

# DISCURSOS

LEIDOS ANTE LA

## Real Academia de Medicina de Valencia

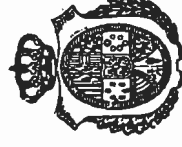
EN LA RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. JOSÉ ESTELLER LUENGO

EL DÍA 18 DE ABRIL DE 1967

Y CONTESTACIÓN POR EL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. MANUEL VALDÉS RUIZ



VALENCIA, 1967  
IMPRESA CANTOS  
Teléf. 69 04 44 y 69 00 45

DISCURSO DE RECEPCION

DEL ACADEMICO ELECTO

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. JOSE ESTELLER LUENGO

Excmo. Sr. Presidente;  
Excmos. e Ilmos. Sres.;  
Ilmos. Sres. Académicos;  
Señoras y Señores:

No quisiera que vierais, en estas mis primeras palabras de gratitud a los señores Académicos que me han hecho el honor de elevar mi propuesta a esta Real Academia, solamente el cumplimiento de un protocolo deber.

No pueden ser sólo palabras de ritual aquellas que, nacidas de lo más hondo de mi sentir, quieren expresar públicamente mi agradecimiento a esta docta Corporación por acogerme en su seno, elevándome a ocupar tan alto sitial.

No cumplo sólo un deber de cortesía al daros las gracias; me doy a mí mismo satisfacción íntima con ello, al dar rienda suelta a los impulsos de mi corazón.

Ser Académico de nuestra vieja Academia Valenciana, es el peldaño que me faltaba escalar en mi ya larga vida profesional, consagrada por entero al servicio de nuestra profesión, para considerarme digno de mí; es la gota que faltaba para colmar el vaso de mis aspiraciones; es el galardón que me ha proporcionado mayor honor porque, alto honor es pertenecer a esta Corporación tan prestigiada por tanto antepasado Ilustre y por vosotros, los Ilustres Académicos que me escucháis. Por ello, he de poner todo mi empeño en servir a nuestra querida Academia con todas las fuerzas de que disponga.

Por fuertes lazos afectivos deseo, en primer lugar, recordar un nombre ilustre, el del profesor don Juan Bartual Moret, lazos afectivos que por otra parte me unen con los miembros de su familia. No voy a referirme a él como si de algo acabado, finito, se tratara. No quiero trazar una biografía, cúmulo fría, yerta, amarillenta, de datos. Ser recordado, revivido despertar la inquietud es sobrevivir, vencer a la muerte, decía Unamuno. Yo, al releer los discursos de don Juan Bartual, al meditar sus reflexiones, al reencontrarme con él en el pasado, sólo he pretendido, he de confesarlo, dar carne y sangre a los recuerdos; el suyo unido indisolublemente a las labores docentes, a la investigación, sería

incompleto si no examinamos su perfil intelectual, de hombre preocupado, de hombre inquieto, de humanista que contempla un mundo, una sociedad, unas actitudes caóticas, disgregadas, lacerantes y que aún hoy, cada día, los síntomas de corrupción, de confusión, de desorden, se hacen en el mundo más patentes.

Su tiempo, el nuestro en parte, fue rico en cambios, en descubrimientos; las ciencias especialmente alcanzan la mayoría de edad. El hombre europeo ante el camino bifurcado que se le ofrece: camino de cultura, de espíritu o camino de técnica, de progreso, elige este segundo. Es el hombre, el que convulso se duele y si parte de ese dolor es el que como médicos debemos aliviar, como hombres, como solidarios por «proximidad» no podemos olvidar el otro dolor, el que no es de la carne ni del nervio, el más terrible y angustioso, el de la vida, el del espíritu y el de la razón. El hombre muere y no es feliz, las cosas no son lo que debieran de ser, dice Camus el gran mediterráneo, y para olvidar esa muerte y ese dolor, inventa, pregunta, indaga, construye un mundo de valores, de razonamientos, de preocupaciones, de sistemas.

Don Juan Bartual, hombre sobre todo de espíritu inquieto y comprensivo, es por este dolerse de los demás una perfecta realización de la personalidad humana. El reúne tal suerte de virtudes que constituye rareza de época, ejemplo repetido pocas veces, que nos alienta, que nos hace esperar una era mejor en la que el hombre, liberado al fin, reencontrare la verdad, la paz, la vida.

Muy brevemente, porque quiero más recordarlo vivo, haremos un bosquejo de su vida, de sus triunfos.

Don Juan Bartual, valenciano, nació el 24 de junio de 1863. Su padre, médico también, don Luis Bartual Moreno, fue Secretario de la Real Academia de Medicina e ingresó en ella pronunciando su discurso sobre «La terapéutica espectante».

Sobresaliente en Bachiller en 1877.

Al comenzar su carrera científica en esta Universidad empezó también la serie de triunfos que, en oposiciones a premios ordinarios y extraordinarios, hacían destacar entre sus compañeros de la Universidad de Valencia la figura del laborioso escolar, que no contento con servir a las ciencias, como dijo el profesor Gómez Ferrer, ganaba un puesto de honor y de lucha entre los internos de las clínicas, razones por las que sus propios compañeros le distinguieron con la Presidencia de la Sociedad Escolar Médica. Alumno pensionado por la Facultad en 1879; en el curso siguiente, 1880, obtiene por oposición una de las primeras plazas de alumno interno juntamente con el también entonces estudiante don Enrique López Sancho.

Termina el profesor Bartual la carrera con la calificación de sobresaliente, tanto en la Licenciatura (1883) como en el Doctorado (Madrid, 1884), versando su tesis doctoral sobre «Propiedades de la aconitina». Vemos que cierra la hoja de estudios con iguales notas que la inaugurara y que ni por un momento hubieron de faltar.

Terminada la carrera y sin tutela de escuela, por las aficiones que mostró durante la carrera, se lanza resueltamente, desde el primer momento, por la Histología que le preocupa, y desarrolla su particular laboratorio de estudios; recorre centros extranjeros, Montpellier, Nápoles y sobre todo trabaja en Viena con Krause, Politzer, Störk y Schroeder y vuelve a España; halla instauradas las Cátedras de Histología y de Histoquímica, lucha en oposición y triunfa, llegando muy joven, a los veinticinco años, a vestir la honrosa toga del profesorado en 1888, ganando la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Cádiz. Recordemos que don Santiago Ramón y Cajal, Catedrático de Anatomía de esta Facultad, en 1887 es nombrado para desempeñar la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de Barcelona. En 1889 la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de nuestra Facultad es ocupada por don Gil Saltor y Savall y don Juan Bartual que desempeñaba la misma Cátedra en Cádiz permuta con éste y viene de Catedrático a Valencia, es decir, a la misma Universidad de donde poco antes saliera licenciado.

En 1902, al crearse las enseñanzas de especialidades en las Facultades de Medicina por su reputación en las enfermedades de la garganta, nariz y oídos es nombrado profesor de Otorrinolaringología, camino que seguirá su hijo Rafael, actual Catedrático de la misma especialidad en nuestra Facultad.

En 1922 establece, en unión con los profesores López Sancho, Blanco y López Romeu el premio Pelegrin Casanova, como homenaje al que había sido su Maestro.

Primero, Vicedecano, es elegido en 1924 Decano; seis años más tarde se le otorga el título de Decano honorario y en 1931 el de Rector honorario.

A don Juan Bartual todavía no se le ha hecho la debida justicia; fue el Decano a cuyo tesón y energía se debió la iniciación de las obras de la nueva Facultad y de lo que fue después la fundación Valencia.

Como veis muchos son los triunfos de don Juan Bartual a los que hay que añadir sus éxitos como especialista en otorrinolaringología.

De sus trabajos científicos detengámonos un momento en el discurso de ingreso en 1894 es esta Real Academia sobre «De algunos detalles de organización del trombo sanguíneo». El discurso de contestación

del profesor Gómez Ferrer nos dice textualmente: «Parece que el señor Bartual había de sentir sólo lo que los sentidos le dictasen; nada me nos exacto; para quien le conoce poco, resulta nuestro nuevo colega una antinomia; idealista, soñador, expansivo unas veces; realista, apasionado con la observación, otras; nunca ensimismado y éste es el carácter que resuelve la antinomia. Por eso le vemos dedicarse con ahínco a la observación y disponerse siempre a no aceptar, sino a beneficio de inventario lo que él no vea, lo que él no toque, lo que él no compruebe tras repetidos ensayos; por eso su discurso de entrada en la Academia es un estudio de observación y se preocupa de los detalles en un estudio histológico del trombo. Esta misma disposición a no aceptar lo que no vea, lo que no toque, lo que no compruebe tras repetidos ensayos, lo vemos al tratar de una cuestión que como valenciano le interesaba y preocupaba; la que podíamos llamar pleito de la contagiosidad de la lepra.

En las polémicas que tuvo con el doctor don Manuel Zurriaga Soler, defensor del origen contagioso de la lepra, don Juan Bartual desde una postura ecléctica (recordaremos que primero Danielsen y Hansen fueron anticontagionistas) le contesta (Crónica Médica 1887-1888): «Creeré para mí que el contagio existe, pero me guardaré mucho de pretender probarlo por ser empresa aventurada y escabrosa. Para demostrarlo, falta en absoluto la prueba experimental y ésta sería la única que hace callar y creer. Se consigue más persuadiendo que anteponiendo su idea y refutando la del prójimo. No soy anticontagionista; un hecho probable no se puede reconocer como verdad absoluta porque puede llegar momento en que se derrumbe; no por ser franceses los que piensan así, no acato sus ideas, pues los Pirineos, los Alpes..., son verugas inútiles y no tenemos más patria que el mundo. Conozco el trabajo de Besnier y por eso puedo refutar su artículo. El dato de Alicante no prueba el contagio. A lo sumo hace sospechar. Para afirmar el contagio espero pruebas experimentales repetidas que no dejen lugar a dudas». Terminó la polémica quedándose cada uno con sus puntos de vista.

Desde su pináculo científico y profesional no olvida, sin embargo, la grave crisis de su tiempo, el nuestro también, y a través de conferencias y discursos aporta valiosísima ayuda a los que como él se preocupan de la salud total.

Dos ejemplos serán suficientes para recordarle como hombre de vastos conocimientos y múltiples preocupaciones.

En 1917 lee su discurso de apertura de curso en nuestra Universidad Literaria. En él, pone de manifiesto con toda lucidez y agudeza los

tres grandes problemas que la enseñanza Universitaria tiene planteados; la falta de interés, de vocación estudiantil, los métodos anticuados de enseñanza y la desidia estatal para con la Universidad.

El análisis que realiza es a la vez frío, implacable, constante, frecuentemente avalado por citas y vibrante, cálido, febril, porque es a la vez la razón y el alma la que se duele. Lejos ahora, al releer sus palabras nos sentimos doblemente entristecidos; la lanza quedó rota contra los molinos de una civilización que incurre continuamente en patos errores. Muchos años más tarde otra figura señera de nuestra Universidad don Fernando Rodríguez Fornos también en el discurso inaugural del curso académico 1941-42, dedica su oración a la necesidad de la Reforma de la Enseñanza, corroborando la clara visión de don Juan Bartual 25 años antes. Actualmente, el problema no es sólo nuestro, pues contemplamos una inquietud en la juventud universitaria de todo el mundo.

El segundo ejemplo, el más definitivo nos lo da una conferencia pronunciada en el Instituto Médico Valenciano titulada «Biología y Política», gran ensayo comparativo entre los mecanismos biológicos y los sociales. Condena los bruscos cambios evolutivos los que fenotípicamente no son trasmisibles, los que al cesar la causa cesa el efecto. Aboga por una evolución lenta, coherente, ordenada, por una armonía entre los hombres. Nos dice que la lucha dentro de nuestro organismo no se da, no hay lucha por la existencia, ésta es la diferencia que hay entre lo que es el organismo y la Sociedad. La lucha es de dentro a fuera, la lucha es de hombre a hombre.

Nos dice que muchos de los conflictos que arrancan en el orden político, y hoy el estado palpitante de muchas cuestiones, emanan de una confusión de términos o mejor dicho de considerar como sinónimos términos que no lo son, ni pueden ni deben serlo. Se refiere a los términos «democracia e igualdad». La igualdad es una cosa y la democracia es otra. La democracia es el régimen que todos conocemos dentro del organismo, pero debemos poner riendas a esa igualdad que es un mito, humana y socialmente. Los Estados Unidos que proclaman en su constitución la igualdad, adoptaron una norma de conducta con la raza negra y adoptaron otra un poquito más dura para los pieles rojas... Inglaterra, etc. En fin, un verdadero conflicto entre las aseveraciones del hombre y la conducta del hombre.

Una vez más se enfrenta a tétricos panoramas del mundo moderno, la disarmonía familiar, la masculinización de la psicología femenina, sin oponerse a la revalorización intelectual de la mujer, la reglamentación de los nacimientos, la lucha por los derechos cívicos del negro, la

pretendida igualdad sofisticada del socialismo, las metas torpes, materiales, hipócritas de los sistemas de gobierno y su voz, profética voz, nos alcanza porque todo aquello condenable en los años veinte, lo que desató su santa ira, hoy (torpe perspectiva) son normas de conducta en el viejo y en el nuevo continente, son males que padecemos que como tumor prolífero, rico en metástasis caquetizan al mundo.

Recordemos una frase de don Juan, rotunda, aclaratoria; dice así: «La mayor parte de los gobiernos creen que un pueblo está compuesto de fábricas y talleres y el pueblo no es eso. Un pueblo está compuesto de hombres». Esta conferencia sobre las conexiones, los conflictos de la biología con la política nos conduce a tratar de la faceta política del profesor Bartual. Perteneció al grupo de don Melquiades Alvarez, hombre de gran talento político, de ancha y profunda proyección espiritual y de facultades oratorias sensoriales es humano que fuese combatido en vida, y en sus grandes discursos puso de manifiesto las llagas de España y la incapacidad de la mayoría de sus gobernantes. Parece ya evidente con la perspectiva de los treinta años que nos separan de su muerte, que él no estuvo nunca equivocado y que arrastró la impopularidad por su elevado sentido del deber.

Su fórmula de la «Accidentalidad de las formas de gobierno» que incorpora a la monarquía lo más granado de la intelectualidad española, aportaba a la política nacional la posibilidad de una vigorización permanente de sus instituciones.

Recordemos solamente dos hechos de don Melquiades Alvarez: la primera actuación sensorial en el Parlamento envolvió la más severa crítica del proyecto del presupuesto que para el Ministerio de Instrucción Pública presentaba a las Cortes un gobierno de principio de siglo. El segundo, fue, que con ninguno de los hombres que defendió coincidió ideológicamente y, sin embargo, no vaciló en acudir arriesgadamente en su defensa. Tal vez no haya existido otro caso semejante y de tan constante desinterés entre los políticos españoles contemporáneos.

El alto patriotismo del Dr. Bartual, enraizado en profundas raíces tradicionales, está contenido en estas frases suyas al tratar del Larmarkismo: «Nosotros tuvimos unas Cortes aragonesas que, según dicen, fueron un modelo del buen gobernar y de la buena marcha de una Nación. No traduciendo nosotros un parlamentarismo extranjero y quizás modificando nuestras Cortes españolas hubiéramos ido mejor tal vez, y digo tal vez, porque no soy político; soy médico sencillamente».

Para humanizar a sus semejantes, para que comprendieran vivió don Juan Bartual una vida austera y ejemplar, tan recta como su columna vertebral y su tipo erguido. Ahora, al recordarle, blancos sus

cabellos, blanca su recortada barba, blanca su alma, como un padre, nos sentimos más solos que nunca, pero también más humildes, más generosos, más buenos.

Murió el hombre aparentemente serio, pero en el fondo todo humanidad y llaneza, el 11 de enero de 1940.

Diversas circunstancias han retrasado la fecha de comparencia ante vosotros. Al tratar de elegir entre los múltiples temas que apasionan a los médicos no hube de dudar demasiado. Podía elegir una materia de interés general que incluso podría haber sido distraída, alegre y hasta frívola, como el de la prostitución masculina, el turismo y la homosexualidad como medio de difusión de las enfermedades venéreas, pero dos personas influyeron en mi decisión: por una parte, el glosar libremente la recta personalidad del profesor Bartual me inclinó a tratar una cuestión histopatológica y por otra parte mi fraternal amistad con mi compañero de claustro el profesor Beltrán Báguena, cuyo nombre escribo con la tristeza que nos produce el que se va para no volver, me inclinó hacia la cuestión de la vejez; por eso elegí el problema histopatológico de la piel del viejo. No voy a dibujar la silueta del profesor Beltrán Báguena como creador de la geriatría en España; teniendo el acierto genial de electrizar el ambiente médico con el apasionante estudio de los problemas de la vejez hizo que me ocupara de la piel y de las dermatosis seniles en los cursos profesados en su Cátedra de Geriatría; lo mismo que en varias Escuelas de Dermatología, como la de Barcelona que dirigía nuestro querido amigo el malogrado profesor Vilanova.

## EL PROBLEMA HISTOPATOLOGICO DE LA PIEL DEL VIEJO

Vieja cuestión todavía confusa, a pesar de numerosas investigaciones por medios morfológicos, electromicroscópicos, histoquímicos, bioquímicos y físicos, no sólo la etiología de lo que Weidman denominó elastosis senil, continúa siendo oscura, sino que además la naturaleza de la materia que fija los colorantes de la elastina es desconocida hasta hoy; ignoramos si el substratum patológico de esta elastosis senil está representado por modificaciones de las fibras colágenas, elásticas y de reticulina o de los tres sistemas con un trastorno predominante y tal vez primitivo de la sustancia fundamental. Este hecho demuestra lo poco que hemos progresado en este terreno desde las investigaciones de Unna que designaba algunos productos de la degeneración del tejido conjuntivo bajo los nombres de elacina, colacina y colastina.

Pero antes de iniciar la lectura de este trabajo que someto a vuestra consideración como discurso de ingreso, permitidme que exprese públicamente mi gratitud a todos cuantos fueron mis Maestros en esta Facultad de Medicina, pero además a los de las Clínicas Dermatológicas Universitarias extranjeras a los que debo mi formación dermatológica. Pero pecaría de ingrato si no dedicase unas palabras a mis discípulos, y especialmente a mis colaboradores representados en la figura de mi profesor adjunto doctor Oliver Fogués, pues sin ellos mi labor sería totalmente estéril. Por eso es justo que en estos momentos les recuerde a todos el cariño y afecto que les profeso.

### LOS ESTADOS DE SENILIDAD CUTANEA

Todos los tejidos de nuestro organismo están destinados a una usura y a un envejecimiento progresivo. Por definición el envejecimiento se hace independientemente de toda afección patológica, y representa una involución órgano-funcional, caracterizada por el predominio de los fenómenos regresivos sobre los fenómenos constructivos.

Pero sabemos por una parte que los órganos envejecen con un ritmo variable, y que hay un asincronismo de involución, no existiendo siempre un paralelismo entre la usura y senilidad de la piel y la de otros órganos, y por otra parte se ha demostrado que el medio sanguíneo permanece con una constancia notable (homeostasia), y no permite ninguna medición de la vejez. No podemos medir cronométricamente el envejecimiento y no hay paralelismo entre la usura y el tiempo transcurrido. Algunas personas permanecen jóvenes, otras presentan una vejez prematura, si el tiempo es un factor apreciable, otros son preponderantes. Para medir la vejez es, pues, cuestión de un tiempo biológico muy diferente del tiempo astronómico (Carrel, Lecomte, Du Nouy).

La senilidad de la piel no siempre guarda relación con la edad, pues tenemos el ejemplo frecuente por todos conocido de la distrofia presenil de Darier, es decir, de la piel del marino y del campesino y actualmente del aviador; pero además ninguna de las características atribuidas a la piel senil es propia y peculiar de este estado. Efectivamente, en una serie de cuadros cutáneos que pueden presentarse en jóvenes e incluso en niños pueden existir síntomas que se han considerado como típicos de la senilidad. Vamos a repasar someramente unas cuantas afecciones en las que se presenta esta senilización prematura.

