

TESIS DE DOCTORADO

59

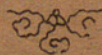
**Sistema reticuloendotelial y acciones
quimioterapéuticas**

POR

D. Carlos Cardenal y de Salas

(de Barcelona)

Tesis presentada para la obtención y merecimiento del
grado de Doctor y distinguido por el
tribunal oficial a tal efecto nombrado con la
calificación de SOBRESALIENTE



BARCELONA
TIPOGRAFIA DE SANTIAGO VIVES
CASANOVA, 55 Y 57

4157, exp. 97

Sistema reticuloendotelial y acciones quimioterapéuticas

REVISTA MEDICA
de
BARCELONA
Via Layetana 30



R. 22561

Administración de la Diputación de Barcelona

ADMINISTRACIÓN
DE
BARCELONA
DIPUTACIÓN DE BARCELONA



TRABAJO DE LA CLÍNICA DERMATOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD
DE HAMBURGO (Director: Prof. P. Mulzer)

Sistema retículoendotelial y acciones quimioterapéuticas

Por el doctor CARLOS CARDENAL Y DE SALAS

(de Barcelona)

I. SUSCINTA IDEA DEL SISTEMA RETÍCULOENDOTELIAL Y DE LA AFINIDAD DE SUS CÉLULAS POR LAS COMBINACIONES AROMÁTICAS DE ARSÉNICO

Toda discusión sobre el sistema retículoendotelial tendrá que tomar como punto de partida lo establecido por Aschoff (1), quien en 1913 propuso la agrupación de un sistema celular muy extendido en el organismo de los animales superiores con el nombre de sistema retículoendotelial.

Como el mismo Aschoff hace notar, su conclusión está tomada de gran número de observaciones de investigadores anteriores, como las Ranvier, Metschnikoff, Marchand, que habían reconocido la facultad de ciertas células del tejido conjuntivo, en los órganos y en la sangre, de tener una actividad fagocitaria y de su intervención en la formación y regeneración de la sangre; otros autores observaron su afinidad para determinados colorantes (Ponfick, Ribbert, Goldmann), pero fueron necesarias las demostraciones de los discípulos de Aschoff, Mac Nee y Landau, de que dichas células almacenan colorantes, intervenían en forma morfológicamente apreciable en el metabolismo del hierro, de la hemoglobina y de la colesantina, para que dicho autor formulase el concepto de un sistema retículoendotelial de metabolismo en el sentido de una unidad anatómica y funcional. Así identificó Aschoff la célula de pirrol de Goldmann, el clasmatocito de Ranvier, el macrofago de Metschnikoff y la célula de carmín de Ribbert.

La demostración de que el almacenamiento de estas sustancias se hace en forma granular, hecha precisamente con el carmín, se debe a Kiyono.

Con ella teníamos ya el verdadero motivo de identificación entre las di-

ferentes células en que se depositan granulaciones. Como complemento de estas observaciones anteriores, obtuvo Aschoff con el método de las coloraciones vitales antes enunciado, en determinadas células de la serie conjuntiva, unas granulaciones tales que las diferencian de las células de los parénquimas y de la sangre, de los linfocitos y nódulos linfoideos, así como de las células plasmáticas y cebadas del tejido conjuntivo. Ahora bien, del tamaño de estas granulaciones, así como de la facultad cuantitativa de estas células en almacenarlas, las diferencia Aschoff en la forma siguiente:

1.º Endotelios de los vasos sanguíneos y linfáticos que no almacenan gránulos más que en casos de intensiva coloración y tan sólo los gránulos más finos.

2.º Los fibroblastos que aun no admitiendo más que finas granulaciones lo hacen con algo más de intensidad que los anteriores.

3.º Las células reticulares de la pulpa del bazo, de la corteza y la región medular de los ganglios linfáticos. Almacenan granulaciones con mayor intensidad que los fibroblastos, aunque en mucho menor proporción y tamaño que las del grupo siguiente.

4.º Los reticuloendotelios del seno linfático de los ganglios, de los senos sanguíneos del bazo, de las células de Kupfer en los capilares de los lóbulos hepáticos, de la médula ósea, de las cápsulas suprarrenales y de la hipófisis. Es el grupo óptimo para el almacenamiento de coloides.

5.º Los histiocitos, o sea, las células móviles del tejido conjuntivo (clasmotocitos de Ranvier, en oposición a los fibroblastos: células fijas). Almacenan casi igual que los anteriores, sobre todo cuando se encuentran en estado de gran actividad funcional.

6.º Los esplenocitos de la pulpa del bazo, así como los histiocitos de la sangre (parte de los monocitos de la misma) que no son más que elementos procedentes verosíblemente de las células reticulares y reticuloendoteliales.

A los grupos 3.º y 4.º los considera Aschoff sistema reticuloendotelial en sentido estricto; en cambio, lo hace en sentido amplio a los 5.º y 6.º (histiocitos del tejido y de la sangre). A los grupos 1.º y 2.º, células de los endotelios vasculares y fibroblastos que casi no almacenan gránulos y que de hacerlo sólo es en granulaciones finísimas, los excluye Aschoff de su sistema.

Por consiguiente, el concepto del sistema reticuloendotelial sería, según Aschoff, el de un sistema constituido de determinadas células conjuntivas que tienen la facultad de almacenar las granulaciones de determinados colorantes y de fagocitar elementos corpusculares y coloides y estas facultades hacerlas patentes en condiciones normales y patológicas con los productos intermediarios del metabolismo.

Como acaba de exponerse, las células del sistema reticuloendotelial tienen la facultad de almacenar en su protoplasma determinados colorantes. Aquellos medicamentos cuya estructura química sea análoga a la de dichos colorantes, es también lógico sean almacenados en las células reticuloendoteliales. Esta acción del sistema reticuloendotelial acumulante de sustancias medicamentosas, ha sido señalada para la germanina (Bayer 205) por Sigmund (2) y por Freund (3), cuya estructura química es análoga a la del azul de tripano.

La penetración del salvarsán en los histiocitos, es ya admitida por Schlossberger (4).

Las experiencias de Saxl y Donath (5), en que la inyección de una emulsión de grasas en las venas de conejos que previamente habían recibido

una inyección de neosalvarsán, producía la muerte por embolia de los mismos, y que en cambio los animales normales toleraban perfectamente dicha emulsión de grasa, fueron ya una prueba en este sentido. En los animales con bazo extirpado, en que su sistema retículoendotelial está en parte excluido, con la inyección de dicha emulsión de grasa, obtenían también el éxito letal de los mismos, igual que ocurre en los casos de inyección previa de neosalvarsán.

Asimismo Del Baere (6), inyectando previamente neosalvarsán y luego una emulsión de grasa (oleoconiol), demostró al ultramicroscopio el tiempo de la permanencia de dicha grasa en la sangre, probando que en los casos de inyección previa de neosalvarsán ésta había desaparecido de la sangre 21 minutos después de ser inyectada intravenosamente y que, en cambio, de no existir esta inyección previa de neosalvarsán, la grasa ya había desaparecido de la sangre a los nueve minutos de inyectada.

El mismo Del Baere, que trabajó con rojo del Congo, hizo la observación colorimétrica de esta substancia en la sangre en el caso de una inyección previa de neosalvarsán; pudiendo anotar que la cantidad de rojo de Congo que queda en la sangre una hora después de su inyección, era de un 20 por 100 superior a la que se encuentra en la sangre sin dicha inyección previa de neosalvarsán.

