

APORTACIONES PERSONALES PARA EL DESARROLLO DE UN NUEVO CONCEPTO DE LA HEMATOLOGÍA*

DR. LUIS SÁNCHEZ-YLLADES**

AL INICIAR esta lectura, quiero hacer muy especial mención de mi desaparecido colaborador, Marcial García G., que con tanto ahinco aunó sus esfuerzos a los míos para la prosecución de mis investigaciones, y quien murió hace dos años en forma súbita.

Es evidente que en la presente exposición no abarcaré todos los conceptos contenidos en estas dos obras, ni las conclusiones que son su consecuencia, por lo que solamente reseño algunos de ellos, ya que podrán abrir derroteros novedosos en el estudio de la hematología al resumir mis 30 años de labor reiterada en este apasionante campo.

En la elaboración de su exposición adopto dos posturas, la estática y la dinámica.

La investigación es estática cuando describe la morfología normal y sus alteraciones patológicas, la célula como elemento aislado y los acúmulos celulares; las alteraciones catabólicas de ellas y sus cambios post-mortem; la célula en interfase y sus vistosos aspectos durante la mitosis. En un conjunto dado de pacientes cuantifica los caracteres ponderables, los que son la base para un estudio cuya finalidad es la determinación de las constantes estadísticas.

Cuando en el grupo son conocidas las variaciones que surgen en la evolución del padecimiento, el estudio adquiere un carácter dinámico.

Los 13,000 mielogramas obtenidos en pacientes del Hospital Infantil y del Hospital General de la Ciudad de México, permiten el enunciado de "conceptos novedosos", los que adquieren mayor significación al unir sus aportaciones con

* Trabajo presentado en la sesión del 4 de agosto de 1965, con motivo de la donación a la H. Academia de Medicina de las obras "Anatomía y Fisiología de la Médula Osea Humana", publicada por la Universidad Nacional Autónoma y "The Biotopogram, its Technique, Results and Clinical Use", presentado en el X Congreso Internacional de Hematología en Estocolmo.

** Académico Numerario.

la biometría hemática tradicional y con las recientes investigaciones de la citología hemática tradicional y con las recientes investigaciones de la citología regional de las diversas metámeras nerviosas o biotopograma.

La valoración dinámica se hace en un enfermo, si la seriación de sus datos hematológicos es examinada a través del tiempo, la que es particularmente facilitada por el uso de métodos gráficos apropiados.

Es fundamental directriz de nuestros estudios, el conocimiento de las leyes matemáticas que rigen estos fenómenos numéricos, lo que permite dar mayor precisión a los juicios emitidos y comparar el comportamiento simultáneo del mielograma, la biometría y el biotopograma.

LA MÉDULA ÓSEA. ESTUDIO ESTÁTICO

Para dar sólo una somera ejemplificación, en esta exposición seleccionamos la serie megacariocitaria. Sus constituyentes, por su gran tamaño, tienen muy desigual distribución en los frotis de la médula, lo que dificulta su recuento. Esto ha sido un escollo para los estudios numéricos.

1o. *Condiciones morfológicas.* Los megacariocitos o células gigantes de la médula ósea son los formadores de las plaquetas.

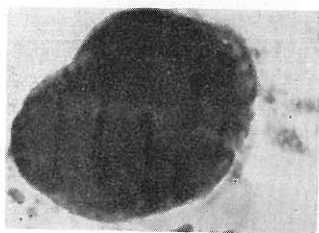
Se han clasificado en: megacarioblasto, megacariocito hialino, megacariocito granuloso y resto de megacariocito (De la Fuente,¹ Dameshek²).

El megacarioblasto es la célula madre del sistema: tiene dimensiones que alcanzan hasta 30 micras, su núcleo es más o menos redondeado o trapezoidal (Besis³), con red de cromatina gruesa, protoplasma intensamente basófilo y relativamente escaso. Al madurar, la célula aumenta su tamaño, la cromatina nuclear se hace más aparente y tosca, el núcleo se lobula y el protoplasma disminuye su basofilia (megacariocito hialino). Al continuar su desarrollo la célula se hace más grande (megacariocito granuloso), pudiendo llegar a 100 micras, el núcleo se torna profundamente irregular y en el amplio protoplasma aparecen finos granos que son muy abundantes, ligeramente basófilos y que se acumulan en pequeños grupos que van a formar las plaquetas (Fieschi y Sacchetti⁴). Finalmente, el núcleo se hace picnótico, se fragmenta y queda acompañado de escasa cantidad de protoplasma o está completamente desnudo, constituyendo los que se llaman restos nucleares. Normalmente predomina el número de megacariocitos granulosos (Pizzolato⁵). En los Estados patológicos los megacariocitos sufren profundas deformaciones, así, en las púrpuras por hiperesplenismo hay una acentuada anisocitosis con megacariocitos enanos y otros de tamaño gigantesco, hay frecuentemente vacuolas protoplásmicas, y formación de abundantes pseudópodos en el reborde celular (Sánchez-Yllades, García, M.⁶) En las anemias por hemorragias secundarias, los megacariocitos granulosos se sobrecargan de plaquetas, por lo que hay acentuado hipercromatismo en su protoplasma; en las

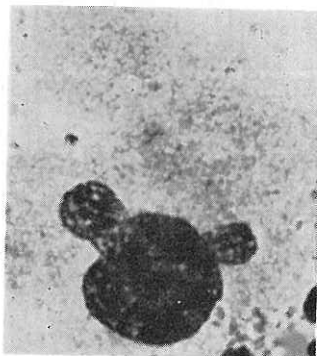
leucemias mieloides crónicas es frecuente encontrar megacariocitos enanos o con núcleos poco lobulados; en el curso de las cirrosis sus porciones nucleares se disponen como las uvas en racimo, con numerosos lóbulos más o menos ovoides que penden de un delgado filamento de cromatina.

Los megacariocitos adquieren aspectos muy vistosos durante la mitosis, la que frecuentemente es poliploide (Undritz⁷).

Con la técnica descrita por el autor en 1944, la numeración de los megacariocitos se hace con rapidez y facilidad, así como la observación de su morfología.



Microfotografía 1. Megacarioblasto normal de núcleo redondeado y toscamente estructurado, rodeado de una estrecha faja de protoplasma hiperbasófilo.

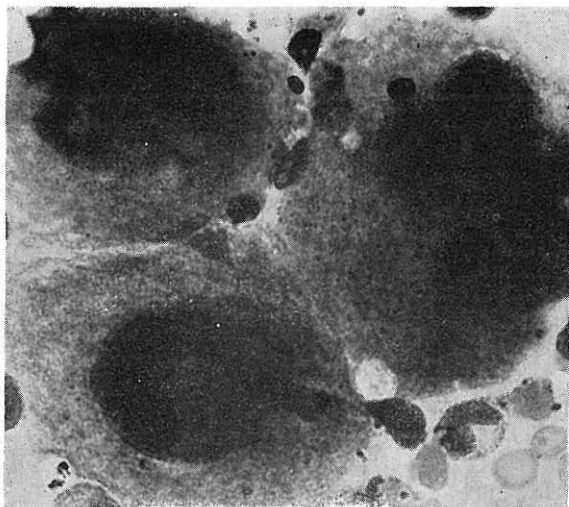


Microfotografía 2. Megacariocito hialino. El núcleo inicia su lobulación, el protoplasma es de bordes irregulares y con escasas granulaciones dispersas.