En primer lugar tenemos las atrofia cutáneas hereditarias con senescencia prematura. Con este término Touraine engloba varias polidis-

plasias congénitales familiares que presentan un estado de atrofia cutánea, y que generalmente se las considera como afecciones autónomas, independientes las unas de las otras. Reúne estos estados de atrofia en una nueva cadena hereditaria, siendo una de las características esenciales la tendencia a una senescencia prematura de todo o parte del organismo. Lo mismo que existe una longevidad familiar hereditaria, lo mismo puede transmitirse en una familia la tendencia a acelerar el proceso normal de la vida. Este proceso muy vecino de la abiotrofia de Gower unas veces interesa todo el organismo y lo conduce prematuramente a la senilidad (progeria), otras veces no afecta más que ciertos derivados de las hojas ectodérmicas y mesodérmicas del embrión (precozmente en el síndrome de Rothmund, más tardíamente en el síndrome de Verner y en la enfermedad de Steinert). Esta cadena hereditaria se transmite en recesividad simple y como en toda cadena hereditaria pueden faltar eslabones por dislocación «del Linkage» realizando entonces formas incompletas que pueden no interesar más que uno solo de estos derivados embrionarios (poikiloderma congénital de Thomson, acrogeria de Gottron, ciertas cataratas, ciertas arteriosclerosis familiares, etc.).

Estas atrofia cutáneas con senescencia prematura según el momento de su comienzo pueden ser repartidas en dos grupos.

1.º Tipos precoces congénitales o infantiles en los que se incluyen el síndrome de Rothmund que reúne casi todos los elementos, de la cadena hereditaria, y según el predominio de uno o de otro de estos elementos la poikilodermis congénital de Thomson limitada a las atrofia cutáneas, la acrogeria de Gottron poikiloderma y senescencia de las extremidades, ciertas cataratas congénitales precoces, la progeria de Gilford o nanismo senil de Variot senescencia general en primer plano, y el geromorfismo cutáneo de Souques y Charcot o geroderma genitodistrófica Rummo y Ferranini o piel arrugada senil congénital de Variot y Caillaud, con senilización más acentuada en la piel que en el resto del organismo.

2.º Tipos tardíos del adolescente o del adulto; el síndrome de Werner, que es el ejemplo el más completo, su aspecto habitual es el de una escleroderma más que el de una escleroipoikiloderma, la enfermedad de Steinert las lesiones atróficas de la piel son poco frecuentes, y ciertas cataratas congénitas tardías.

Numerosas formas clínicas, incompletas o al contrario más extensas, casos intermedios más o menos complejos, aseguran la transición entre estos diversos tipos.

También en determinados casos de displasia hereditaria de Weech,

anhidrosis con hipotricosis y anodontia (Siemens) puede presentarse una atrofia precoz de la piel. Lo mismo en las gerodermias generalizadas debidas a las lues congénita, descritas por Milian; como en una serie de trastornos endocrinos hipotiroideos eunocoidismo, diabetes, afecciones hipofisarias, enfermedad de Simons, senilismo climático de Marañón. Finalmente en casos de desnutrición tropical y en otros tipos de avitaminosis.

Pero además tenemos un grupo de senilizaciones regionales en las que se incluyen un complejo de síndromes y afecciones, unas de carácter congénito y otras adquirido.

Entre las congénitas tenemos la acrogeria de Gottron antes citada y el xeroderma pigmento sum de Kaposi.

Entre las adquiridas se encuentran alteraciones cicatriciales, radiodermitis, lesiones por rayos ultravioleta (Schuerman), la erytrosis interfollicularis Colli Leder (1944), la pigmentación poikilodérmica de las caras laterales del cuello y en porfirias congénitas y tardías Brunsting (1954), Feldarer, Montgomery y Brunsting (1955).

Por parte de las mucosas tenemos el síndrome de Plummer-Winson o en el de Sjogren o Paterson-Kelly-Plummer-Winson-Sjogren como proponen algunos autores. Determinados tipos de queilitis principalmente las actínicas pueden llevar rápidamente a la atrofia mucosa degenerativa del borde rojo de los labios. Recordemos que la queilitis glandular simple (enfermos de Puente) se acompaña frecuentemente de un estado senil de la piel de la cara (Puente y Wendlberger). En la región genital es bien conocida la craurosis; en jóvenes la balanitis xerótica obliterans post operationem de Stubmer (1928), cuyas relaciones con la craurosis glandis et preputii penis de Delbanco (1908) y la balanitis intersticial y profunda de Fournier (1865) se discuten y también el liquen escleroso.

Finalmente, existen cuadros de pseudo-senilización, por ejemplo, en la lipodistrofia progresiva de Barraquer Simons, chalazodermis (Baxin) o paquidermocele (Mott), blefarochalacia (Fuchs), pseudoxantoma elástico de Darier, pseudomilium coloide de Pellizari, enfermedad de Pick-Herxheimer y en la fase atrófica de las esclerodermias generalizadas.

En resumen, todos estos cuadros dermatológicos bajo el punto de vista clínico pueden presentar analogías más o menos evidentes con la piel senil, pero casi ninguno de ellos presenta una estructura histopatológica análoga a la de la piel del viejo, y estas comparaciones no pueden suministrarlos ningún indicio patogénico.

Y entrando en el estudio de las atroflas seniles, atroflas por involu-

ción no congénita, sabemos que pueden asentar en la piel y en las mucosas. En la piel tenemos todo el importante grupo de las atroflas seniles, presentiles y coloides y en las mucosas la craurosis vulva de Breisky y la discutida craurosis glandis et preputii penis de Delbanco.

Las atroflas seniles que vamos a exponer comprenden una serie de tipos anatomoclinicos que han dado origen a muchas discusiones, controversias, y que todavía continúan, especialmente en lo que se refiere a su constitución histopatológica.

### ATROFIA SENIL

Siguiendo las clasificaciones de Unna (1894), Kryle, Gans, Oppenheim Petges y Decoulant (1936) dividiremos la atrofia senil en:

- 1.º Atrofia senil simple.
- 2.º Atrofia senil y presentil degenerativa o distrofia presentil de Darier.
- 3.º Atroflas congénitas por involución prematura que anteriormente hemos citado.
- 4.º Atroflas y distroflas coloides.
  - A) Elastoma difuso de Dubrauilh.
  - B) Piel citreina de Milian.
  - C) Piel rombooidal de la nuca con degeneración coloide de Jadassohn y Pierkowsky (1925 o cutis romboidea hipertrofica cervitis Nikolsky (1925). Llamada en Francia piel rombooidal y nosotros añadimos la:
    - D) La Elastoidesis cutánea nodular con quites y comedones de Favre y Racouchot (1931-37).

Algunos autores sigue la clasificación americana de Weidman (1931) que las separa en dos grupos según las fibras dérmicas preferentemente afectadas.

- 1) Atroflas seniles en las que el tejido elástico previamente hiperplasiado sufre la degeneración o infiltración grasa.
  - a) Elastosis senil de Widman (o distrofia presentil de Darier, etcétera).
  - b) Piel citreina de Milian.
  - c) Elastoma difuso de Dubreuilh.
  - d) Pseudoxantoma elástico de Darier.



- 2) Atrofas seniles con verdadera degeneración coloide del tejido colágeno.
- a) Pseudomilium coloide de Pellizari.
  - b) Cutis romboidalis muchae de Jadassohn y Pierkowsky.

Veamos el cuadro histopatológico clásico de estas diferentes atrofas seniles tal como se describe en los tratados de dermatología, monografías e incluso en publicaciones recientes.

#### *Atrofia senil simple*

Sabemos que en este tipo intervienen, además de los fenómenos fisiológicos involutivos seniles, influencias exteriores, la parte de irritación exterior que normalmente sufre todo ser vivo.

Aunque en las regiones protegidas por el vestido Montgomery y Hill (1940) no encuentran alteraciones patológicas ni en la colágena ni en la elástica aun en las edades más avanzadas, la atrofia senil se produce también en menor grado y con cierto retraso sobre las regiones cubiertas, como luego veremos.

La histopatología que se puede decir clásica es la siguiente. Toda- vía se citan los exámenes histopatológicos realizados sobre la piel de diez cadáveres por Saafeld cuya descripción es de Gans, expuesta por Petges y Lecoulant, Pierini, etc. En las epidermis hay una atrofia global de todas las capas epidérmicas, con atrofia de los aparatos pilosebáceos, sin modificaciones en las glándulas sudoríparas. En la dermis se encuentra una disminución de las fibras elásticas en el cuerpo papilar. El tejido elástico y la colágena están poco degenerados, sus fibras son ligeramente granulosas sobre todo debajo de la epidermis, con un débil grado en ciertos sitios de degeneración coloide. Es decir, que existirían ligeras modificaciones de las fibras colágenas y de las fibras elásticas; estas modificaciones, que son clásicas desde Unna, se traducen por variaciones en las afinidades tintoriales, elacina, colacina y colastina de las que más adelante hablaremos, en la mal denominada degeneración coloide de la dermis. Pero estas lesiones degenerativas serían difusas, y, como hemos dicho poco acusadas en la atrofia senil simple, siendo muy ligera la degeneración coloide. Esta degeneración senil, como dice Civatte, no es en el viejo, propiamente hablando, una alteración patológica y se duda en incluirla en las precancerosis; sin embargo, es posible que estas modificaciones físico-químicas de los tejidos favorezcan la aparición del cáncer.

#### *Atrofia senil y presenil degenerativa*

Como la palabra senil es un abuso de lenguaje es preferible, con Darier, denominarla distrofia presenil.

En esta distrofia presenil debemos de incluir la dermatosis del triángulo esternoclavicular, consecuencia del descote permanente en la mujer que fue bien estudiada por Brocq. Lo mismo que la moda actual de tomar el sol facilita las reacciones cutáneas seniles prematuras, y la piel del marino comienza a verse en las ciudades no sólo en la cara, sino también en el tronco y espalda de los ciudadanos; de donde la frecuencia de las senescencias precoces de la piel, que es sorprendente si examinamos sobre todo a las jóvenes con la luz de Wood. Recordemos que la helioterapia no es solamente un arma terapéutica, sino que es un medio estético y el tostado de la piel una moda. Hoy no se reducen a las largas exposiciones al sol de la montaña y del mar, sino que se recurre a la pigmentación artificial con las lámparas ultravioleta en los institutos de belleza, sin tomar frecuentemente la menor precaución para adquirir el bronceado solar.

Pero estas atrofas se encuentran sobre todo en ciertas profesiones de donde los diversos nombres que han recibido, es la piel de marino de Unna la Seemanshaut, es la piel del campesino de Jadassohn, la Landmanshaut, la Farmenhaut de Laurence, la epitelomatosis de los campesinos de Dalous y Constantin; recordemos que Gougerot (1921) incluye el cáncer de los marinos de Unna en sus radio-lucitis.

Señalemos la semejanza clínica que ofrece la piel afecta de radio-dermitis crónica y de xeroderma pigmentosum de Kaposi con esta distrofia presenil; tanto que algunos piensan con Dubreuilh que la piel del marino de Unna, del campesino de nuestro maestro Jadassohn son pieles afectas de variedades de xeroderma pigmentosum tardío apareciendo en los sujetos expuestos a la intemperie (LOWENBACH, du CASTEL, GOUGEROT, NICOLAS, FAVRE, JAUSION).

Bajo el punto de vista histopatológico la dermis es asiento de una hipertrofia elástica difusa (elastosis de Widman) con producción de elacina colacina y colastina, es decir, habría un cierto grado de degeneración coloide pero menos acentuado que en la atrofia coloide en la que Jadassohn y Darier incluyen la atrofia senil; la atrofia coloide sería una forma más acentuada de la atrofia senil degenerativa.

Algunos autores incluyen las atrofas seniles y preseniles en las dislipoidosis, las fibras elásticas se infiltrarán de lipóide. Ya Weidman señaló la frecuencia de la degeneración lipóide de las fibras elásticas en la piel senil, como Kreibich en la atrofia coloide y sería esta degenera-

ción lipóide de la elastina, elacina y coloide la que daría el color amarillo a la piel irritada por los agentes atmosféricos (dermatosis amarillas de Weidman). Nanta incluye la piel rombooidal en las lipoidosis cutáneas primitivas por sobrecarga. Por otra parte, la piel puede presentar una ligera atrofia en la enfermedad de Gaucher y en la de Niemann-Pick.

#### *Atrofias y distrofias coloides.*

*Elastoma difuso de Dubreuilh.*—Nos describe Dubreuilh su elastoma difuso diciendo que la epidermis está poco modificada, pero en la parte superficial de la dermis las fibras colágenas han desaparecido casi por completo y están reemplazadas por una espesa banda de 1/3 a 1/2 mm. separada de la epidermis por una delgada cintilla de tejido conjuntivo normal.

Las fibras elásticas están considerablemente multiplicadas pero sin orden. Es un feltraje de gruesas fibras nudosas, contorneadas, apoltonadas y hasta confluentes. En este feltro hay pocos elementos celulares y fibras conjuntivas. Por debajo de esta sábana elástica la dermis profunda conserva su estructura normal. Esta banda se tiñe en negro por la orceína ácida, en violeta muy pálido con la hematoxilina-eosina, y en amarillo homogéneo por el Van Gieson.

La individualidad del elastoma difuso no fue admitida por Darier para quien esta acumulación de elastina no sería más que una forma de la degeneración senil. El elastoma difuso: «la piel citreina no sería más que los grados extremos de una lesión banal».

#### *Piel citreina de Milián.*

Bajo el punto de vista histopatológico hay una alteración del tejido elástico, lo que Dubreuilh denominó elastoma difuso; las fibras elásticas están considerablemente multiplicadas y presentan la misma morfología que en el elastoma, enmascarando también la casi totalidad del tejido conjuntivo.

Presentan unas reacciones histoquímicas diferentes de lo normal, continúan tiñéndose intensamente por la orceína ácida, pero también tienen una afinidad tintorial muy acusada por los colorantes básicos pues con la hematoxilina eosina se colorean en violeta, pero con la tironina y la toluidina se colorean en azul. Milián designó esta alteración bajo el nombre de degeneración basófila de las fibras elásticas. Se encuentran en las lesiones jóvenes o en las zonas de extensión infiltrados

plasmocitarios y células gigantes; lo que demostraría que la degeneración elástica no es primitiva sino secundaria a los focos inflamatorios y además presenta los mismos caracteres que los de la sifilides; de donde la doble influencia de la edad y de la infección sifilítica que afectan frecuentemente el tejido elástico. Pero posteriormente Milián identificó la piel citreina con el elastoma difuso de Dubreuilh. Así como Milián relacionaba la piel citreina considerándola como el primer grado de un cuadro degenerativo que lleva el pseudoxantoma; por otra parte señalemos que Weidman incluyó la elastosis senil en el pseudoxantoma elástico no diferenciándose más que por la edad diferente en que se desarrolla. Sin embargo, señalemos las observaciones de Clay, Reichling, Boizzi (madre, hijo e hija) de estrias angioideas coexistiendo una elastosis senil (sin pseudoxantoma).

#### *Piel rombooidal de la nuca con degeneración colóide (Jadassohn, y Pierkowski (1925) cutis romboidea hipertrófica cervicis (Nikolovsky).*

Denominada en Francia con el nombre de piel romboisal y señalada ya por Dubreuilh en su elastoma difuso; en el mismo año Jadassohn y Nikolovsky la describen como una variedad de la degeneración senil.

Bajo el punto de vista histopatológico las fibras elásticas están aumentadas de espesor por tumefacción de las fibras pero sin haber proliferación, sin embargo, las fibras conjuntivas están atrofiadas. La elastina se ha hecho basófila y se colorea mucho más débilmente que normalmente con la orceína ácida, Unna llama a este tejido degenerado derivado de la elastina, la elacina. Recordemos que para Weidman el pseudomilium colóide de Pellizari y la piel rombooidal tienen por base anatómica la verdadera degeneración colóide del tejido colágeno.

El elastoma difuso y la piel rombooidal presentan analogía clínicas e histológicas, con las mismas alteraciones del tejido elástico respondiendo a lo que Dubreuilh denominó elastoma difuso. En la piel citreina, como hemos señalado, las reacciones histoquímicas difieren del estado normal, en que continuándose coloreándose vivamente por la orceína ácida, las fibras elásticas tienen una afinidad colorante por los colorantes básicos; si bien en las preparaciones teñidas con la hematoxilina-eosina sin orceína, ellas son coloreadas en violeta, y en azul como la tironina o la toluidina. Es lo que Milián llamó la degeneración basófila de las fibras elásticas. En la descripción de la atrofia senil degenerativa y coloide Unna señala al contrario que la elastina degenerada se ha hecho basófila elacina, pero que es mucho menos coloreada por la orceína ácida.

Una variedad de piel rombooidal ha sido estudiada por Favre la *Elastoidosis cutánea nodular con quistes y comedones (Favre y Racouchot 1931-37)*.

Bajo el punto de vista histológico se encuentran quistes de tamaño desigual y múltiples y variadas alteraciones de los aparatos pilosebáceos, profundas modificaciones de la parte superficial de la dermis muy visibles bajo la forma de una banda continua, modificaciones de las glándulas sudoríparas y frecuencia de vegetaciones de las vainas pilosas, finalmente con reducción del tejido celular subcutáneo.

La lesión más aparente está representada por quistes de tamaño variable; los grandes se hundien en la dermis y se abren en la superficie de la piel por orificios frecuentemente estrechados. Algunos están vacíos, otros presentan un contenido formado por laminillas producidas por la descamación del epitelio, estos quistes son de origen folicular y representan el mayor grado de modificación de los aparatos pilosebáceos. Pues en efecto, es frecuente encontrar sobre su pared externa los elementos rechazados de las vainas pilosas. La pared epitelial externa del quiste puede emitir mamelones que se anastomasan y que Favre los compara a las prolongaciones estiloides de los epitelomas pilares, basocelulares. Las profundas alteraciones pilosebáceas no se reducen a su transformación quística y a vegetaciones de las vainas pilares sino hay además pequeños acúmulos compactos aislados en plena dermis formados por células de las vainas pilosas, únicos vestigios de formaciones cuyos otros constituyentes han desaparecido. Estos acúmulos aislados como las vegetaciones de las vainas pilosas constituyen restos epiteliales capaces de proliferar y evolucionar hacia la degeneración epiteliomatosa. Las glándulas sudoríferas son menos numerosas y las que persisten frecuentemente están modificadas.

Pero lo que nos interesa sobre todo son las lesiones dérmicas; la delicada estructura del cuerpo papilar ha desaparecido y aparece la dermis compacta, espesada, desprovista de toda estructura, constituida por una sustancia en unos sitios homogénea, en otros agrietada o formando acúmulos globulosos que recuerdan bastante bien las deyecciones de los gusanos de tierra, en otras partes se tratan de copos, cintas, etcétera... La fragmentación de esta sustancia en gruesos bloques irregulares parece el resultado de fijaciones defectuosas, y en particular del empleo del alcohol.

La sustancia neoformada en general, no está en contacto directo con la epidermis sino separada por una cintilla del tejido dérmico, generalmente delgado y en profundidad no revasa la parte media de la dermis. La banda patológica ocupando la parte alta de la dermis se tiñe electivamente por los reactivos del tejido elástico. Se trata de una

degeneración que conocemos desde Wagner (1866) con el nombre muy impropio de degeneración coloide. Los verdaderos colorantes de la sustancia coloide son aquéllos como dice Favre que tiñen el tejido elástico, la orceína, la safranina férrica y el rojo de acridina férrico.

No se puede denominar a este síndrome dice Favre degeneración coloide puesto que el término es vago e impreciso ha sido sobre todo aplicado a productos de secreción normal o patológica de los epitelios, es malo para calificar lesiones de origen conjuntivo. La histoquímica no nos ha puesto en evidencia la naturaleza de esta degeneración llamada coloide pero tenemos por lo menos una reacción para caracterizarla por la afinidad electiva de esta producción patológica por los reactivos del tejido elástico. Emplea Favre la palabra elastoidosis porque la degeneración por lo menos por una de sus reacciones fundamentales se parece al tejido elástico. Pero por la simple comunidad de esta reacción colorante no se pueden deducir conclusiones sobre la naturaleza de esta generación en cuestión.