Wilensky (7) en idénticas experiencias encontró un 75 por 100 de la cantidad inyectada de rojo de Congo a la hora de la inyección en los casos de otra previa inyección de neosalvarsán, y en cambio encontró en los animales controles más que un 40 por 100.

En el orden histológico, Jiménez Asúa y Kuhn (8), empleando el método de Río Hortega, admiten que ciertos gránulos que se observan en las células de Kupfer y en los retículos y retículoendotelios del bazo y ganglios de conejos a los que previamente se les había inyectado neosalvarsán y unas horas después habían sido sacrificados, no serían más que partículas de neosalvarsán que habrían sido almacenadas por las citadas células del sistema de Aschoff y Landau. Este hecho parece lo demostró de un modo particular y en un máximo grado en el bazo. Estos autores admiten que el neosalvarsán depositado en las células actuaría como mordiente de la sal de plata.

En el terreno clínico llegan a conclusiones análogas Memmesheimer y Kloevekorn (9). Estos autores inyectaron oleoconiol a enfermos de sífilis secundaria no tratados y a otros enfermos en tratamiento mixto neosalvarsán-bismuto y controlaron con el ultramicroscopio la permanencia de partículas de grasa en la sangre de unos y otros enfermos, así como de individuos no afectados de sífilis. En éstos, observaron los aludidos autores, que dichas partículas de grasa desaparecían de la sangre mucho más rápidamente que en los enfermos de sífilis secundarias no sometidos a tratamiento (lo cual prueba, según los aludidos autores, una inhibición funcional del sistema retículoendotelial, en el estadio secundario de dicha enfermedad) y éstas tardaban mucho más que en los dos grupos anteriores en los individuos en tratamiento mixto (neosalvarsán-bismuto) en desaparecer, sucediendo en gran número de casos a dicha inyección de oleoconiol un intenso shock, que los autores consideran como señal de que las grasas no han penetrado en el interior de los elementos retículoendoteliales. Ninguno de los autores citados explica el estado físico en que el salvarsán se acumularía en las células retículoendoteliales. De si éste penetraría en dichas células directamente en forma soluble o combinado con los coloides del suero, como parece muy verosímil, no podemos afirmar nada concreto.

II. TEORÍAS QUE PRETENDEN EXPLICAR EL MECANISMO DE ACTUACIÓN DEL SALVARSÁN Y DERIVADOS

Demostrada, pues, al parecer esta acción acumulante por parte del sistema reticuloendotelial de las combinaciones aromáticas de arsénico, permítasenos, antes de entrar en el estudio de la posible intervención del mismo en la acción terapéutica de dichas combinaciones de arsénico, hacer un ligero esbozo (que no pretende ser completo, en cuanto a extensión y crítica de las diversas teorías que se expondrán) de las principales hipótesis que pretenden explicar la acción quimioterápica del salvarsán y derivados.

Mientras que los anticuerpos específicos actuarían, según Ehrlich (10), sobre los microorganismos de un modo monotropo, o sea, que su actuación sería sólo sobre el agente, dejando indemnes y no combinándose con las células y tejidos del huésped, los cuerpos químicos sintéticamente obtenidos, no pueden alcanzar este aludido mecanismo monotropo, actuando pues al mismo tiempo sobre el parásito y las células orgánicas. Por consiguiente, en nuestro caso nos encontraríamos con una politropia, siendo la condición óptima para la actuación de dichos medios quimioterapéuticos, la mayor afinidad para los parásitos (etiotropia) y la menor para el organismo huésped (organotropia). De la relación de ambas se establece el cociente quimioterapéutico de una determinada substancia. En el mismo sentido que su teoría de los receptores, estableció Ehrlich el concepto de los quemoceptores, mediante el cual entran en relación con el protoplasma determinados grupos del agente químico. Es, por consiguiente, indispensable en nuestro caso y según la teoría que exponemos, para conseguir un óptimo efecto terapéutico, el llegar a conseguir la mayor avidez del arsenical orgánico para el parásito y en lo posible la menor por las células orgánicas.

El mecanismo de la resistencia medicamentosa lo interpretaba Ehrlich como una disminución de la afinidad del protoplasma de los parásitos (treponemas, espirochaetas, tripanosomas) por los grupos que contienen arsénico.

Sin embargo, ya el mismo Ehrlich tuvo en parte que modificar sus sugestivas hipótesis. El hecho de que "in vitro" parte de los parásitos no son muertos, mientras que "in vivo" se obtienen efectos esterilizantes, es tomado por muchos investigadores como demostración de una acción indirecta de dichos arsenicales. Ehrlich (11) admite que el medicamento tendría una acción directa modificada, suponiendo que el medicamento se transformaba en el organismo del huésped, actuando después sobre el parásito. Además, admite que parte de los parásitos muertos después de la inyección del medio quimioterapéutico, actuando éstos de antígeno, desencadenarían la producción de anticuerpos específicos, a los que Ehrlich da gran importancia en la intensidad de la acción del salvarsán (ictus immunisatorius). Además, este autor considera como grupo que entra en reacción con los quemoceptores específicos, a las cadenas laterales unidas al núcleo benzólico de la molécula de salvarsán.

A los grupos amínico e hidroxílico, que se encuentran entre sí en situación Orto, los consideraba Ehrlich como una unidad que debe corresponder a un determinado quemoceptor. La forma de reaccionar salvarsán y parásito la consideraba como una sencilla fijación, señalando a ambos grupos con el nombre de haptoforos (amínico e hidroxílico de la molécula de salvarsán). Al lado de ellos se encontraba el grupo arsenical como único capaz de producir la muerte de los espirochaetas (grupo toxoforo). De este modo se pro-

ducirían, según Ehrlich, los siguientes fenómenos: Con ayuda del ortoaminofenoleptor se fija el salvarsán en el protoplasma del espirochaeta, más tarde entra el grupo toxoforo en acción y produce la muerte del parásito.

Contra el concepto que el grupo toxoforo del salvarsán tenía una acción directa sobre el organismo del parásito, se han levantado múltiples protestas. Gran significación se ha dado al hecho de existir un tiempo de latencia antes de comenzar la acción del salvarsán "in vivo" e "in vitro". Voegtlin y Smith (12) encontraron que de todas las combinaciones aromáticas del arsénico, sólo el arsenoxid ($R-As:O$) actúa con idéntica rapidez e intensidad en el cuerpo humano que en el vaso de laboratorio, teniendo en uno y otro a los pocos minutos de su actuación, acción tóxica sobre los parásitos. Por el contrario, lo mismo los arsenobencenos que los compuestos de ácido arsínico, tardan unas horas en actuar los primeros, y los segundos más tiempo todavía, cuando son introducidos en el organismo animal. Hay, además, que tener en cuenta que cuando son expuestas las soluciones de arsenobencenos al aire o a un recipiente que contenga oxígeno, aumentan considerablemente, por la transformación química que en ellos ha tenido lugar, su grado de toxicidad. Ehrlich y Bertheim (citados por Weise) (13) admiten que esta oxidación transforma al salvarsán en arsenoxid. Maschmann (citado también por Weise) parece haber demostrado que los procesos de oxidación antes aludidos actúan sólo sobre el grupo ortoaminofenol y que la formación de arsenoxid no puede ser demostrada. R. L. Mayer (14) experimentando en ratas blancas y en paramecios la acción tóxica de soluciones de neosalvarsán expuesto a la acción del oxígeno atmosférico, deduce de sus experiencias que la acción oxidativa se efectuaría en dos períodos, en el primero el oxígeno se fijaría en el grupo ortoaminofenol, dando una combinación tóxica para las ratas, que más tarde actuaría este mismo grupo sobre los paramecios, aunque sólo en parte de ellos (90 por 100); el segundo período tendría quizás, según este autor, aunque en un grado muy exiguo, relación con el grupo arsenical de la molécula. Con estas últimas experiencias de Maschmann y de Mayer, perdieron naturalmente su valor las experiencias hechas para demostrar la significación biológica del arsenoxid obtenido con soluciones alcalinas de salvarsán. Sólo las de Voegtlin y Smith conservan su valor por haber los autores obtenido sintéticamente esta substancia.