Para efectuarla se colocan 2 mm³ de médula ósea en un portaobjetos, extendiéndola hasta formar un pequeño cuadrado, que se colorea por el May-Grünwald-Giemsa; para su estudio se cubre el cuadrado ya coloreado con una capa de aceite de inmersión y se hace el recuento a pequeño aumento, recorriendo para ello todo el cuadrado, bastará dividir por 2 el número obtenido, para conocer la cantidad de megacariocitos por mm³ (Sánchez-Yllades⁸). Con este método hallamos de 7 a 20 megacariocitos por mm³ en el lactante normal (Sánchez-Yllades⁹), de 10 a 20 por mm³ en el adulto (Sánchez-Yllades⁸), y de 27 a 80 por mm³ en la embarazada normal a término (Aguilar, C.¹⁰)

En el lactante normal, al efectuar el estudio estadístico, se observa que el número de los megacariocitos se agrupa en forma tal, que la mayoría queda colocada en la parte intermedia de la escala de valores, dibujando así una curva binomial,

En los estados patológicos esta distribución es diferente, de manera que puede encontrarse que la mayoría de las observaciones se agrupan en los valores bajos de la escala de frecuencias (hipérbola), que es la distribución determinada para los megacariocitos en las leucemias agudas. Otras veces la mayoría de los resultados se agrupa en los valores máximos de la escala de frecuencias, lo que constituye una exponencial como sucede con los elementos embrionarios de las leucemias o bien, los valores se acumulen en los dos extremos de la escala, quedando



Microfotografía 3. Megacariocitos granulosos, núcleos muy lobulados, protoplasma lleno de granulaciones, las que tienen tendencia a agruparse. Compárese el tamaño de las células con el de los otros elementos que la rodean.

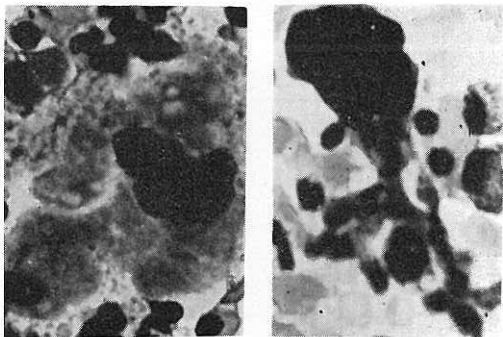
la parte intermedia con pocos casos (Sánchez-Yllades¹¹), como es la distribución de frecuencias de los linfoblastos en las leucemias agudas.

La aplicación de las técnicas estadísticas, permite analizar la maduración de los megacariocitos, encontrándose en el estado normal predominio de las formas granulosas e importantes variaciones en las condiciones patológicas (Sánchez-Yllades¹¹), como sucede en las púrpuras con hipersplenismo.

La cuenta de los megacariocitos se ha intentado con muy diversas técnicas, la mayoría de ellas muy laboriosas, como la de cuantificarlos en relación con las

células nucleadas medulares, para lo cual se deben contar varios millones de éstas y así conocer el número de megacariocitos en relación con ellas. En cambio, la técnica del cuadrado grueso, es muy rápida y sencilla, lo que nos ha permitido, en el curso de los años, obtener un número suficiente de observaciones, para poder emitir juicios certeros, basándonos en sus resultados.

Considero que la numeración de ellos es uno de los datos más importantes del mielograma y que, la determinación de sus valores es de significado capital tanto en los más diversos padecimientos hematológicos como en las alteraciones de la médula ósea secundarias a otras enfermedades.



Microfotografías 4 y 5. Restos nucleares de megacariocitos cuya estructura cromatinica está perdida, los que están rodeados por grandes grupos de plaquetas.

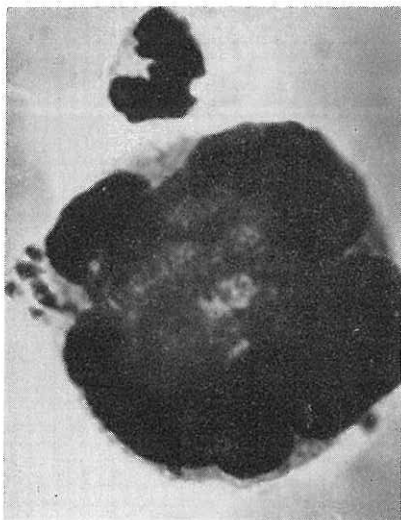
En el curso de las insuficiencias medulares, los megacariocitos tienen valores inferiores a 10 por mm^3 , encontrándose distribuidos en una hipérbola (Sánchez-Yllades¹²), similar a la que dibujan los demás elementos nucleados, lo que indica el profundo trastorno funcional de ella.

ESTUDIO DINÁMICO

El estudio hematológico adquiere un valor dinámico, cuando se hacen las pruebas que tienen como finalidad estudiar el funcionamiento de los órganos hematopoyéticos; como lo es la prueba de la leucocitosis adrenalínica para juzgar si el bazo es capaz de contraerse.

Hay dos tipos de pruebas para la médula ósea; las directas y las indirectas. En las primeras se usa la inyección de productos excitantes de la mielopoyesis, buscando los cambios que aparecen en la sangre periférica, lo que permite

encontrar variaciones en el sujeto normal, en las leucemias y la ausencia de ellos en las insuficiencias medulares (Keller,¹³ Heilmeyer¹⁴). En las pruebas directas, por la acción de diferentes excitantes sobre el bazo o el hígado, se investigan los cambios en la médula ósea. Estas pruebas, descritas por el autor y colaboradores, las hemos llamado de mielocontrol. Las primeramente utilizadas fueron las del mielocontrol adrenalínico, para las cuales se inyecta 1 miligramo de



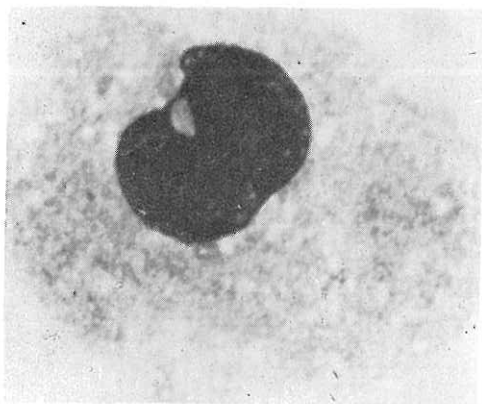
Microfotografía 6. Megacariocito hialino en la médula ósea de un paciente con púrpura por hiperesplenismo. El núcleo es pequeño, poco estructurado y el protoplasma escaso y ligeramente pseudopódico.

adrenalina por vía subcutánea y se hacen estudios en la médula antes de la inyección, a los 30' y a los 90' de ella (Sánchez-Yllades¹⁵); si se hace colocando una bolsa de hielo en la región esplénica, se designa como prueba de mielocontrol esplénico a frigore y si es en la región hepática, se hablará de la prueba de mielocontrol hepático a frigore (Sánchez-Yllades¹⁶). Los resultados dependen especialmente del efecto mielodepresor del bazo y del mieloexcitador del hígado (Komiya¹⁷).

Los cambios observados aparecen en particular en el número total de elementos nucleados y en el de megacariocitos, y son:

1o. Aumento celular, fugaz o permanente. El aumento fugaz, es el que aparece a la media hora de iniciada la prueba, lo que es habitual en las personas sin padecimientos hematológicos. El aumento sostenido se comprueba en las insuficiencias medulares recuperables y en padecimientos hepáticos.

2o. Disminución permanente o transitoria de los elementos nucleados, que es la respuesta habitual en el hiperesplenismo (Sánchez-Yllades¹⁸).



Microfotografía 7. Megacariocito hialino en un paciente con hiperesplenismo; núcleo pequeño, escasamente lobulado y protoplasma muy abundante y vacuolado.

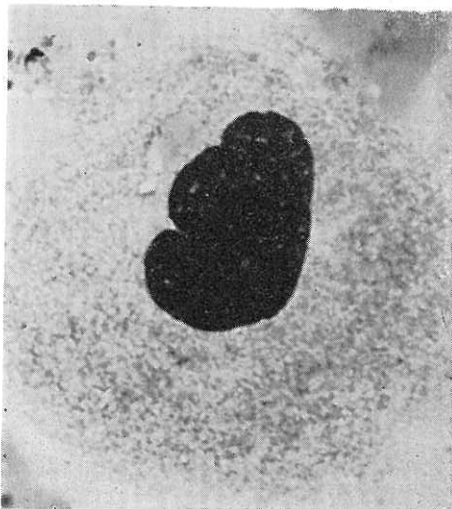
3o. Si no hay cambios durante la prueba, su interpretación varía según la celularidad de la médula. Si en el primer mielograma los elementos nucleados están disminuidos y permanecen así en los dos siguientes, es el signo de una insuficiencia medular irreductible, lo que es característico de la mielesclerosis. Cuando al comenzar la prueba hay hipercelularidad medular, y esta permanece semejante en los dos siguientes mielogramas, indica, bien la ausencia de acción hormonal hepática o esplénica, bien una alteración profunda anatómica de la médula ósea, como sucede en la mayoría de las leucemias.

