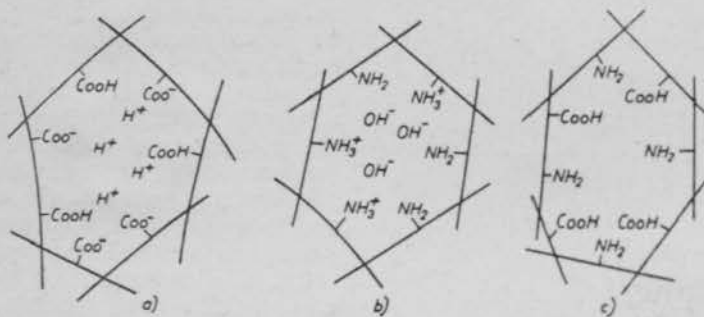


Fig. 7.—Base morfológica de la teoría de la permeabilidad de K. H. MEYER y T. TEORELL. a) Trama molecular aniónica; b) catiónica; c) anfotérica. (De FREY-WYSSLING: Submicroscopic Morphology.)

tiva, y entonces pasa de la sangre al tejido intersticial un plasma rico en proteínas; sobreviene *albuminuria en los tejidos*. Entre la sangre y las células, la permeabilidad interviene en forma de una doble barrera: la barrera de los endotelios y la barrera de la propia membrana celular (por ejemplo de una célula hepática o muscular). Entre ambas barreras se encuentra el plasma intersticial. *Nunca entra la sangre en contacto directo con las células; siempre existe entre ellas este espacio intermedio*. A esta circunstancia es a la que EPPINGER llamó *sistema tricameral*. La normalidad fisiológica va ligada a un juego de tensiones (presión oncótica, potencial eléctrico, etc.) entre la sangre y los tejidos. Junto a la estructura morfológicamente visible tenemos esta otra *estructura funcional*, la cual exige que entre las proteínas y células que circulan por los capilares y los tejidos que los rodean exista una cierta *diferencia de potencial* que se puede medir, incluso electrométicamente, como hizo KELLER. Hay una serie de enfermedades en las que, según EPPINGER, circulan por la sangre sustancias cuya primera acción es disminuir este potencial diferencial y, a la par, aumentar la permeabilidad de los endotelios. La propia fatiga muscular, el aumento de histamina en la sangre, las intoxicaciones alimenticias pertenecerían a este grupo. El plasma rico en proteínas, que pasa a los espacios intercelulares, en los casos leves puede reabsorberse todavía, pero en los graves acarrea una *desorganización tisural de la que el tejido conectivo se defiende como si se tratase de una inflamación*. La *desorganización tisural* produce *cuerpos extraños*, de los que el ser vivo *ha de liberarse*. De ahí el tan debatido nombre de *inflamación serosa*, que procede, como es bien

moléculas de lípidos y de fosfátidos intercaladas entre las mallas de esta red periférica. Una célula endotelial es la que se ha especializado en la función, común a todo protoplasma vivo, de la *permeabilidad*. Cuando la célula es del retículo-endotelio, este aspecto de gigantesco catión o anión es puesto en evidencia por la precipitación sobre su superficie, con englobamiento consecutivo, de partículas con una determinada carga eléctrica.

La *tercera cámara* de EPPINGER, esto es, el *espacio intersticial*, que en algunos órganos adquiere una especial importancia (por ejemplo en el hígado o en el riñón), consiste, pues, en un amplio, inmenso y anfractuoso espacio, *limitado por una superficie irregular de cargas eléctricas*, variable según el estado funcional de los citoplasmas limitantes. Tal es el concepto funcional que debemos hoy tener del conectivo en cuanto espacio intercelular. Si este espacio se llena de proteínas o se altera su composición, la circulación del plasma *se vuelve más lenta*, puede producirse aumento de tamaño (perceptible, sobre todo, en los órganos parenquimatosos como el hígado) y el paso de oxígeno desde la sangre a las células se hace más difícil.

Los endotelios capilares no son una frontera tan firmemente establecida como podría deducirse del examen histológico. Así, por ejemplo, las proteínas del plasma, que, como ha demostrado BENNHOLD, sirven de *vehículo* a muchas sustancias heterogéneas, pueden en determinadas circunstancias *descargar* estos productos (colorantes, inmunocuerpos, toxinas) sobre los endotelios, principalmente en el sistema retículo-endotelial, como unos vagones en un muelle de estación, y, a su vez, éste devolver a las proteínas las partículas que han incorporado (efecto embático, JANCOS). PFAFF y HEROLD realizaron hace varios años experiencias muy interesantes

inyectando a un conejo con una mezcla de un colorante, Le 71, con fluorescencia verde y de esculina, que tiene fluorescencia azul. La esculina, que ejerce un "tatuaje" de las albúminas muy dispersas, en el mesenterio de la rana, en condiciones normales sólo sale por las ramillas más finas. Pero si se produce una infección experimental con *B. coli*, se encuentra alrededor, de todos los vasos un manguito de fluorescencia verde, revelando el paso de proteínas.

Este método de la fluorescencia, que ha sido perfeccionado por HAITINGER, ha sido empleado en gran escala por EPPINGER, obteniendo bellísimas imágenes de albúmina trasvasada en los casos de inflamación serosa, que se pone de relieve en el hígado, en el miocardio o en otros órganos con el microscopio de fluorescencia. El paso de proteínas por aumento de la permeabilidad capilar parece, pues, indiscutible. Ahora bien, ¿es éste un proceso patológico, como piensa EPPINGER?

En unos admirables estudios recientes, WARREN y DIXON sensibilizan a cobayos con una gammaglobulina hecha radioactiva, y a continuación provocan en ellos un shock anafiláctico. De esta forma se demuestra de manera concluyente que el antígeno se acumula en los grandes vasos del tejido pulmonar y en el tejido conjuntivo que les circunda. Para que se establezca la inmunidad o la alergia es preciso, pues, que el antígeno traspase la pared vascular. Pero una simple consideración nos debía haber hecho pensar que no sólo es necesario que franquee una barrera, la de los endotelios, sino también la propia membrana celular, ya que el anticuerpo se produce en una tercera barrera, en la membrana del núcleo. Sangre y tejidos forman no, como dice EPPINGER, un sistema tricameral, sino un sistema con tres barreras y cuatro espacios diferentes: el de la sangre, el plasma intersticial, el del citoplasma y el del interior del núcleo. La síntesis de proteínas se hace a nivel de la tercera barrera, y por tanto, para llegar a ella, es preciso que las superficies dotadas de una cierta estructura eléctrica, es decir, que ese agrupamiento especial de las cadenas de polipéptidos en los márgenes del citoplasma que llamamos membranas dejen paso a la molécula del antígeno hasta el sistema cromocentro-membrana nuclear.

Pero también es menester que el antígeno difunda a través del tejido conjuntivo intersticial. La difusión a través del conjuntivo sólo ha empezado a comprenderse en toda su importancia desde el aislamiento del factor de difusión de DURAN-REYNALS como hialuronidasa. La propiedad de ser permeables que tienen los endotelios se continúa en cierto modo en el tejido conjuntivo adyacente en forma de poder de difusión. Hemos de ver cómo EPPINGER, aun pretendiendo escapar de la fascinación de la patología celular, quedó preso en sus redes. Su patología de la permeabilidad no ha llegado al fondo del problema por haber estado todavía demasiado vinculada a la estructura de una célula, la de los endotelios vasculares.

La "inflamación serosa" constituye una exageración de un proceso normal que, como tantas veces ocurre en el organismo, puede llegar a cerrar un círculo vicioso en virtud de las propias estructuras que normalmente garantizan un funcionamiento sutil y perfecto de la sustancia viva. Por eso se la observa, con métodos apropiados, en la simple fatiga, que no puede en forma alguna ser considerada como un proceso patológico, sino como una respuesta del organismo frente al esfuerzo. Con ello entramos en la tercera de las grandes teorías a que al principio hacíamos referencia.