Sin embargo, no por esto han dejado Voegtlin y sus colaboradores de edificar una teoría con su descubrimiento del arsenoxid para explicar la acción de los arsenicales aromáticos sobre tripanosomas, treponemas y espirochaetas. Estos autores consideran a este cuerpo como el que actúa directamente sobre el parásito (arsenoxid resto). Para justificar este aserto, Voegtlin, junto con Dyr y Leonard (15), han hecho muy originales hipótesis. Con motivo del gran parentesco entre el arsénico y el azufre, suponen estos autores que en la acción del salvarsán entran en reacción el aminofenolarsenóxido y un determinado grupo sulfhidrílico (SH).

El descubrimiento del glutatión por Hopkins (16) en 1921 en los tejidos animales y en las levaduras, y con él la combinación sulfhidrítica presumida por Heffter (17) en los tejidos, fué punto de partida para que Voegtlin y sus colaboradores pretendan haber demostrado que por combinación con estas substancias la virtud curativa del arsenoxid quedaba sensiblemente disminuída. Además, han demostrado la existencia en el cuerpo de los tripanosomas de combinaciones sulfhidríticas. Estas últimas han sido demostradas por Felt y Eisemenger (véase después) en el cuerpo de los espirochaetas.

Voegtlin y colaboradores, de la relación entre la cantidad de compuestos

sulfhidrúlicos existentes en los parásitos y en las células orgánicas, deducen la intensidad de la acción terapéutica, explicando los casos de resistencia medicamentosa por un aumento de los compuestos sulfhidrúlicos en el parásito. R. L. Mayer (anteriormente citado) hace notar las diferencias de comportamiento de los diferentes individuos con respecto al salvarsán y hace notar asimismo el interés que tendría efectuar las experiencias con animales diferentes, empleando en cada uno de ellos espirochaetas procedentes de un mismo origen y la misma substancia química. Este autor muestra las diferencias en el tiempo de la desaparición del salvarsán en las diferentes clases de hemoglobina.

Otra hipótesis que pretende explicar la acción directa del salvarsán sobre el parásito, es la de Schumacher (18).

Este autor admite la acción directa del salvarsán transformado en base alcalina de naturaleza posiblemente coloidal (?), acción que químicamente califica de reductora.

Otra de las orientaciones seguidas por los diferentes autores es la de los que preconizan una colaboración del organismo enfermo con el cuerpo quimioterápico para la muerte de los parásitos. La demostración de Krantz (19) al sacrificar ratas afectas de fiebre recurrente pocas horas después de una inyección de salvarsán y encontrar espirochaetas en los órganos de las mismas, fué un apoyo de esta orientación, ya que los animales tratados en iguales condiciones y no sacrificados, se esterilizaban completamente.

El mismo Ehlich, con la teoría del ictus immunisatorius, antes descrito, admite la colaboración del organismo enfermo.

Este mismo autor, además (20), parece probar que el salvarsán tiene una acción estimulante en la producción de anticuerpos independiente de la producida por los espirochaetas muertos, hecho comprobado por Lippmann (21), quien prueba una reacción más intensa en los organismos tratados por salvarsán contra la infección estreptocócica, y por Neuber (22), quien en conejos tratados con dosis moderadas de salvarsán y mercurio observó aumento del índice opsónico de la sangre.

Otra forma de cooperación del organismo sería la que admite la intervención de determinadas células del mismo en la transformación química del salvarsán o en la regularización de su partida química. Levaditi (23), que activa "in vitro" la acción del salvarsán sobre los spirochaetas con extractos de órganos, sobre todo los ricos en glutación, deduce una relación entre la presencia de esta última substancia y la acción del salvarsán (téngase en cuenta este hecho, que parece en contraposición a lo demostrado por Voegtlin (véase más arriba). Son dignos, asimismo, de tener en cuenta los resultados que Covisa y Navarro Martín (24), basándose en las experiencias de Levaditi antes citadas, han obtenido en el tratamiento intradérmico de la sífilis, si se tiene en cuenta que la piel es un órgano rico en glutación.

Levaditi (23) explica esta acción por el mecanismo catalítico de una combinación arsénicoalbuminoidea que se produciría en el organismo enfermo. Una opinión semejante a la de este último autor es la admitida por Peyrí (25). Este autor modifica el concepto de resistencia del parásito al medicamento por el de la incapacidad del organismo para aprovecharlo (fatiga medicamentosa). Esta teoría ha sido comprobada experimentalmente por varios autores (Navarro Martín, Nothaas, Hoffmann, etc.). El mismo Levaditi, junto con Lepine y Hoovard (26), sostienen que son las células del sistema retículoendotelial el punto donde tiene lugar esta acción catalítica.

Respecto a la intervención del sistema retículoendotelial en la acción qui-

mioterpéutica de las combinaciones aromáticas del arsénico y a la preconización por Sigmund y Freund (véase antes) con la germanina (Bayer 205) es digna de ser tenida en cuenta.

Kritschewsky (27) en 11 comunicaciones se ocupa del tema.

Este autor, en unión con Meersohn (28), deduce una nueva acción del sistema retículoendotelial, mediante la cual se haría más intensa la acción quimioterapéutica de los arsenicales, basándose no sólo en la intervención de este sistema en la producción de anticuerpos, sino admitiendo que el sistema retículoendotelial sería el sitio donde tendría lugar la oxidación del salvarsán indispensable para su efecto quimioterapéutico. A ratas blancas con fiebre recurrente, antes de tratarlas con neosalvarsán, provocan el llamado "bloqueo" del sistema retículoendotelial con la extirpación del bazo a parte de ellas, inyectando en la vena de la cola tinta china a otras, y por ambos métodos combinados a una pequeña parte de las mismas. Al tratar estos animales con dosis que en los no "bloqueados" producían la esterilización de los mismos, comprobaron que en aquellos (en los "bloqueados") dicha esterilización no se producía, dando un elevado porcentaje de éxitos letales.

A conclusiones análogas que los anteriores autores, llega Kolpikow (29).

Kritschewsky y Schwarzmann (30), que repitieron estas experiencias en la tripanosomiasis, no llegan a conclusiones análogas. Estos autores prueban también por procedimientos de "bloqueo" que el sistema retículoendotelial no interviene en los mecanismos defensivos del organismo contra esta enfermedad.

Jungeblut (31) se ocupa ante todo de la influencia que el "bloqueo" del sistema retículoendotelial tiene en el curso de la fiebre recurrente de las ratas blancas, concluyendo que éste se hace más maligno que normalmente en los animales "bloqueados" por los procedimientos de extirpación de bazo o inyección de tinta china o por ambos procedimientos combinados (mortalidad: 62 por 100 en los animales "bloqueados", 11 por 100 en los normales).