La prueba de mielocontrol adrenalínico hecha en enfermos con hiperesplenismo antes y después de la esplenectomía, permite comprobar que antes de la operación la mayoría de los pacientes presentan respuestas de hipocelularidad, mientras que después de la intervención no hay cambios en la respuesta en el

50% de las observaciones y en solamente el 16%, persiste hipocelularidad, hecho que coincide con la recaída clínica (Sánchez-Yllades¹⁹).

Consideramos conveniente hacer la prueba en el bazo antes de efectuar la esplenectomía y la prueba de mielocontrol hepático como norma para establecer el pronóstico de las insuficiencias medulares (Sánchez-Yllades, García, M.^{20, 21, 22}).

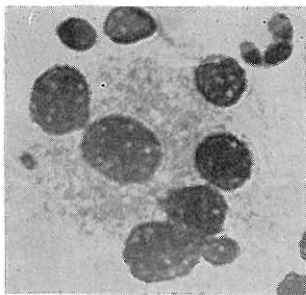
Un carácter dinámico fundamental es dado por las variaciones de la médula ósea, por su observación seriada a través de la evolución del padecimiento.



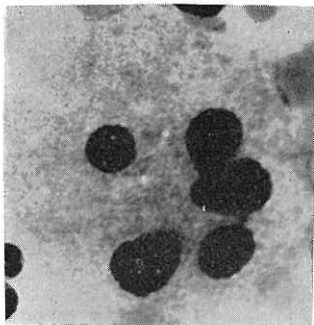
Microfotografía 8. Megacariocito granuloso en una leucemia mieloide crónica: núcleo pequeño, poco lobulado y protoplasma muy abundante.

El estudio de los megacariocitos es particularmente importante para conocer, desde el punto de vista pronóstico, las condiciones de la médula ósea, porque, siendo los elementos más frágiles de ella, tienen la tarea de proporcionar diariamente un elevado número de plaquetas, las que se encuentran en constante renovación, por su corta vida que es de 3 a 5 días (Maupin²³). Por estas razones los megacariocitos son los elementos más frágiles de la médula ósea, por lo que, teniendo una técnica de recuento tan sencilla como la que he señalado, se puede utilizar su número como guía para juzgar las condiciones pronósticas de los pacientes (Sánchez-Yllades^{24, 25}).

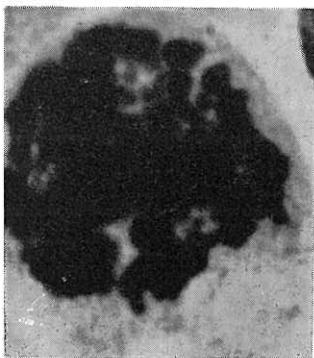
Al iniciarse un proceso tox infeccioso, la médula ósea tiene una hiperplasia global, con simultáneo aumento de megacariocitos y plaquetas (megacariocitosis



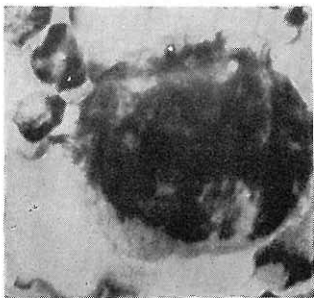
Microfotografía 9. Megacariocito hialino en un proceso tox infeccioso; núcleo anormalmente segmentado, con



Microfotografía 10. Megacariocito granuloso en la cirrosis hepática, núcleo en "racimo de uvas".



Microfotografía 11. Megacarioblasto en profase, con cromosomas muy toscos y con escasa faja de protoplasma.

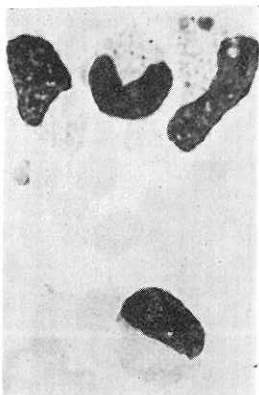


Microfotografía 12. Megacariocito hialino en metafase; protoplasma que forma grandes pseudópodos periféricos con reborde hipercromático, los cromosomas tienen tendencia a colocarse radiadamente.

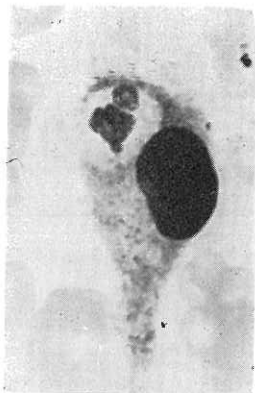
funcional). Si el padecimiento progresa en intensidad, persistirán los elementos nucleados en cifra mayor que la normal; en cambio los megacariocitos disminu-



Microfotografía 13. Aspecto a mediano aumento; en el campo hay 5 neutrófilos, 3 linfocitos y 2 monocitos, uno de éstos colocado en el centro es de origen reticular.



Microfotografía 14. Hay 4 monocitos reticulares, cuyo protoplasma está discretamente vacuolado y con escasos y aparentes granos azurófilos. En uno de ellos hay material amorfo fagocitado.

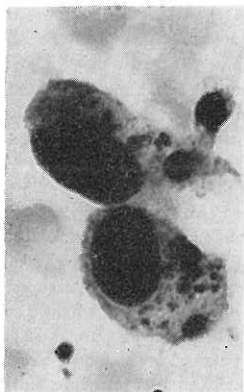


Microfotografía 15. Macrófago monocitoide, de núcleo de estructura muy tosca, de protoplasma con aspecto grumoso y con numerosos granos azurófilos. La célula ha fagocitado un segmentado neutrófilo.

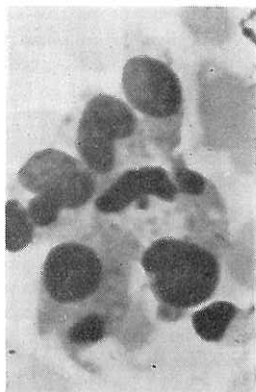


Microfotografía 16. Se demuestra un macrófago cuyo protoplasma se encuentra repleto de material nuclear y fagocitado, a su lado hay un monocito profundamente vacuolado.

yen a menos de 10 por mm^3 , mientras que persisten elevadas las plaquetas (megacariopenia funcional); finalmente, si la enfermedad se agrava, los elementos nucleados también disminuyen en la médula, así como los megacariocitos y las plaquetas (megacariopenia lesional). La segunda de estas condiciones, anuncia



Microfotografía 17. Hay 2 células reticulares muy patológicas, en intensa macrofagia de material nuclear.



Microfotografía 18. En algunos sitios de la preparación es posible obtener verdaderos acúmulos celulares formados por células reticulares, algunas de ellas en fagocitosis, tal como se demuestra en la microfotografía.

Estas microfotografías (13 a 18) corresponden a la sangre capilar de la oreja de un paciente muerto por endocarditis bacteriana y sinusitis maxilar bilateral. En la gráfica Nº 13 se muestran los datos evolutivos. En el estudio del biotopograma a la que corresponden las microfotografías se encontraron más de 6 000 monocitos por mm^3 , siendo la mayoría de origen reticular directo, y con numerosos macrófagos de neutrófilos y de material nuclear.

la inminente aparición de una insuficiencia medular, a pesar del número elevado de elementos nucleados.

En esta somera descripción se relatan brevemente algunas de las aportaciones personales para el estudio de uno de los elementos más interesantes de la médula ósea y cuyo examen, estadístico y dinámico no ha sido emprendido integralmente por otros autores, dada la especial dificultad para el recuento de megacariocitos.

EL BIOTOPOGRAMA

Al punccionar con una lanceta la piel de una persona normal en diferentes zonas, se obtiene un producto formado casi exclusivamente por sangre, no siendo ponderables otros elementos, por lo que las cantidades de leucocitos y hematíes y la fórmula leucocitaria son muy semejantes a las obtenidas en sangre venosa.