Señalemos la frecuente coexistencia del milium coloide de Wagner y la atrofia presenil y la piel rombooidal de la nuca que demuestran el estrecho parentesco de estas afecciones. Recordemos que en el milium coloide la condición etiológica esencial es la exposición al sol, que como en todos los procesos degenerativos del conjuntivo dérmico su papel es evidente. La atrofia senil coloide que muestra la misma estructura se manifiesta en sábana y difusa. Sin embargo, en el milium coloide (Wagner), parece que no se trate de una banal senescencia de la piel ni de una simple degeneración coloide del tejido colágeno y la naturaleza exacta de la sustancia gelatinosa que la caracteriza es todavía desconocida, bien que ella parezca proceder de las proteínas sericas Zoon Janzen y Hovenkame (1955) Becker y Wilson (1956).

Hemos visto cómo en los diferentes tipos de atrofia senil las descripciones clásicas tal como se describe en los tratados de dermatología, monografías Pierini (1949) Quiroga y Guillot (1950), etc., e incluso en recientes publicaciones nos hablan de una degeneración coloide de la dermis. Degeneración que sería ligera en la atrofia senil simple, más acentuada en la atrofia degenerativa y mucho más marcada en los síndromes incluídos en la atrofia coloide; elastoma difuso de Dubreuilh, piel citreína de Millian, piel rombooidal de la nuca de Jadassohn y Pierkosky y la elastoidosis cutánea nodular con quistes y comedones de Favre y Racouchot.

Esto nos conduce a exponer brevemente, la confusa cuestión de la denominada degeneración coloide de la piel.

### *Degeneración coloidal de la piel.*

Por degeneración coloidal de la piel se entiende una degeneración de origen dérmico, que conduce a la formación de una sustancia amorfa, homogénea, translúcida llamada coloidal en el sentido etimológico de la palabra. En Dermatología la denominación de sustancia coloidal se le da un sentido particular bastante diferente a su significación, en Fisiología en donde se aplica a productos derivados de una actividad celular epitelial por ejemplo vesículos tiroideos o en histopatología general como en los quistes de ovario (Ribert)... etc. De acuerdo con esto la denominación que usamos en Dermatología sería incorrecta, puesto que en nuestro caso se trata indiscutiblemente de un producto de origen conjuntivo. El término «coloidal» —que significa semejante a la cola— fue usado en un principio por los anatomopatólogos generales para designar un producto derivado de los epitelios que tiene el carácter particular de teñirse de color anaranjado oscuro con el Van Gieson.

Dicha coloración fue utilizada desde entonces para individualizar la sustancia coloidal en los cortes histológicos. De allí que cuando se halló en la piel una sustancia parecida a la cola, que adquiría el color anaranjado oscuro con el Van Gieson no se vaciló en denominarla «coloidal» pese a que tiene distinto origen y propiedades físicas y químicas completamente diferentes.

Sin embargo, esta denominación de degeneración coloidal de la piel empleada la primera vez por Besnier y Balzer (1879) se ha impuesto y debe reconocerse a la histopatología cutánea el derecho, como reclama Monacelli, de utilizar una terminología que, si bien no es aceptada por los histopatólogos generales, sería muy difícilmente abandonada por los dermatólogos. No obstante, Gans, no era partidario de este nombre y prefería llamarla «hialinosis conjuntiva» contraponiéndola a la hialinosis de origen epitelial.

No vamos a tratar de la naturaleza de la sustancia coloidal pues poco se sabe con precisión, se trata de una sustancia aún no bien definida químicamente, probablemente de una mezcla de sustancias como dice Monacelli que quizá no sea muy distinta de otras que también proceden de procesos degenerativos.

En cuanto al problema si la sustancia coloidal se forma a expensas de las fibras colágenas o de las elásticas, es decir si se trata de una «colagenosis» o de una «elastosis» las opiniones de diferentes autores no son concordantes. En realidad el problema es de difícil solución pero actualmente teniendo en cuenta las estrechas conexiones de los mucopolisacáridos membrana basal y reticulina, entre reticulina y el colá-

geno y las modernas adquisiciones sobre la estructura y naturaleza del tejido elástico y colágeno, tal vez puedan permitírnos proponer alguna interpretación de las modificaciones encontradas en la dermis senil.

Hagamos una rápida historia de esta degeneración coloidal. El conocimiento de la degeneración coloidal la debemos a las investigaciones de Neumann que fue el primero (1888) que estudió la histopatología de la atrofia senil de la piel y señaló la existencia en la dermis de una sustancia parecida a la cola, denominándola degeneración vitrea.

En 1866 Wagner aisla una afección con la denominación de milium coloidal, localizando la lesión en el epitelio de las glándulas sebáceas. En 1879 Besnier publica en nuevo caso de milium cuyo análisis histológico es hecho por Balzer, quien describe masas coloidales que no afectarían a las glándulas sebáceas, sino el tejido conjuntivo de la dermis que sufriría una degeneración especial. En 1885 estudia un nuevo caso observado por Feulard señalando una notable alteración de las fibras elásticas, sin embargo, para Balzer la alteración principal asentaría en las fibras conjuntivas de la dermis.

En 1894 Jarisch identifica las alteraciones elásticas encontradas en el milium coloidal con las que Scrnith (1891) describió en el tejido elástico de la piel de los viejos. Unna en un caso de milium de Perrin-Reboul (1894) también insiste en las alteraciones de las fibras elásticas que ocupan un lugar muy importante en el proceso y nos habla de elacina, colacina y colactina. Balzer rechaza la denominación de coloidal miliar propuesto por Besnier lo mismo que el de hialoma cutáneo de Vidal y Leloir, de Auspitz porque implica la idea de neoplasia y propone la denominación de degeneración coloidal o la de pseudomilium coloidal propuesto por Pellizari (1898).

En adelante los autores que posteriormente se han ocupado de esta cuestión, toman partido por una u otra de las hipótesis.

Así vemos como Trimble (1919) sostiene que se trata de una degeneración exclusivamente del tejido elástico como White (1922), y la Mensa (1899) llega a proponer la denominación de degeneración coloidal de las fibras elásticas de la dermis.

Sin embargo, Ketrón (1920) opinaba igual que Lavadie, que sólo la colágena era afectada.

Bosellini (1906) en una serie de estudios histopatológicos pretende demostrar cómo se llega a la sustancia coloidal a través de una serie de modificaciones que tiene lugar sobre el tejido elástico y sobre el colágeno. Este origen mixto ha sido aceptado después por la mayoría de

los autores que se ocuparon del tema incluso por Hartzell (1914) y Lombardo.

Pero corresponde a Unna el mérito del estudio prolijo de este proceso degenerativo cuya fase terminal es una sustancia «parecida a la cola».

Según este autor la sustancia coloide de la dermis es el resultado de una serie de modificaciones de los albuminoides que componen las fibras elásticas y colágenas y dan por resultado un producto morfológico y tintorialmente diferente.

Este proceso en las fibras elásticas se traduciría en la forma siguiente; estando normalmente teñidas en violeta oscuro por la orceína ácida se hacen cada vez menos intenso, tornándose basófilas, se transformarían en lo que Unna llamó elacina; la red de fibras finas se convierte en una serie de fibras espesadas, granulosas, segmentadas, dispuestas en forma de rosario.

Por su parte, las fibras colágenas, intrincadas en la red elástica pierden la acidofilia normal; la mezcla y contacto de esta colágena ahora basófila con la elacina, conduciría a la producción de una nueva sustancia la colacina. Además describió Unna un tercer cuerpo químico, la colastina que se tiñe por los colorantes de la elastina, producto de la combinación de la elastina normal de las capas profundas de la piel en proceso degenerativo, con la colágena en vías de desintegración. Progresivamente las fibras elásticas y colágenas luego de una fase de fragmentación granulosa darían origen a una sustancia coloide.

Pero toda esta serie de hipotéticas transformaciones aceptadas dogmáticamente por muchos autores es artificial y el propio Unna en su «Histochemie der Haut» (1928) ya no habla más de colastina y colacina y sólo menciona la elacina. Gans era de la opinión de que la colastina no tiene existencia real como producto de transformación de un tejido, sino que se trata simplemente de una apariencia histopatológica, originada por la coloración común de dos tejidos diferentes pero íntimamente intrincados, produce una difusión del reactivo.

Vemos pues cómo Unna presentó como una hipótesis esta serie de transformaciones de la elastina para llegar a la coloide pasando por los estados de elacina, colacina y colastina y como dijimos, Unna la abandonó y no le concedió más importancia, dice Kissmeyer.

Una teoría original es la emitida por Kreibich (1921); no cree que se pueda llegar, ni aún en las fases más avanzadas, a la fusión entre los productos derivados de la colágena y de la sustancia elástica. Para él la primera pasaría por una fase de basofilia, y luego se transformaría

en sustancia hialina, mientras que del tejido elástica en forma exclusiva derivaría la coloide, después de pasar por las etapas de elastina y elacina, a consecuencia del depósito alrededor de las fibras de una sustancia nueva, pero proveniente de ellas mismas. El mismo autor ha observado a menudo en la coloide la degeneración lipídica, que se haría a expensas del núcleo central de elastina presente en los acúmulos de dicha sustancia.

Petges y Lecoulant (1936), que admiten la hipótesis primitiva de Unna, describen una degeneración coloide del tejido elástico y otra del sistema colágeno.

Para Prakken (1951) la sustancia coloide representaría una forma de degeneración del colágeno observando que éste antes de hacerse coloide pasa a través del estadio de degeneración basófila.

Ferreira-Marques y Van Uden (1950), así como Findlay (1954), pretenden demostrar que la sustancia coloide deriva del tejido elástico degenerado. Findlay cita, como punto de evidencia, que la elastasa digiere rápidamente el material coloide en las secciones histológicas. La misma opinión sostienen Ejiri (1937), Cowdry y Andrew (1950), Lansing (1955).

Schmidh había sostenido el origen elástico de la atrofia senil creyendo que el proceso consiste sólo en el aumento de densidad de la elastina, agregado a la atrofia de las fibras colágenas.

Unna y otros autores piensan que la característica de la senilidad cutánea no es la degeneración elástica, sino más bien del colágeno.

Martzell, Bosellini piensan que el origen es doble pero a veces predominando el uno o el otro.

La degeneración grasa del tejido elástico previamente hiperplasiado sería el fundamento histopatológico de lo que Weidman llama la «elastosis senil», o sea la «distrofia presentil» de Darier o «degeneración del tejido elástico» de Kissmeyer y Wiht, de la piel citreina de Milian, del elastoma difuso de Dubreuilh y del pseudo-xantoma elástico de Darier; en cambio, el pseudomilium coloide de Pellizari y el cutis romboidealis nucae de Jadassohn, tendrían por base anatómica la verdadera degeneración del conjunto dérmico.

Examinando cortes histológicos de elastosis senil, Weidman ha llamado la atención sobre cómo las bandas de tejido colágeno toman una estructura particular y se presentan siguiendo trayectos cada vez más ondulados. En pocas palabras, que adquirirían progresivamente los caracteres del tejido elástico. No es difícil imaginar el proceso que llevaría a tal aspecto morfológico por progresiva infiltración de la trama fibril-

lar, los haces de colágena, por una sustancia más hialina, más densa, como es la elastina.

Sugiere Kissmeyer y With que en la atrofia senil la posibilidad de que haya previamente un proceso proliferativo del tejido conectivo y consecuentemente una degeneración de la elastina.

Según Darier la histología muestra cómo una lesión principal, una alteración de las fibras elásticas. En el tipo atrófico (atrofia simple) se han vuelto solamente basófilas (elacina de Unna) y el tejido conjuntivo se ha enrarecido. En el tipo coloide (atrofia coloide) se han hinchado además tal vez combinadas con la sustancia de los fascículos conjuntivos (colacina y colastina de Unna). Se encuentra en estos casos, debajo de la epidermis, una banda como un fieltro continuo 1/3 a 1/2 mm. de anchura que se colorea en negro por la orceina ácida; es el elastoma difuso de Dubreuilh (1913).

La imagen histológica sería, según Woringer (1951), muy análoga a la que se encuentra en la lipoido-proteinosis de Urbach-Wiethe, en donde encontramos las mismas masas coloides sudanófilas; plantea la cuestión si en esta rara dermatosis, que no es propia de la edad avanzada y que puede asentar en regiones cubiertas habría trastornos metabólicos análogos a los que existen en la piel senil.

Según Petges y Lecoulant (1936) se observaría la degeneración coloide del tejido elástico en la atrofia senil simple, pero sobre todo en la atrofia senil degenerativa o distrofia presenil de Darier y los síndromes con ella relacionados: elastoma difuso de Dubreuilh, piel citreina de Milian, piel romboidal de la nuca con degeneración coloide de Jassohn y Pierkowski. La degeneración coloide del tejido colágeno sería más rara que la anterior y se observa sobre todo en el síndrome descrito por Wagner bajo el nombre de milium ocoide. Se trataría de una degeneración coloide, lo más frecuentemente del tejido colágeno con una participación más débil de la degeneración de las fibras elásticas. Sin embargo, Milian describe una degeneración coloide exclusivamente de los haces de colágena sin degeneración elástica denominándola conjuntivoma con degeneración hialina. Recordemos que Gans describe el milium coloide como tipo de esta degeneración coloide sin reservarle un capítulo especial.

Como vemos, la lectura de lo que se ha escrito sobre esta degeneración coloide da la impresión de una gran confusión, basta leer en la «Nouvelle Practique de Dermatologie» el artículo de Petges y Le Coulant, lo mismo que monografías y artículos incluso recientes. La multiplicitad de mezclas colorantes de todas clases que se han empleado para caracterizarla ha contribuido poco a su definición e histogénesis

completamente confusa. Los verdaderos colorantes de la sustancia coloide son aquellos que, como dice Favre, tiñen el tejido elástico, la orceina, la safranina férrica y el rojo de acrinina férrica. Si el reactivo específico de la sustancia llamada coloide son los colorantes del tejido elástico no se le puede considerar únicamente derivada de las redes elásticas normales de la piel. En la parte alta de la dermis la red elástica relativamente delgada, su degeneración no puede conducir a la formación de espesas masas. En realidad, es toda la trama conjuntiva-elástica de la parte alta de la dermis espesada y fragmentada que engloba la degeneración. Se puede ver en esta masa elementos conjuntivos, no degenerados que acabarán por fundirse en ella.

Se puede hoy dar la solución de esta cuestión de histogénesis que ha sido durante mucho tiempo embrollada por múltiples razones. Primero, a causa de la distinción que se ha establecido entre una degeneración coloide del tejido elástico y otra del tejido colágeno. Una segunda causa de error ha sido la introducción por Unna de variedades de esta degeneración que el mismo autor las abandonó y que todavía sorprende encontrarlas en publicaciones relativamente recientes. Una tercera razón es la multiplicidad de métodos de coloración generalmente complejos sin intentar, por el empleo sucesivo de coloraciones simples, investigar la verdadera afinidad de la formación patológica. Todos los autores han sometido este tejido patológico a las mezclas colorantes más variadas. Favre y Racouchot han hecho lo mismo, pero sus experiencias han sido nulas; por esta razón han buscado un reactivo específico.

Hace tiempo que la comunidad de una reacción colorante específica del tejido elástico y la degeneración llamada coloide de la dermis ha llamado la atención. Dubreuilh (1913) señaló ya este hecho y dio a una de las formas clínicas de la degeneración coloide, notable por la extensión de su desarrollo el nombre de elastoma difuso. Pero se puede hacer a esta palabra (elastoma) una ligera objeción: 1.º su desinencia en «oma», y 2.º que hace creer que esta degeneración está formada por tejido elástico modificado. Es más tarde que Unna, como expusimos, para designar esta misma producción, crea una serie de vocablos, elacina, colacina y colastina, que este gran anatomopatólogo frecuentemente oscuro y con técnicas complicadas terminó como dijimos por abandonar. Sin embargo, por la simple comunidad de esta reacción colorante no se puede deducir conclusiones sobre la naturaleza de la degeneración en cuestión.

Pero los conocimientos concernientes a la constitución y la vida del tejido conjuntivo y más particularmente de su parte extracelular han

hecho en estos últimos años extraordinarios y apasionantes progresos; y es, teniendo en cuenta estas nuevas adquisiciones sobre la trama conjuntiva de ese «mortero», según expresión de Delanaunay, cómo vamos a ver si nos permiten proponer alguna interpretación de las modificaciones encontradas en la piel senil.

## LA HISTOPATOLOGIA DE LA PIEL DEL VIEJO

### La epidermis

Aunque las lesiones esenciales y fundamentales asientan en la dermis en su trama, fibras y sustancia fundamental, la epidermis sufre también modificaciones.

En la piel del viejo casi todos los autores hallan una atrofia de la epidermis (Petges y Lecoulant, Cottenot - Pierini, Tzanck y Aron Brunetiere, etc.). Esta se presenta adelgazada, disminuida de espesor aún persistiendo la totalidad de sus estratos, es decir que habría una disminución global de sus capas con desaparición de los mamelones interpapilares, siendo apenas ondulado su límite inferior, o hasta dibujando una línea recta. Sin embargo, tal vez el término de atrofia epidérmica sea inadecuado, pues en la piel senil no hay lesiones de las capas profundas epidérmicas, como en las poikilodermias, parapsoriasis, lupus eritematoso agudo, etc.; la germinativa no ha desaparecido, o por lo menos presenta una apariencia normal.

Según Evans, Jowdin y Neils, de treinta a ochenta años el espesor de la epidermis disminuye en un 25 por 100.

Estudió Ströbel (1948) las modificaciones que sufre la estructura cutánea en las diferentes etapas de la vida; pero al fin de evitar las modificaciones debidas a factores externos, lo realizó solamente sobre aquellas zonas habitualmente cubiertas (abdomen, muslo, cara interna de brazos). Es sabido que las alteraciones histopatológicas cutáneas de los viejos difieren en intensidad según los individuos, pero son mayores en las regiones descubiertas y expuestas a traumatismos (Hill y Montgomery). Según Ströbel la capa malpighiana entre treinta y cuarenta años se reduce de espesor y se ven núcleos picnóticos y células vacuoladas. Las ondulaciones del límite dermoepidérmico desaparecen después de los cincuenta años, y vuelve a ser más o menos recto como en la infancia.

Sin embargo, para Thuringer y Cowper el espesor de la epidermis aumentaría con la edad y Evan, Cowdray y Nielson creen que el adelga-

zamiento del cuerpo mucoso del Malpighio, es más aparente que real y sólo consecutivo a que la piel estirpada del viejo encoge menos que la piel joven como consecuencia de su pérdida de elasticidad, lo cual se transcribe por una falsa apariencia de menor espesor.

Es interesante conocer el comportamiento de la capa córnea y granulosa en la vejez, puesto que a ambas la piel debe principalmente sus más importantes funciones de protección.

Según Ströbel la capa córnea en las partes cubiertas de los viejos está más bien adelgazada que espesada, mientras que en las expuestas a la luz puede haber hiperplasia; pudiendo estar aumentada la capa granulosa.

Los estudios de Hill y Montgomery así como los de Ejiri, etc., no han aclarado si estos estratos se engruesan o adelgazan en el transcurso de los años, posiblemente por cuanto su comportamiento no es regular en la senectud, ni por lo que hace referencia a las variaciones individuales ni regionales. A este propósito recordemos el trabajo de Mangano (1934) sobre las variaciones regionales de la piel normal y sobre los mamelones interpapilares de Capelli (1937). Como también un investigador ha estudiado las zonas cubiertas como Montgomery (1950) o de asiento diferente, como Ejiri (1936-38) o la zona del pliegue del codo como Cowdry (1947-50).

Han visto Ewan, Cowdray y Nelson (1943), en la epidermis senil, que cuando se estudia separada de la dermis, presenta sólo ligeras modificaciones con tendencia a perder un estrato en el granuloso o una moderada reducción e nel córneo, y Hill y Montgomery (1940) dicen «el estado de la capa córnea de las partes cubiertas no guarda relación con la edad, pero presenta variaciones regionales».

Sin embargo, se puede decir que habitualmente la capa granulosa y córnea conservan suficiente espesor, para cumplir el papel que debe representar en nuestra economía.