7. PATOLOGÍA DEL CONECTIVO Y MUCOPOLISACÁRIDOS.

La dificultad con que tropieza el investigador para explicarse el mecanismo de acción de la cortisona y del ACTH consiste en el enorme polimorfismo de sus maravillosos efectos y en la imposibilidad de reducirlos, en el estado actual de nuestros conocimientos, a un mecanismo unitario. Con la inyección de ACTH lo mismo hacemos desaparecer fulminantemente una crisis de gota que mejoramos una artritis reumatoide, ponemos en condiciones de levantarse y casi llevar su vida normal desde el primer día a un neumónico o a un tífico o reducimos los ganglios de una leucemia o dejamos a un asmático sin crisis para cuatro o cinco meses. ¿Cómo puede explicarse toda esta diversidad de acciones? ¿Cómo explicar que con el ACTH curemos también una anemia hemolítica adquirida o una grave púrpura trombocitopénica; que podamos mejorar, al menos transitoriamente, una colitis ulcerosa; que salvemos a muchos enfermos de morir irremisiblemente a consecuencia de una quemadura de tercer grado?

Paralelamente al impresionante despliegue de posibilidades terapéuticas del ACTH y de la cortisona, se comienza a hablar de un nuevo grupo de afecciones: las enfermedades del tejido conjuntivo, dentro de las que se agrupan desde la artritis reumatoide hasta el lupus eritematoso, pasando por la esclerodermia y algunas raras formas de endocarditis. En 1935, el que esto escribe provocó cierta irritación al incluir en el programa de unas oposiciones a cátedras cinco o seis lecciones sobre las enfermedades del tejido conjuntivo (1). Hoy todo el mundo habla de ellas y a nadie le parece escandaloso. Mas, en sentido lato, todas las enfermedades lo son del tejido conjuntivo, desde la esclerosis en plaças a una glomerulonefritis crónica, desde una leucemia hasta unas anginas o una reticuloendoteliosis. En sentido estricto, entiéndese por afecciones del colágeno una serie de procesos definidos por el carácter irreversible de las reacciones fibroplásticas de índole defensiva, que tienen lugar de preferencia en las regiones más significativas del que hemos llamado sistema conjuntivo marginal, extendiéndose también con frecuencia a otras zonas, singularmente a las paredes vasculares.

Nosológicamente, su delimitación no puede ser rigurosa. Así, por ejemplo, en la endocarditis lenta, como señalamos en nuestro trabajo con ELOY LÓPEZ GARCÍA, acerca de su "Ordenación y clasificación", es innegable el "carácter sistematizado" de la reacción reticuloendotelial, que ha permitido considerarla a CAZEL como una angiorecticulosis. En ella puede hasta observarse un síndrome bioquímico con gran aumento de las globulinas, que establece entre esta enfermedad y las reticulosis inflamatorias o parasitarias, como el kala-azar, una evidente relación. Pero, por otro lado, guarda estrechísima conexión nosológica con las endocarditis del grupo que llamaba ya OSLER del eritema visceral, es decir, con la endocarditis verrucosa atípica o enfermedad de Libman-Sacks, con el lupus eritematoso disseminado y con las enfermedades vasculares periféricas difusas, de las cuales es prototipo la periarteritis nudosa. Una excelente revisión de todas estas enfermedades del colágeno ha sido hecha en esta misma Revista por J. B. MARTÍNEZ y J. M.^a SEGOVIA DE ARABA.

(1) Partía, naturalmente, en aquella época de la ingente labor de SCHADE y sus discípulos, hoy olvidada y hasta desconocida por los neófitos de la "patología del colágeno". Y, sin embargo, esta patología del conectivo fué ya admirablemente intuida por SCHADE en 1912. V. p. ej. F. STANDENATH: *Er. Path.* 22 II, 70 (1927) y el precioso librito de HÄBLER: *Physikalisch-Chemische Probleme in der Chirurgie* Springer, 1930.

Ahora bien, la lesión anatomopatológica fundamental de estas afecciones del colágeno no es otra sino la *degeneración fibrinoide*, esto es, la misma alteración del tejido conjuntivo que se observa al analizar histológicamente las manifestaciones tisulares alérgicas de las cuales es el prototipo el fenómeno de Arthus. Lo que en este caso concreto se manifiesta en intensidad de la lesión (que en lugar de limitarse a la metacromasia del conectivo origina además edema, hemorragias, trombosis y necrosis) en las enfermedades del colágeno se traduce por la gran extensión a amplios sectores conjuntivos y vasculares del mismo proceso, ahora que mucho más mitigado.

El sustrato bioquímico de la *degeneración fibrinoide* consiste en la precipitación de las largas cadenas de ácidos mucopolisacáridos, que junto a otras cadenas de polipéptidos constituyen los *hacillos de colágeno* por la acción de proteínas bá-

por una proteína básica en relación con el metabolismo de los polinucleótidos de la ribosa.

8. ACTH, CORTISONA Y FORMACIÓN DE ANTICUERPOS.

Poco a poco empieza a hacerse alguna luz acerca del mecanismo de la acción del ACTH y de la cortisona sobre el mecanismo inmunitario. Es necesario, ante todo, explicar cuál es el mecanismo por el que estas sustancias inhiben los *procesos mitóticos*, como ha comprobado experimentalmente GREEN y se ha confirmado por los ya numerosos investigadores que nos hablan de su influencia favorable en las leucemias, en el linfogranuloma, micosis fúngica, mieloma múltiple, etc. (V. la revisión de GRIBOFF.) En segundo lugar qué relación ofrece esto con la segunda gran propiedad del ACTH y de la cortisona: la de *amortiguar la formación de anticuerpos*.

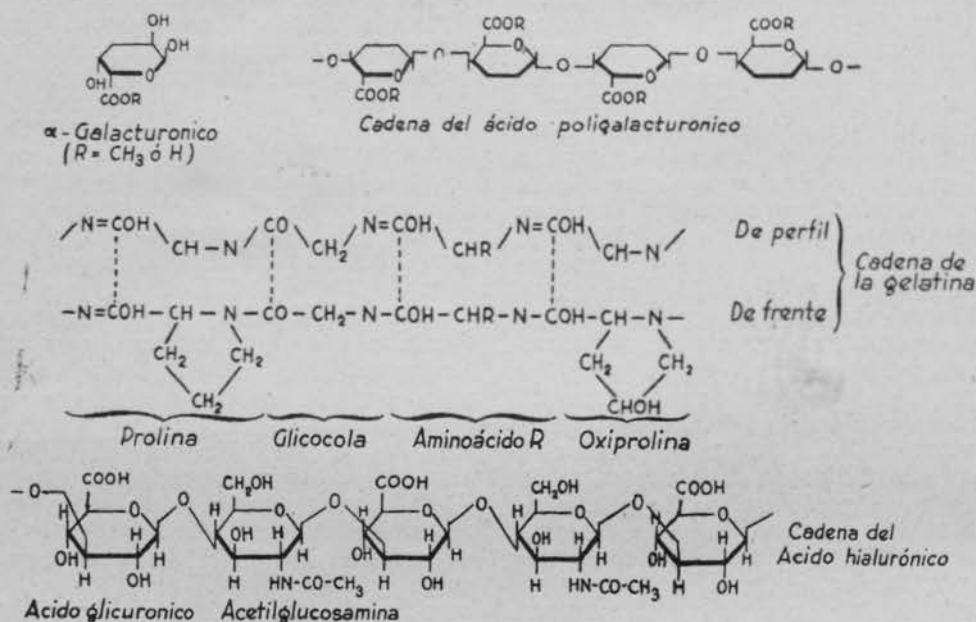


Fig. 8.—Arriba, estructura de la cadena del ácido poligalacturónico como ejemplo de policondensación de hexosas. El ácido poligalacturónico existe en las pectinas que prestan coherencia a los tejidos vegetales. Las cadenas de polipéptidos que constituyen las proteínas del colágeno están, a su vez, cementadas por mucopolisacáridos entre los cuales el más importante es el ácido hialurónico. La despolimerización de esta cadena por la hialuronidasa aumenta la difusibilidad de sustancias por el conectivo. Su repolimerización por el ACTH y la cortisona vuelve, por el contrario, al conectivo más coherente y menos permeable.

sicas, esto es, de proteínas ricas en bases hexónicas, conteniendo ácido ribosanucléico (fig. 8).