La piel está dividida en zonas de inervación sensitiva, las metámeras, las que tienen también unión directa con las vísceras por medio del simpático.

La alteración visceral causa en la correspondiente metámera dolor espontáneo, hiperestesia, fácil aparición de petequias y aun de equimosis. Estas alteraciones son causadas por los cambios vasculares y nerviosos, condicionados por la comunicación directa, hecha por medio de estas ramas del simpático.

El simpático actúa tanto en la unidad capilar como en los canales linfáticos (Rusznik²⁶). En los padecimientos de órganos cercanos a la superficie cutánea, a esta acción se agrega el efecto local de las toxinas microbianas, los cambios en el pH tisular y en el potencial eléctrico, la diapedesis exagerada y el edema. Estos hechos explican que, al punccionar la piel del enfermo, a más de la sangre obtenida se encuentre mayor cantidad de leucocitos, linfa intersticial, edema y elementos mesenquimales movilizados, factores todos que se adicionan para causar los cambios de la celularidad regional que al estado patológico fácilmente van a superar en más de un 100% la cifra original obtenida simultáneamente en la sangre venosa del antebrazo, en la que evidentemente no interviene sino en forma muy discreta el factor linfático y mesenquimal. Existe la falsa idea de que, al punccionar la piel en diferentes lugares de la superficie del cuerpo, únicamente se obtiene sangre, por lo que las variaciones celulares, sólo se deberían a diferente composición local de sus elementos circulantes.

Los tres factores que determinan los importantes cambios leucocitarios en esta prueba:

- 1o. Factor vascular.
- 2o. Factor linfático.
- 3o. Factor mesenquimal o intersticial.

FACTOR VASCULAR

Es demostrado fundamentalmente por los cambios encontrados en los hematíes, en los neutrófilos y en los eosinófilos. Los neutrófilos van a comportarse en el torrente sanguíneo en dos formas: unos se encontrarán circulando en forma continua, mientras que otros quedarán marginados en los bordes capilares e inmóviles. Los neutrófilos marginados están en número 3 a 5 veces mayor que los circulantes (Craddock²⁷). En determinadas circunstancias, hay leucocitos he-

chas a expensas de polinucleares neutrófilos, lo que se deben plausiblemente a la brusca movilización de estos leucocitos marginados, y cuyas características son examinadas en una obra en preparación (Sánchez-Yllades, Cruz Mejía²⁸).

Las alteraciones simpáticas metaméricas en los procesos inflamatorios agudos pueden determinar acentuados grados de poliglobulia local, los que se acompañan de aumento de leucocitos, predominantemente de neutrófilos. Estos cambios, pueden ser también debidos a alteraciones cercanas. Ya es señalado (Spector²⁹), que la "inflamación es la reacción local a la lesión de los tejidos vivos, en particular de los vasos pequeños, de lo que resulta la exudación a los tejidos de agua, sales, proteínas plasmáticas y leucocitos". La permeabilidad capilar está aumentada, los leucocitos se adhieren a las paredes de los vasos e inician su emigración, llegando la infiltración de los tejidos a su máximo en 24 horas.

El factor vascular se encuentra demostrado particularmente en los procesos tox infecciosos agudos donde los neutrófilos, ya elevados en su cantidad en la sangre circulante, con facilidad están aumentados 2 a 3 veces más en cifras absolutas, en el sitio cercano al proceso inflamatorio.

El incremento en el área positiva del biotopograma es explicado por la acumulación leucocitaria debida a los cambios en la velocidad de circulación de la unidad capilar, y por la presencia de los que han emigrado a los espacios intercelulares.

Durante las infecciones agudas y en los relapsos de las infecciones crónicas, estos aumentos se hacen fundamentalmente a expensas de neutrófilos.

Como un jemplo se ilustra lo que ocurre en el hipocondrio derecho de pacientes con absceso hepático amibiano (Sánchez-Yllades^{30, 31}).

Durante la "fase de lucha" de la curva leucocitaria de Schilling, hay diferencias entre la sangre venosa y el hipocondrio derecho, las que en el caso de los neutrófilos, pueden fácilmente sobrepasar el 100% de lo encontrado en la sangre venosa.

En un enfermo (M. G.) con un absceso hepático amibiano con evolución satisfactoria observado durante dos meses, al iniciarse el estudio y debido a las graves condiciones del paciente se encontraron cantidades similares de neutrófilos en la sangre venosa y el hipocondrio derecho, como lo demostró la fórmula leucocitaria obtenida en la sangre venosa:

Leucocitos	6.400
Linfocitos	768
Monocitos	256
Neutrófilos	5.216
Eosinófilos	160

Imagen de Arneth

I	77
II	20

Imagen de Schilling

Mielocitos	1.5
Metamielocitos	4.5
Metamielocitos	59
Segmentados	16.5

III	3
IV	0
V	0

Tres días más tarde aparece en sangre venosa neutrofilia, la que triplicó su valor en el hipocondrio derecho, hubo marcada mejoría en las imágenes de Schilling y Arneth. Cuatro días después, los neutrófilos aumentan considerablemente en el hipocondrio llegando a duplicar la cifra simultánea en el brazo. La neutrofilia, en la sangre venosa, manifiesta dos salientes muy similares en su altura, en el curso del mes de diciembre, para que en enero se normalice. Los neutrófilos aumentaron a más de 50,000 en el hipocondrio derecho en diciembre, para hacer una pequeña y nueva elevación a principios de enero. En el hipocondrio izquierdo, durante el mes de diciembre, se observa menor grado de leucocitosis neutrófila; durante enero, en forma bastante diferente a lo observado en el hipocondrio derecho, surge acentuada neutrofilia de más de 40,000 en los primeros días. Demostrando que el comportamiento leucocitario fue relativamente independiente en ambos hipocondrios, y sugiriendo que en este enfermo existió la posibilidad de la evolución de dos abscesos hepáticos, uno en el lado derecho y otro en el lado izquierdo del hígado.

En los padecimientos crónicos, como puede comprobarse en la lepra en los momentos de recaída, se comprueban grandes leucocitosis neutrófilas en la sangre venosa, los que corresponden a leucocitosis de tipo leucemiode en las cercanías de la lesión (Sánchez-Yllades³⁰).

FACTOR LINFÁTICO

Al puncionar la piel se van a lesionar sus dos redes linfáticas (Hudack y McMaster³²).

Los linfáticos sufren un espasmo por la acción toxinfeciosa y por la influencia del simpático, lo que detiene el libre curso de los linfocitos.

Los linfocitos normalmente salen de los vasos para marchar a los tejidos, de éstos van a los linfáticos, para regresar nuevamente a la sangre (Braunsteiner,³³ Uehlinger,³⁴ Metchnikoff,³⁵ Mann y Higgins³⁶). Se ha señalado la emigración de los linfocitos a los tejidos, en la tuberculosis experimental del conejo.

La población linfática del tejido conjuntivo tiene un equilibrio dinámico (Yoffey³⁷).

Si la reacción ácida de los tejidos en la inflamación aguda causa emigración neutrófila, su reacción alcalina, causa la acumulación linfocitaria.

Los linfocitos sanguíneos representan un pequeño número de la población real de ellos, por lo que se dice que los linfocitos son células tisulares y no sanguíneas (Grundmann³⁸).

Debido al bloqueo simpático de la circulación linfática y a la formación de coágulos de fibrina causados por la acción directa de la inflamación, los linfocitos emigrados a los tejidos quedan en ellos detenidos, lo que explica su aumento

local y su fácil obtención y en un gran número cuando se punciona la piel de las zonas con trastornos en la circulación linfática.