Sobre la actividad reproductora se ha estudiado el índice mitótico de la célula epidérmica de la piel normal. Los valores presentan notables diferencias según los diversos autores. Thuringer (1928), Andrew (1949), Pinkus (1952). Esta diversidad guarda relación con el método empleado; pero probablemente también según las regiones estudiadas.

El ritmo mitótico se ha investigado en el animal por Fortuny Van Leyden (1926), Ortiz Picon (1933), Carleton (1934), siendo un trabajo de gran interés en el hombre el de Cooper (1939). Este confirma con su método la presencia de ondas cinéticas o «Growth Wave» descritas por Thuringer. Cooper estudia el ritmo mitótico en la epidermis del

prepucio en 57 niños en diversas horas y ha encontrado un máximo de actividad entre las 21 a 22 horas, y un mínimo entre las 5 y las 10 de la mañana. La actividad fue mayor por la noche que por el día, mientras que ocurría al revés en el ratón. Cooper y Franklin sugieren que esta diferencia puede ser explicada por los hábitos nocturnos de los ratones. Bulloch pudo comprobar esto al modificar el pico de actividad, modificando los tiempos de descanso y alimentación de los ratones. También es estudiado el ritmo diario en la especie humana por Bulloch y Van Oorath y como es conocido desde estos autores las hormonas sexuales estimulan el ritmo mitótico.

Por otra parte, debemos considerar la duración de la vida de la célula epidérmica, para poder deducir el tiempo necesario en la renovación de los diferentes estratos epidérmicos y si la división celular tiene lugar sólo en la capa basal como comúnmente se cree.

Durante mucho tiempo se consideró que la capa basal era la única que tenía capacidad reproductora, es decir, que era la única capaz de división mitótica. Como quedó bien establecido desde Thuringer (1924), la actividad mitótica no es exclusiva de la capa basal, sino que, aunque en menor cuantía, se aprecian mitosis en las zonas inferiores del estrato espinoso.

Thuringer y Cooper (1950) constataron un aumento de mitosis con la edad y que menos del 50 por 100 de las células en división estaban situadas sobre la membrana basal, y al contrario más del 50 por 100 de mitosis en el estrato espinoso, pretendiendo con esto explicar los dos tipos de epitelomas que se pueden observar en la piel, los cuales se originarían de los dos grupos de células en reproducción y por lo tanto el diferente pronóstico de los epitelomas basocelulares y espinocelulares. Sin embargo, estos datos deben considerarse con reservas puesto que en secciones seriadas se ve que una figura mitótica que parece pertenece a las capas suprabasales en una sección, pertenece a la capa basal que aparece en otra sección. Se necesita una reinvestigación de este problema, pero parece que las células espinosas son capaces de división mitótica.

Henry y col. (1952) trabajando con el epitelio oral de conejos encuentran aproximadamente 60 por 100 de mitosis en la capa basal y concluyen que en este tejido con índice de descamación muy alto la capa basal proporciona una considerable cantidad de células a los extractos más altos. Katzberg concluye que el índice de la descamación epidérmica aumenta con la edad y que la capa basal proporciona mayor número de células a estratos superiores a medida que la edad avanza.

Katzberg (1952) examinando piel de sujetos de más de 77 años observó que el período de la vida de la célula, decrece con la edad, sujeto, 101 días en la primera década, a 46 en la octava década. Es decir, que el período de la vida de una célula epidérmica decrece con la edad, y hay una disminución de la relación células en descanso/célula en actividad (en división), o lo que es igual que con el avance de edad la célula epidérmica no solo conserva la actividad mitótica si que la aumenta aunque la duración media de la vida decrece. A pesar de esto, este aumento de actividad mitótica no es capaz de compensar la disminución del tiempo de vida, y por eso no hay una reducción de las capas de la epidermis con la edad. Otros autores han expuesto otros datos algo diferentes con métodos diversos: Sutton (1938), Voerman (1950), Hofmann (1949).

La acción estimulante sobre la reproducción celular es estudiada por Pinkus (1951) y la posibilidad de divisiones amistósicas señala por Ludford en 1924 y estudiada por Andrew (1955).

También, según Manganotti (1955), las mitosis no son menos frecuentes que en la piel adulta, hecho que también hemos podido observar nosotros. Se puede admitir que con el progreso de la edad la célula epidérmica conserva su actividad mitótica y tal vez aumente su ritmo pero toda célula epidérmica tiene una menor duración de vida. Es decir, que aunque realmente se incrementase el proceso mitótico, no parece del todo suficiente para mantener invariable y constante el espesor de la epidermis, como sucede en la edad adulta.

En conclusión la epidermis senil no muestra alteraciones características, o una constante y marcada atrofia en el sentido de reducción de volumen y de función de la célula. El proceso de reproducción se conserva y aún parece más bien aumentado en las edades avanzadas de la vida, permitiendo así una suficiente renovación del tejido epidérmico, el cual puede presentar una cierta reducción en el número de estratos, sobre todo del espinoso, reducción que cabría atribuir a la menor duración de la vida de las células; pero el estrato granular es demostrable con regularidad y el córneo siempre está presente.

Sólo cuando se pueda obtener material constituido por biopsias seriadas, obtenidas a decenios de distancia en la misma región, y en el mismo sujeto, podremos decir cuál será la intensidad de la reducción de las modificaciones que se pueden verificar.

No vamos a tratar de la estructura de la queratina ni del proceso de queratinización ni de las aportaciones a este proceso a la luz de la microscopía electrónica (Menefee, Horstmann, Laden y col. Zelickson etcétera).



Para Meyrowsky (1953) con sus investigaciones con el microscopio electrónico considera la queratina como una estructura viviente.

Opina Andrew que el proceso de la queratinización llega a estadios más avanzados con la edad, lo que se demuestra que en el ratón senil la capa granulosa es mucho más evidente, es decir, que según Andrew «la epidermis de la rata senil, puede decirse, que está más altamente diferenciada».

En conjunto podemos decir que el proceso de la queratinización no parece sufrir alteraciones notables, tanto desde el punto de vista histológico como desde el punto de vista morfológico, pudiendo, sin embargo, presentar variaciones que inducirían a distinguir tipos de tendencia hipoqueratogena, de otros de tendencia hipoqueratogena. Tales variaciones, además de perturbaciones locales, especialmente al nivel de la transformación de los grupos sulfídricos en grupos disulfídicos, podrían también atribuirse a desequilibrios de la situación hormonal, monovitaminica, concernientes, sobre todo, a la vitamina A y de la relación entre andrógenos y endrógenos.

En lo que se refiere a la melanogénesis las células de la capa basal están de ordinario fuertemente pigmentadas. La inestabilidad del metabolismo pigmentario en el viejo acentúa la predisposición a las discromias.

Es probable que algunas fases del proceso pigmento-genético se desarrollen, al menos, en estrecha relación con el proceso queratopoyetivo, de donde la posibilidad de desviaciones converdantes, bien en el sentido de un aumento o bien de una disminución de los mismos procesos. Así es curioso, como escribe Rothman, que la piel reaccione a muchos estímulos con una hiperqueratosis doblada de hiperpigmentación, lo cual explicaría que algunas lesiones cutáneas de los viejos presentaran asociados ambos procesos, como en las queratosis seniles.

En resumen, los fenómenos de anomalía en la pigmentación y en la queratinización no son regulares y obligados atributos de la senectud; cuando se verifican, sean asociados o separados aparecen más como hechos epidídicos o limitados, para confirmar el estado de disarmonía y de desequilibrio que representa una de las notas fundamentales del envejecimiento, más bien que un carácter constante de la piel senil.

### La dermis

Como dijimos, la epidermis es la parte del tegumento menos afectado por el proceso de las senescencias, siendo en la dermis donde asientan las lesiones esenciales y fundamentales.

Creemos inútil insistir sobre la disminución de su espesor demasiado obvia de un lado, y difícilmente traducible en exactos valores por otro, especialmente teniendo en cuenta las variaciones regionales e individuales.

### Modificaciones de la membrana basal.

De gran interés es la zona del límite dermoepidérmico, es decir, la unión dermoepidérmica.

Sabemos que la sustancia fundamental, denominación bastante discutible, pero ya clásica, vis a vis, de las células con las que está en contacto, puede presentar dos actitudes morfológicas.

En contacto con las células de naturaleza mesenquimatosa, los fibroblastos y los histiocitos, ella no muestra ninguna condensación apreciable por lo menos hasta hoy. A este nivel no se observa ninguna membrana particular. Si hay una diferencia en ella es de orden inframicroscópico. Al contrario con las células epiteliales o de tipo epitelial, ella se condensa lo más frecuentemente en una membrana más o menos espesa, la membrana basal. La histiofisiología de las basales es un capítulo de la histiofisiología conjunta.

El problema de la membrana basal se ha planteado en estos últimos años, porque las nuevas técnicas han permitido estudiar con mayor detalle la sustancia fundamental interfibrilar de la piel.

El «velo membranosos», tal como lo concibe Dupré (1953), no corresponde a la membrana basal o vitrea clásica de Todd y Bowmann y luego Ranvier al final del siglo XIX; se trataba de una membrana basal eosinófila, homogénea, hialina, espesa, continua y bien definida. La descrita por Dupré es al contrario mucho más delgada, festoneada, filiforme, no eosinófila.

Esta concepción del «velo membranosos» difiere igualmente de la clásica red de fibras de reticulina, la Gitterfasern de los alemanes, fibras en enrejado formando por su yuxtaposición una especie de empalizada muy apretada. Los autores Pautrier y Woringer (1930), Dick (1947) y Odlan (1950) la describían esencialmente como una red fibrilar no homogénea discontinua. El problema fundamental acerca del que no existe un acuerdo unánime a pesar de los positivos avances debidos a la microscopia electrónica, es el que se refiere a si la membrana basal, la barrera dermo-epidérmica, es continua, es decir, si representa una estricta separación anatómica entre uno y otros componentes fronterizos, o si existe continuidad entre las estructuras de ambos tejidos en contacto. Lever (1949), mantiene la tesis de la no existencia de

una membrana basal a modo de estructura de absoluta separación y postula la existencia de los siguientes componentes en el límite dermoepidérmico: a) una serie de prolongaciones filamentosas de las células basales que se extienden hacia el corion; b) un retículo de fibras argirófilas subepiteliales, entre las que se introducen las expansiones de las células basales, y c) fibras elásticas finas, ramificadas, que pasarían del dermis papilar a las células de la capa basal. Esta íntima relación de las fibras elásticas con el epitelio es confirmada por Montagna y Medawar ha demostrado que la tripsina que digiere la sustancia elástica facilita la separación de la epidermis del dermis.

Pero la continuidad entre ambas capas no se establecería sólo por el componente elástico. Favre (1950), de un lado, y Martinotti de otro, principalmente, admiten una penetración del componente colágeno: los filamentos de Herxheimer representarían su continuidad.

Los autores que han empleado la reacción Hotkiss (1948) MacManus (1946-48) en el estudio de la piel normal Gersch y Catchpole (1949) Stroughtou y Vells (1950) Rizzoli (1952) Duprè (1953) han insistido sobre la abundancia de polisacáridos en el límite dermoepidérmico. Además Duprè (1953) puso en evidencia los polisacáridos en los espacios intercelulares epidérmicos.

La intensidad de las coloraciones y por lo tanto dentro de ciertos límites la cantidad de material mucopolisacárido es señalada de un modo desigual por los investigadores, incluso por aquellos que han utilizado las técnicas más correctas y los medios más idóneos para evitar errores, tan fáciles de cometer en materia de histoquímica. Y a propósito de tales métodos no faltan las discusiones.

Hay que acoger con mucha prudencia las hipótesis que sugieren las modificaciones de las reacciones histoquímicas, cuyos coloridos frecuentemente son para el ojo de gran seducción. El tratado de Lison (1953) desde hace tiempo nos había puesto en guardia pero no le habíamos escuchado. Las reacciones histoquímicas, las más empleadas en la histopatología cutánea son la reacción de MacManus y la reacción metacromática al azul de toluidina.

Si para Hotchkiss la reacción de MacManus es específica de los polisacáridos y bien que esta opinión haya sido generalmente adoptada; Lison y Lillie (1953) han presentado una serie de importantes objeciones que hay que tener en cuenta.

1.º Si la reacción colorea brillantemente el glucógeno, la quitina, las mucinas sustancias todas ellas conocidas por ser polisacáridas, co-

loreas también la colágena y la reticulina y la fibrina cuerpos considerados siempre como de naturaleza protéica.

Sacando argumento de la positividad de la reacción de MacManus a su nivel, los autores han admitido que la colágena y la reticulina estaban rodeadas por un film polisacárido, formado probablemente de ácido condroitín-sulfúrico y ácido hialurónico.

Ahora bien, al ácido condroitín-sulfúrico en el cual la mayor parte de radicales glicoles son esterificados por el ácido sulfúrico no reacciona a la reacción P. A. S. Además, Lison ha demostrado que luego de fijación con la acetona el ácido hialurónico es fácilmente extraído por el agua y que un tal tratamiento no modifica la reactividad del P. A. S. Lo mismo el efecto de la hialuronidasa permanece negativo.

La coloración de las fibras debería pues ser debida no a la presencia a su nivel de polisacáridos, sino a la reactividad de las proteínas que las constituyen. Y a este propósito, Lison y Lillie recuerdan que la reacción de Nicolet y Shinn para la estimación de la serina de la thrèonina, del ácido oxiglutámico y de la hidroxilina está basada sobre su propiedad de oxidarse por el ácido peryodico. Y Lillie recuerda que la gelatina contiene serina, thrèonina e hidroxilina.

2.º Además de la posibilidad de ver reaccionar ciertas proteínas por el P. A. S., es igualmente posible concebir que esta reacción podría revelar ciertos compuestos lipídicos. En efecto se ha demostrado que en el curso de la oxidación de los cuerpos grasos no saturados a dobles uniones conjugadas, aparecen cuerpos hidroxietónicos capaces de reaccionar.

3.º Finalmente hay que añadir que si la reacción P. A. S. revela bien los polisacáridos con un grupo 1-2 glicol libre, ella no revela todos los mucopolisacáridos y en particular el ácido condroitín-sulfúrico, lo mismo que la heparina trisulfúrica como Jorpes lo ha demostrado.

Los mismos problemas se plantean en el caso de la metacromasia al azul de toluidina discutida en su mecanismo habiendo sido precisamente invocada como la consecuencia de una despolimerización lo que no es exacto (Schallock, 1957). Recordemos que la presencia de mucopolisacáridos libres no significa necesariamente que haya habido una despolimerización como se admite frecuentemente; y el hecho de que reacciones histoquímicas como la de Hale y el azul de alcian hayan mostrado mucopolisacáridos libres, no muestra que haya habido simultáneamente una despolimerización (Schallock); y la metacromasia nos informa todavía menos. La medida de la polimerización por la metacromasia tiene solamente un valor relativo, esta reacción estando ligada a la presencia de uniones Ester-sulfato más o menos abundantes, Lison (1953).

Se sabe que el azul de toluidina en presencia de muy pequeñas cantidades de mucopolisacáridos presenta un tinte rojizo metacromático. Debemos de llamar la atención sobre el hecho que en la demostración histológica de la sustancia fundamental, la membrana basal no presenta la coloración metacromática.

Generalmente, se admite que la acción de la hialuronidasa testicular es un control válido de la metacromásis debida al ácido hialurónico altamente polimerizado. El ácido hialurónico P. A. S. positivo y metacromático, gracias al control encimático sería relativamente fácil de poner en evidencia. La fracción metacromática restante luego de la hialuronidasa podría así corresponder a los mucopolisacáridos sulfatados.

La reacción metacromática es igualmente interesante, para revelar los mucopolisacáridos neutros. En efecto, desde 1939 la Escuela Italiana con Clara, Bignardi, Botturi, Benazzi-Lentati han demostrado que la oxidación crónica hacía metacromáticos polisacáridos que no lo eran. Rebasando el estado aldehído, la oxidación crónica provoca la aparición de grupos carboxilos responsables de la metacromasia. Es así que el glucógeno se hace metacromático mientras que la reacción de Bauer se vuelve negativa, como evidentemente la de MacManus. Es decir, que para la metacromasia la hialuronidasa testicular y la oxidación crónica aumentan la significación de esta reacción.

Por otra parte, sabemos que la metacromasia es muy influenciada por los métodos de fijación, así zonas francamente metacromáticas luego de fijación al alcohol, aparecen frecuentemente ortocromáticas luego de fijación al formol; por lo que sería necesario un acuerdo sobre la fijación, dilución, pH standar como quería Bensley para tener datos comparables. Pero la objeción la más grave en la interpretación de la metacromasia, asienta sobre la inestabilidad misma de la sustancia fundamental con su tendencia a la disociación glicoproteica en particular bajo la influencia de modificaciones estructurales durante la fijación; numerosos son los aspectos metacromáticos que no dan una imagen de la realidad pero que deben ser considerados como artefactos derivados del modo de fijación. Es pues necesario, no interpretar la metacromasia más que sobre cortes por congelación frescos, no fijados y coloreados por el azul de toluidina o según el método de Feyrter (Thionin-Weinsteinsäure) Schallock, (1957).

En un trabajo Kramer y Windrun (1955), han procedido a la investigación cromatográfica y espectrofotométrica de los colorantes más usados (toluidina, tionina azul A, etc.), constatando que la tionina contiene dos componentes: uno azul y otro rojo, que colorean todos los

tejidos especialmente basófilos (una parte de éste con dos partes de aquél) y que por eso no hay que emplearlo; la toluidina y el azul A' tienen buenas cualidades metacromáticas, aun siendo constituidos por varias fracciones parte orto y parte metacromáticas. Pero precisa diferenciar exactamente con deshidrataciones en alcohol la verdadera metacromasia irreversible, de la reversible presentada por varios elementos y del todo inespecífica. Parece que el azul A' da mayor confianza. Los mismos autores habían provocado anteriormente (1954) una coloración metacromática previa sulfatación de los carbohidratos tisulares con ácido sulfúrico, obteniendo datos superponibles a los del P. A. S. y añadiendo a la metacromasia, elementos normalmente ortocromáticos membrana basal y "ground substance" de la piel, etc. Empleando este método Manganotti (1955) no ha comprobado ninguna ventaja particular, confirmando solamente que se obtienen evidentes metacromasias especialmente en la zona subbasal y pericapilar.

Aun cuando empleada largamente por su simplicidad de ejecución la técnica de la metacromasia, de ningún modo provee datos superponibles a los de los métodos de oxidación (Periodic Acid Schiff method o P. A. S.) de MacManus o de Hotchkiss. Otros métodos (a la plata, al ácido fosfo-molibdico, etc.), el método de Hale y el azul alcian (Steedman, 1950) proveen resultados interesantes especialmente cuando van asociados al P. A. S. (Lison, 1954).

En resumen y en conclusión: El valor histológico de las reacciones de P. A. S. y de la metacromasia depende como toda reacción histológica de la especificidad de los controles. Para la reacción P. A. S., aparte de la amilasa, ptialina que elimina el glucógeno, pues las reacciones de control encimático o por bloqueo son del dominio de la investigación. El tratamiento con alcohol metílico y cloroformo que eliminan los lípidos oxidables (Dupré) y después de la inmersión en solución semisaturada de agua de cal que extrae las glucoproteínas, la cortomicina de Van Lier (Stoughton y Wells, 1950) se pueden considerar con cierta seguridad constituidos por M. P. S. Para la metacromasia, la hialuronidasa testicular y oxidación crónica aumentan la significación de esta reacción. Sin embargo, la mayor prudencia es necesaria en la interpretación de los resultados suministrados por estos dos tipos de reacción.

Aún no es bien conocida la acción de la colagenasa, fermento extraído como se sabe del *Choltrydium Welohii* por Maschman en 1937 y que tendría una acción sobre el colágeno y también sobre la sustancia fundamental. El diverso grado de pureza del fermento puede influir de manera decisiva sobre los resultados que por varios autores se limita a

una acción sobre los M. P. S. de la membrana basal (Gerach y Cachpole-Stoughton, etc), hecho no confirmado por Dupré en (1953); sin tener aquella acción sobre la colágena constatada al menos dentro de ciertos límites según Robb Smith, 1954. La cuestión de la colagenasa está poco clara: el papel que se le ha hecho jugar en patología impone reservas Pollicard y Collet (1961).