WISLOCKI y MEYER y ALTSCHULER y ANGEVINE han confirmado, en ingeniosos estudios, que la *sustancia fibrinoide se constituye* por precipitación de los ácidos mucopolisacáridos, principalmente del ácido hialurónico en presencia de una proteína básica rica en arginina. Se impide su formación tratando los tejidos con hialuronidasa, es decir, con el famoso factor de difusión investigado ejemplarmente por DURÁN-REYNALS. La hialuronidasa despolimeriza las cadenas del ácido hialurónico y vuelve al tejido conjuntivo más permeable para las sustancias que por él difunden. Se han aducido argumentos en pro de que tanto los salicilatos como el ACTH actuarían sobre los procesos reumáticos modificando la actividad de la hialuronidasa.

Las complejas alteraciones bioquímicas observadas en las enfermedades del colágeno (aumento de alfa globulinas, de proteína C reactiva, del inhibidor no específico de la hialuronidasa y de mucopolisacáridos) se consideran actualmente como manifestaciones no específicas secundarias a la lesión del mesénquima (véase la revisión de EHRICH en *Am. H. J.*). Lo primario es la degeneración mucóide, fibrinoide, amiloide, etc., determinada

Estudiando la influencia de la cortisona con isótopos radioactivos sobre el metabolismo de los aminoácidos, CLARK demuestra que el ACTH y la cortisona ejercen un efecto antianabólico *disminuyendo la síntesis de proteínas*. No se ha confirmado la primitiva sugerencia de DOUGHERTY, CHASE y WHITE de que la lisis linfocitaria producida por la cortisona y el ACTH determinan liberación de anticuerpos; más bien, al contrario, parece que la cariólisis de los linfocitos va en cierto modo vinculada a la disminución de la formación de inmunocuerpos.

El freno en la formación de anticuerpos explica multitud de hechos determinados por el ACTH, desde la inhibición del fenómeno de Arthus hasta su teatral efecto terapéutico en enfermedades como la ictericia hemolítica adquirida, sobre la cual influye disminuyendo el título de hemolisinas circulantes. GROB y colaboradores han confirmado que la disminución de la reactividad general que causan el ACTH y la cortisona no tiene que ver con la histamina ni con la acetilcolina. Hay muchas observaciones que hablan en favor de que la acción de estas sustancias sobre las manifestaciones alérgicas se debe asimismo a una *inhibición en la formación de anticuerpos*. (V. Editorial de *Ann. Int. Med.*, marzo 1952.)

Sobre las enfermedades del colágeno el ACTH y la cortisona influyen disminuyendo la formación del tejido de granulación, la proliferación de fibroblastos y la infiltración de linfocitos. Una de las más curiosas aplicaciones del ACTH es en la cirugía estética para impedir la formación de cicatrices deformantes, de queloides, basándose en la influencia negativa que ejerce sobre la proliferación de tejido conjuntivo. También por motivo similar se ha demostrado útil el ACTH en los partos de primíparas de edad avanzada.

Es decir, el ACTH o, expresado con más propiedad, el compuesto F o 17-hidrocorticoesterona que forma la corteza suprarrenal por la influencia reguladora del ACTH actúan frenando la neoformación de proteínas y, por consiguiente, mitigando las reacciones de anticuerpos. Es lógico pensar que esto ocurre, como ya sugerimos hace dos años en un trabajo sobre esta cuestión, por la acción directa de este corticoesteroide sobre el aparato intracelular constituido por la membrana del núcleo, el cromocentro y el nucléolo, es decir, sobre el metabolismo de los polinucleótidos de la ribosa a nivel del sistema endonuclear de la célula. De esta forma nos explicamos, por la inhibición de la génesis de proteínas ricas en bases hexónicas, una multitud de hechos difíciles de reducir a un común denominador: por qué ocurre la lisis de linfocitos; por qué disminuyen las gamma-globulinas; por qué se inhibe la degeneración fibrinoide (que requiere, recordémoslo, la actuación de proteínas básicas sobre los ácidos mucopolisacáridos); por qué se aminora la proliferación fibroblástica; por qué se frena la producción de anticuerpos y, al propio tiempo, el efecto que ejercen la cortisona y el ACTH sobre el metabolismo nitrogenado, induciendo un balance negativo y determinando un aumento de los aminoácidos libres en el plasma.

De pronto, el ACTH y la cortisona nos abren un vasto panorama de conexiones absolutamente insospechadas entre las enfermedades más diversas. Una perfecta defensa del organismo frente al agente invasor requiere su eliminación. Cuando la eliminación no es posible los mecanismos de defensa se perpetúan desplazándose a la estructura orgánica desde la que pueden hacer menos daño. Así, por ejemplo, en el kala-azar las leishmanias, seres poco virulentos, quedan alojados en el retículo endotelio, realizando allí, como mostró PITTALUGA, una especie de bloqueo parasitario, relativamente bien tolerado por las células. El trastorno metabólico que determinan se traduce por el síndrome bioquímico del kala-azar descrito por CASTRO MENDOZA: hiperproteinemia con aumento de las fracciones lábiles del plasma y descenso de la colesteroína y de sus ésteres (CASTRO MENDOZA y JIMÉNEZ DÍAZ). Hay una hiperproducción de proteínas lábiles por el constante estímulo de los parásitos sobre una superficie proteinopoyética. Ahora bien, en la leucemia probablemente ocurre lo mismo, con la diferencia que el estímulo en lugar de determinar una producción de proteínas, origina una proliferación celular. En el mieloma múltiple el estímulo crónico da lugar a ambas cosas: proliferación celular e hiperproteinemia. En cambio, en las enfermedades del conjuntivo la proliferación es principalmente fibroplástica, es decir, de escleroproteínas. Lo único que varía es la forma en que la hiperproducción de proteínas reactivas se manifiesta, unas veces como proteínas del plasma hemático (evidente en los casos de hiperproteinemia esencial descritos por los clínicos suecos WALDENSTRÖM,

SALVERSEN, HAMMARSTEN y colaboradores, etc.), en las disproteinemias de las infecciones, otras como proteínas del plasma celular (en las hiperplasias inflamatorias, leucemoides o no) otras, finalmente, como proteínas de los hacecillos conectivos.

Lo determinante es la no eliminación del antígeno y su fijación en la vecindad del aparato proteinopoyético. La no eliminación del antígeno puede ser patente como el kala-azar o poco evidente como en la reacción histológica básica de la alergia. En el primer caso tenemos en la proliferación reticuloendotelial un ejemplo atenuado de lo que podríamos llamar *granuloma difuso de cuerpos extraños*, cuyo prototipo lo constituye, por ejemplo, la enfermedad de Gaucher. En el segundo caso, quien hace de cuerpo extraño es el propio antígeno o el producto de la reacción antígeno-anticuerpo, que no puede ser metabolizado, al menos con suficiente rapidez, por presentar ya de antemano (o haber experimentado en el organismo) modificaciones físico-químicas que no conocemos bien. Es bien sabido que éste es el concepto que de la reacción alérgica tisular tiene uno de sus mejores conocedores, PAGEL.

Es interesante a este respecto que las mismas diamidinas que actúan terapéuticamente sobre el kala-azar desplieguen gran eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple, como ha demostrado SNAPPER. Es probable que actúen bloqueando la desordenada hiperproducción proteica, atacando al mal en la misma organela proteinopoyética intracelular, que estimulan las leishmanias para poder tener más propio medio de cultivo. Hoy sabemos que las diamidinas son, igual que ciertos derivados uracilicos y pirimidínicos, viricidas, probablemente interfiriendo en el metabolismo de los nucleótidos.

El ACTH tiene una extraordinaria eficacia en todas las enfermedades alérgicas. Se han comunicado buenos resultados, desde luego, en la periarteritis nodosa (LEVIN y muchos otros), en el síndrome de Loeffler (HERBERT, DE VRIES y ROSE), se ha empleado con utilidad la cortisona en la fiebre de heno (CARRYER y colaboradores) y en el eritema nudoso (FARBER y MANDELBAUN), etc. RACKEMANN concluye su revisión última diciendo: el tratamiento con el ACTH y la cortisona alivian con rapidez y dramáticamente los síntomas de todas las enfermedades alérgicas. Especialmente en el asma, que según THORN es la afección en la que el ACTH es más útil. Esto está de acuerdo con nuestra propia experiencia, que confirma además la opinión de HARVEY, de que a veces basta con dosis relativamente pequeñas—y poco costosas—para mantener largo tiempo exentos de molestias a los enfermos.