Además de la presencia de grandes linfocitosis, las que frecuentemente quintuplican las cantidades encontradas simultáneamente en la biometría en sangre venosa, se deben señalar a los linfocitos azurófilos, los que normalmente no están en mayor cantidad de 300 por mm^3 en la sangre venosa, y que están ligados a los procesos inmunitarios. Se caracterizan por tener varios granos intraprotoplásmicos de color rojo vivo. En los procesos inflamatorios agudos desaparecen de la sangre venosa, y aumentan en ella moderadamente durante la convalecencia. En la fase de curación, en la toma positiva del biotopograma aumentan considerablemente, siendo frecuentes los enfermos en los que pueden encontrarse aún más de 10,000 linfocitos azurófilos por mm^3 , lo que hace contraste con el número relativamente escaso de ellos en la biometría tradicional.

El aumento de linfocitos en los lugares positivos del biotopograma alcanza a superar la cantidad de neutrófilos, lo que se demuestra en la fase de recuperación de los procesos agudos o en el período de estado de los padecimientos crónicos.

En 122 biotopogramas de enfermos con abscesos hepáticos amibianos, en todos los momentos de la evolución del padecimiento encontramos como cifras de ellos las cantidades citadas en el cuadro de conjunto siguiente:

LINFOCITOS

<i>Zonas</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación standard</i>	<i>Modo</i>	<i>Q. 1</i>	<i>Q. 3</i>
Brazo derecho	2,525	1,530	2,250	1,400	3,290
Hipocondrio derecho	4,600	3,650	4,250	1,920	6,250
Hipocondrio izquierdo	4,700	3,500	3,210	2,100	5,500

Los valores de linfocitos son muy demostrativos en el paciente que ejemplificamos con absceso hepático.

Se comprueba que, mientras en la sangre venosa la cantidad mayor de linfocitos fue de 5,175, en el hipocondrio derecho se llegó a 21,440 y en el hipocondrio izquierdo a 14,322.

Los mismos hechos se pueden confirmar en los padecimientos crónicos como lo hemos podido demostrar en la lepra. En ellos los linfocitos evolucionan en forma de ondas de mayor o menor duración e intensidad.

Puede suceder que en la sangre venosa exista linfopenia en cifras absolutas y que haya linfocitosis en el biotopograma. Por ejemplo: en un enfermo con endocarditis reumática, mientras que en la sangre venosa existieron 437 linfocitos, simultáneamente en la investigación hecha a nivel del tercer espacio intercostal izquierdo en la línea paraesternal se encontraron 6,440.

LINFOCITOS

<i>Fechas</i>	<i>Estudios</i>	<i>Brazo derecho</i>	<i>Hipocondrio derecho</i>	<i>Hipocondrio izquierdo</i>
12-10-1960	1	768	2,226	—
12-13-1960	2	1,562	1,010	9,718
12-17-1960	3	2,025	13,650	2,050
12-20-1960	4	1,938	4,256	1,460
12-24-1960	5	1,320	1,304	875
12-31-1960	6	3,350	1,281	3,780
1- 4-1961	7	4,662	7,740	9,520
1- 9-1961	8	5,175	10,716	9,855
1-17-1961	9	4,961	21,140	11,926
1-31-1961	10	4,350	18,942	14,322

FACTOR MESENQUIMAL

Las mismas causas circunstanciales determinadas por las conexiones nerviosas y de cercanía al órgano enfermo, actúan para las células fijas del tejido conjuntivo, las que por su acción se liberan, tal como se puede apreciar con la técnica de la ventana de Rebusk.³⁹ En el biotopograma, aparecen numerosos monocitos reticulares de origen inmediato en las células reticulares liberadas. Además pueden aparecer células reticulares y endoteliales, macrófagos de diversos materiales y células con degeneración grasosa, las que por analogía a las encontradas en las lesiones cutáneas leprosas, las hemos denominado células grasosas.

El hallazgo de macrófagos en el lóbulo de la oreja de pacientes con endocarditis, fue señalado desde el año de 1919 por Schilling.⁴⁰ Treinta años después el mismo autor encuentra que, en diferentes lugares de la piel, se pueden obtener también monomacrófagos en la primera gota de sangre (Schilling⁴¹). De hecho el hallazgo de Schilling, indica un proceso crónico en las vísceras o estructuras que corresponden a la metámera puncionada o que se encuentran en la cercanía de dicho lugar. Así por ejemplo, en un enfermo con abscesos dentarios múltiples, monocitos en sangre venosa: 476, en oído derecho: 5,301 y en oído izquierdo: 2,981.

En procesos tumorales se pueden ver grandes monocitosis que aun llegan a cifras mayores de 6,000 por mm³, así en una enferma con carcinoma hepático primario, en sangre venosa hay 1,034 monocitos y en hipocondrio derecho 6,542.

Las células espumosas o de Virchow, se ven cerca de los nódulos lepromatosos, lo mismo que en algunos casos de leucemias, cánceres, tuberculosis, micosis viscerales y en la agonía.

El estudio de numerosos pacientes, en las más diversas condiciones, lleva a la conclusión de que los tres factores: circulatorio, linfático y tisular, rigen los cambios de la población celular local. Así, en la anemia aplástica el estudio

estadístico demuestra que en la sangre venosa los monocitos variaron de 0 hasta 2,799, mientras que en el biotopograma variaron de 0 hasta 799.

En los padecimientos hematológicos graves, agranulocitosis, hiperesplenismo, leucemias agudas, todos ellos con neutropenias graves, estos cambios siguen existiendo a expensas de linfocitos, linfocitos azurófilos, monocitos y sus representantes mesenquimales. Ejemplificamos así el caso de un paciente con una agranulocitosis de tipo Schultz que condujo la médula ósea a insuficiencia total y en la que, el biotopograma a pesar de iniciarse con 1,600 leucocitos y sólo 32 neutrófilos en la sangre venosa, alcanzó a duplicar el número de linfocitos en I lumbar y en hipocondrio derecho. Los linfocitos azurófilos en número de 320 en la sangre venosa, llegaron a ser cinco a seis veces más numerosos en las zonas de VI-VII dorsal, I lumbar e hipocondrio derecho. Dos a tres días después del biotopograma el paciente tuvo bronconeumonía, nefritis y hepatitis.

AGRANULOCITOSIS. DATOS DEL BIOTOPOGRAMA GENERAL

(C. S.)

20-XII-1963.

<i>Metámeras</i>	<i>Leucocitos</i>	<i>Linfocitos</i>	<i>Linfocitos azurófilos</i>	<i>Neutrófilos</i>
Brazo derecho	1,600	1,568	320	32
Oído derecho	1,300	1,300	247	0
Oído izquierdo	1,300	1,274	221	13
II-III-dorsal	2,900	2,842	1,305	0
VI-VII-dorsal	2,800	2,800	1,652	0
I-lumbar	3,200	3,072	1,600	64
V-lumbar	2,100	2,058	777	0
III-sacra	2,800	2,688	1,428	56
VII-Axilar derecha	2,300	2,300	1,334	0
III-Paraesternal izq.	2,000	1,980	820	20
Hipocondrio derecho	3,100	3,100	1,922	0
Fosa ilíaca derecha	2,700	2,646	756	27

En la sangre venosa de los más diversos males la biometría hemática tradicional puede ser poco demostrativa, mientras que en las metámeras afectadas los cambios celulares son más acentuados y fijan además el factor tisular y el linfático, que en la sangre venosa son habitualmente poco concluyentes. Nuestra conducta para el estudio de los pacientes es encontrar, por un estudio general, las zonas positivas y luego examinar éstas periódicamente para establecer frecuente comparación con la sangre venosa.

Ejemplificamos un paciente que es N. G., pabellón 10, cama 44; 61 años de edad, estudiado de enero hasta la fecha. Con endocarditis injertada en un reuma, doble lesión mitral y aórtica, cirrosis hepática, hipertrofia prostática, hiperesplenismo, con neutropenia y plaquetopenia. El biotopograma localiza varias zonas positivas: precordiales, hipocondrio derecho, L. I y L. V. En cada una cono-

ce mos la evolución. Sólo vemos lo que sucede en la biometría y en el biotopograma de III paraesternal izquierda para los linfocitos y linfocitos azurófilos.