Luego, y en lugar de efectuar sus experiencias con neosalvarsán, como hacen los autores anteriores, lo hace con silbersalvarsán, con el que inyectando dosis que normalmente esterilizan a los animales infectados, en los animales "bloqueados" (tinta china, rojo tripano, extirpación de bazo), no conseguía la aludida esterilización ni en la fiebre recurrente ni en la tripanosomiasis. En esta última afección y empleando Bayer 205, observó efectos análogos no sólo en el tratamiento por dosis esterilizantes, sino en el efectuado por dosis progresivas.

Janscó (32) estudia la dependencia de la intensidad de la acción terapéutica con la capacidad cuantitativa de almacenarse el medicamento en las células del retículoendotelio. Este autor no observa en la fiebre recurrente relación entre dicha capacidad de depósito y la acción terapéutica. Así el sulfoxilsalvarsán casi no forma depósitos en las células retículoendoteliales y tiene el máximo efecto quimioterapéutico (sobre los demás arsenicales) en las ratas contra esta afección. En cambio, no se observa diferencia esencial entre el neosilber y silbersalvarsán, que son los que más se acumulan y el altsalvarsán, que lo hace con mucha menos intensidad. En las tripanosomiasis dice el autor haber demostrado una dependencia entre los grados de almacenamiento e intensidad de la acción terapéutica.

Rubinstejm (33) estudió por métodos de "bloqueo" la acción profiláctica del estovarsol en el schizotripanum cruzi y en el spirochaeta morsus muris, concluyendo que esta acción profiláctica sólo en los casos de tripanosomiasis

y de intenso bloqueo (coloides, extirpación de bazo) se hallaba disminuída con relación a la normal.

Felt y Schott (34), que hicieron sus experiencias en la fiebre recurrente, observaron resultados contradictorios en lo que respecta a la acción del "bloqueo" sobre el curso de esta enfermedad en las ratas blancas, obteniendo en los tratamientos por salvarsán en los casos de "bloqueo" previo, la acción terapéutica del mismo disminuída. En lo que respecta a que el sistema retículoendotelial sea el sitio donde tiene lugar la oxidación del salvarsán, hecho admitido por Kritschewsky y Jungeblut, Felt, junto con Eisenmenger (35), que emplearon arsenoxid en lugar de salvarsán en el tratamiento de la fiebre recurrente en ratas blancas previamente "bloqueadas", observaron la virtud terapéutica del mismo disminuída, por lo que no dan como admisible este hecho. Los autores acentúan que no deben entresacarse conclusiones de no ser las experiencias efectuadas con un mismo material de origen y en condiciones operatorias óptimas.

Kikuth y Regendanz (36) hicieron experiencias con los diferentes métodos de "bloqueo" en la tripanosomiasis en conejillos de indias, concluyendo que la acción terapéutica del Bayer 205 no se modifica con el "bloqueo" previo del sistema retículoendotelial. Además, las experiencias efectuadas en dos conejos afectos de tripanosomiasis les condujeron a idénticas conclusiones.

Kritschewsky, Semzova y Ratner (37), que hicieron sus experiencias también en cobayos afectos de espiroquetosis ubekistánica, concluyeron que la exclusión del sistema retículoendotelial disminuye la acción quimioterapéutica del salvarsán.

III. MOTIVO DE NUESTRAS EXPERIENCIAS

De todas las experiencias citadas, quizás las únicas en que constantemente los autores han obtenido disminuída la acción quimioterapéutica de los arsenicales, son las espirochaetosis, ya que en las tripanosomiasis los resultados contradictorios (véase más arriba) obtenidos por diferentes autores no nos permiten entresacar conclusiones firmes en ningún sentido. De las espiroquetosis, lo mismo los casos de espiroquetosis ubekistánica que la recurrente, son afecciones en que el curso de la enfermedad, como han demostrado Jungeblut y Kritschewsky y Rubinstein (38) tiene un curso más desfavorable en los casos de "bloqueo" previo del sistema retículoendotelial, por lo que no sería inverosímil que esta alteración en el curso de la afección hiciese que las dosis que normalmente esterilizan no fuesen suficientes para producir la esterilización en los animales "bloqueados".

Por este motivo fundamental hemos creído deber enfocar nuestras experiencias en **una afección cuyo curso no se altere con el "bloqueo" del sistema retículoendotelial**. Además, hemos elegido **una afección de curso crónico en la que se pueden observar mejor las fases del tratamiento**. Hemos cuidado que los parásitos procedieran del mismo material de origen (Stamm) para evitar diferencia en la virulencia del germen.

La afección óptima para nuestras experiencias que reúne las condiciones arriba apuntadas, es la sífilis experimental del conejo, según han demostrado Uhlenhuth (39) y Nothhaas y Mayeda (40), en que el "bloqueo" del sistema retículoendotelial en conejos afectos de sífilis no producía alteración alguna en el curso de dicha infección.

Así, pues, empleando para nuestras experiencias conejos inoculados con el virus de Kolle (Kolle-Stamm) afectos de esclerosis iniciales y sífilomas

primarios en el testículo y tomando como pauta las dosis establecidas por Schlossberger (41), que como se verá son comprobadas por nosotros, hemos procedido a nuestras experiencias. Para conseguir el llamado "bloqueo", hemos empleado la inyección de coloides, y como se verá en otros casos, también la extirpación del bazo, además de la inyección de coloides. De las primeras hemos empleado tintachina Grubler al 20 por 100 en agua destilada y en otra serie de animales colargol. Esta última substancia, empleada por Lepehne (42) a dosis de 0,009 repartida en tres inyecciones con el intervalo de un día cada una, la hemos empleado a la dosis más elevada que el animal tolera en una solución al 1 por 100 en agua destilada. Ambas soluciones, o mejor suspensiones, fueron esterilizadas por pasteurización para evitar la posible aglutinación de micelas que altas temperaturas posiblemente producirían. Previamente a nuestras experiencias, hemos probado la mayor dosis tolerable por los conejos de ambas substancias, llegando a la conclusión de no poder dar dosis superiores de 2 c. c. por kilogramo de peso de animal de la solución al 1 por 100 de colargol y para la tinta china de 2 c. c., también por kilogramo de peso de la solución al 20 por 100 de dicha substancia. Dosis superiores produjeron intenso shock, por lo que fueron desechadas. Estas dosis son en cada caso por kilogramo de peso de animal.

Nuestro fin en nuestras experiencias es comparar dosis esterilizantes en animales previamente esterilizados y en controles. El objeto de esta comparación es la tardanza en la desaparición de los treponemas de la lesión primaria en los animales "bloqueados" y en los controles, y como a este síntoma no puede ni debe dársele demasiada importancia, ya que con las diferentes dosis desaparecen a las 24 horas o a más tardar a las 48 horas de la inyección, hemos creído de mucho más valor observar si con el "bloqueo" previo aparecían recidivas con dosis normalmente esterilizantes o si con las dosis normalmente subesterilizantes, las respectivas recidivas aparecían más pronto que con los controles.

IV. EXPERIENCIAS EFECTUADAS Y RESULTADO DE LAS MISMAS (*)

A) Repetición de las dosis señaladas por Schlossberger como esterilizantes:

Conejo 1. — Peso del animal, 2.150 gr.

Lesión: Orquitis específica en ambos lados del tamaño de un huevo de gallina. Dos grandes esclerosis iniciales. Pall +.

Neosalvarsán, 0,03 gr. por kilogramo.