Dado el coste del producto la pauta que hemos encontrado más eficaz en la práctica es la que hemos preconizado en la segunda edición de nuestro Formulario clínico: la administración por vía intravenosa de 8-10 mg. disuelta en 10-20 c. c. de glucosa hipertónica, tres veces en las veinticuatro horas, con intervalos de ocho horas durante cuatro-cinco días. En contra de lo afirmado por autores americanos no es necesario, según nuestra experiencia, para obtener resultados duraderos la administración del ACTH gota a gota durante doce horas. Nuestros enfermos se mantienen durante tres-cinco meses sin ninguna molestia asmática, a veces con dosis inferiores a las antes indicadas.

Lo enigmático en la eficacia del ACTH en el asma es que, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades, aquí el efecto terapéutico es per-

sistente y no desaparece al suspender la administración del preparado. No hay más remedio que volver a emplear la palabra "Umstimmung", es decir, cambio de capacidad de reacción, equiparándolo a lo que ocurre con la fiebre artificial, las psicosis o, en general, con cualquier estímulo alarmígeno.

Las últimas observaciones sobre el tratamiento con ACTH de la anemia hemolítica adquirida, de la púrpura trombopénica trombótica (MOSCHOWITZ), confirmadas ya por multitud de autores (PISCIOTTA, GILIFERTI, GREENWEIT y ENGSTROM, ROSENTHAL, SPAET, GOLDENBERG y DAMESHECK, EVANS y colaboradores, HARRINGTON y colaboradores, BETHELL y colaboradores, etc., etc.), así como la observación de casos en los que se encuentra a la vez anemia hemolítica adquirida y lupus eritematoso diseminado o anemia hemolítica adquirida combinada con una púrpura trombocitopénica, sugieren que como factor patogénico en la raíz de todas estas enfermedades hay que admitir la existencia de una hiperproducción de anticuerpos. Los auto-anticuerpos determinan la hemólisis de la anemia hemolítica adquirida, la destrucción de plaquetas en la púrpura trombopénica o la formación de microtrombos en la púrpura trombopénica trombótica. Es decir, lo que en las enfermedades que antes mencionábamos (leucemia, kala-azar, mieloma, enfermedades del conectivo) se traduce por una hiperproducción de proteínas relativamente pasivas, esto es, o por proliferación celular o por hiperproteinemia o por fibrosis en los granulomas inflamatorios, ahora se convierte en una hiperproducción

de proteínas activas, con actividad lítica, esto es, en la aparición de hemolisinas o de trombocitolisinas que destruyen los propios glóbulos rojos o las propias plaquetas. De igual forma que antes el ACTH y la cortisona inhibían la síntesis de estas proteínas defensivas, amenguando la reacción fibroplástica o disminuyendo las células circulantes en la leucemia o haciendo que la violencia de la reacción inflamatoria en la neumonía o en la tifoidea decrezca hasta el punto de que la enfermedad ya no molesta al sujeto que la sufre, también ahora los corticoesteroides suprimen la hiperproducción de proteínas activas como anticuerpos líticos. La acción farmacológica de la corticoesterona se explica, a nuestro juicio, hipotéticamente, de manera satisfactoria, por su interferencia con el sistema proteinopoyético endocelular vinculado al metabolismo de los polinucleótidos de la ribosa.

Esta hipótesis no sólo se funda en la interpretación de los datos de la literatura, sino en nuestra experiencia personal en el tratamiento de una serie de afecciones con ACTH. Especialmente impresionante ha sido el efecto observado, con tan sólo cuatro días de tratamiento con ACTH (30 mg. diarios), en un caso excepcional de cirrosis con hiperproteinemia de hasta 11 g. por 100, en el que, entre otras interesantes modificaciones, se observa una brusca reducción hasta la mitad de la cifra de gamma-globulinas (véase cuadro). Como puede verse en la publicación en extenso de este caso, estudiado desde el punto de vista bioquímico en colaboración con el Dr. CASTRO MENDOZA, en él se han confirmado bajo varios aspectos los puntos defendidos en esta revisión de conjunto.

Variaciones de las proteínas del plasma en un caso de hiperproteinemia con cirrosis y esplenomegalia, después de la administración de ACTH (ROF CARBALLO y CASTRO MENDOZA).

	NORMAL	2-X-948	7-II-949 (1)	6-VI-949 (2)	9-IX-949 (3)	4-III-950 (4)	15-IV-951 (5)	6-VI-952 (6)	13-VI-952 (7)
Proteínas totales	6.5-8.2 g. %	10.850	9.150	9.300	9.800	9.950	11.750	10.960	8.700
Albúminas	4.6-6.7	4.050	4.800	5.200	5.250	5.350	5.000	5.240	5.140
Globulinas	1.2-2.3	6.800	4.350	4.100	4.550	4.600	6.750	5.720	3.560
Fibrinógeno	0.3-0.6	0.580	0.350	0.350	0.300	0.280	0.320	0.330	0.300
Cociente A/G	1.5-3.0	0.6	1.1	1.27	1.15	1.18	0.7	0.9	1.4
Vel. de Sed. (Índice) ..	8-12	64	62.5	33.0	26.0	24.5	89	47	17
Hematíes	4.5	4.300.000	3.780.000	4.040.000	4.100.000	4.240.000	3.980.000	3.720.000	3.800.000
Hemoglobina	80	60	69	73	74	73	74	64	65
Gamma-globulina	0.5-1.2	—	—	—	—	—	—	4.400	2.044

La hiperglobulinemia inicial de 6.8 g. % desciende tras un tratamiento de prueba con neo-estibosán, pensando en un posible kala-azar (1). La mejoría se mantiene (2) y aun ulteriormente. Aparecen síntomas de hiperesplenía con diátesis hemorrágica (3). La anemia se hace mayor y empiezan a volverse positivas las pruebas de insuficiencia hepática (4), por lo cual entre (5) y (6) se hace una esplenectomía. Con sólo 130 mg. de ACTH distribuidos en 4 días se consigue en tan breve plazo hacer descender la cifra de globulinas en 2.160 g. a expensas, como lo demuestra la determinación de estas últimas, casi exclusivamente de gamma-globulinas (7). La reducción de gamma-globulinas en más del 50 % ha de considerarse por tanto como un efecto específico del ACTH.

En una revisión de las enfermedades del colágeno por EHRICH se concluye que todas ellas tienen como común denominador la producción—probablemente por las células plasmáticas—de gamma-globulinas anormales que lesionan el mesénquima general. En lugar de enfermedades del colágeno sería preferible—añade—hablar de desmosis, o mejor aún, de disgamma-globulinemias. Nuestro punto de vista es distinto. Lo fundamental es la no eliminación del antígeno y, por tanto, su arrinconamiento en el tejido conjuntivo, donde la remoción de proteínas se hace con más lentitud. Hasta ahora, falta la evidencia de que las gamma-globulinas

que se observan aumentadas en todas las desmosis sean globulinas anormales. La hiperproducción de gamma-globulinas es secundaria, y su única anomalía la que resulta acaso de su parasitación por el antígeno.