<i>Fechas:</i>	LINFOCITOS		LINFOCITOS AZUROFILOS	
	<i>Brazo derecho</i>	<i>III. P. Iz.</i>	<i>Brazo derecho</i>	<i>III. P. Iz.</i>
16-II-1965	1,794	—	312	—
20-II-1965	2,337	—	369	—
3-III-1965	2,352	—	367	—
6-III-1965	—	—	4,248	1,008
18-III-1965	1,148	3,202	164	787
24-III-1965	1,080	3,774	162	561
31-III-1965	960	3,185	24	1,040
7-IV-1965	1,602	3,144	288	1,992
19-IV-1965	1,029	3,888	21	1,536
4-V-1965	1,242	3,630	108	275
7-V-1965	1,680	3,010	308	1,333
26-V-1965	1,785	3,965	245	2,405
31-V-1965	1,485	—	135	—
8-VI-1965	437	6,440	35	4,040
28-VI-1965	1,008	3,724	144	2,128
13-VII-1965	1,276	9,522	148	5,382
27-VII-1965	1,056	6,672	256	3,744
17-VIII-1965	884	3,041	232	1,039

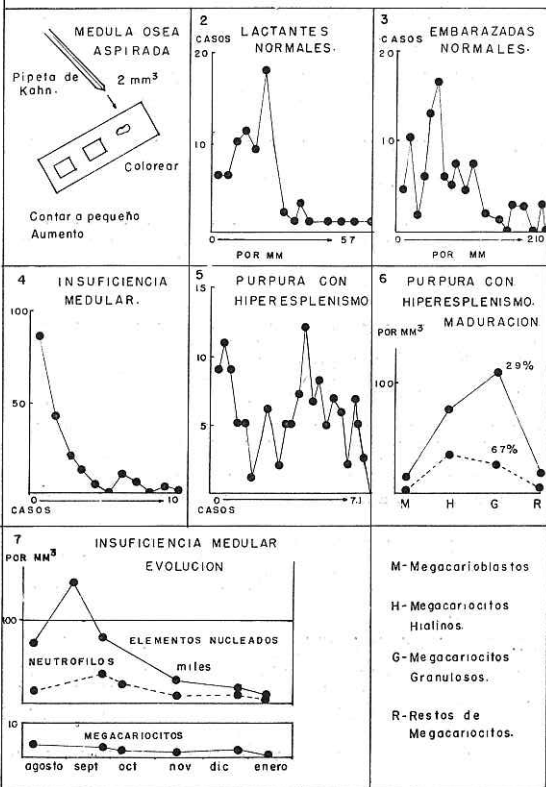
Sangre venosa, leucopenia pertinaz, neutropenia continua, ausencia de linfocitosis, ocasional linfopenia. No hay aumento de linfocitos azurófilos, III. paraesternal izquierda: dos ondas de leucocitosis que en marzo alcanzan a 13,800. Inicialmente neutrofilia de 6,405, a partir de entonces neutropenia progresiva. Linfocitosis constante, cifra superior a la de neutrófilos, llegando a 9,522 por mm³, cuando en sangre venosa sólo hubo 1,276. Acentuada reacción de linfocitos azurófilos.

Monocitosis que llega a ser de más de 1,000 por mm³.

Se tiene una idea de conjunto al estudiar los cambios linfocitarios en tres zonas precordiales y en el brazo. En la sangre venosa casi ausencia de variación, número exiguo de linfocitos azurófilos. Evolución en ondas muy manifiestas y de acentuada altura en la zona precordial. Los linfocitos azurófilos encuéntranse en elevado número. Si juzgáramos a nuestro paciente por la biometría hemática, diríamos que es un padecimiento estacionario; por el biotopograma, evidenciamos un proceso evolutivo, con tendencia al agravamiento y con muy intensa irritación local mesenquimal y linfática.

Los estudios estadísticos ya publicados en diversos padecimientos, y el cálculo del índice de significación, demuestran la trascendencia de estas afirmaciones. La comprobación clínica y la rápida observación de los frotis obtenidos hace fácil su constatación.

MEGACARIOCITOS



GRÁFICA 1. Técnica para el recuento de los megacariocitos. Colocar en un porta-objetos con una pipeta de Kahn, 3 gotas de 2 milímetros cúbicos de médula. Extender cada gota con el ángulo de otro porta-objetos para formar un pequeño cuadrado. Colorear con el May-Grünwald-Giemsa. Observar a pequeño aumento con el microscopio. Contar todos los megacariocitos presentes en un cuadrado. Al dividir por 2 se obtendrá el número de ellos por mm^3 .

GRÁFICA 2. Distribución de frecuencias del número de megacariocitos en el lactante normal. Con la técnica descrita, en un grupo de 82 niños, la distribución es una binomial que marcha de 0 a 59 megacariocitos con una media de 13.5 por mm^3 y un modo de 16.

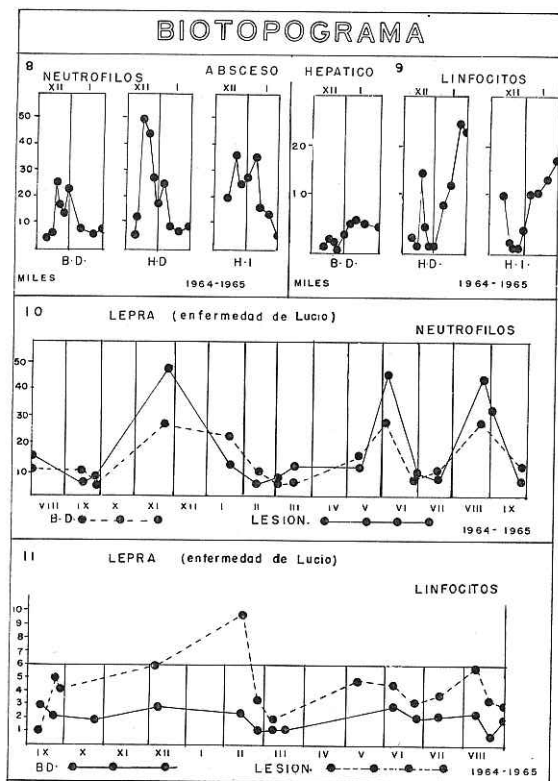
GRÁFICA 3. Distribución de frecuencias de los megacariocitos en la embarazada normal a término (Aguilar, C.) se distribuyen en una amplia binomial que alcanza de 0 hasta 259 elementos por mm^3 . Se obtiene un valor medio elevado de 59.8 megacariocitos por mm^3 .

GRÁFICA 4. Comportamiento de los megacariocitos en la insuficiencia medular. En 1030 mielogramas del padecimiento se demuestra que los megacariocitos se distribuyen en una curva hiperbólica, donde la mayoría de las observaciones se encuentran en las cifras inferiores de la escala de frecuencias encontrándose como valor promedio 9.8 megacariocitos.

GRÁFICA 5. Distribución de frecuencias de los megacariocitos en la púrpura con megacariocitosis lesional. Se demuestra la presencia de 2 curvas superpuestas, una hipérbola que marcha de 0 a 14 megacariocitos y una binomial que va de 15 a 269 megacariocitos por mm^3 . La hipérbola corresponde a los pacientes en los que hay una complicación de tipo toxinfecioso o después de la esplenectomía.

GRÁFICA 6. Esquema simplificado de la maduración de los megacariocitos en la púrpura con megacariocitosis lesional. Según la técnica descrita en la obra, se considera como eje de variación a los megacariocitos granulosos, con una media de 50.9 por mm^3 y con una desviación probable de 28. A los diferentes niveles de megacariocitos granulosos calculados a partir de la media, a la que se suma o resta el valor de 1, 2 y 3 desviaciones probables, permite demostrar, que en los niveles de media menos los valores de desviación probable están colocados el 67% de los mielogramas, con predominio del número de megacariocitos hialinos, lo que indica un obstáculo a la maduración. En el 29% de las observaciones, en los valores medios obtenidos, cuando los megacariocitos granulosos se encuentran en las cantidades de media más 1, 2 y 3 desviaciones probables, hay mayor cantidad de éstos, tal como sucede en la normalidad, en que los megacariocitos granulosos son los más numerosos.