A las 24 horas Pall —.

A las 48 horas la lesión comienza a regresar. Pall —.

A los tres días la lesión sigue regresando. Pall —.

A los 45 días, lesión completamente cicatrizada. No hay otros síntomas de sífilis. Este es como los demás animales después de observados los tres primeros días; sólo han sido puncionados cada cinco días, para poder evitar infección secundaria de la lesión específica, que en algún caso nos ha sido desgraciadamente imposible evitar.

Conejo 2. — Peso, 2.000 gr.

Orquitis específica en ambos lados del tamaño de una cereza aproximadamente. Dos grandes esclerosis iniciales. Pall +.

Neosalvarsán, 0,02 por kilogramo.

(*) El control de las espiroquetas se ha efectuado siguiendo la técnica de Mulzer (43), puncionando el reborde del chancro con un capilar. La punción se efectúa en la porción aun sana del referido reborde. La observación se ha efectuado al ultramicroscopio.

A las 24 horas, Pall —.
A las 48 horas, Pall —.
A los tres días la lesión comienza a regresar. Pall —.
A los 43 días la lesión completamente cicatrizada. Pall —.

Conejo 3. — Peso, 2.050 gr.
Orquitis específica en ambos lados algo mayor que en el caso anterior. Esclerosis inicial en el lado izquierdo. Pall +.
Neosalvarsán, 0,015 por kilogramo.
A las 24 horas, Pall —. A las 48 horas el chancro comienza a regresar. Pall —.
A los tres días la lesión sigue regresando. Pall —.
A los 26 días nódulo en el lado izquierdo. Bastantes treponemas en la preparación.
Recidiva.

Conejo 4. — En ambos lados orquitis del tamaño de un huevo de palomo. En ambos lados treponema pallida +.
Peso del animal, 1.945 gr.
Neosalvarsán, 0,007 gr. por kilogramo.
A las 24 horas, treponemas inmóviles en la preparación.
A las 48 horas, Pall —.
A los tres días la lesión no regresa aun. Pall —.
A los cuatro días la lesión inicia su regresión. Pall —.
A los 16 días, nódulos del tamaño de un guisante. Pall +.

Esta experiencia no sirve más que para comprobar las dosis establecidas por Schlossberger (41), que conciden completamente con las obtenidas por nosotros, pudiendo por consiguiente concluir con este autor que la dosis esterilizante límite es la de 0,02 gr. de neosalvarsán por kilogramo de peso de animal. Como nuestro interés es comprobar la fecha de la aparición de recidivas, hemos controlado la dosis subesterilizante, 0,007 gr. de neosalvarsán por kilogramo de peso de animal.

B) "Bloqueo" previo de tinta china con las dosis anteriores:

Conejo 5. — Peso, 2.450 gr.
Orquitis específica en el lado izquierdo del tamaño de un huevo de gallina. Esclerosis inicial en este lado. Pall +.
Inyección endovenosa de tinta china (solución al 20 por 100 en agua destilada, 2 c. c. por kilogramo de peso).
Después de inyección, intenso shock.
Seis horas después neosalvarsán, 0,03 por kilogramo.
A las 24 horas, Pall —.
A las 48 horas, Pall —. La lesión empieza a regresar.
A los tres días, Pall —. La lesión sigue regresando.
A los 41 días, cicatriz lisa y plana.

Conejo 6. — Peso, 2.880 gr.
Orquitis específica del lado derecho del tamaño de una cereza. Esclerosis inicial en el mismo lado. Pall +.
Inyección endovenosa de tinta china.
Seis horas más tarde inyección endovenosa de neosalvarsán, 0,02 por kilogramo.
A las 24 horas, Pall —.
A las 48 horas, Pall —.
A los tres días el chancro empieza su regresión. Pall —.
42 días más tarde cicatrización de la lesión.

Conejo 7. — Peso, 2.820 gr.

Orquitis específica del tamaño de una nuez en ambos lados. Gran esclerosis inicial en el lado derecho. Pall +.

Inyección endovenosa de tinta china.

Seis horas más tarde, neosalvarsán en inyección endovenosa, 0,015 por kilogramo.

A las 24 horas, treponemas inmóviles en la preparación.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días la lesión comienza su regresión. Pall —.

A los 25 días, nódulos del tamaño de un guisante en lado derecho. Pall +. El lado izquierdo infectado secundariamente. Recidiva.

Conejo 8. — Peso, 3.000 gr.

Orquitis específica del tamaño de una cereza en el lado derecho. Esclerosis inicial. Pall +. En el lado izquierdo no se observa lesión alguna.

Inyección endovenosa de tinta china.

Seis horas más tarde, inyección endovenosa de neosalvarsán, 0,007 por kg.

A las 24 horas, dos Pall inmóviles en toda la preparación.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días el chancro y la orquitis específica no han sufrido transformación clínica alguna. Pall —.

A los cuatro días el chancro inicia su regresión. Pall —.

A los 15 días, nódulos del tamaño de un guisante en lado afecto. Pall +. Recidiva.

C) "Bloqueo" previo con colargol (tratamiento por neosalvarsán):

Conejo 9. — Peso, 2.100 gr.

En ambos lados orquitis del tamaño de una cereza. Dos grandes esclerosis iniciales. Pall +.

Inyección endovenosa de una solución de colargol al 1 por 100; 2 c. c. por kilogramo de peso.

Seis horas más tarde, neosalvarsán, 0,03 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall +.

A las 48 horas la lesión comienza a regresar. Pall —.

Tres días más tarde, Pall —. La lesión sigue su curso regresivo.

A los 40 días, cicatrizada la lesión.

Conejo 10. — Peso, 2.200 gr.

Inyección endovenosa de una solución de colargol. Clínicamente. Orquitis específica del tamaño de una nuez. Dos esclerosis iniciales. Pall +.

Seis horas más tarde de la inyección de colargol, neosalvarsán, 0,02 por kg.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días la lesión regresa.

A los 42 días, curación.

Conejo 11. — Peso, 2.300 gr.

Orquitis en lado derecho, del tamaño de una nuez. Esclerosis inicial gigante. Pall +.

En el lado izquierdo no se observa ninguna lesión.

Colargol.

Seis horas después, neosalvarsán en inyección endovenosa, 0,015 por kg.

A las 24 horas, Pall —.

A las 42 horas, Pall —.

A los tres días la lesión regresa. Pall —.

A los 49 días, cicatrización total.

Conejo 12. — Peso, 2.250 gr.

En ambos lados orquitis específica con sus correspondientes esclerosis iniciales. Pall +.

Inyección de colargol.

Seis horas después inyección de neosalvarsán. 0,007 gr. por kg.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días la lesión comienza a regresar. Pall —.

A los 48 días, cicatrización de la lesión. Pall —. No hay fenómenos secundarios de sífilis.

Como fácilmente se puede deducir de los resultados obtenidos con la inyección previa de colargol, resulta esta substancia inútil para nuestras experiencias, ya que se une a la acción parasitocida del neosalvarsán la del colargol como compuesto argéntico. Esta acción, ya demostrada por Danesyz (44) con la acción espirocídica del eosinato de plata, lo fué más tarde para el colargol por v. Nothhaft (45) y por Kolle y Ritz (46).

Los resultados obtenidos con la tinta china en esta experiencia preliminar, pueden considerarse "a priori" como negativos.