9. RECAPITULACIÓN.

A nuestro parecer, todos estos datos son muy sugestivos de que el punto de ataque del compuesto F o 17-hidrocorticoesterona no puede ser otro que el sistema endocelular de síntesis proteica, a nivel

del nucleolo y de la membrana del núcleo. Una nueva confirmación de ello la constituyen las interesantes observaciones de JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores, duplicando casi con exactitud los resultados obtenidos con la cortisona y el ACTH por medio de una sustancia de intensa acción cariostática como es la mostaza nitrogenada. Este compuesto, de estructura química muy sencilla, se ha acreditado por su eficacia en el tratamiento de procesos de naturaleza inflamatoria, como el linfogranuloma maligno,

Probablemente el centro de acción de la mostaza nitrogenada está situado en distinto estrato en el núcleo que el de los corticoesteroides. Ya antes hablamos de la peligrosa vecindad en que se realiza la misma entraña del proceso inmunitario, junto al delicadísimo acervo cromosómico de la célula. ¿Por qué no ocurre con más frecuencia que un proceso inflamatorio crónico dé origen a una proliferación neoplásica? La razón, creemos, es bien sencilla. Tan pronto la agresión al sagrado

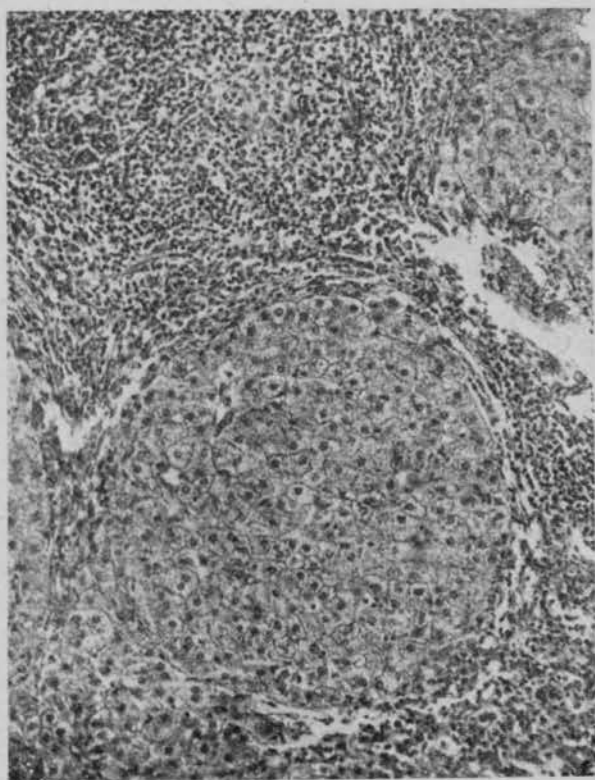


Fig. 9.—Biopsia de hígado del caso del que proceden los análisis del cuadro 1. Obsérvese la intensa infiltración linfocitaria circunscribiendo un lobulillo neoformado sin vaso central. Hematoxilina eosina. Ocular 8. Obj. 3 Leitz. (Preparación y microfotografía del Profesor ARTETA.)

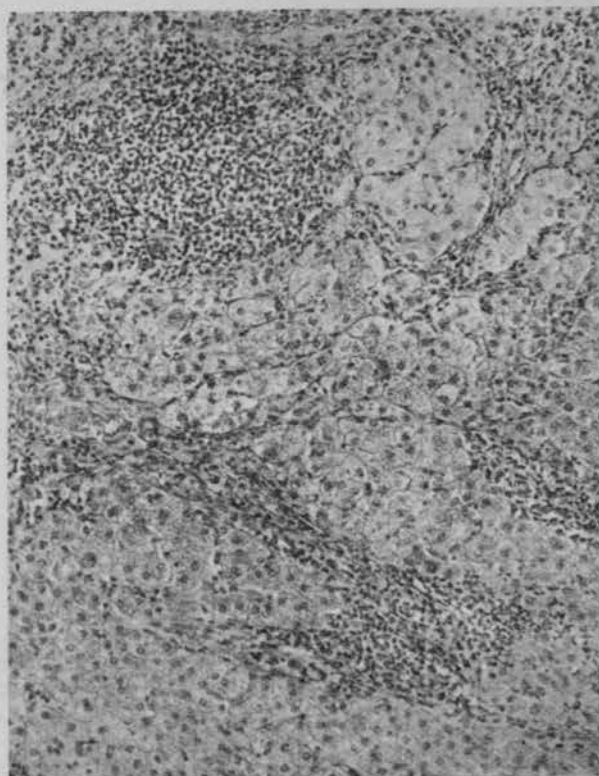


Fig. 10.—Biopsia de hígado del mismo caso. Infiltrados linfocitarios e intensa reacción reticular y conectiva. Hematoxilina eosina. Ocular 8. Obj. 3 Leitz. (Preparación y microfotografía del Profesor ARTETA.)

caracterizado por la proliferación lujuriente de células mesenquimatosas, principalmente del reticulo-endotelio, así como también en el de leucemias y otras afecciones neoplásicas.

Cuando se estudian con técnicas histológicas finas (método de Wollbach, tinción de Feulgen, etc.) cortes de linfogranuloma no puede uno por menos de quedar impresionado por la intensidad del testimonio morfológico de la hiperproducción de proteínas básicas (amplitud de la reacción plasmocelular, deformaciones nucleares, aparición de bloques basófilos en el citoplasma de las células del retículo, etc., etc.). Hay que pensar que igual que las leishmanias parasitaban el citoplasma del retículo-endotelio, aquí un hipotético virus parasita el propio órgano endocelular proteinopoyético. En las leucosarcomatosis virales la parasitación iría aún más lejos, estableciéndose en el propio cromolema. Mutaciones bioquímicas en esta gigante micela incrustada de cromidias donde reside el plasma germinal darian, a su vez, lugar a las neoplasias, según las teorías hoy más admitidas el la carcinogénesis. Recordemos la extraordinaria influencia que sobre la carcinogénesis tienen los más diversos esteroides, desde la colesteroína hasta los esteroides sexuales, pasando por los corticoesteroides. Recordemos también que en algunos casos de linfogranuloma inguinal puede observarse una hiperglobulinemia y como en ciertos plasmocitomas.

recinto del núcleo se vuelve demasiado intensa, éste se destruye. Un ejemplo bien patente lo tenemos en la cariólisis de los órganos linfáticos, tan característica de la acción de la cortisona, y también en la universalidad de la reacción carioclásica (DUSTIN) ante los más diversos agentes tóxicos (arsénico, asfixia, venenos metálicos, etc., etc.). El peligro comienza a partir del momento en que, sutilísimamente, una sustancia química puede introducirse en el núcleo y, sin determinar su destrucción, induce modificaciones en los cromosomas o en el aparato que regula las mitosis (soldadura intercromosómica, soldadura de los hilillos del huso acromático, etc.). Igual que en las guerras de los hombres, el enemigo peor es siempre el que se introduce bajo el disfraz de caballo de Troya. Gran parte de la quimioterapia actual está, en el fondo, basada en este principio.

Al recapitular cuál es el posible mecanismo de acción de la cortisona y del ACTH, vese obligado PH. HENCH, iniciador de toda esta prodigiosa serie de descubrimientos, a emplear una metáfora. Parece como si los corticoesteroides escudaran a los tejidos, y éstos, entonces, como bomberos con un traje de asbesto, atraviesan, impertérritos, el fuego de la infección. El organismo, en efecto, se escuda, pero con su más profunda verdad biológica, con algo muy

esencial en su vida. Normalmente, la corteza suprarrenal produce sustancias que intervienen en los más íntimos procesos de renovación del citoplasma. Hasta ahora el problema de la interrelación entre los diversos corticoesteroides que fabrica la corteza suprarrenal está sin resolver, y en él parece residir la clave de por qué en unos casos sirven para determinar, experimentalmente, procesos similares a los que su administración, en otros, parece curar.

Así, por ejemplo, que la corteza suprarrenal fabrique sustancias que actúan las unas sobre el metabolismo mineral y otras sobre la síntesis de la armazón proteica del citoplasma, tiene un profundo sentido si reparamos en algo muy radical y primario de la constitución del protoplasma vivo: la posición que los diversos elementos que le constituyen ocupan en el sistema periódico. Dentro del mismo FREY-WISSLING

Series	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1st period	H									He
2nd period	Li	Be	B	C	N	O	F			Ne
3rd period	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl			Ar
4th period	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni
		Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br		Kr
5th period	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd
		Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I		Xe
6th period	Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd
		Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At		Rn
7th period	Ra	Ac	Th	Pa	U					

Fig. 11.—Elementos indispensables a la nutrición vegetal, situados en la "línea del argón" en el sistema periódico. (FREY-WISSLING.)

muestra cómo los elementos necesarios para la vida se encuentran todos dentro de una misma línea que va del carbono, en ambos sentidos, hacia el argón, la que llama línea del argón. Pueden diferenciarse tres grupos de elementos en relación con los tres dispositivos más primarios de la armazón del citoplasma: el grupo formado por C-N como átomos que constituyen el esqueleto de las cadenas de polipéptidos, el formado por el O y el S, elementos de enlace, y el de los iones Na, K, Ca, Cl o grupo de los reguladores de hidratación. El fósforo se encuentra entre los dos primeros (véase figura 8). La armazón esquelética del citoplasma y de la membrana ya vimos está en un constante juego de anudamiento y desatadura, de conexiones lábiles que se rehacen y deshacen en ese telar de Penélope que trenzan las cadenas de polipéptidos. Los reguladores de hidratación juegan en este proceso un importante papel y, por consiguiente, no ha de extrañar que los corticoesteroides que actúan sobre los iones libres (mineralcorticoides) y los que modifican la armazón proteica (glucocorticoides, hipotética hormona N?) guarden entre sí la estrecha conexión que revela no ya su semejanza química, sino su origen de una misma glándula.