En suma, la naturaleza mucopolisacárida de la membrana basal aparece fuera de dudas, y las reservas de Wells "se presume que ésta contiene mucopolisacáridos pero de cierto no hay pruebas absolutas de esto", (1954) parecen excesivas. Menos seguro es el precisar cuales M. P. S. intervienen, y si Dupré (1953) opina, por la resistencia a la hialuronidasa microbiana y testicular que se trata de ácido condroitín-sulfúrico B' (según la clasificación de K. Meyer 1950) confirmando la opinión de Meyer; sin embargo, Rizzoli (1951) que constata la digestión con hialuronidasa, opina que se trata de una mezcla de ácido hialurónico, y de ácido condroitín-sulfúrico. De todos modos la presencia constante de un estrato en contacto con la epidermis formados por M. P. S. no puede ser negada, pero puede ofrecer algunas variaciones.

Por ejemplo, Gerch y Cachpole (1949) que han empleado el método de "freezing-dryng" (con el cual han obtenido por otra parte datos que concuerdan con los obtenidos con las fijaciones usuales) han encontrado variaciones que atribuyen al diverso estado de polimerización; cuando ésta es elevada se constituye un gel insoluble en agua, no coloreable metacromáticamente, claro con el P. A. S. y que retiene débilmente el azul Evans inyectado; cuando la polimerización es parcial, el P. A. S. es intenso, la metacromasia manifiesta y el Azul Evans es fuertemente retenido; una ulterior despolimerización vuelve el material soluble en agua, el P. A. S. débil, y la metacromasia intensa. Esta interpretación no tiene, sin embargo, en cuenta del grado de hidratación, de la influencia de los electrolitos, del pH, y en general, de la situación fisico-química del ambiente dérmico, que puede ampliamente influir sobre los M. P. S. y provocar así imágenes diferentes. De todos modos, los autores creen que las variaciones pueden depender de eventuales estados inflamatorios que acarrearían una modificación de la membrana basal, o bien dependería de la edad; «la membrana basal se hace más manifiesta y la sustancia base menos extractable con el aumento de la edad».

En cambio para Rizzoli (1951), la membrana basal no estaría aumentada con la edad, y en un estudio cuidadoso encuentra «que la piel del hombre adulto contiene un mucopolisacárido discretamente cromotopo, ligeramente oxidable con el ácido peryódico, digerible con

la hialuronidasa testicular. Cree que tales M. P. S. sean una mezcla de ácido hialurónico y de ácido condroitín-sulfúrico. Escasas diferencias por cuanto se relaciona con la distribución del material polisacárido, es lo que ha podido comprobar, al menos en la piel del hombre adulto, en relación al sexo y a la edad. Un contenido particularmente elevado en M. P. S. caracteriza al cuerpo papilar, y a la membrana basal».

Para Dupré (1952) los M. P. S. puestos en evidencia por MacManus, no son metacromáticos, no están influenciados por incubaciones en las hialuronidasas microbiana y testicular y corresponderían por lo tanto principalmente al ácido condroitín-sulfúrico B según la clasificación de Meyer (1950), en efecto, no constata ninguna influencia de la hialuronidasa testicular sobre la colorabilidad de la membrana basal con el MacManus, mientras que los ácidos condroitín-sulfúrico A y C son hidrolizados por el enzima. La membrana, según el autor, puede ser comparada a un «velo membranoso» aplicado íntimamente al estrato basal, y que sigue todos sus contornos. Las prolongaciones de las células basales deprimen en dedo de guante este delgado velo sin jamás romperlo, y le imponen con frecuencia una apariencia fibrilar, pero dejándolo perfectamente continuo y homogéneo. La membrana basal derivaría de la sustancia interfacial dérmica, no siendo más que una modificación fisico-química local explicada por una inter-reacción epitelio-conjuntiva.

Ya dijimos que Dupré (1953) había puesto en evidencia los polisacáridos en los espacios intercelulares epidérmicos y esta sustancia intercelular estaría constituida por un complejo lípido-glúcido-protídico, cuya porción polisacárida estaría formada por ácido condroitín-sulfúrico de tipo B según la clasificación de Meyer (1950) es decir, insoluble en la hialuronidasa testicular y microbiana, no se trataría de ácido hialurónico. Este mismo complejo químico Dupré (1953) lo describe en el límite dermoepidérmico y en el tejido conjuntivo dérmico. Existiría pues una unidad histoquímica «sustancia intercelular epidérmica —membrana basal— conjuntivo dérmico». Sin embargo, con algunas variaciones según la capa considerada: A) al nivel de la sustancia interfacial dérmica: 1) metacromasia frecuente sobre todo en la dermis papilar, 2) existencia de una muy discreta sudanofilia, 3) débil argirofilia, 4) MacManus débilmente positivo conservando su tinte rosa al microscopio de contraste de fase, 5) reacción «alóchroma» de Lillie (1952). B) En la membrana basal: 1) jamás metacromasia, 2) lípidos bastante abundantes pero todavía difíciles de detectar, 3) argirofilia acusada (reticulina), 4) MacManus fuertemente positivo de rosa haciéndose violeta por contraste de fase,

5) reacción «alóchroma» de Lillie. C) En los E. I. C. epidérmicos: 1) ausencia de metacromasia, 2) abundancia de lípidos, 3) argirofilia ligera, pero sin embargo constante, 4) MacManus netamente positivo de rosa haciéndose violeta por contraste de fase, 5) reacción «alóchroma» de Lillie. Esta unidad histoquímica seguramente también existe en el plano histofisiológico.

Es posible precisar el grado de polimerización de los polisacáridos cutáneos; admite Vitry (1952) que a las variaciones en la polimerización corresponde una variación de equilibrio «MacManus-metacromasia»; cuando una sustancia fundamental se despolimeriza (proceso de difusión), la reacción de MacManus se hace más fuertemente positiva, mientras que la metacromasia desaparece. Así los polisacáridos, tendrían un peso molecular más bajo en los E. I. C. epidérmicos y en la membrana basal que en la sustancia fundamental dérmica.

Esta diversidad de datos y opiniones no nos debe sorprender, ya que al fin y al cabo parece superfluo recordar cuáles y cuántos factores pueden ejercer su influencia sobre los M. P. S. de la dermis; además de la acción de los fermentos y de los antifermentos, a su vez también condicionados entre otros al hierro, cobre y magnesio.

Aparte la acción de las vitaminas, de lo que es suficiente ejemplo el ácido escórbico; basta pensar en el aumento de la sustancia fundamental en la región de la sínfisis púbica de la coneja grávida (modificaciones análogas se han obtenido en conejas vírgenes, con estradiol, o inyecciones de suero conteniendo relaxina de coneja grávida por Perl y Catephole (1950), a la transformación de la piel en la región sexual de las monas en el período del estro con hidratación y gran aumento de material metacromático que desaparece con inyecciones de hialuronidasa (Durán-Reynals 1950); por no decir de las actualmente también conocidas alteraciones cutáneas en el mixedema, y de las que se han reunido en el grupo de reciente constitución, de las mucinosis conexas directa o indirectamente con alteraciones tiroideas; sin mencionar las influencias relacionadas con el A. C. T. H. y la cortisona, para comprender cuantos factores pueden ser mencionados, como causa, y cuantas eventualidades pueden modificar la sustancia fundamental y la membrana basal.

Son precisamente estos factores y estas eventualidades extremadamente complejas, erizadas de incógnitas y de variaciones, en gran parte todavía no bien descifrados en su forma de accionar más sutil en el plano molecular, que deben mirarse con extremada cautela antes de expresar una interpretación de los hechos fisiológicos y morbosos.

Actualmente disponemos de métodos histoquímicos lo bastante finos y discretamente exactos, pero todavía no tan íntimamente conocidos, no aún lo bastante cribados y controlados, para consentirnos obtener un juicio bastante aproximado, y no tenemos que esforzarnos en catalogar y encuadrar fenómenos de los que aún poco conocemos.

El estudio de las modificaciones de la membrana basal en el curso de la edad ha sido hecho, pero conviene enseguida señalar que tanto a este propósito como lo que se refiere a las fibras, a veces se confunden los procesos de evolución, de aumento, de maduración con los de la senescencia. En la confrontación de los fenómenos de aumento con los de la senilidad, bastaría la obra de Levi y de su Escuela para mostrar todo su valor; pues no es legítimo admitir que lo que se verifica del crecimiento a la madurez, equivale a lo que acontece de la madurez a la vejez. Así la membrana basal no demostrable en los primeros períodos de la vida embrionaria, indicada en el feto de tres meses, delineada al nacimiento, se hace manifiesta y con caracteres bien netos en el adulto (Csermely, 1951). No parece que por el constituirse y organizarse de este dispositivo, como los innumerables otros de la economía durante la época del desarrollo, se esté autorizado a creer que la membrana basal aumente, con la vuelta de los años y sea al fin en el viejo más espesa, más gruesa y más densa.

Lo mismo vale para la reticulina, y la colágena; es cierto que diversas variedades son descritas y que innumerablemente se verifican en la longitud y en el grosor de las fibras de los dos constituyentes como resultado de las observaciones de Von Pahlke (1954) y de las investigaciones de Gross (1950). Pero los autores hablan de maduración, evolución, de desarrollo; la fibra adulta está plenamente realizada en el ratón de 60 días y en el hombre de 13 años. Por lo tanto, luego no tienen lugar, seguras e indiscutibles sucesivas modificaciones y los fenómenos que luego se verifican atañen especialmente a la constitución.

También Bansfel (1955) estudia al microscopio electrónico la longitud y grosor de las fibrillas colágenas, en diversos animales y en el hombre de diferentes edades. En resumen, el autor encuentra entre otros, en el abdomen (de un feto de siete meses, de un niño de tres años, de tres adultos de 65-68-85 años) que mientras el porcentaje de fibrillas de determinación natural (tapered ends fibrils) no es en el feto mayor que el encontrado en sujetos más viejos, «el aumento de longitud de las fibrillas colágenas cesa en el 7.º mes del desarrollo fetal».

Por otra parte se verifican modificaciones con amplitudes oscilaciones cronológicas, según las regiones y los elementos que se consideran. Demasiado a menudo se olvida el principio de la heterocronía formulado por Merckel y sobre el cual tan justamente ha insistido Levi por el cual como hay heterocronía en los procesos del crecimiento precoz, también hay heterocronía en los procesos de decadencia senil de los diversos órganos, y hecho aún más singular —como dice Levi— «cada uno de los elementos de un determinado órgano está sujeto a alteraciones seniles incluso durante el período de la vida fetal, otros en la edad madura, otros aun escapan en la edad tardía al proceso regresivo». La velocidad de las transformaciones estando sujetas a variaciones individuales, y las transformaciones dependiendo de la intensidad y la duración de las sollicitaciones funcionales. (Levi, 1946).

Por lo tanto presenta dificultades formular un exacto juicio acerca de la entidad y el tipo de las modificaciones seniles, hasta que no se haya precisado bien los límites entre crecimiento y senescencia, una exacta orientación sobre el significado y la extensión de estos dos procesos, entre los más complejos de la biología; cosas en conjunto no precisamente fáciles, y de las cuales no es lícito hablar a la ligera como se hace demasiado a menudo, afirmando por ejemplo con una seguridad que impresiona y que hace meditar mucho, que en el viejo las fibras colágenas son más gruesas, la membrana basal más espesa y otras afirmaciones semejantes.

Es cierto que la zona del límite dermoepidérmica sollicitada como seguramente lo es por muchos factores, se modifica también en su morfología y representa el punto, por así decirlo, neurálgico, del más alto interés en la vida de la piel; punto donde se desenvuelven complejos procesos biológicos que intervienen en la regulación de los cambios entre los dos tejidos, y donde por las continuas exigencias funcionales se verifican también con toda probabilidad modificaciones y reconstrucciones estructurales dentro de ciertos límites reversibles.

La membrana basal considerada como un órgano por Prunieras (1954) debe tener una patología propia afectando a la vez su naturaleza físico-química y su integridad morfológica. Teóricamente debe ofrecer al examen dos grandes tipos de alteraciones patológicas; considerada como un órgano de sostén por el papel mecánico que asegura una perfecta adhesión dermoepidérmica, y como un filtro activo.

Pero también se puede considerar como cierto que junto a la multiplicidad de los eventos invocables y de los factores en causa, es muy difícil definir alteraciones características y propias de la senectud.

Empleando diversos métodos para las fibras elásticas y las de colá-

gena y con MacManus, Hotchkiss, Gomóri, Río Hortega, la toluidina y Von Kossa y en regiones cubiertas, siguiendo a Manganotti podemos señalar simplemente que la membrana basal se conserva en la más avanzada edad, pero no parece presentar variaciones características y diferenciales, de aquellas que se pueden observar en otras circunstancias.

En cambio, es frecuente la presencia de material P. A. S. positivo, y una más difusa colorabilidad de la dermis papilar, que simula un aumento de la membrana basal. La zona P. A. S., positiva localizada inmediatamente por debajo de la epidermis puede presentarse a veces bien distinta de la membrana basal y mucho menos nítida que ésta, coloreada en rosa y ligeramente metacromática; a veces con elementos fibrilares aún reconocibles, degradándose en la colágena subyacente; o aparecer como una cintilla compacta muy intensamente coloreada en violeta y metacromática, constituida por materiales de aspecto homogéneo, a veces hasta con pequeñas masas amorfas.

Señalaremos que del modesto matiz rosado de una textura todavía fibrilar, a una cintilla densa y compacta de espesor considerable, se pueden observar transiciones tan numerosas, como para pensar que pueden verificarse múltiples variaciones, bien en la intensidad de la coloración y por lo tanto en la cantidad de material P. A. S. positivo, bien en el tipo y la persistencia de los elementos fibrilares, bien en la amplitud de la misma zona; la cual sería extensa en superficie de manera singularmente uniforme, así que cuanto se observa en un punto, es casi idéntico a lo que se puede observar en otro, y en diferentes cortes; el hallazgo aun siendo diferente según los individuos, es bastante constante en un mismo sujeto pero, se desconoce si tal constancia, se conserva también en las diversas regiones.

En cuanto a esta zona que Manganotti la designa con el término de «estrato o estria senil subepidérmica» tiende a hacerse más evidente con el transcurso de los años, no parece que se pueda establecer una relación exacta entre extensión e intensidad de la estria senil y la edad.

También con bastante frecuencia se puede observar, en los casos en que existen pequeños infiltrados celulares en la dermis —hallazgo éste muy común como se ha señalado muchas veces en las pieles sanas por la Escuela Florentina: Capelli, J. (1934); Manganotti, G. (1934); Capelli, E. (1937)— una delicada trama P. A. S., positiva superponible a la que se pone en evidencia con los métodos a la plata para las fibras de reticulina, que se continúa con el material que constituye la estria senil subepidérmica.

Estos hechos y las innumerables conexiones entre M. P. S. y reticulina y con los otros constituyentes dérmicos, por una parte atenuan el significado de las modificaciones antes descritas, puesto que se trata de observaciones ni constantes ni obligatorias y que sólo atañen a un sector limitado; por otra parte imponen un examen de los otros componentes de la dermis demasiado íntimamente conexos entre sí, para que se intente una interpretación de cada dato, sin tener una visión más general y completa de los fenómenos.

Si la «Ground substance» es un «continuum», como dice Dorfman (1954), también la dermis con todos sus elementos debe considerarse un «continuum» funcional; las mutuas relaciones entre la sustancia fundamental y las restantes porciones del conectivo, son tales que es necesario examinar también éstas para poder aventurar cualquier consideración.

#### *Reticulina y elementos celulares*

Vamos a tratar brevemente de las fibras de reticulina del estrato subepidérmico, puesto que sobre su distribución no hay actualmente discusión alguna.

Señalemos el estrato reticular; denominación que emplea Mangano (1930), constituido por una zona continua de fibrillas argentófilas en contacto de la capa basal de la epidermis; estrato que estaría en continuidad con el conectivo subyacente, y el tránsito entre tejido colágeno y reticulado se hace progresivamente apareciendo, sobre todo, en los puntos favorables, modificaciones graduales de las fibras conectivas, que presentan los caracteres químicos, morfológicos y de ordenación propios del tejido reticular. Esta distribución había sido ya expuesta por algunos autores (Herxheimer, Born, Martinotti, Pinkus, etc.), pero también en contraste con la opinión de otros (Fibroes, Busacca, etc.), que negaba la presencia F. R. debajo de la epidermis, o veían entrelazarse las fibras con las células basillares, casi en un intrincado abrazo, que visualizaba la unión entre dos tejidos; esto es lo que los modernos métodos histoquímicos permiten atribuir a los M. P. S.

De donde la necesidad de preguntarse qué relaciones existen entre estos dos constituyentes. Se puede decir que entre las F. R. y el estrato basal se interpone una zona más o menos espesa de M. P. S., los cuales si se quiere constituyen una sustancia cementadora en la cual son sumergidas las fibrillas de reticulina que las mantiene separadas e individualizadas de las células epidérmicas. Dupré (1952), que estudia las relaciones de la membrana basal con los tres constituyentes clásicos del

límite dermoepidérmico, luego de tratar de sus relaciones con los dentellones de Henle, de la capa basal y con las fibras elásticas, nos dice que sus relaciones con las fibras de reticulina son más delicadas de precisar; el problema que se plantea es saber si hay o no identidad entre lo que se pone en evidencia por la impregnación argéntica, y lo que se observa con la reacción de MacManus; se puede concluir, dice, que hay identidad entre la membrana basal revelada por las reacciones histoquímicas de los polisacáridos, y la red de reticulina puesta de manifiesto por la impregnación argéntica.

Pero no conviene excederse en demasiados esquematismos para no cristalizar sobre conceptos que ponen obstáculos a la visión dinámica, que precisa que tengamos de la vida de la piel.

Es necesario por lo tanto, no creer en separaciones intransitables entre fibras reticulares argentófilas, y sustancia fundamental, o si se quiere cementante mucopolisacárida; por el contrario hay probablemente una ininterrumpida posibilidad de transformación de los dos constituyentes, presumible por la presencia de los M. P. S. en la reticulina, la cual puede presentar la coloración electiva de los M. P. S. o por la posibilidad apoyada por diversos datos, que al menos parte de las fibrillas derivan del material soluble circunstante.

Es posible según MacManus colorear en la zona basal de los túbulos renales, la reticulina con hematoxilina fosfotungstica de Mallory, y los polisacáridos con el P. A. S. tal como había podido demostrar Lillie (1952) con el método de Wilder y con el P. A. S. Esto prueba como al menos en particulares condiciones, se puede poner en evidencia los dos constituyentes de la zona subepitelial, en la cual por lo tanto la reticulina se encontraría inmersa en los M. P. S.

Pero la reticulina misma se colorea con el P. A. S. y aunque haya habido algún hallazgo discordante Gersh (1950) y MacCallum se muestra más bien reservado, las posteriores investigaciones parecen decisivas. En una serie de trabajos Kramer y Lillie (1952 y 1954) con métodos de extracción exactos y precisos y con exámenes al microscopio electrónico y rayos X, además con métodos químicos, han podido demostrar que la reticulina en cualquier tejido que se encuentre, tiene estructura membranosa y está constituida por fibrillas de tipo colágeno «enclavadas en una sustancia carente de estructura, que probablemente es una glucoproteína» y que se colorea en rojo con el MacManus.

Pero por el hecho de que la fibra de reticulina sea P. A. S. positiva se repite fácilmente que está constituida por cantidades importantes de

hidrocarburos. Windrun, Kent y Tastoe (1955) han estudiado la constitución química de la reticulina histológicamente definida. Ahora bien, en su constitución no existe más de 2 a 4 por 100 de hidrocarburos y alrededor de 0'10 de hexosamina; las proteínas constituyen pues el 80 por 100 de la reticulina. El resto está formado por ácidos grasos no saturados, y probablemente de esfingolípidos. Son estas grasas las que probablemente dan una reacción P. A. S. positiva porque según Wolman es imposible bloquear la reacción P. A. S. positiva de la reticulina por acetilación. Y a propósito de los lípidos Little y Windrun (1954), señalaron que sucesivas investigaciones habían permitido revelar también la presencia de una porción lipídica con punto de fusión entre 49 y 52 C, que estaría en favor de la presencia de ácidos grasos; análisis cromatográficos particulares (vapour phase chromatography) han revelado en fin que la tal porción, está constituida por más de 90 por 100 de ácido mirístico.