Antes de entrar en las siguientes experiencias, hemos de hacer constar haber dado la inyección de tinta china seis horas antes que el neosalvarsán para elegir un momento en que el sistema retículoendotelial se hallase repleto de granulaciones. Los resultados efectuados en una experiencia previa comprueban que a las seis y a las doce horas e intermedias, son los períodos en que el sistema retículoendotelial se halla en su máximo grado repleto. Por esto, como consideramos que puede tener valor el resultado obtenido, hemos repetido la experiencia en la misma forma que anteriormente y en otra serie, inyectando el salvarsán a las 12 horas de inyectada la tinta china para poder hacer los resultados más concluyentes. Además, teniendo en cuenta la inutilidad de la dosis, 0,007, la hemos suprimido de nuestras últimas experiencias; en una tercera serie hemos procedido a la extirpación del bazo en la forma que se verá.

D) Repetición de B):

Conejo 13. — Peso. 2.000 gr.

Orquitis específica del lado derecho del tamaño de una cereza, en el lado izquierdo del tamaño de un guisante. Esclerosis inicial en el lado derecho. Pall +.

Inyección endovenosa de tinta china. Seis horas más tarde, neosalvarsán, 0,03 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días la lesión regresa. Pall —. A los 41 días, cicatrización total de las lesiones.

Conejo 14. — Peso, 2.530 gr.

Gran orquitis específica del tamaño de un huevo de palomo en ambos lados. Esclerosis inicial. Pall +.

Inyección endovenosa de tinta china.

Seis horas más tarde, inyección endovenosa de neosalvarsán, 0,02 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall. La lesión comienza su regresión.

A los tres días sigue la lesión regresiva. Pall —.

A los 46 días, cicatrización.

Conejo 15. — Peso, 2.540 gr.

Orquitis del tamaño de una nuez en el lado derecho, en el izquierdo algo menor. Esclerosis inicial en ambos lados. Pall —.

Inyección de tinta china.

A las seis horas, neosalvarsán, 0,015 por kilogramo.

A las 24 horas, un treponema inmóvil en la preparación.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días la lesión comienza a regresar. Pall —.

A los 26 días, nódulo del tamaño de un guisante en el lado izquierdo. Pall +.

Recidiva.

E) Repetición del anterior y de B), sólo con variación de intervalo entre la inyección de tinta china y la administración del neosalvarsán:

Conejo 16. — Peso. 2.800 gr.

Orquitis específica en ambos lados del tamaño de una nuez, dos chancros. Pall +.

Inyección de tinta china.

Doce horas más tarde, neosalvarsán, 0,03 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —. La lesión comienza su regresión.

A los tres días, la lesión sigue regresando. Pall —.

A los 39 días, cicatrización total.

Conejo 17. — Peso, 3.122 gr.

Orquitis específica lado derecho acompañada de esclerosis inicial, lado izquierdo sin lesión. Pall + lado derecho.

Inyección endovenosa de tinta china + a las 12 horas.

Neosalvarsán, 0,02 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días la lesión comienza su regresión. Pall —.

A los 44 días, cicatrización total.

Conejo 18. — Peso, 1.987 gr.

Orquitis específica en ambos lados del tamaño de una nuez. Dos esclerosis iniciales. Pall +.

Inyección de tinta china.

Doce horas más tarde, neosalvarsán, 0,015 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A los tres días comienza la regresión. Pall —.

A los 24 días, nódulos del tamaño de un guisante en el lado izquierdo. Pall +. Recidiva. En el lado derecho, infección secundaria.

F) Conejos con el sistema retículoendotelial en parte excluido mediante la extirpación del bazo y además inyectados con tinta china:

Conejo 19. — Peso, 3.000 gr.

Al conejo (con los siguientes se efectúa lo mismo) se le extirpa el bazo cuatro semanas antes de ser inoculados con el virus Kolle (siguiendo el método de Nothhaas y Mayeda antes citados). La inoculación en este y en los casos siguientes dió resultado positivo a los 25 días de efectuada.

Orquitis específica en el lado derecho; esclerosis inicial. Pall +. En el lado izquierdo no hay lesión.

Tinta china, dosis de 1 c. c. por kilogramo de peso, muy mal tolerada (solución 20 por 100).

Neosalvarsán, 0,03 por kilogramo. El animal no tolera esta inyección y consigue su éxito letal rápidamente con espasmos. Necropsia: nada digno de ser observado. Hígado repleto de gránulos de tinta china, así como los demás órganos retículoendoteliales. La inyección de neosalvarsán fué administrada seis horas después de la tinta china.

Conejo 20. — Peso, 2.550 gr.

El conejo tratado en lo que respecta a la extirpación de su bazo, en igual forma que el anterior, tiene dos sifilomas primarios del tamaño de una cereza con sus correspondientes esclerosis iniciales. Pall +.

Inyección endovenosa de tinta china (1 c. c. de solución al 10 por 100 por kilogramo). Ligeró shock.

A las seis horas, neosalvarsán, 0,02 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A las 72 horas la lesión comienza a regresar.

A los 46 días, Pall —. La lesión cicatrizada.

Conejo 21. — Peso, 2.300 gr.

Tratado en lo que respecta a la extirpación de bazo en idéntica forma que los anteriores. Lesión: Esclerosis primaria inicial en el lado derecho. Dos orquitis específicas. Pall +.

Inyección endovenosa de tinta china (1 c. c. de solución al 10 por 100 por kilogramo). Ligeró shock.

A las seis horas, neosalvarsán, 0,015 por kilogramo.

A las 24 horas, Pall —.

A las 48 horas, Pall —.

A las 72 horas, la lesión comienza a regresar. Pall —.

A los 27 días, nódulo del tamaño de un guisante en el lado derecho. Pall +.
Recidiva.

Como se deduce fácilmente de la hoja clínica de los correspondientes animales tratados previamente con tinta china y en otros en que se ha conseguido la extirpación de bazo, comparativamente a los controles, la dosis límite esterilizante de 0,02 gr. por kilogramo de peso de neosalvarsán, no varía en los animales "bloqueados", pues ni en los conejos inyectados con esta dosis (control 12, conejos 6, 14, 17 y 20), ni con la dosis más elevada, 0,03 por kilogramo (control 1, conejos 5, 13, 16, 19) se observa la aparición de recidivas, mientras que en los inyectados con dosis subesterilizantes se observa la aparición de éstas a espacios de tiempo desde la inyección de neosalvarsán sensiblemente iguales para una y otras. La causa de que diéramos una inyección única de tinta china en lugar de repetir ésta, es que si bien tarda en eliminarse el salvarsán totalmente de los órganos internos (bazo, hígado) para formar en éstos y según Bulmer (47) en la médula ósea, depósitos inactivos contra los treponemas (Kolle y Leupold) (48), aquel se elimina en su mayor parte rápidamente, ya que en 24 horas se ha eliminado una gran cantidad del mismo inyectada (87 por 100 según Voegtlin y Thomson) (49).

Recientemente Jiménez de Asúa, Kuhn y Torino (50 y 51), con los métodos histológicos antes citados de Río Hortega, han estudiado la eliminación del neosalvarsán de los órganos del sistema retículoendotelial. Sacrificando a distintos intervalos animales previamente inyectados de neosalvarsán, han concluido que los gránulos que se observan han desaparecido a los dos o tres días de dicha inyección.

A algunos de ellos han practicado previamente la extirpación del bazo, observando que los gránulos se eliminarían más deprisa que normalmente. A otros les han inyectado sustancias bloqueantes, observando en este último caso una eliminación más lenta. Los autores, con ayuda de estos datos algo contradictorios, llegan a la conclusión de que la tardanza en la eliminación de los gránulos en los casos de bloqueo, impide que el neosalvarsán actúe sobre los treponemas.