Desde el punto de vista terapéutico estas observaciones arrojan una nueva luz sobre la farmacología de sustancias como el piramidón, el calcio o los salicilatos. EPPINGER demostró de manera concluyente que todos ellos inhibían la inflamación serosa restableciendo la permeabilidad perturbada. Mas ahora comenzamos a ver que la permeabilidad no es una propiedad que quede limitada a la distribución en la superficie de la célula de unas cargas eléctricas. Existe también una permeabilidad en el propio seno del tejido conjuntivo que favorece o dificulta la difusión de las sustancias más diversas, desde suero fisiológico hasta las toxinas bacterianas. Tal difusibilidad depende del ácido hialurónico y similares y de la intervención de enzimas como la

hialuronidasa o sustancias de acción pareja. Sabemos que tanto los salicilatos como el ácido gentisínico que de él se deriva, eliminándose en gran cantidad por la orina en todo tratamiento salicilado son enérgicos inhibidores de la hialuronidasa. En los últimos tiempos se ha aportado la demostración convincente, por multitud de investigadores, de que la eficacia de los salicilatos y del ACTH en el reumatismo está en relación con esta actividad anti-hialuronidasa, es decir, en el fondo confirmando la misma tesis de EPPINGER, pero entendida con mayor amplitud y modernidad fisiopatológica.

En este complejo problema de la inhibición de la hialuronidasa por el ACTH y los salicilatos hay varios puntos firmemente establecidos. Primero, que esta acción se realiza in vivo, pero no in vitro (BERTOLANI y BERGAMINI; DORFMAN, REIMERS y OTT; GUERRA; LAPIN y STARKEY; FERRARI; FULTON, MARCUS y ROBINSON; PIKE, SWYER, MEYER, SHU-MAN, etc.). Segundo, que la inhibición de la hialuronidasa por los salicilatos no se verifica después de la hipofisectomía o de la adrenalectomía; es decir, que es mediada a través del sistema hipófisopararrenal (PELLOJA). Tercero, que los salicilatos determinan un síndrome de alarma y las mismas alteraciones histológicas en la corteza suprarrenal que la inyección de ACTH (CHAMP y DEMAY). Cuarto, que, en realidad, ni el ACTH, ni la cortisona, ni los salicilatos inhiben la hialuronidasa directamente, sino probablemente induciendo un aumento de un inhibidor específico de la hialuronidasa que parece ser un mucopolisacárido de estructura semejante a la heparina. La inhibición de la hialuronidasa forma parte de la reacción de alarma y se observa también después de las intervenciones quirúrgicas (COLE y HOLDEN, FILOMENI y NEGRI) y en el choc traumático (FILOMENI (véase fig. 8).

La reacción fibroblástica trata inútilmente de fijar e inmovilizar el antígeno reumático. Como éste aumenta el poder de difusión (acción hialuronidasa) se sustrae perennemente al empeño de circunscribirlo, eternizando así de manera crónica el proceso. Los salicilatos al inhibir esta acción hialuronidasa del virus reumático transforman en eficaz la reacción fibroblástica.

La cadena es, pues: los salicilatos estimulan el sistema diencefalo hipófisario produciendo ACTH en exceso, que en la corteza suprarrenal libera cortisona, la cual, a su vez, aumenta en los tejidos la concentración del mucopolisacárido de estructura similar a la heparina, que sería el inhibidor específico de la hialuronidasa. De esta forma la intensa despolimerización que sufren en el reumatismo los mucopolisacáridos del tejido conjuntivo se vería fuertemente frenada, a través de una hiperproducción de ACTH provocada por los salicilatos. Con esta tesis empieza a despejarse uno de los enigmas citológicos del tejido conjuntivo, el de la célula cebada, que hoy sabemos es una célula cargada de mucopolisacáridos con un grupo sulfático, similares o idénticos a la heparina. Es curioso que tanto los eosinófilos, como los basófilos, como las células plasmáticas aparezcan en último término regulados desde la hipófisis y por el ACTH.

Resulta enormemente sugestivo que todas las sustancias que actúan farmacológicamente sobre el tejido conjuntivo tengan también una acción central diencefálica. Para el piramidón es bien conocida y fué confirmada por SCHERF; para los salicilatos los estudios que acabamos de citar de PELLOJA han sido confirmados por autores belgas, VAN CAUWERGE y BETZ, quienes sostienen también que su mecanismo de acción radica en que determinan un aumento de la producción de ACTH estimulando directamente el hipotálamo. En virtud de ello desaconsejan la administración simultánea de salicilatos y de preparados barbitúricos que inhiben poderosamente su eficacia. Por otra parte, el ACTH

tiene un efecto antipirético (KASS y FINLAND, DOUGLAS y PATON) exactamente igual que el piramidón y que quizá se deba a una acción central. Es decir, es verosímil que las mismas sustancias que localmente influyen sobre la "inflamación serosa" tengan a la vez un punto de ataque en estructuras tan exquisitamente diferenciadas como es el diencéfalo. Nos debía esto sorprender menos si reflexionamos que la célula nerviosa no es más que una célula diferenciada en la recepción y conducción de estímulos a expensas del mismo principio que vimos intervenir en la célula endotelial, esto es, utilizando al máximo las posibilidades de variación de potencial eléctrico que permite la distribución de cargas en una superficie.

Terminaremos recordando una afirmación hecha al principio: el tejido conjuntivo, considerado como acabamos de hacerlo, es una *abstracción científica*. El quinto elemento que en él existe y del que no hemos hablado: las fibrillas nerviosas, aparentemente de poca importancia en su textura, nos llama la atención sobre la circunstancia de que el conectivo, biológicamente, siempre está montado en una estructura más compleja, y lo esencial de esta estructura es estar siempre integrada en una unidad central. Para los procesos de inmunidad y de *alergia esta unidad central es tan indispensable como pueden serlo los leucocitos o el sistema proteínopoyético*.

Un conectivo sin fibras nerviosas no podría defenderse, no sería capaz de mantener la constancia en la composición de su medio interno y, además, no sabría adaptar las regulaciones vasculares y metabólicas (cambios de iones, de la permeabilidad, etc.) adecuadamente a los cambios sufridos. Su regulación superior en los centros nerviosos es, pues, *indispensable para que pueda defenderse frente a los agentes externos* y también de ella puede depender su *hipersensibilidad* a estos agentes. De esto nos hemos ocupado en cursos nuestros y en diversos trabajos.

Vemos ahora que la patología celular ha sido ciega hacia dos vertientes. Hipnotizado el morfológico por la importancia del protoplasma, había menospreciado dos importantes realidades: el plasma intercelular y el interior del núcleo. A su vez, EPPINGER, creyendo ser "humoralista", ya vimos quedaba todavía cautivado por la patología celular, centrando todo el proceso morboso en una célula: la célula endotelial. Un paso más profundo se da con la concepción de JIMÉNEZ DÍAZ de las enfermedades por disreacción, tesis que ha sido expuesta ya muchas veces en esta Revista, lo que nos exime de repetirla ahora. La reactividad de la célula guarda según ella relación, a través de sus sistemas enzimáticos, con el plasma germinal.

No he querido agregar a las revisiones de conjunto ya existentes sobre las enfermedades del colágeno (alguna tan buena como la ya mencionada de EHRICH en *Am. H. J.*, 1952) una más, sino exponer en forma compendiada puntos de vista personales que he publicado en diferentes ocasiones. Los estudios recientes sobre la acción virídica de derivados del uracilo, de las diamidinas y otras sustancias de acción intranuclear vienen a confirmarlos. Pero esto bien merece capítulo aparte. Baste por hoy afirmar que las disensiones clásicas entre la *patología celular* y la *humoral* han sido superadas y comprendidas en una unidad más armónica y profunda por la *patología submicroscópica*.

BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDER, W. R. M. y DULHIE, J. J. R.—*Lancet*, 1, 297, 1970.
- ALTSCHULER, Ch. y ANGEVINE, M.—*Am. J. Path.*, 23, 1061, 1949.
- ARJONA, E. y ALES, J. M.—Anafilaxia y alergia. Ponencia Primer Congreso Nacional de Alergia. Madrid, 1949.
- BAHR, G. y SOFFER, L. J.—*Bull. New York Acad. Med.*, 26, 229, 1970.
- BAGGENSTOSS, A. H., SHICK, R. M. y POLLEY, H. F.—*Am. J. Path.*, 26, 709, 1970.
- BALLBO, C. B. y SALA, G.—*Reumatismo*, 2 (suplemento al número 3, 1970).
- BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK.—*Die Eiweisskörper des Blutplasmas*. Steinkopf, 1938.
- BERTHONG, M., RICH, A. R. y GRIFFITH, P. C.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 86, 131, 1970.
- BERTOLANI, F. y BERGAMINI, A.—*Rass. Fisiopat. Clin. Terap.*, 22, 439, 1970.
- BETHELL, F. H., MEYERS, M. C., MILLER, S. y BULLOCK, W. J.—*Trans. A. Ame. Physicians*, 64, 199, 1951.
- BING, J. y PLUM, P.—*Acta Med. Scand.*, 92, 415, 1937.
- BING, J., FAGRAEUS, A. y THORELL, B.—*Acta Physiologica Scandinavica*, 10, 282, 1945.
- BJRNEBOE, M. y GORMSEN, H.—*Acta Path. et Microbiol. Scandinavica*, 20, 649, 1941.
- BOLAND, E. W. y HEADLEY, N. E.—*J. A. M. A.*, 141, 301, 1949.
- BORDLEY, J. E., HARVEY, A. MCG., HOWARD, J. E. y NEWMAN, E. V.—*Proceedings of the First ACTH Conference*, 1950. The Blakiston Company, Philadelphia, pag. 469.
- BRUNSTING, L. A., SLOCUMB, C. H. y DICOOT, J. W.—*Arch. Dermat. & Syph.*, 63, 29, 1951.
- CAMERON, D. G.—*Canad. M. A. J.*, 62, 503, 1950.
- CAREY, R. A., HARVEY, A. MCG. y HOWARD, J. E.—*Bull. John Hopkins Hosp.*, 87, 387, 1950.
- CAREY, R. A., HARVEY, A. MCG., HOWARD, J. E. y WINKENWERDER, W. L.—*Bull. John Hopk. Hosp.*, 87, 387, 1950.
- CARRIER, H. M., KOELSCH, G. A., PRICKMAN, L. E., MAYTUM, C. K., LAKE, C. F. y WILLIAMS, H. L.—*J. Allergy*, 21, 282, 1970.
- CASPERSSON, T. y THORELL, B.—*Acta Physiol. Scand.*, 4, 97, 1942.
- CASPERSSON, T.—*Chromosoma*, 1, 147, 1939; 1, 562, 1940; 1, 605, 1940.
- CASPERSSON, T.—*Cellgrowth and Cellfunktion*. Norton, New York, 1950.
- CASTRO MENDOZA, H.—Comunicación personal.
- CASTRO MENDOZA, H. y JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Rev. Clin. Esp.*, 15, 322, 1944.
- CHAMPY, C. y DEMAY, M.—*Bull. Acad. Med. Paris*, 135, 13, 1951.
- CLARK, I.—*Fed. Proc.*, 9, 161, 1950.
- COHN, E. J.—*Nordisk Med.*, 26, 1177, 1945.
- COLE, J. W. y HOLDEN, W. D.—*Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 77, 363, 1951.
- DARLINGTON, C. D.—La evolución de los sistemas genéticos. Espasa-Calpe, Argentina, 1948.
- DOUGHERTY, T. F. y WHITE, A.—*Ame. J. Anat.*, 77, 81, 1945.
- DOUTHWAITE, A. H.—*Lancet*, 2, 1244, 1949.
- DOWRINER, K., LIEBERMAN, S., WILSON, H., ECKMAN, B., PEARSON, O. y ELIEL, L.—*Proceedings First Clinical ACTH Conference*, Blakinston Company, Filadelfia, 1950.
- DRABKIN, D. L.—*J. Biol. Chem.*, 171, 337, 1947.
- EHRICH, W. E.—*Am. H. J.*, 43, 121, 1972.
- EHRICH, W. E. y HARRIS, T. N.—*Journ. Exp. Med.*, 76, 835, 1942.
- EHRICH, W. E., DRABKIN, D. L. y FORSMAN, C.—*J. Exp. Med.*, 90, 177, 1949.
- ELIEL, L. P., PEARSON, O. H. y WHITE, F. C.—*J. Clin. Invest.*, 29, 811, 1970.
- ELKINTON, J. R., HUNT, A. D., GODFREY, L., MCCRORY, W. W., ROGERSON, A. G. y STOKES, J.—*J. A. M. A.*, 141, 1273, 1949.
- EPPINGER, H.—*Patología de la permeabilidad*. Labor. Madrid-Barcelona, 1952.
- EPSTEIN, Virchow's Arch., 273, 89, 1929.
- EVANS, R. S. y CHI KONG LIU.—*Arch. int. Med.*, 88, 503, 1951.
- EVANS, R. S., TAKAHASHI, K., DUANE, R. T., PAYNE, R. y LIU, C. L.—*Arch. int. Med.*, 87, 48, 1951.
- FAHRAEUS, A.—*Antibody Production in Relation to the Development of Plasmacells*. Stockholm. Suplemento del Acta Medica Scandinavica, 204, 1948.
- FERRIMAN, D. G. y WILSDON, R. B. N.—*Brit. Med. j.*, 1, 1884, 1970.
- FERRARI, W. y COSTA, E.—*Riv. Clin. Med.*, 49, 114, 1949.
- FRBY-WYSSLING, A.—*Submicroscopic Morphology of Protoplasm and its Derivatives*. Elsevier Publishing Co. Nueva York, Amsterdam, 1948.
- FILOMENI, M.—*Boll. Sol. ital. Biol. sper.*, 18, 236, 1943.
- FILOMENI, M. y NERI, M.—*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 18, 182, 1943.
- FOX, R. A.—*Arch. Path.*, 36, 311, 1943.
- FULTON, J. K., MARCUS, S. y ROBINSON, W. D.—*Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 69, 258, 1948.
- GRIFFITH, P. C.—*Arch. int. Med.*, 89, 812, 1952.
- GROSS y SARK.—*Am. H. J.*, 14, 160, 1937.
- GILSANZ, V.—*Rev. Clin. Esp.*, 22, 1, 1946.
- GUERRA, F.—*Science*, 103, 686, 1946; *Pharmacol.*, 87, 193, 1946.
- HAMMARSTEN, G., LINDGREN, G., WEHLHAGEN, B. y BORDELL, B.—*Acta Med. Scand.*, 123, 51, 1945.
- HARRIS, T. N. y HARRIS, S.—*J. exp. Med.*, 90, 169, 1949.
- HARRIS, T. N., GRIMM, E., MERTZUS, E. y EHRICH, W. E.—*J. exp. Med.*, 81, 73, 1945.
- HARTFALL, S. J. y HARRIS, R.—*Lancet*, 2, 1202, 1949.
- HATTINGER y GEISER.—*Virch. Arch.*, 312, 116, 1944.
- HENCH, Ph. S.—*Ann. int. Med.*, 36, 1, 1952.
- HENTSELL, H. H. y FREEDMAN, R. I.—*Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 36, 239, 1951.