Recordemos las objeciones anteriormente expuestas de Lison y Lillie a la opinión Hotchkis sobre la especificidad del P. A. S. La coloración de las fibras sería debida no a la presencia a su nivel de polisacáridos, sino a la reactividad de las proteínas que las constituyen, lo mismo que esta reacción podría revelar ciertos compuestos lipídicos.

Puesto que puede ser excluida, por la corrección de los métodos de extracción y de purificación, la contaminación con materiales extra-reticulares, la reticulina resulta por lo tanto compuesta de colágenas, de ácidos grasos y de una matriz «matrix-containing» polisacárida. En la reticulina el cemento interfibrilar constituye el origen de su autonomía morfológica y funcional.

Una ulterior prueba, no sólo de la presencia, sino también de la importancia del componente mucoproteico de la reticulina nos la ofrece entre otras, las investigaciones de Massari (1954) quien ha repetido los experimentos de otros autores, que habían practicado la oxidación con ácido peryódico antes de la argentación. Masari ha encontrado que «la oxidación peryódica tiene constantemente una influencia decisiva, en la coloración argéntica», provocando la coloración en materiales fijados con líquidos (alcohol o ácido picrico), que no permiten la coloración del conectivo reticular, y que la «extracción de mucoprotidos previa digestión triptica y hialuronidásica, demuestra que la acción de la oxidación peryódica es evidente sólo cuando están presentes los mucoprotidos. Hay que tener en cuenta que la presencia de los mucoprotidos es uno de los factores principales en la coloración del estroma de tipo reticular».

Por otra parte, que la coloración argéntica depende de muchos

factores, es cosa puesta en evidencia en varios experimentos. Por ejemplo Massari (1954) aislando estroma colágeno y tratándolo con la argentación con varios artificios, ha observado que mientras las fibrillas aisladas se colorean mal, la metalización se verifica si había sobre la misma preparación, una delgada capa de gelatina o de plasma. El autor interpreta este hecho admitiendo, que «entre fibras y gelatina se forman espacios microcapilares en los cuales la solución argéntica es difícilmente apartable», y afirmando que «en la coloración argéntica intervienen también factores extrínsecos a la propiedad de las fibras (consideradas como materiales colágenos y mucoproteicos), y que estos factores van ligados a la disposición espacial de las fibras y a la afinidad por las sales de plata de los elementos parenquimales».

Esto lo había constatado Bairati y Roulet (1953) en otras investigaciones, demostrando que las diferencias entre metalización en superficie y la verdadera impregnación en el interior de la fibrilla «está ligada más con la técnica que no con las propiedades intrínsecas de las fibrillas»; y además que con la investigación submicroscópica resulta que «el procedimiento de coloración argéntico, tiene lugar en las fibras del conectivo reticulado del mismo modo que en el colágeno» y que «factores extrínsecos debidos al lugar de las fibrillas ejercen influencias sobre su metalización». Bairati y Massari (1953).

En investigaciones Rizzoli (1955) ha confirmado la importancia de los grupos «aminicos» en la impregnación argéntica de la reticulina «como quiera que sean bloqueados con procedimientos de diversos significados químicos e histoquímicos, cual la desaminación con nitratos, hipocloritos, la acetilación, etc., la eliminación de las secciones del grupo amínico condiciona una impregnación óptima de las fibras reticulares. Precisa ulteriormente dado el mecanismo de acción del reactivo desaminante utilizado en estas investigaciones, que los grupos aminos por destruir pertenecen con gran probabilidad a la fracción proteica constitutiva del retículo».

Por otra parte, Lillie (1954) aplicando la argentación posterior a una oxidación peryódica y otros métodos, en un estudio comparativo llega a la conclusión «que la reacción argéntica parece ser definitivamente una reacción no específica para varias sustancias reductoras, y que su efectividad no denota por sí misma la presencia de grupos aldehídicos».

Las diferencias con el colágeno son esencialmente debidas precisamente, a la matriz amorfa rica en carbohidratos, sobre la que yacen sin orden las fibrillas; en la colágena si bien tal sustancia, se halla presente



y las investigaciones de Wanga hacen admitirlo así está ampliamente oscurecida por las fibras bien ordenadas en haces paralelos.

Además, y esto es verdaderamente importante, según los autores citados y varios otros (Tomlin, 1953, etc.), existe una continua serie de estructuras de la reticulina al colágeno «la transición de reticulina a colágeno implica orientación en las fibrillas y a su agregación en haces y al mismo tiempo una disminución en la porción de matriz sin estructura» (Lillie y Kramer, 1952).

La aparición de técnicas inframicroscópicas ha resuelto el problema. Actualmente, las diferencias inframicroscópicas entre fibras conjuntivas y fibrillas de reticulina están ligadas a su organización. En ambos hay un elemento común, la fibrilla primaria de colágeno, la misma que se ve al estado de unidad con el microscopio electrónico y otro elemento diferente, la sustancia intefibrilar. Lo que distingue estos dos tipos de formación es el modo de unión de sus fibrillas elementales. En esta unión interviene, en condiciones todavía imprecisas, un material derivado de la sustancia fundamental conjuntiva y conteniendo mucopolisacáridos.

En la reticulina las fibrillas primarias de colágeno están reunidas por una matriz amorfa abundante formando cemento. Matriz tenaz protegiendo las fibrillas de los ataques químicos in vitro, y responsable de la argirofilia y de la coloración al Pas. En las gruesas fibras conjuntivas las fibrillas de colágeno, parecen unidas de un modo diferente. La sustancia intefibrilar es poco abundante. La unión de las fibrillas parece más bien de orden físico producida por uniones de cohesión simple. Al contrario de lo que se pudo pensar en otro tiempo. La fibrilla de reticulina no parece representar un estadio joven de la fibra conjuntiva. Esta se forma directamente a partir de las fibrillas primarias, sin pasar por el estadio de reticulina.

Los hechos anteriormente expuestos nos ponen de manifiesto las estrechas conexiones entre la reticulina y las fibras de colágeno, y además entre reticulina y mucopolisacáridos, y por lo tanto entre membrana basal y fibras de reticulina, con posibles transformaciones de los materiales de la una en la otra y viceversa, sobre todo teniendo en cuenta el valor funcional de los mismos elementos. Ya dijimos cómo los M. P. S. están considerados de gran importancia, sobre todo en los cambios hídricos y salinos. Tal vez no sea de más recordar, que también a las fibrillas de reticulina se les ha atribuido fundamentalmente mucha importancia en la regularización de las condiciones físico-químicas del ambiente.

Por otra parte, el concepto funcional de las F. R. ya data de hace tiempo y ya Chiarugi y luego sus alumnos previeron la posible influencia en los cambios hídricos, concepto que después fue desarrollado por Volterra y por otros de la Escuela Florentina (Favilli, Franceschini, Manganotti, Vannucci, etc.). Y además, de manera particular por Fazzari, Allara y por muchos autores que seguían los conceptos innovadores de Schade; los autores más recientes, confirman en general tales orientaciones. Señalemos también los trabajos de Nanta, Bazex y Dupré (1957), que demuestran que el aparato filamentosos reticulínicos interviene en el metabolismo lipídico.

#### *Modificaciones del estrato reticular*

Si mucho se insiste y se argumenta sobre las variaciones de la sustancia fundamental, de la parte amorfa mupolisacárida de la dermis y se precisan modificaciones de aspecto, tintoriales bioquímicas en relación con las situaciones fisiológicas y patológicas también debemos de considerar las variaciones de la parte estromal tan íntimamente conexas con la interfibrilar y con ella colaborante.

No obstante, precisamente por las reservas expuestas a propósito de la membrana basal, debemos repetir que es necesario ir con cautela también en las interpretaciones y valuaciones de las variaciones de las fibras reticulares.

También en el componente reticular como en el polisacárido se pueden notar modificaciones en el curso de las diversas edades.

Las fibras de reticulina subepidérmica conservan en ciertos casos aún en las edades más avanzadas, la estructura, la típica argirofilia, la distribución perfectamente análoga a la que nota en la piel del adulto sano, así que no sería posible, bajo este aspecto diferenciar, lo que se observa por ejemplo en un hombre de 25 años, de lo que aparece en una mujer de 90. Alguna vez se puede observar un fieltro particularmente abundante en delicadas fibrillas, típicas, intensamente negras para constituir una delicada trama de mallas o más o menos amplias, que se continúan con la colágena subyacente. Otras veces se puede constituir un espeso estrato continuo intensamente argirófilo, y de aspecto homogéneo, o con fibrillas adosadas y como empastadas las unas con las otras bajo la epidermis.

En fin, otras veces el estrato subepidérmico se muestra constituido por material menos argirófilo, bien con aspecto fibrilar, a menudo con fibrillas delgadas y fragmentadas, morenas, o bien con aspecto casi homogéneo como en la colagenización.

Hechos análogos a estos últimos con condensamientos de fibrillas delgadísimas, vienen a constituir un fieltro finísimo, no sólo en las inmediaciones vecinas a la epidermis sino también en la parte alta de la dermis, diferenciándose bastante claramente de las fibras de colágena subyacentes; se encuentran también con los otros métodos para el conectivo (Mallory, Azan, Masson, Gallego-Beccari, etc.). En estos casos la zona se presenta más amplia, verdadera estria senil que en las preparaciones de control sometidas a la argentación.

La utilización de la técnica de MacManus permite reconocer una estrecha semejanza con las modificaciones anteriormente expuestas, mostrando en tal zona el material P. A. S. positivo descrito en las páginas precedentes.

Finalmente, en algunos casos con la coloración a la hematoxilina, se pueden observar imágenes similares a las precedentes, bien sólo en zonas limitadas episódicas, de las preparaciones, y en general, topográficamente situadas por debajo de la zona subbasal, pudiéndose pensar que se trate de las modificaciones registradas en las fibras colágenas con neta basofilia.

Todas estas alteraciones se encuentran en pieles aparentemente sanas de individuos ancianos o viejos en la región del dorso (Manganozzi). Pero también se encuentran en otros individuos bien en piel sana o pieles próximas a variar dermatosis o en las mismas dermatosis y en varias regiones. Por esta razón siendo particularmente frecuentes y constantes en la senilidad, no se les puede afirmar el carácter de especificidad en la senectud.

Es importante hacer notar que muy a menudo sino siempre, se encuentran focos celulares, infiltrativos en la dermis con elementos histiomonocitoides, de asiento perifolicular y perivascular, y que no son de excluir eventuales relaciones entre modificaciones del estroma papilar, y estos focos infiltrativos en los cuales es casi constante la presencia de un fino retículo argirófilo, que por otra parte acompaña con la mayor frecuencia, cualquier movimiento celular dérmico por cualquier causa y de cualquier naturaleza.

Las claras relaciones de la reticulina con los elementos celulares del conectivo nos conducirían a tratar del viejo problema en biología sobre la génesis del colágeno, y la formación de las fibrillas primarias.

La elaboración de las moléculas de colágena es actualmente un proceso fuera de la visibilidad del microscopio electrónico. Luego de su elaboración, las macromoléculas se polimerizan en fibrillas prima-

rias extremadamente finas, pero sin embargo visibles al microscopio electrónico; hasta este estadio sólo interviene el colágeno molecular.

En las unidades de orden más elevado, un elemento nuevo entra en juego, la formación de una sustancia interfibrilar uniendo las fibrillas primarias en fibras de reticulina o en fibras conjuntivas propiamente dichas. Este material interfibrilar es una dependencia de la sustancia fundamental conjuntiva. ¿Cómo y dónde son elaboradas las macromoléculas monómeras de colágena? ¿Cómo y dónde se polimerizan en fibrillas primarias?

Señalemos el trabajo de Fittion Jackson (1955) sobre el estudio del fibroblasto al microscopio electrónico, y por una serie de aproximaciones sucesivas se llega a la concepción siguiente: En el medio intercelular, en el «pool» de ácidos animados y de proteínas simples, aparecen las moléculas de un «precolágeno». Ellas se polimerizan poco a poco. Con un consumo de energía relativamente débil se forman así polímeros de colágeno visibles al microscopio electrónico, las fibrillas primarias.

Los elementos necesarios a la elaboración de precolágeno pueden proceder de la sangre o ser fabricados por las células locales, o bien depender a la vez de los dos procesos, no exclusivos el uno del otro.

Las constataciones citológicas, de una parte, la observación de cultivos in vitro de fibroblastos, de otra parte, conducen a admitir una elaboración por la célula por los menos de una parte de los elementos del colágeno.

Sobre la base de los datos actuales de la biología molecular, se puede admitir que estos elementos del colágeno proceden de la célula bajo la forma de pequeñas moléculas globulares. Una excreción por la célula de micromoléculas fibrosas parece al contrario muy improbable.

En el medio intercelular, en la misma vecindad de las células, las macromoléculas monómeras se polimerizan bajo influencias diversas, probablemente en parte de origen celular. Así aparecen en los espacios intercelulares las primeras fibrillas primarias de colágena. Esta hipótesis es racional y simple y le han consagrado numerosos trabajos.

En cuanto a las condiciones que influyen la formación de las fibrillas primarias son numerosas. La polimerización implica la intervención de factores diversos, los unos absolutamente necesarios, los otros solamente aceleradores o frenadores de la fibrilogenes.

Entre estos factores, seguramente numerosos, no se conoce más

que un pequeño número y muy mal. Ahora bien esta ignorancia es particularmente lamentable bajo el punto de vista de la fisiopatología conjuntiva. Ella impide obrar como sería deseable sobre la fibrogenesis, activarla o, al contrario, frenarla. Sobre estos factores no se posee más que algunos datos dispersos.

Entre estos factores los mejores conocidos son los fermentos (proteasas, colagenasa). Frecuentemente se ha estudiado en la formación de las fibrillas conjuntivas, la intervención de una parte del ácido ascórbico, de otra parte de las hormonas de la corticopararrenal y las de los órganos sexuales. Esta intervención no parece dudosa; sin embargo, en general se piensa que ella se hace por intermedio de la sustancia fundamental. Es por la sustancia fundamental que la corticopararrenal (cortisona) ejerce una acción inhibitoria sobre la fibrogenesis y el ácido ascórbico una acción excitadora indispensable.

El papel indispensable del ácido ascórbico está bien demostrado en su acción sobre los cultivos de células conjuntivas. Cuando estos cultivos son hechos en un medio deficiente en ácido ascórbico, el colágeno (apreciado por dosificación de la hidroxiprolina) se forma exactamente como en el medio normal. Este hecho en contradicción con la supresión casi completa de la formación de fibras de colágenas en los animales escorbúticos, muestra que la acción del ácido ascórbico no se hace sobre la formación misma del colágeno, sino sobre su organización en fibras. Este mecanismo explica una serie de hechos experimentales.

El estudio de estas acciones estimulantes o frenadoras sobre la fibrogenesis es ciertamente de un gran interés teórico y práctico. Sería deseable que sus mecanismos exactos fuesen precisados. Sus estudios son de una importancia capital para el conocimiento fisiológico del tejido conjuntivo y de sus reacciones patológicas.

En lo que se refiere a la función de los mastocitos por cuanto varios autores tienden a compartir la opinión de Absoe-Hansen, no parece existan pruebas definitivas y convincentes, sobre su contribución en la formación de la sustancia fundamental. Hay que tener presente que los mastocitos están disminuidos en la piel senil; según Hellstrom (1950) de 7.000 por centímetro cuadrado al nacimiento, se reducen a cerca de 1.000 hacia los 80 años. No obstante el abundante material P. A. S. positivo encontrado con tanta facilidad en la dermis senil no se ha podido constatar un aumento de mastocitos, sino al contrario, son escasísimos a pesar de los frecuentes, si no constantes, focos infiltrativos dérmicos.

De lo que acabamos de exponer resulta evidente, la estrecha y difícilmente separable coparticipación de las fibras reticulares en la mem-

brana basal; o sea el íntimo y recíproco engranamiento de la porción mucopolisacárida con la reticulina.

No conviene por tanto pensar que el estrato subepidérmico sea una membrana continua, una especie de velo tendido como dice Dupré, entre el epitelio y la dermis, llegando así a describir roturas de la misma membrana, despedazamientos y fragmentaciones, recayendo en un concepto que conserva una superada y engañosa visión mecánica, aunque a la membrana anhista de los autores ochocentistas, se sustituyan elementos y complicadas fórmulas estructurales. Pero conviene no perder de vista un criterio netamente dinámico, que atribuye también a estos más delicados dispositivos estructurales, una continua reconstrucción y una plasticidad tan afinada que consiente incesantes mutaciones, no sólo en el grado de polimerización, sino también en la estructura. Basta reflexionar en la influencia de las hormonas sobre la sustancia fundamental que se ha señalado, en las acciones en parte demostradas y en parte supuestas de las células conectivas sobre la fibrogenesis, y también sobre los M. P. S. (fibrocitos, histiocitos, mastocitos); basta pensar en las sollicitaciones metabólicas conexas con toda la economía, para comprender cómo hasta los más sutiles dispositivos, a los que ciertamente deben ser ligados también el mantenimiento del epitelio, deben ser los más adaptables y los más mudables para coordinar, dirigir y equilibrar el continuo fluir de la vida. Por estas razones Manganohti opina que el término de membrana no debe adoptarse y conviene hablar de estrato o de zona subepidérmica.

Sólo ulteriores y más amplias investigaciones con controles sistemáticos, bien con métodos diferentes, bien con los correspondientes enzimas, y sobre todo con afinadas investigaciones químicas e histoquímicas se podrá lograr algún esclarecimiento y revelar quizá algún signo preciso atribuible de modo específico a la senilidad. Se puede todo lo más señalar que el aparente aumento de la porción argentófila, puede tal vez atribuirse a alguna modificación de la porción mucopolisacárida de la reticulina. En efecto, parece como es sabido que la argentación especialmente con Gomori esté en dependencia con los mucopolisacáridos; así parece que éstos estuviesen mayormente disponibles, o en diversas condiciones, o más simplemente que el estado fisico-químico de la dermis en la senilidad —pero no sólo ella— se alejase con una frecuencia creciente con la edad, de la del adulto normal, permitiendo poner en evidencia una fina estructura fibrilar, un sutil fieltro de material que podría en parte ser mucopolisacárido, casi que la sustancia fundamental tendiese de amorfa a presentar una cierta estructura

fibrosa, o casi de las estructuras medio diferenciadas: colágena, reticulina, elastina se separen fracciones probablemente polisacáridas.

Esta última opinión podría explicar los frecuentes y tal vez concomitantes y se podrían arriesgar complementarias alteraciones morfológicas y tintoriales precisamente de las fibras de colágena, de la reticulina y de las fibras elásticas. Con todos estos hechos se ha llegado así a entrever un camino que tal vez relacione, las modificaciones de la zona subepidérmica con los otros constituyentes. Debemos pues ahora examinar, aunque también sea de un modo sucinto y parcial, el tejido elástico y el colágeno.

#### *Las fibras elásticas y de colágena.*

Este estudio ofrece mayor interés; los descubrimientos con los métodos más recientes sobre los que no existe todavía mucha literatura, y las más modernas adquisiciones sobre la estructura y naturaleza del tejido elástico y del colágeno permiten proponer algunas interpretaciones de las modificaciones encontradas en la dermis senil.

Las modificaciones son morfológicas y tintoriales de orden cualitativo y cuantitativo; diversidad en la disposición y distribución de las fibras todavía normales, o bien presencia de elementos diversamente alterados, bien en sustitución de los preexistentes, bien mezclados a ellos.

Se trata en el fondo de fragmentaciones de varia importancia, hasta el desmenuzamiento de las fibras que se reducen a minúsculos fragmentos rectangulares, de formaciones en forma de cintillas, con encorvamientos en forma de ganchos, de S, y hasta en espiral; se trata de rarefacciones, de desprendimientos entre haz y haz, y entre fibra y fibra, o espesamientos por los cuales las fibras resultan como empastadas y mal definidas unas de otras; se trata de homogenizaciones y en fin —lo más frecuente pero siempre y sólo en la dermis papilar— de la formación de un feltro irregular de delicadas y cortas fibrillas que irregularmente dispuestas pero bien aisladas en la parte más profunda del cuerpo papilar, a medida que se aproximan al estrato basal tienden a reunirse perdiendo su propia individualidad, hasta llegar a confundirse con el estrato reticular y con la membrana basal, o con la estria o haz senil cuando existe.