GRÁFICA 7. Evolución de la insuficiencia medular, en una niña de doce años, con anemia progresiva, leucopenia, neutropenia y plaquetopenia. Antecedentes hemorrágicos. El hallazgo desde el primer mielograma de grupos de basófilos de tejido, fibroblastos, plasmocitos y células reticulares, permite afirmar la futura aparición de una insuficiencia, la cual se presenta después de dos meses y medio de observación. La paciente fue dada de alta sin que clínicamente manifestara ningún síntoma, aunque meses después reaparecieron la lesión medular y los síntomas hemorrágicos, y por lo que fue nuevamente internada. Prueba de mielocontrol hepático que indica insuficiencia de tipo funcional.

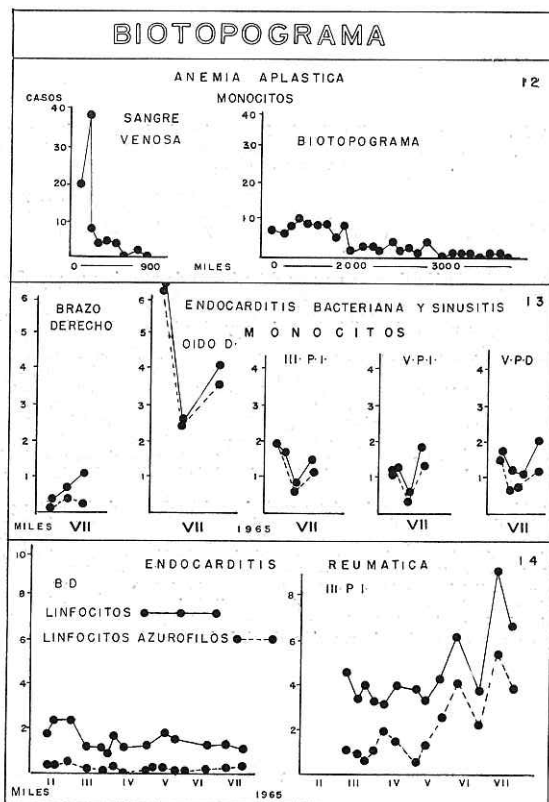


GRÁFICA 8. Evolución comparativa de la cantidad de neutrófilos por mm^3 en la sangre venosa y en el biotopograma de ambos hipocondrios, en un enfermo con absceso hepático amibiano. En el eje de las abscisas están colocadas las cantidades de neutrófilos por mm^3 , en el eje de las ordenadas el tiempo de observación. Con claridad se comprueba que mientras en la sangre venosa el número de neutrófilos no aumenta a más de 30.000 por mm^3 , presenta dos ondas muy claras, para disminuir en enero de 1965 a lo normal. En el hipocondrio derecho el número de neutrófilos llega a ser en cantidad cercana a 50.000, evolucionando su número en dos ondas, la segunda de las cuales es de poca amplitud. En el hipocondrio izquierdo la leucocitosis neutrófila en diciembre es menor que en el hipocondrio derecho y no sobrepasa de 40.000. La segunda onda, que aparece en enero es de más consideración que la similar encontrada en el hipocondrio derecho.

GRÁFICA 9. En el mismo enfermo con absceso hepático amibiano, se muestra la evolución de las cantidades de linfocitos en cifras absolutas. Durante el periodo de estado, los linfocitos están en cantidades escasas, durante la recuperación el número de linfocitos en el brazo aumenta muy ligeramente hasta las proximidades de 5.000 por mm^3 , simultáneamente en el hipocondrio derecho, hay una considerable linfocitosis, que alcanza a las cercanías de 20.000 por mm^3 . La misma intensidad de la reacción linfocitaria aparece en el mes de enero en el hipocondrio izquierdo. Si se superpusieran las correspondientes gráficas de linfocitos y de neutrófilos de este enfermo, podría apreciarse cómo los linfocitos se entrecruzan evidentemente, superando a las cantidades de neutrófilos en ambos hipocondrios en el momento de la recuperación, fenómeno que apenas se esboza en la sangre venosa.

GRÁFICA 10. Característica evolución en ondas del número de neutrófilos en cifras reales por mm^3 en un paciente con lepra manchada de Lucio, estudiado durante 14 meses. Tanto en la sangre venosa como en las cercanías del nódulo leproso hay leucocitosis neutrófila acentuada, la que en el curso de los brotes agudos, es mucho más evidente en la toma del biotopograma; se llama la atención sobre el curioso fenómeno que se presenta en el momento de la recuperación, entonces, como un fenómeno muy especial, los neutrófilos en la sangre venosa están en un número un poco mayor que los neutrófilos en la toma del biotopograma, lo que explica por la aparición de acentuada linfocitosis en cifras absolutas en la toma del biotopograma.

GRÁFICA 11. En el curso de la lepra manchada de Lucio, se sigue la evolución, durante un año, del número de linfocitos en cifras absolutas en la sangre venosa y en las cercanías del nódulo leproso. El número de linfocitos, en forma casi constante, es mayor en el biotopograma que en la sangre de referencia. Semejante a lo que sucede con los neutrófilos hay una evolución en ondas, las que son más manifestas en el biotopograma, llegando, en los momentos de la defervescencia del brote neutrófilo a ser mucho más considerables en el biotopograma.



GRÁFICA 12. Curvas de distribución de frecuencias de los monocitos por mm^3 en sangre venosa y en la zona positiva del biotopograma de un grupo de enfermos con insuficiencia medular total. En la sangre venosa se obtuvo una media de 313 monocitos por mm^3 y en la curva de distribución no sobrepasó del intervalo de 850 por mm^3 . Los monocitos en las formas positivas del biotopograma tuvieron una media de 724 y alcanzaron valores superiores hasta 3,700 por mm^3 . Por estas diferencias de distribución se obtiene una binomial de base muy estrecha para la sangre venosa y una binomial de base muy grande y muy asimétrica en el biotopograma.

GRÁFICA 13. Evolución durante un mes del número de monocitos por mm^3 en la sangre venosa y el biotopograma obtenido en oído derecho, III paraesternal izquierda (III P.IZ.) V paraesternal izquierda (V.P.IZ.) y V paraesternal derecha (V.P.D.) de un paciente muerto por una endocarditis bacteriana y sinusitis maxilar bilateral. Las diferencias del número de monocitos son altamente significativas. En la sangre venosa hubo un aumento progresivo de ellos hasta las cercanías de 1.000 por mm^3 , en la sangre capilar de ambos oídos, monocitosis extrema, que sobrepasó de 6.000 por mm^3 en el primer examen, con la aparición de numerosos macrófagos reticulares, como los que ilustran las microfotografías correspondientes y siendo la mayoría de los monocitos de origen mesenquimal. Rápidamente decreció el número de los monocitos, para después reinstalarse un aumento considerable. Cantidades muy semejantes y elevadas de monocitos, aunque menos que en la sangre de los oídos, se vieron en las tres investigaciones practicadas en la zona precordial. Puede verse en la gráfica la similitud de las cifras obtenidas en esta zona.

GRÁFICA 14. Corresponde a los datos evolutivos del número de linfocitos y de linfocitos azurófilos, demostrados, durante 6 meses de observación, en un paciente con doble lesión mitral por una endocarditis reumática. En la gráfica correspondiente a la sangre venosa del brazo derecho, en ningún momento de la evolución se comprueba la existencia de una linfocitosis en cifras absolutas, y el número de linfocitos azurófilos es muy escaso. En la zona precordial hace evidente relieve la acentuada linfocitosis, que ha evolucionado en tendencia progresiva, alcanzando más de 8.000 linfocitos por mm^3 en el III espacio intercostal izquierdo a nivel de la línea paraesternal (III.P.IZ.) y acompañándose simultáneamente de una extraordinaria reacción de linfocitos azurófilos.

La precoz sensibilidad de los cambios leucocitarios locales, la peculiar conducta que siguen en todos los pacientes que hemos estudiado, nos han permitido afirmar que la aplicación de esta técnica dará en un futuro, un criterio nuevo para el estudio hematológico y clínico, sea en pacientes en que se conozca el órgano enfermo, sea en aquellos en que la vaguedad sintomatológica, no haya permitido su localización.