V. CRÍTICA DE LOS RESULTADOS

Expuestas están las principales hipótesis que tratan de explicar el mecanismo de acción terapéutica de los arsenicales aromáticos sobre los tripanosomas y espirochaetas y quizás el único resultado que podemos atribuir a nuestras experiencias es que momentáneamente debe abandonarse la orientación seguida por los numerosos autores citados y por nosotros mismos en el sentido de la comprobación de la intervención directa del sistema retículo-endotelial en dicha acción quimioterapéutica.

Hacemos hincapié en este punto por dos motivos, en primer término por el resultado negativo de nuestras experiencias, ya que éstas han sido efectuadas en un óptimo de las condiciones apuntadas, muy justamente a nuestro entender, por Felt y Eisenmenger, y en segundo término, porque no tenemos desgraciadamente un concepto claro, en la fisiología del sistema retículo-endotelial, de lo concerniente al llamado bloqueo del mismo por los coloides (y éste es el punto débil en que descansan las numerosas experiencias efectuadas en este sentido, incluso las nuestras), ya que para varios autores esta acción de los coloides sería por el contrario excitante del funcionalismo del sistema retículoendotelial.

Permítasenos, antes de dar por terminada esta memoria, hacer una corta reseña de las principales teorías y hechos que parecen conformarse con esta última manera de ver.

Petroff (52) hizo la demostración de que la célula de Kupfer del hígado tenía la facultad de acumular una vez bloqueada por tinta china, colargol, demostrando que en los casos de inyección previa de tinta china a una serie de conejos tratados por colargol, el hígado de estos animales contenía igual cantidad de plata en los bloqueados que en los controles, por lo que, según este autor, la eficacia del bloqueo previo sería casi nula. Nosotros creemos que hay que tener en cuenta la carga eléctrica de las sustancias empleadas antes de sacar tales conclusiones, aunque no dejemos de reconocer la importancia del hecho.

En el mismo sentido pueden tener valor las aportaciones de Kucynsky (53), según las cuales en la hemosiderosis provocada experimentalmente en ratas cuyo hígado se hallaba por consiguiente lleno de partículas de hierro, la acumulación de carmín era acelerada.

Pfeiffer y Standenath (54), al probar que la inyección de coloides estimula la producción de precipitinas, llegan a conclusiones análogas.

Schittenhelm (55) llega a la conclusión de que la inyección de coloides sería estimulante de una neoformación de células mesenquimatosas. A este respecto permítasenos citar unas experiencias anteriores nuestras, por lo posiblemente demostrativas.

Habiendo tenido ocasión de publicar con A. Peyrí (56) un caso de oleoma, tuve la idea de provocar el oleoma experimental en los conejos. Para ello inyecté a cuatro conejos vaselina líquida (subcutánea), inyectando a dos de ellos cada tres días una solución de litiocarmín para comparar la diferencia en el desarrollo de las tumoraciones en unos y otros animales. Los animales tratados por litiocarmín murieron por embolia a los 30 y 31 días de haber inyectado la vaselina líquida. En la necropsia de los tumores constaté que la cantidad de células epitelioides en los animales tratados con litiocarmín, era mayor que en los que sólo habían recibido la inyección de vaselina líquida. La observación no la publiqué por considerarla incompleta y necesaria de repetición.

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que múltiples datos tienden a probar los efectos bloqueantes sobre el sistema retículoendotelial por los coloides. Basta citar, además de los hechos expuestos al principio de este trabajo al referirnos a la capacidad por parte del sistema retículoendotelial de almacenar salvarsán, las observaciones de Kodama (57), quien intoxicando aves con fenilhidracina y bloqueando después con colargol, observó la imposibilidad por parte del sistema retículoendotelial de fagocitar los hematíes y el hierro, así como la de Paschkis (58), quien con vacuna estreptocócica constató la imposibilidad por parte de estas células de acumular carmín (fueron más pruebas en este último sentido). Y vistas estas contradicciones en el funcionalismo del sistema retículoendotelial, ¿qué conclusiones podemos sacar del llamado "bloqueo" del mismo en su influencia en la acción quimioterapéutica del salvarsán?

Y terminada esta explicación, siempre cabrá preguntarse, los lectores de estas líneas, por qué hemos efectuado nuestras experiencias siendo nuestro criterio sobre el bloqueo, o exclusión total del sistema retículoendotelial, algo contradictorio, naturalmente, como resulta del estado actual de nuestros conocimientos sobre el mismo y no como la mayor parte de los autores que se han ocupado de esta cuestión admiten categóricamente. Sólo puede ya en realidad admitirse la exclusión o bloqueo parcial del mismo. Nosotros, ya al principio de nuestras experiencias pensamos que efectuadas éstas en un máximo de condiciones favorables, el resultado había de ser negativo, cosa hecha patente por el resultado de las mismas, y que en parte harían en lo posible apartar de las diferentes orientaciones seguidas, ésta, que como tantas otras agudizaciones del ingenio humano, al establecer hechos sobre bases no previamente establecidas, puede conducir a conclusiones equívocas y orientar experiencias en sentido falso.

CONCLUSIONES

Primera. Las dosis de neosalvarsán establecidas como esterilizantes por Schlossberger, en la sífilis experimental del conejo, coinciden con las obtenidas por nosotros.

Segunda. El almacenamiento por el sistema retículoendotelial de una suspensión coloide como la tinta china no produce en la sífilis experimental del conejo (afección cuyo curso no se altera por el "bloqueo" del sistema retículoendotelial) modificación alguna en la intensidad de la acción terapéutica del neosalvarsán.

Tercera. A análogas conclusiones conducen, en la misma enfermedad, la extirpación previa del bazo además del almacenamiento de tinta china.

Cuarta. Dados nuestros conocimientos sobre la significación de la exclusión total o "bloqueo" del sistema retículoendotelial, que no se obtiene sino parcialmente, no puede en la actualidad demostrarse por métodos de "bloqueo" la intervención de dicho sistema retículoendotelial en la acción quimioterapéutica de las combinaciones aromáticas del arsénico.

LITERATURA

- (1) Aschoff. — Ergebnisse der Innere Med. u. d. Kinderheilk., 1923 (literatura).
- (2) Sigmund. — Med. Klin., núm. 1, 1927.
- (3) Freund. — Deutsch. Med. Woch., p. 168, 1925.
- (4) Schlossberger. — V. en Kolle y Zieler: Hdbuch d. Salvarsantherapie, I, p. 146, 1924.
- (5) Saxl y Donath. — Zentralblatt f. allg. Pathol. u. Anath. Path., t. 12, p. 107, 1928.
- (6) Del Baere. — Wien. Kl. Woch., núm. 42, 1925.