Estos aspectos pueden dominar el cuadro, o verificarse por etapas, o apenas bosquejarse y no se puede hallar una relación entre su incremento en extensión y en intensidad, y el progreso de la edad, que en todo caso son bien manifiestos en el sexto decenio, pero en otros

sólo se manifiestan en el séptimo y hasta es posible después de los 90 años.

¿Qué son estas fibras? ¿Y cuáles son las más afectadas? ¿De qué modificaciones se trata? ¿Se puede establecer una conexión entre los diversos fenómenos y seguir un orden en el desarrollo de éstos por el que se pueda deducir que unos derivan de otros?

Esta serie de interrogantes implica la valoración crítica de la estructura y de los medios de investigación de las dos categorías de fibra, las elásticas y las colágenas, de las relaciones que concurren entre ellas, y con los otros constituyentes, la reticulina y la sustancia fundamental; valorización difícil y no exenta de riesgo, pero que puede intentarse a base de nuestros actuales conocimientos, para indicar lo que aún nos queda por completar.

En el fondo el problema se reduce a un dilema. ¿Se trata de colágeno o de elástico?

Conviene, por lo tanto, establecer previa y exactamente los caracteres y distribución del tejido elástico, para trazar las modificaciones en el proceso de envejecimiento; se derivarán los elementos diferenciales con el colágeno, y también la posibilidad de interpretar las nuevas adquisiciones.

#### *El tejido elástico cutáneo. Su modificación.*

Si se establece una comparación con el tejido colágeno y los numerosos trabajos que le han consagrado, el tejido elástico cutáneo desempeña el papel dérmico de pariente pobre. Las razones de este desconocimiento son debidas a su extracción difícil (Stein y Miller 1938), y a su pobreza relativa (2 por 100 del peso seco de la piel).

Diversos progresos técnicos han mejorado, sin embargo, estos últimos años, su estudio sistemático:

— la observación de fibras elásticas al microscopio electrónico, Wolpers (1944) asociada a su digestión encimática por extractos pancreáticos, ha permitido el esbozo de una microestructura. (Hall, Reed y Tunbridge, 1952-1957).

— la histoquímica explicaría alguna de sus afinidades tintoriales, (Braun-Falco, 1956).

— diferentes experimentos han aclarado el problema de su síntesis.

Desde hace tiempo, interesantes trabajos de orden dermatológico, han intentado construir una patología de la sustancia elástica basada sobre

los cambios de colorabilidad de sus fibras. Falta de datos suficientes sobre la estructura inframicroscópica de las fibras elásticas, estas meritorias tentativas no han podido conducir a resultados válidos, en lo que se refiere a los mecanismos patológicos.

Sobre el origen de las fibras elásticas, el tipo de la célula formatriz el lugar y el proceso de su formación, son puntos discutidos por los partidarios de la teoría unicista o dualista.

Para los dualistas (Krompecher, 1931) dos células diferentes, el fibrolasto y elastoelasto formarían respectivamente el colágeno y la elastina. Ningún argumento demostrativo ha podido ser aportado en apoyo de esta teoría.

Para los unicistas (Haas, 1939; Hall y col. 1955) una sola y única célula el fibrolasto formaría el tejido colágeno y el tejido elástico.

El esquema propuesto por Gross (1954-1957) como por Hall y col. (1955) permite seguir las etapas sucesivas de esta formación.

Sabemos que los métodos más corrientes de coloración de las fibras elásticas son la orceína (Unna-Tancer, 1891) y la fucsina (Weigert, 1898). El descubrimiento de estas coloraciones histológicas electivas tuvo una gran utilidad bajo el punto de vista anatómico permitiendo precisar la disposición de las estructuras elásticas en los órganos y los tejidos. Así pudo ser establecido el mapa de las formaciones orceinófilas en los organismos.

Al contrario, estas coloraciones histológicas electivas tuvieron una consecuencia menos afortunada. Ellas condujeron a la noción de una «elastina», sustancia elástica específica y autónoma, distinta a la vez del colágeno y de la sustancia fundamental conjuntiva. Durante cerca de medio siglo esta noción fue admitida sin discusión. Luego vino el momento en el que se planteó el problema de las características bioquímicas de esta elastina, dándose cuenta de su complejidad y de sus relaciones posibles con la colágena. Hacia 1950 el microscopio electrónico intervino en la cuestión, viéndose que la sustancia elástica no era una materia autónoma y homogénea, sino un cuerpo ciertamente muy complejo.

No es posible hacer asentar el problema fisiológico y patológico de la sustancia elástica sobre la única base de las coloraciones histológicas, por electivas que puedan aparecer. No se puede definir la sustancia elástica solamente, como un material coloreable por la orceína o por la fucsina-resorcina. Estos caracteres de coloración por cómodos que sean, no representan más que propiedades que presentan un grupo de sustancias unidas entre ellas de manera muy compleja. Estas colo-

raciones llamadas específicas son puramente empíricas. Sus mecanismos químicos exactos jamás han podido ser precisados netamente y continúan desconocidos hasta hoy. No hay que confundir coloración histológica y reacción química.

En la piel normal las fibras elásticas se disponen en la dermis media paralelamente a la superficie epidérmica. En la dermis superficial, las fibras son perpendiculares a la epidermis y se enganchan como armaduras a la unión dermo-epidérmica (Dik, 1957; Cooper, 1958). En la dermis profunda, las fibras se orientan horizontalmente o verticalmente, según la disposición de las travéculas interlobulares que separan los lóbulos adiposos.

Las fibras elásticas no se presentan con la misma riqueza en todas las regiones del cuerpo. Si se estudian en un mismo individuo diferentes localizaciones se observa una escala regresiva de repartición tal, que el mayor número de fibras elásticas se presenta a nivel de la cara, de la nuca y del cuello, y el mínimo en las palmas de las manos y plantas de los pies (Jansen, 1954).

A partir del nacimiento hasta la edad de 20 ó 30 años, el tejido colágeno se desarrolla. El tejido elástico sufre entonces una disminución relativa como constituyente dérmico (Jansen, 1954; Braun-Falco, 1957). Al contrario, desde los 40 años el tejido colágeno comienza su involución; y entonces resulta un aumento relativo del tejido elástico.

Fenómenos regresivos aparecen bruscamente en la cara hacia los 20 años, mucho más tarde en la planta del pie (Levi, 1946). Además de estas variaciones, en la piel senil se verifican en fin, mutaciones en la morfología con fragmentaciones, hinchazones, etc., y las modificaciones tintoriales ya descritas por Unna (1894) de la elastina, colicina y colastina de las que anteriormente hemos tratado.

Las descripciones de los diferentes autores varían mucho porque unas se refieren a la piel de las zonas descubiertas y otras, en cambio, a las regiones protegidas. En las regiones descubiertas, como es bien sabido, pueden constituirse fenómenos de discreta y tal vez notable importancia que han tomado varias denominaciones, entre las que prevalece la de la Elastosis senil de Weidman, que se revela también con el aspecto externo de la piel modificado en grados diversos, pero siempre bien diferenciable del resto del cuerpo; se trata de la piel romboidal de la nuca de Jadassohn y Pierkowski, del elastoma difuso de Drubeil, de la Seemanshaut de Unna, de la Lansamanshaut de Jadassohn, es en fin una piel que ha sido expuesta al sol, al viento, a las intemperies, etcétera, en la que dominan transformaciones profundas de la mor-

fología, de las propiedades tintoriales y bioquímicas de la dermis, tanto que los más hablan con razón de fenómenos degenerativos. Se trata por tanto de un proceso que raya con la patología, ligado frecuentemente a condiciones de vida, pero no como frecuencia del todo obligatorio, y en cuanto a su interés no se le puede considerar como expresión de los normales procesos de envejecimiento de la piel.

Numerosos autores nos señalan diferencias entre las zonas cubiertas o protegidas, y las que están al descubierto. Basta recordar que mientras Ejiri en una serie de investigaciones del 36-37, encuentra en las partes descubiertas degeneraciones y fragmentaciones de las fibras elásticas con la edad; Hill y Montgomery (1940) por el estudio de biopsias obtenidas de varias regiones (planta de los pies, pubis, tórax, axila, cuero cabelludo) en 20 individuos de edades de 7 meses hasta 78 años de edad, no encuentra prácticamente alteraciones en las partes cubiertas y su conclusión es; «en los cortes obtenidos sobre pieles normales no expuestas, no pueden ver evidencias de cambios seniles en las fibras elásticas y colágenas; esto corrobora que la patogénesis de este cambio senil, está relacionada con la anatomía topográfica (partes expuestas) y con los efectos de la luz». Acción actínica de indudable importancia y que merece toda consideración y de la cual hablaremos más adelante.

También Dick (1947) en 32 individuos desde 1 día hasta 60 años, encuentra en diversas regiones (pies, abdomen, tórax, etc.), tanto en la dermis papilar como en el corión, las fibras elásticas, se ven alteradas con hinchazones, fragmentaciones y aglomerados de masas irregulares, especialmente en las zonas expuestas, y White ya en el año 1910 llamaba la atención sobre la importancia de los factores ambientales, y Vohnkel (1931) decía que las alteraciones de la senilidad recuerdan las producidas por los rayos X y por el radium y por lo tanto de causas físicas y externas. Igualmente Ströbel (1948) admite que las alteraciones del colágeno y del elástico «no tienen nada que ver con los cambios fisiológicos por la edad, ya que ciertamente sólo se ven en las partes de la piel que están al descubierto».

Según investigaciones más modernas, parece sin embargo que también en las zonas más protegidas de los factores externos, se verifican modificaciones que nosotros también hemos encontrado. Mawry Cowdry (1950) confrontando las biopsias de la región antecubital de 11 jóvenes con las de 8 viejos de edades entre 78 y 94 años, han encontrado fuertes diferencias; en el último grupo existe, en efecto una disminución de la cantidad de tejido elástico (también Lindholm (1931) había dicho que en el adulto las fibras son menos numerosas que en el niño) que es más evidente en el cuerpo papilar que no en el corion.

Como antes hemos señalado se ve también por estas notas sumarias que los datos no son concordantes, ni rigurosamente comparables.

Según Manganotti con la orceina y excepcionalmente con los métodos de impregnación (Bielschowsky, Río Ortega, Achurraco, Gomöri) y en la región del dorso las fibras elásticas están conservadas y presentan frecuentemente mutaciones considerables en la forma, dimensión, disposición, etc.

En general, en la dermis senil las fibras parecen aumentadas, presentándose en un espeso entret Tejido casi arborescente en la dermis papilar, con fibrillas que ramificándose se dirigen hacia la capa basal, aunque sin alcanzarla y tener contacto nunca o casi nunca. En los individuos más viejos en este entret Tejido pueden observarse terrones más o menos voluminosos de material ligeramente basófilo, casi amorfo en torno de los cuales discurren las fibrillas sin penetrar en ellos. Otras veces la trama elástica papilar está rarificada, limitada a gruesas fibras o a elementos en forma de cinta o fragmentados. Este último aspecto es frecuente en la dermis media y profunda, donde pueden notarse también condensamientos del material teñido como el elástico, y amplias zonas con fibras cortas y en forma de cintas, bien distintas morfológicamente de la fibra elástica típica. En fin fibras gruesas y largas aparentemente no ramificadas, se afinan poniéndose en inmediato contacto con fibras de colágena bien normales o alteradas. Imágenes en todo similares son descritas por Percival con métodos a la plata. Es por tanto evidente que el material teñido por los métodos habituales para el elástico, revela bien sea fibras típicas o bien sustancias un poco diversas. Se debe precisar por otra parte que con los métodos para el conectivo desde el de Van Gieson al de Masson se observan imágenes similares a las referidas en lo que se refiere a las fibras en cinta y fragmentadas, aunque ellas presentan coloraciones anormales, resultando por ejemplo amarillas, con el Mallory.

Existen por lo tanto grandes modificaciones morfológico-tintoriales como expresión de una profunda modificación de los materiales dérmicos.

En conclusión, este material que presenta las coloraciones tenidas como electivas para el elástico, parece abundante en la piel de los individuos ancianos bien con un aspecto aún típico fibrilar, bien con aspecto variadamente alterado. La cuestión será poder establecer hasta dónde tal material deba considerarse como elástico, si de nueva formación, o si debido a la transformación de otros elementos; y si en fin los hechos revisten un significado netamente degenerativo, o todavía fisiológico.

Sobre esta diversidad de modificaciones morfológico-tintoriales pa-

rece que las más recientes investigaciones permitan ver las cosas de manera notablemente diversa y aún más satisfactoriamente de todo cuanto se ha hecho y expuesto hasta hoy. Pero para esto es menester citar brevemente algunas nociones sobre la estructura del tejido elástico.

*Constitución bioquímica y análisis inframicroscópicos de las fibras elásticas. Elastasa.*

La constitución bioquímica de la sustancia elástica es mal conocida porque es prácticamente muy difícil, si no imposible, obtenerla en estado puro y homogéneo. Constantemente se muestra contaminada por el colágeno. Incluso órganos elásticos como los ligamentos de la nuca (ligamentos amarillos) considerados como órganos elásticos tipos, no contienen jamás más de 90 a 93 por 100 de sustancia elástica. Este hecho ha impedido utilizar de un modo satisfactorio la difracción de los rayos X para su estudio. Los difractogramas obtenidos están siempre perturbados por la presencia de colágeno.

Los datos químicos obtenidos, casi siempre sobre el ligamento de la nuca del buey, son muy confusos. Su composición química varía mucho según su origen (ligamentos amarillos o paredes aórticas de diversos animales). Por su composición se aproxima a la sustancia fundamental conjuntiva y difiere del colágeno de composición química mucho más constante.

Numerosas investigaciones se han consagrado al estudio de la sustancia elástica en ácidos aminados. A partir de numerosos documentos reunidos, solamente se pueden deducir datos muy vagos.

Se ha encontrado mucha glicocola (hasta 30 por 100) leucina (30 por 100, prolina (15 por 100), valina (13 por 100), fenilalanina (3 por 100), hidroxiprolina (2 por 100), tirosina (1 a 2 por 100, arginina (1 por 100). En general no se han encontrado los ácidos aminados siguientes: alanina, ácido aspártico, lisina, histidina, triptofano.

El problema de las proteínas de la sustancia elástica está dominado por sus relaciones con el colágeno. Ya hace unos 40 años que algunos bioquímicos basándose en sus investigaciones, habían pensado que la llamada sustancia elástica pura, era en realidad una mezcla conteniendo colágeno en cantidades frecuentemente importantes. Los trabajos recientes han confirmado esta concepción.

Debemos de señalar dos puntos en este problema.

1.º El análisis químico de la sustancia elástica, por purificada que

sea, contiene siempre una cierta cantidad de ácidos, aminados característicos del colágeno, en particular hidroxiprolina.

2.º Por otra parte, a pesar de un tratamiento prolongado, a 100° C por el ácido acético diluido en vista de transformar el colágeno en gelatina soluble, no se llega jamás a separar la totalidad de éste.

Trabajos químicos recientes han mostrado, en los productos de la dislocación de la sustancia elástica al lado de las proteínas, la presencia de mucopolisacáridos conteniendo azufre. La sustancia elástica diferiría pues del colágeno por la presencia de una mayor cantidad de mucopolisacáridos. Esto confirma los antiguos datos bioquímicos sobre la presencia de ácido colonditín-sulfúrico en la sustancia elástica. El contenido en polisacáridos varía según el origen de la sustancia elástica. Sería más abundante en las láminas elásticas de la aorta (2 por 100) que en el ligamento amarillo de la nuca (0.5 por 100).

Para Hall la fracción polisacárida constituiría una parte integrante de la fibra elastina. Esta opinión ha sido combatida por Partridge; para quien la elastina es únicamente una proteína y el cemento que une sus fibras una impureza.

Estos dos constituyentes, complejo proteico y mucopolisacárido conteniendo azufre, conducen a considerar la posibilidad de relaciones entre la sustancia elástica y la sustancia fundamental conjuntiva, especialmente en su forma polimerizada de membrana basal.

La cuestión de los constituyentes lipídicos de la sustancia elástica ha adquirido recientemente una cierta importancia a propósito de la génesis de la arterosclerosis. En efecto, se ha pensado en la posibilidad de una formación in situ de fosfolípidos presentes en las aortas ateroscleróticas; procederían de la degeneración de las láminas elásticas. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de lípidos en la sustancia elástica de la aorta. Son de extracción difícil, y de naturaleza todavía imprecisa.

La aplicación de la microscópica electrónica en el estudio de las formaciones elásticas es de fecha reciente. (Wolpers, 1944) y ha sido hecha de diversas maneras.

El estudio con el microscopio electrónico confirma en el orden morfológico infraestructural, la presencia de fibrillas muy finas de colágena anegadas en una sustancia cementante de un tipo denso particular, que sería la que el análisis bioquímico muestra constituida por mucopolisacáridos.

En resumen, a pesar del carácter bien frecuentemente incompleto

e inconexo de nuestros conocimientos sobre la constitución de la sustancia elástica, sin embargo, se pueden deducir diversas conclusiones.

Las formaciones elásticas están constituidas por dos elementos, fibrillas muy finas constituidas de colágeno normal o tal vez modificada y una sustancia mucoide, complejo impreciso y probablemente muy variable de proteínas y de mucopolisacáridos sulfatados, envolviendo el elemento fibrilar. Las fibrillas de colágeno que constituye el armazón de las formaciones elásticas, son elementos metabólicamente casi inertes, susceptibles de pocas variaciones. La materia mucoide cementante es al contrario muy sensible a las acciones metabólicas, especialmente acciones enzimáticas.

Esta materia mucoide cementante es una forma particular de la sustancia fundamental conjuntiva, análoga a la que constituyen las membranas basales. Como estas basales ella puede sufrir polimerizaciones y despolimerizaciones, estas últimas menos frecuentes que las primeras. En su estado habitual, este material mucoide está fuertemente polimerizado y pobre en agua, por lo tanto denso vis-a-vis de los electrones, de refringencia elevada y mecánicamente resistente.

Ella es el elemento fundamental y característico de las formaciones elásticas. Está constituida probablemente de macromoléculas alargadas, dispuestas sin orden cuando las fibras no están en tensión; al contrario, en el estado de extensión forzada, sus moléculas se orientan en el sentido del eje de las fibras; la formación elástica se hace entonces birrefringente.

Por razones químicas, mal precisadas, esta sustancia mucoide se colorea más o menos electivamente por la orfeína o la fucsina-resorcina, propiedad histoquímica preciosa porque permite dibujar la disposición histológica de las formaciones elásticas. Sin embargo esta reacción empírica no tiene valor bioquímico.

Durante mucho tiempo se pensó que las fibras elásticas resistirían a todos los encimas. En el momento actual, se conocen dos grandes tipos de elastasas: 1) las elastasas bacterianas y 2) una elastasa de origen pancreático.

Las elastasas bacterianas para Mandl podrían intervenir en el desencadenamiento de ciertas afecciones.

Dejando aparte los ensayos de elastolisis in vitro por la tripsina pancreática de los elementos elásticos aislados y estudiando detenidamente esta acción de la tripsina aislada, (Banga y Baló en 1949) del páncreas un encima cuya acción consistiría en una disolución de la elastina debida a una transformación de las proteínas fibrosas insolu-

bles, en proteínas globulares solubles. No tendría ninguna acción sobre las fibrillas de colágena y éstas conservarían su birrefringencia. En verdad la cuestión es mucho más complicada como luego veremos. La secreción produciría un precursor; la proelastasa, zimógeno que un factor duodenal obrando sobre la tripsina total transformaría en elastasa activa.

La elastasa pancreática no es una enzima proteolítica específico de la elastina. Incluso los preparados más purificados atacan también la hemoglobina, la caseína, la fibrina y el colágeno desnaturalizado.