La aplicación sistemática de un juicio evolutivo estadístico del mielograma, de la biometría y del biotopograma, nos permite un acercamiento mayor a la realidad individual de nuestros pacientes. Si la biometría hemática ha dado una connotación de evolutividad (curvas biológicas leucocitarias de Schilling), el biotopograma por su mayor sensibilidad permite el señalar una topografía de metámeras enfermas.

Ojalá que las múltiples incógnitas que apunta este estudio sean pronto resueltas, cuando investigadores más capacitados se interesen por este apasionante tema, ya que tengo la certeza que por tal camino podremos llegar a acepciones y conceptos, nuevos hasta ahora, en los vastos campos de la medicina.

REFERENCIAS

1. De la Fuente, V.: *Megakaryocytes in normal and in thrombocytopenic individuals; with introduction of a new system of differential count for megakaryocytes*, Blood 4: 614, 1949.
2. Dameshek, W., Miller, E. B.: *The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. A form of hypersplenism*, Blood 1: 27, 1946.
3. Bessis, M.: *Cytology of the Blood and Blood-Forming Organs*, Grune & Stratton, Nueva York, London, 1956.
4. Fieschi, A., Sacchetti, C.: *Anatomie, Physiologie, spezielle Zytologie, allgemeine Pathologie. Handbuch der gesamten Hämatologie*, Verlag von Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 1957.
5. Pizzolato, P.: *Sternal Marrow Megakaryocytes in Health and Disease*, Am. J. Clin. Path. 18: 891, 1948.
6. Sánchez-Yllades, L., García, M.: *Anatomía y Fisiología Normal y Patológica de la Médula Ósea Humana*, Univ. Nac. Aut. de México, 1965.
7. Undritz, E.: *Sandoz Atlas of Haematology*, Sandoz Ltd., Basle, Switzerland, 1952.
8. Sánchez-Yllades, L.: *Consideraciones bioestadísticas sobre la médula ósea, en especial de los megacariocitos en los estados purpúricos*, Med. 25: 223, 1944.
9. Sánchez-Yllades, L., Castañeda, A., Del Castillo, H.: *Valores normales de médula ósea y sangre periférica en lactantes de 3 a 18 meses de edad*, Bol. Méd. del Hospital Infantil. 6: 337, 1949.
10. Aguilar, S. C.: *El mielograma en el tercer trimestre del embarazo normal*, Univ. Nac. Aut. de México, 1960.
11. Sánchez Yllades, L.: *Importancia de la bioestadística en el estudio de la Hematología*, Gac. Méd. de México. 83: 362, 1953.
12. Sánchez-Yllades, L., Riego, V., García, M.: *Estudios bioestadísticos de la médula ósea en las insuficiencias medulares*, (Revisión de 1,030 casos). Proc. of the Seventh Int. Cong. of the Int. Soc. of Hemat. Grune & Stratton Nueva York, Roma, 1958.
13. Keller, H. M.: *Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmark auf apyrogene Dosen eines unspezifischen Reizstoffes*, Dtsch. Gesellsch. Inn. Med. 62: 546, 1956.
14. Heilmeyer, L.: *Funktionsprüfung der Leukopoese des Knochenmark*, Dtsch. Med. Wschr. 82: 644, 1957.

15. Sánchez-Yllades, L., Cabildo, O.: *El mielocontrol adrenalínico, una probable prueba del funcionamiento esplénico*. Rev. Gastroent. Méx. 21: 133, 1956.
16. Sánchez-Yllades, L., García, M.: *The value and signification of the Bone Marrow direct functional tests*. Proc. of the VIIIth International Congress of Hematology. 2: 747, 1961.
17. Komiya, E.: *Neurohumorale Regulation des Blutes*, Fünfter Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie, 179; 1956. Springer-Verlag, Berlin.
18. Sánchez-Yllades, L., Cabildo, O.: *La prueba del mielocontrol adrenalínico en el hiperesplenismo*. (Revisión de 135 casos). Gac. Méd. de Méx. 88: 1, 1958.
19. Sánchez-Yllades, L.: *Prueba del mielocontrol adrenalínico en los esplenectomizados*. Rev. Méd. del Hosp. Gen. Méx. 20: 587, 1957.
20. Sánchez-Yllades, L., García, M.: *El sistema reticulohistiocitario, pruebas de mielocontrol y esplenectomía*. Premio Francisco Montes de Oca. Acad. Mexicana de Cirugía. (No publicado). México, 1961.
21. Sánchez-Yllades, L., Riego, V., García, Cepeda, E., García, M.: *Resultados de la esplenectomía en una paciente con megacariopenia lesional*. Sangre: 4: 253, 1959.
22. Sánchez-Yllades, L., Riego, V., García, M.: *Dosis masivas de extracto hepático crudo en la insuficiencia medular total*. Rev. Méd. del Hosp. Gen. 22: 1, 1959.
23. Maupin, B.: *Les Plaquettes Sanguines de L'Homme*, Masson & Cie., Edit. Libraires de L'Académie de Médecine 120, Boulevard Sanit-Germain, Paris, 1954.
24. Sánchez-Yllades, L.: *Estudios sobre la médula ósea de los niños avitaminósicos*. Gac. Méd. de Méx. 85: 387, 1955.
25. Sánchez-Yllades, L.: *Influencia del paludismo experimental y del coincidental en la púrpura trombocitopénica esencial (megacariocitosis lesional)*. Rev. Méd. del Hosp. Gral. 16: 15, 1953.
26. Rusznyak, I.: *Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes*, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, 1957.
27. Craddock, C. G.: *Production and distribution of granulocytes and the control of granulocyte release*. Ciba Found. Symposium on Haemopoiesis, J. & A. Churchill, Ltd., London, 1960.
28. Sánchez-Yllades, L., Cruz Mejía, R.: *Patofisiología de la serie neutrófila (neutrofilias intensas)*. Patología general y especial de la médula ósea humana. México, D. F. (en preparación).
29. Spector, W. G.: *Increased capillary permeability*. Cardiology Normal Heart and Vessels, E. Luisada, Vol. I: 279, 1959.
30. Sánchez-Yllades, L.: *The Biotopogram "Its Technique, Results and Clinical Use"*. Xth Internat. Congress of Hematology. Stockholm, Sweden, 1964.
31. Sánchez-Yllades, L., García, M.: *La importancia del estudio del biotopograma en los abscesos hepáticos amibianos*. Rev. Méd. del Hosp. Gen. 2: 315, 1962.
32. Hudack, S., y McMaster, P. D.: *The lymphatic participation in human cutaneous phenomena. A study of the minute lymphatics of the living skin*. Ibid. 57: 774, 1933.
33. Braunsteiner, H.: *Physiologie und Physiopathologie der Weissen Blutzellen*, Georg Thieme Verlag-Stuttgart, 1959.
34. Uehlinger, E.: *Die allgemeine pathologische Anatomie der Hypo- und Hyperplasien der blutbildenden Gewebe*. In *Handbuch der Gesamten Hämatologie*, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, 4: 1963.
35. Metchnikoff, E.: In *Rebuck and Crowley Annals of the New York Academy of Sciences*, 1955.
36. Mann, J. D., Higgins, G. M.: *Lymphocytes in Thoracic duct, intestinal and Hepatic Lymph*. Blood 5: 177, 1950.
37. Yoffey, M.: *The role of the Lymphocyte in Haemopoiesis*. Proc. VIII. Cong. Europ. Soc. Haematol. Basel., Karger, Nueva York, I: 1, 1962.
38. Grundmann, E.: Citado por Rusznyak.
39. Rebuck, W., y Crowley, J. H.: *A Method of Studying Leukocytic Functions in Vivo*. Annals of the New York Academy of Sciences. 59: 757, 1955.
40. Schilling, V.: *Über die Monomakrophagocytose bei Endocarditis ulcerosa S. lenta*. Nachweis und vielen Hautstellen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 55: 446, 1949.
41. Schilling, V.: *Über hochgradige Monocytosen mit Makrophagen bei der Endocarditis ulcerosa und über Herkunft der groben Mononucleären*. Z. klin. Med. 88: 372, 1919.