- (7) Wilensky.—Zeitschrift f. d. ges. exper. Med., núm. 54, p. 267, 1927.
- (8) Jiménez Asúa y Kuhn.—Rev. Soc. Argentina de Biología, p. 124, 1928.
- (9) Memmensheimer y Kloevekorn.—Klin. Woch., núm. 46, 1925.
- (10) Ehrlich.—Salvarsantherapie, 1910.
- (11) Ehrlich.—Ztschr. f. Arztl. Fortbildung, p. 721, 1909.
- (12) Voegtlin y Smith.—Journ. of Pharm. a exp. Ther., t. 16, p. 449, 1921.
- (13) Weise.—Handbuch f. Haut u. Geschl. Krankheiten. Publ. por Jadassohn, t. XVIII, 1^o 29.
- (14) R. L. Mayer.—Klin. Woch., núm. 37, p. 1699, 1926.
- (15) Voegtlin, Dyr y Leonard.—Public Health Reports, t. 38, p. 1882, 1922.
- (16) Hopkins.—Biochem. Journ., t. 15, p. 286, 1921.
- (17) Heffter-Heubner.—Hdbuch d. exp. Pharm. I, III, p. 463.
- (18) Schumacher.—Arch. f. Derm. u. syphilis, t. 149, p. 13, 1925.
- (19) Krantz.—Arch. f. Derm. u. Syphilis, t. 149, p. 149, 1925.
- (20) Ehrlich.—Ref. Zeitschrift f. Immunnforsch., 1921, mayo.
- (21) Lippmann.—Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., t. 16, p. 124, 1914.
- (22) Neuber.—Annales de Dermatologie et de Syphil., t. 2, p. 41, 1911.
- (23) Levaditi y Mc. Itosh.—C. R. Sté. de Biologie, t. 62, p. 1090, 1907.
- (24) Covisa y Navarro Martín.—Actas Dermosifiliográficas, 1929-30, núm. 1.
- (25) Peyrí.—Inauguración del curso en la Real Academia de Medicina de Barcelona, 1925
- (26) Levaditi y Lepine y Hooward.—C. R. Sté. de Biologie, t. 100, p. 1086, 1929.
- (27) Kritschewsky.—Wien. Klin. Wo., núm. 48, 1927.
- (28) Kritschewsky y Meehrson.—Zeitschr. f. Inmunn., t. 43.
- (29) Kolpikow.—Zeitschr. f. Inmunn., t. 48, p. 132, 1926.
- (30) Kritschewsky y Schwarzmann.—Zeitschr. f. Inmunn., 1928.
- (31) Jungeblut.—Zeitschr. f. Hyg. u. Infek. Krankheiten, t. 107, p. 351, 1927.
- (32) Janzcó.—Ztralblatt. f. Haut., t. 31, p. 464, 1929.
- (33) Rubinstejm.—Id. de id., t. 31, p. 222, 1929.
- (34) Felt y Schott.—Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Krankheiten, t. 167, p. 453, 1927.
- (35) Felt y Eisenmenger.—Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Krankheiten, t. 109, p. 410, 1929.
- (36) Kikuth y Regendanz.—Zeitschr. f. Immun., t. 61, 1929.
- (37) Kritschewsky Semzowa y Ratner.—Zeitschr. f. Immun., t. 67, p. 417, 1930.
- (38) Kritschewsky y Rubinstein.—Zeitschr. f. Immun., t. 51, p. 27, 1927.
- (39) Uhlenhuth.—Ztralblatt. f. H. u. Geschl. Krumkheiten, t. 21, p. 549, 1927.
- (40) Nothhaas y Mayeda.—Münc. med. W., p. 1603, 1928.
- (41) Schlossberger.—Kolle y Zieler (Loc. cit.), p. 200.
- (42) Lepehne.—Ziegler's Beitrage, t. 64, p. 55, 1917.
- (43) Mulzer.—Handbuch der Haut. u. Geschl. Krankheiten. Publ. por Jadassohn, t. XV, 1927.
- (44) Danesyz.—Annales de l'Institut Pasteur, t. 28, p. 238, 1914.
- (45) V. Nothhaft.—Dermat. Wo., p. 385, 1919.
- (46) Kolle y Ritz.—Deutsch. med. Wo., núm. 18, p. 481, 1919.
- (47) Bulmer.—Journ. of Pharm. a exp. Ther., t. 21, p. 301.
- (48) Kolle y Leupold.—Arbeit aus dem Staats. inst. Frankfurt-M., 1921.
- (49) Voegtlin y Thomson.—Journ. of Pharm. a exp. Ther., p. 20, p. 85, 1922
- (50) Jiménez Asúa, Kuhn y Torino.—C. R. S. de Biologie, p. 2511, 1928.
- (51) Los mismos.—Rev. Soc. Argentina de Biología, t. 4, p. 604, 1928.
- (52) Petroff.—Zeitschr. f. d. Ges. exp. Medicin, t. 35, 219, 1923.
- (53) Kucynsky.—Virchow's Arch., t. 239, p. 275, 1922.
- (54) Pfeiffer y Staudenath.—Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., t. 37, p. 484.
- (55) Schittenhelm.—Handbuch d. Krankheiten des Blutes. u. d. Blutbildende Organe, t. 2, página 496, 1925.
- (56) A. Peyrí y C. Cardenal.—Revista Médica de Barcelona, p. 14, 1929.
- (57) Kodama.—Ziegler's Beitrage, t. 73, p. 187, 1925.
- (58) Paschkis.—Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., t. 54, 1927.

(1) ...
(2) ...
(3) ...
(4) ...
(5) ...
(6) ...
(7) ...
(8) ...
(9) ...
(10) ...
(11) ...
(12) ...
(13) ...
(14) ...
(15) ...
(16) ...
(17) ...
(18) ...
(19) ...
(20) ...
(21) ...
(22) ...
(23) ...
(24) ...
(25) ...
(26) ...
(27) ...
(28) ...
(29) ...
(30) ...
(31) ...
(32) ...
(33) ...
(34) ...
(35) ...
(36) ...
(37) ...
(38) ...
(39) ...
(40) ...
(41) ...
(42) ...
(43) ...
(44) ...
(45) ...
(46) ...
(47) ...
(48) ...
(49) ...
(50) ...
(51) ...
(52) ...
(53) ...
(54) ...
(55) ...
(56) ...
(57) ...
(58) ...
(59) ...
(60) ...
(61) ...
(62) ...
(63) ...
(64) ...
(65) ...
(66) ...
(67) ...
(68) ...
(69) ...
(70) ...
(71) ...
(72) ...
(73) ...
(74) ...
(75) ...
(76) ...
(77) ...
(78) ...
(79) ...
(80) ...
(81) ...
(82) ...
(83) ...
(84) ...
(85) ...
(86) ...
(87) ...
(88) ...
(89) ...
(90) ...
(91) ...
(92) ...
(93) ...
(94) ...
(95) ...
(96) ...
(97) ...
(98) ...
(99) ...
(100) ...

Publicaciones del autor

- C. CARDENAL: *Clínica e histología de un eleidoma*. Revista Médica de Barcelona, núm. 62, pág. 14, 1929. En colaboración con Antonio Peyrí. Ed. Revista Médica de Barcelona.
- C. CARDENAL: *Sur la monocitose et les botriomicoses, apparus dans un cas d'sclerodermie*. Bull. de la Sté. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1929. En colaboración con el Prof. Jaime Peyrí. Masson et Cie. Paris.
- C. CARDENAL: *Contribución al estudio del cáncer de la piel*. Co-ponencia discutida en el Congreso Internacional Monográfico de Cáncer de la Piel. Barcelona, 1929.
- C. CARDENAL: *Contribución al estudio del eritema polimorfo*. Anales del Hospital del Sagrado Corazón. Barcelona, noviembre de 1930. En colaboración con J. Cabré.
- C. CARDENAL: *Caso de púrpura tratado con vitaminas*. Reunión dermatológica del Hospital Clínico. Mayo de 1929.

RF-15-101