- HERSCHFUSS, J. A., LEVINSON, L. y SEGAL, M. S.—Bull New England Center, 12, 139, 1950.
- HESS, W. C., KYLE, L. H. y DOOLAN, P. D.—Ibid. 418, 1951.
- HETZEL, B. S. y HINE, D. C.—Lancet, 2, 94, 1931.
- HIGUERA ROJAS, J. y GÁLVEZ MONTES, J.—Rev. Clin Esp., 38, 1, 1950.
- HILLS, A. G., FORSHAM, P. H. y FINCH, C. A.—Blood, 3, 755, 1948.
- HYDEN, H.—Acta Physiol. Scand., 6 Suppl., 17, 1943.
- HOCHBERG, I. y H. HYDEN.—The Cytochemical Correlate of Motor Nerve Cell in Spastic Paralysis. Acta Physiol. Scand., Suplemento 60, 1949.
- INGBAR, S. H., OTTO, J. F. y KASS, E. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 77, 20, 1951.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 28, 231, 1948; 37, 410, 1950.
- JIMÉNEZ DÍAZ, PERIANES, MERCHANT, LAHOZ, BARRANTES y LAHOZ.—Rev. Clin. Esp., 38, 122, 1950.
- JAWETZ, E. y HOOK, E.—Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 70, 60, 1949.
- KASS, E. H., INGBAR, S. H. y FINLAND, M.—Ibid., 73, 669, 1950.
- KINSELL, L. W., LI, C. J., MARGEN, S., MICHAELS, C. D. y HERRIES, R. N.—Proceedings of the First A. C. T. H. Conference, Filadelfia.
- KELLER.—Arch. exp. Path., 183, 509, 1936; Bioch. Z., 278, 447, 1936; Arch. Verdg. Krkh., 60, 276, 1936.
- KELGREN, J. H.—Lancet, 2, 1103, 1949.
- LAPIN, L. y STARKEY, H.—Canad. Med. Ass. J., 60, 371, 1949.
- LINAZASORO, J. M.—Rev. Clin. Esp., 33, 383, 1949.
- LUFT, R., SJÖGREN, B. y LI, C. H.—Acta Endocrinol., 5, 327, 1950.
- LEVIN, M. H., BECK, W. S., ADAMS, W. S. y GOLDMAN, R.—J. Clin. Inv., 29, 830, 1950.
- MCCLAN, D. y HALE, C. W.—Bioch. J., 35, 179, 1941.
- MARTÍNEZ, J. B. y SEGOVIA DE ARANA, J. M.—Rev. Clin. Esp., 37, 149, 1950.
- MOSCHOWITZ, E.—Arch. int. Med., 36, 89, 1925.
- MASSALL, B. F.—Med. Clin. North America, 34, 1419, 1950.
- PAULING, L. y CAMPBELL, D. H.—J. Exp. Med., 76, 211, 1942.
- PISCIOTTA, A. V., GILBERTI, J. J., GREENWALT, T. J. y ENGSTROM, W. W.—Am. J. Clin. Path., 21, 1139, 1951.
- PIKE, R. M.—Science, 105, 391, 1947.
- PITTALUGA, G.—Las enfermedades del sistema reticuloendotelial. Espasa-Calpe, Madrid, 1934.
- RACKEMANN, F. M.—Arch. Int. Med., 87, 598, 1951.
- ROF CARBALLO, J.—Libro de Actas de las Jornadas Médicas Gallegas, pág. 474, 1929; Arch. Card. y Hemat., 10, 1, 1929; Folia Haematologica, 43, 273, 1931; Folia Haematologica, 46, 420, 1932; Folia Haematologica, 46, 299, 1932; Trabajos, 2, 37, 1933; Ibys, enero 1950; Boletín del Colegio de Médicos, Madrid, oct. 1950.
- ROF CARBALLO, J. y LÓPEZ GARCÍA, E.—Rev. Clin. Esp., 22, 33, 1946.
- ROF CARBALLO, J.—Función de los ácidos grasos no saturados en el organismo. Espasa-Calpe, Madrid, 1933. El hombre a prueba. Paz Montalvo, Madrid, 1950.
- ROF CARBALLO, J.—Cirrosis hiperproteínémica. En el libro homenaje al Dr. HERNÁNDEZ. Disgamma-globulinemias, miocardosis y ACTH. En prensa en Rev. Esp. de Cardiología.
- ROMLVINK, L. J. M.—Acta Med. Scand., 134, 284, 1949.
- ROSENTHAL, M. C., SPAET, T. H., GOLDENBERG, H. y DAMESHEK, W.—Lancet, 1, 1135, 1952.
- SÁNCHEZ LUCAS.—Rev. de Información Terapéutica, 26, 291, 1951.
- SALVENSEN, H.—Acta Med. Scand., 65, 152, 1926; 72, 112, 1929.
- SAYERS, G.—Physiol. Rev., 30, 241, 1950.
- SHUMAN, C. R.—Amer. J. Med. Sci., 220, 665, 1950.
- SELYE, H.—Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica. Université de Montreal, 1948. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Montreal, 1950.
- SNAPPER, J. A. M. A., 133, 157, 1947.
- SPRAGUE, R. G., POWER, M. H., MASON, H. L., ALBERT, A., MATHIESON, R., HENCH, Ph. S., KENDALL, E. C., SLOCUMB, Ch. H. y POLLEY, H. F.—Arch. Int. Med., 85, 199, 1950.
- SWYER, G. I. M.—Biochem. J., 42, 32.
- THORELL, B.—Studies on the formation of cellular substances during blood cell production. Suplemento 200 Act. Med. Scand., 1947.
- THORN, G. W., BAYLES, T. B., MASSELL, B. F., FORSHMAN, P. H., HILL, S. R., SMITH, S. y WARREN.—New England J. Med., 241, 279, 1949.
- TORN, G. W., FORSHMAN, P. H., PRUNTY, F. T. H. y HILLS, A. G.—J. A. M. A., 137, 1003, 1948.
- WISLOCKE, G., BUNTING, H. y DEMPSEY.—Am. J. Anat., 81, 1, 1947.
- WUHRMANN, F. y WUNDERLY, Ch.—Las proteínas sanguíneas en el hombre. Edit. Científico Médica. Madrid, 1949.

ORIGINALES

ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN LA DEPLECION SALINA EXPERIMENTAL

J. P. CASADO, F. ESCOBAR DEL REY y E. ORTIZ DE LANDAZURI.

Clinica Universitaria de Patología General. Instituto de Medicina Experimental del C. S. I. C., Sección de Granada.

El intercambio del medio interno supone un equilibrio dinámico¹, cuya regulación es indispensable para que se puedan realizar las actividades de los mecanismos vitales². De este modo en las estructuras orgánicas, cuando se perturban las constantes electrolíticas, tienen lugar hondos trastornos, que se reflejan incluso en sus disposiciones histológicas. Estas alteraciones tisulares no se realizan de un modo uniforme, sino que llevan un curso que, además de ser más o menos progresivo, es diferente en los distintos órganos. Existen estructuras, como la corteza renal, que parece tener una cierta autonomía, tal como se ha estudiado en el "shock Kidney"³, y en donde por intermedio de especiales características circulatorias, tales como el "Oxford Shunt"⁴ y las "Arcuata Sponge"⁵, se constituye el síndrome tan discutido de la baja nefrona⁶. Las causas de estas perturbaciones son muy variadas. El shock repre-

sentaría la expresión clínica más específica de ellas y en donde a las alteraciones circulatorias se agregan cambios en el dinamismo celular, con trastornos en los líquido intra y extracelulares^{7, 8 y 9} y modificaciones estructurales que EPPINGER ya estudió en su concepto de la inflamación serosa de ROSSLE¹⁰.

Existiría en el shock una disparidad del flujo renal en comparación con la actividad cardíaca. Al disminuirse ésta aumentarían las resistencias periféricas, produciéndose dilatación de las arteriolas aferentes glomerulares y vasoconstricción de las eferentes, con lo que la fracción de filtración aumenta¹¹. Mientras la presión arterial máxima no desciende de 90 mm. de Hg., SELKURT, HALL y SPENCER¹² demostraron que el aclaramiento creatínico y de PAH se mantenía normal. Cuando el shock es más profundo se produciría la isquemia cortical renal, que llevaría una evolución centripeta, de tal modo que en los estadios más avanzados sólo quedarían activos los glomérulos yuxtamedulares¹³ en el fenómeno de OLIVER y cols.¹⁴, denominado "isquemuria episódica". Las alteraciones histopatológicas que se producen como consecuencia del shock están en la actualidad en plena revisión, tal como acontece en lo que se refiere, por ejemplo, a los túbulos renales. La pretendida especificidad alterativa en el túbulo distal