Como dijimos, la cuestión de la acción de la elastasa es mucho más complicada, porque se liberan también polisacáridos y ácido sulfúrico (como si se disolvieran según Finlay 1954 los materiales del pseudo-milium colioide y del pseudo xantomato elástico) revelándose por tal modo una acción sobre las mucoproteínas, de modo que el fermento asume la cualidad musomucinasica, ya sostenido por Hall y Tumberge en 1952, no por Banga.

Tumberge y Hall opinan que la elastina está constituida por agregados lineales (elastina F. de Banga) de unidades proteicas globulares, de bajo peso molecular, cuya unidad sería análoga al procolágeno, la proteína soluble de la colágena, y podría ser designada como proelastina. Los mucopolisacáridos sulfurados, estarían íntimamente ligados con las proteínas para constituir cadenas mixtas de mucoproteínas, cada una de las cuales, estaría por consiguiente formada por una unidad de proelastina juntamente con moléculas polisacáridas formando así materiales, que los autores proponen llamar elastomucina —que cimentan y recubren los agregados lineales de la proelastina pura. La elastasa atacaría sólo la elastomucina, liberando la proelastina y destruyendo así la estabilidad del tejido. Estos resultados confirmados por Lansig y otros (1952) contrastan con las investigaciones de Schward y Dettmer (1953) en trabajos sobre aorta fresca con particular técnica, han visto que la acción de la elastasa actúa sólo sobre las sustancias con que son cimentadas las fibrillas (que denominan Kittsubstanz), la cual se disuelve, mientras que las fibrillas permanecen intactas, y muestran al microscopio electrónico que son idénticas a las colágenas, con las bandas características periódicas a 640 Å. Las fibras elásticas no serían más que fibras colágenas con un componente sulfomucopolisacárido. (¿Ac. condroitinsulfúrico?).

Este importante resultado lo explica Banga (1953) demostrando que la colágena cuando es contraída por el calor y por varios métodos usados en su extracción, se vuelve soluble a la elastasa; así los investigadores que para obtener elastina pura, de la aorta o de otros órganos



sometían los tejidos a tratamientos violentos, los hacían sensibles a la acción de la elastasa; mientras que Schwartz y Dettmer que trabajaban en frío, preservaban de tal modo el tejido y obtenían la disolución sólo de la Kittsubstanz, en decir, de la zona superficial de la fibra que aparece como más inestable en comparación con las colágenas.

Tanto los elastolizados como los collagenizados, tienen sin embargo, un comportamiento similar respecto de la diálisis y de las reacciones de precipitación de las proteínas y muestran un fuerte poder reductor que, según Banga está en relación no sólo con el contenido en polisacáridos, relativamente bajo (menos del 2 por 100), sino también a la glucosamina. Probablemente el más alto contenido de la colágena en aminoácidos dicarbónicos (ac. aspártico y glutámico) permiten más sólidas conexiones con los mucopolisacáridos que envuelven las fibrillas, y se impide así la acción de la elastasa; cuando por el calor y con otros medios se elimina el estrato mucopolisacárido el fermento puede tener acción; «lo que significa que tanto en el colágeno como también en la elastina, están presentes los mismos elementos sobre los cuales la elastasa actúa específicamente» de ello Banga llega a confirmar su primitiva concepción de que el mecanismo de acción de la elastasa consiste en una despolimerización de las proteínas con transformación de «rod-shade-molecules» en proteínas globulares. En confirmación Hall, Tumbrige y Wood (1953) comunican haber obtenido la disolución de las proteínas insolubles del cristalino de buey (similares por los aminoácidos que lo componen y por la difracción con los rayos X al colágeno) por medio de la elastasa. Por lo tanto es una nueva testificación de la estrecha semejanza estructural, de las dos categorías de fibras.

Por analogía y para completar recordemos las experiencias de Banga, Balo y Szabó (1954); los autores han obtenido el alargamiento y la contracción de las fibras colágenas (contracción y relajación química) aisladas de la cola del ratón (como ya Patridge, 1948 con calor y como Banga, 1953 había confirmado, obteniendo la lisis de la elastina de las fibras en relajación) sumergiendo los fragmentos en solución de yodato de potasio al 40 por 100. De estas investigaciones resulta, que las fibras de colágena, están constituidas por lo menos por dos proteínas diferentes, una más y otra menos atacable por el fermento, mientras que el componente mucopolisacárido no participa del fenómeno que se verifica también después de la inmersión durante 24 horas en hialuronidasa.

Pero la cuestión de la elastasa es todavía más compleja e interesante, cuando se tiene en cuenta las variaciones y los inhibidores del mismo fermento. Banga y Balo para llegar a explicar la diferente actividad elastolítica de los extratos pancreáticos de diversos ph, llegaban a la de-

mostración de un inhibidor de la clastasa, unido en el páncreas al fermento. La activación podría obtenerse con la oportuna acidificación o por diálisis o con precipitaciones con sulfato amónico. Así se precisó que existen dos inhibidores; uno pancreático que dializa en 24-36 horas, y otro en el suero que no puede ser dializado. Este inhibidor encontrado en el suero sería una lipoproteína (Robert). También existirían inhibidores en ciertos extractos de tejidos.

El enzima existiría en el páncreas de todos los mamíferos, pero en variable proporción y según opinión general las elastasas pancreáticas, de las diversas especies animales son diferentes.

Por otra parte el fermento varía cuantitativamente según que el páncreas proceda, de jóvenes muertos por accidente, o individuos muertos por varias enfermedades o por arteroesclerosis. (Banga y Balo, 1953).

Actualmente se puede decir que lo que en la práctica se denomina elastasa no es una sustancia simple; bajo este nombre se encuentran reunidos al menos dos enzimas, uno proteolítico y otro mucolítico. El primero, que debería ser considerado como la verdadera elastasa, ha sido denominado E<sub>2</sub> por Hall. El segundo ha sido llamado E<sub>1</sub> o elastomucasa por el mismo autor y elastomucoproteínasa por Banga.

El enzima proteolítico actúa mejor en presencia del mucolítico, sobre todo cuando su acción debe recaer sobre tejidos elásticos no purificados, pero puede caturar sólo. Por el contrario el enzima mucolítico aislado, es poco activo, lo que hace difícil el estudio de los productos que engendra su acción: hexosaminas, hexosas, ácido siálico, grupos azufrados, sustancias de carácter lipídico. Para W. A. Loeven, el enzima mucolítico sería en realidad un complejo de cuatro fracciones. La acción del enzima proteolítico, por su parte, se desarrollaría en tres fases: se formaría en primer lugar un complejo enzima-sustrato. Después nacería un producto soluble no dializable (la «elastina»), y por fin serían liberados pequeños péptidos dializables.

Sin querer sobrevalorizar estas investigaciones sobre la elastasa apenas al comienzo de su desarrollo, parece que de todos modos se han de tomar en seria consideración, especialmente en el campo de los estudios geriátricos y en particular a propósito de la importante y un poco vejada cuestión de las modificaciones del tejido elástico cutáneo.

De donde vemos la complejidad de los fenómenos que se desarrollan en la dermis con la participación de los procesos encimáticos y anti-enzimáticos por ahora apenas delineados, pero que fácilmente se entrevé su importancia y su alcance.

### Modificaciones de las fibras elásticas y colágenas.

Como actualmente se considera, la composición de las fibras elásticas, explica la reacción del P. A. S. positiva hallada por Scott y Clayton, Lansing y otros en la piel, de MacManus en la suprarrenal, etc.

Hace comprender por otra parte que las alteraciones morfológicas y tintoriales de las fibras elásticas puedan tener conexión con modificaciones cualitativas y cuantitativas de la parte mucopolisacárida que las componen, parte que verosímelmente sufre las consecuencias de cuanto pueda ocurrir en la sustancia fundamental, a su vez tan fácil de resentirse del efecto de los más diversos factores.

Está demostrado por Findlay (1954) que puede tener lugar una fase con liberación de M. P. S., bien provocada con artificios bien con toda probabilidad en el curso de los procesos de envejecimiento. Este autor trabajando con la elastasa, encuentra entre otros hechos que en la elastosis senil, además de las transformaciones de la elastina en alacina hay islotes de material P. A. S., positivo y en la proximidad de la superficie «los islotes de material P. A. S., positivo se unen para formar el coloide de la elastosis senil». De varias pruebas experimentales el autor deduce: «que el carbohidrato sólo sin lipóide, responde a la reacción positiva del P. A. S. en la elastosis senil» y añade, que como parece la fibra normal elástica pasa bajo la acción de la elastasa a través de una fase positiva de P. A. S., por separación de una elastomucina de la fibra; así en ciertas afecciones y en la elastosis senil se libera una sustancia que contiene carbohidratos que responde a la reacción del P. A. S., y más fácilmente separable con la elastasa, pero no con la hialuronidasa.

Pero otras transformaciones más íntimas se verifican en el transcurso de la edad. En tanto, modificaciones cuantitativas de los aminoácidos. Según Lansing (1952) cromatogramas de la elastina de aortas de jóvenes muestran escasa cantidad de los aminoácidos dicarboxílicos como ya se ha referido y en particular una diversidad entre ácido glutámico, presente aunque en baja concentración (23'8 por 100) y el ácido aspártico casi en vestigios. En la aorta de los viejos el ácido glutámico conserva aproximadamente la misma cantidad (28'7 por 100), pero el ácido aspártico aparece considerablemente aumentado (de 6'12 a 12-21 por 100). Este autor opina que la afinidad de la elastina por el calcio, sea debida a la acidez aumentada por el redoblado contenido en ácido aspártico. Ciertamente el aumento del calcio aparece considerable: de 0'4 por 100 entre los 10-20 años, asciende a 1'9 de los 21 a los 30 años y salta a 5'1 de los 60 a 70; a 6'9 de los 70 a 80 para descender ligeramente a 5'5 más allá de los 80 (en las coronarias y en la aorta según Lansing y

otros). Refiere Winer (1955) que las fibras elásticas en los jóvenes están exentas de minerales, mientras que en los viejos contienen hasta un 14 por 100 del calcio (del peso seco de la elastina), y también un aumento en fósforo el cual según el autor podría explicar la coloración con la hematoxilina simple verificable en el dermis senil, como si hubiera ocurrido una fijación con ácido fosfomolibdico.

Estas variaciones considerables completan bastante racionalmente la interpretación de las mutaciones morfológicas y tintoriales de las fibras elásticas. Pero hay otra serie de hechos, que aprovechan para explicar la coloración del material colágeno, por las sustancias retenidas específicamente por el elástico.

Tumbridge (1952) y otros han encontrado que en la piel senil donde existen fibras colágenas alteradas, acortadas, retorcidas, etc., y material amorfo coloreable como el elástico, el tratamiento con tripsina elimina todo el material, dejando sólo las fibras colágenas normales al microscopio electrónico, puesto que también en la piel normal después de la digestión parcial del colágeno con pepsina, se logra obtener un aumento de la coloración para el elástico, los autores opinan que en la piel senil el aumento de la coloración con los métodos para el elástico, sea debida a la degeneración de las fibras colágenas que se hacen también digeribles con la tripsina. Esto es cuanto ocurre en el pseudoxantoma elástico, donde el microscopio electrónico no muestra aumento del tejido elástico, a pesar del aumentado material coloreado con los métodos para la elastina.

En un notable trabajo Braun Falco y Salfeld (1957) han demostrado las similitudes estrechas bajo el punto de vista histoquímico, bioquímico y físico entre el tejido elástico normal y las masas orceinófilas de la elastosis senil, que parecen representar productos de desintegración de las fibras colágenas. Este estudio plantea en realidad dos problemas: el de la formación indirecta del tejido elástico normal a partir de las fibras de colágeno o reticulina; y por otra parte, el problema de una verdadera degeneración del colágeno, en el sentido estricto de la palabra, que se encontraría en la senescencia de la piel.

Sobre la primera cuestión hay que señalar que el origen exacto del tejido elástico como dijimos es desconocido. En cultivo sólo los tejidos que contienen normalmente fibras elásticas, son capaces de producir las. El tejido elástico se reproduce rara vez in vivo. Cuando cesa de formarse en la infancia, esta detención es definitiva. Sin embargo, las fibras elásticas son las últimas en diferenciarse, y actualmente se tiende cada vez más a considerar que las fibras elásticas derivan de una colágena inmadura; se diferencian físicamente y químicamente de las fibras de colá-

gena sin duda por las propiedades particulares de la sustancia cementante rica en ácido condroitín-sulfúrico, que una las fibrillas entre ellas y que confiere al conjunto características tintoriales especiales (Winer).

En la elastosis senil se produciría una transformación del mismo orden. Según Percival se trataría de un proceso, no degeneración sino de evolución. Las masas orceinófilas no serían de tejido elástico normal, ni de tejido elástico modificado, sino de colágena modificada. Se ha podido por otra parte, *in vitro*, producir el fenómeno evaporando en condiciones convenientes una solución de colágena hidrolizada; las fibrillas que así precipitan, adquieren las propiedades de colorabilidad de las fibras elásticas, sin embargo, la elastasa no tiene sobre ellas ninguna actividad. El bloqueo de los puentes (Braun-Falco, 1956), la sulfuración (Fullmer y Lillie, 1956), la pepsinación (Turnbrith, 1952), algunos enzimas pancreáticos (Burton y col. 1955), etc., constituyen una serie de medios que han permitido obtener una transformación del colágeno en elastina realizando la síntesis indirecta que hablaban Hall y col. (1955) y que parece la más probable, teniendo lugar a partir de productos de degradación de las fibras colágenas, con la adición de mucopolisacáridos cementantes. Esta síntesis indirecta intervendría en los mecanismos patológicos de elatogénesis (envejecimiento, elastosis senil, pseudo-santorna elástico, etc.).

Estas consideraciones indican el parentesco y sin duda la filiación, de las fibras colágenas y elásticas normales. Lo mismo patológicamente, la colágena podría transformarse en un tejido presentando algunas características del tejido elástico. Ya Unna (1894) había postulado la posibilidad de una transformación de las fibras colágenas en fibras elásticas. Sin embargo, su hipótesis asentaba sobre la base insuficiente de las coloraciones histológicas sin valor químico real. Investigaciones recientes, con técnicas de mayor valor, han demostrado que las fibras de colágena de origen dérmico tratadas por tampones boratados o de meta-periodato de sodio, pueden ser transformados en fibras tomando la fucsina-resorcina de Weigert, es decir, en sustancia elástica. En realidad este último punto es discutible; el presentar esta coloración no puede constituir una prueba de la naturaleza verdaderamente elástica de estas fibras modificadas. Estos resultados muestran solamente que las fibras colágenas modificadas, pueden colorearse por la fucsina-resorcina y nada más. Para poder admitir una transformación, es preciso las constataciones infraestructurales al microscopio electrónico.

Admitiendo su posibilidad, como tal vez suceda, hay que reconocer que el tránsito de la colágena a la sustancia elástica presenta algunas oscuridades, en particular el modo de conciliar las diferencias de compo-

sición en ácidos aminados de las dos formaciones. Hay ocho veces más valina en la elastina que en el colágeno. Para formar la elastina se necesitaría una cantidad de colágeno ocho veces mayor, lo que parece poco probable.

Por lo tanto tenemos, de un lado modificaciones en la compleja estructura de la fibra elástica justifican alteraciones morfológicas y tintoriales, del otro regresiones de las fibras colágena explican la elevación de las coloraciones para el elástico, con otro material.

En cuanto a la capacidad tintorial de las fibras elásticas se han efectuado investigaciones. Por ejemplo Weiss (1954) ha estudiado cómo se efectúa la reacción entre la orceína y la elastina preparada del ligamento de la nuca del caballo. También en indagaciones analíticas con comatografía Engle y Dempsey (1954) han estudiado la orceína. Por otra parte según investigaciones de Stoughton (1955) los detergentes sulfonados tienen una selectiva afinidad por la elastina, liberando radicales que precipitan con colorantes básicos y dan una coloración electiva.

Vemos pues que lo que aparece teñido con los métodos considerados específicos para el elástico, no siempre lo es, sino que puede corresponder bien a verdadero material elástico, bien a colágeno o reticulina modificados; en otros términos se puede hasta decir, que los tres tipos de fibras de la dermis, pueden en ciertas formas morbosas y en la senilidad, presentar las coloraciones que se tiene como específicas para la elastina y mostrar modificaciones morfológicas considerables, un hecho estando probablemente ligado al otro; por lo tanto las llamadas fibras elásticas en cintas, retorcidas, fragmentadas, en terrones, etc., en realidad pueden provenir del colágeno, lo mismo que del elástico o de la reticulina.

Pero las modificaciones que se realizan en los materiales constituyentes de la dermis, no se revelan solamente a través de la coloración con los métodos para el elástico de material que no es elástico, ni con la notable basofilia por la cual las estructuras fibrilares se colorean con la hematoxilina, sino también por las anomalías de la impregnación argéntica y con la positividad de los métodos de oxidación para los mucopolisacáridos.

Por incidencia recordemos que el estudio del colágeno basofilo efectuado por Montgomery (1955) con métodos histoquímicos y microespográficos, ha permitido al autor descubrir notables diferencias respecto del colágeno normal.

Por consiguiente, en otros términos en la dermis se ponen en evidencia materiales con comportamiento contradictorio, tal vez intercambiables y reversibles, de todos modos inusitados y anormales que

hacen sospechar, que los diferentes métodos hagan resaltar elementos y formaciones, que revisten apariencias diferentes, aun siendo en suma fundamentalmente la misma cosa.

Señalamos que el complejo de alteraciones descritas hasta aquí tienden a reaccionar positivamente con los métodos de MacManus y de Hotchkies y, en general, resisten a la digestión con hialuronidasa A.

Resumiendo de todo cuanto hemos dicho a cerca de la sustancia fundamental, se puede decir que el material P. A. S. positivo pueden encontrarse además de la dermis papilar como en las anteriores modalidades descritas y también alrededor de las glándulas sudoríparas, de los vasos; a lo largo de los haces de colágena donde se muestra como una sutilísima orladura violeta con una tonalidad sólo un poco más amortiguada que la que se muestra en la membrana basal; y no raramente también entre los infiltrados o en relación con los capilares con disposición y aspecto no diferenciable de las fibras de reticulina.

Por el contrario, los métodos a la plata muestran como hemos visto una anómala impregnación, hechos de colagenización y con una cierta regularidad en los individuos más viejos, más allá de los 75 años, la constitución en la dermis papilar de un fieltro más o menos espeso de cortas fibrillas, diversamente orientadas no dicotomizadas. En su conjunto este material puede también ciertas veces y dentro de ciertos límites, presentar las coloraciones del elástico y de las fibras de colágena, aunque de un modo más o menos irregular.

En general, la dermis papilar con su fieltro de fibrillas o con material en apariencia amorfo u homogéneo, resalta, como una zona anormalmente constituida por su aspecto y por sus propiedades tintoriales, que se diferencia de las otras partes, hasta la formación de un haz o estria senil. También las zonas periglandulares y pericapilares parecen asumir las varias coloraciones casi sobre los mismos materiales, o por lo menos éstos están en el más estrecho contacto.

Si un examen analítico de los hechos observados con diferentes métodos, puede permitir hacer descripciones cada una aparentemente diferente; si vemos el hecho de tener distintos cuadros a cargo del tejido elástico o reticular o de los mucopolisacáridos; en realidad por las consideraciones expuestas anteriormente se puede decir que las alteraciones consideradas en sí mismas, aparecen más bien como variaciones de un mismo tema, con aspectos equivalentes de una sola y sustancial modificación de los materiales dérmicos. Cuya composición aun siendo por hoy ignorada en su más íntima esencia, parece tener que relacionarse con una puesta en libertad, con una cesión de sustancias

P. A. S. positivas verosímilmente mucopolisacáridos y con probabilidades de pertenecer al ácido condroitinsulfúrico.

De todos modos parece evidente que los diversos materiales se ponen de relieve promiscuamente y que coexisten en estrecha vecindad, tal vez mezclados; sin excluir aunque pueda parecer poco ortodoxo que los métodos utilizados tengan una especificidad relativa. Es también posible que las sustancias tengan grupos en com.n, que respondan de igual manera a los varios métodos.

Por otra parte la estrecha afinidad de estructura, las profundas semejanzas en la composición, y sobre todo la parte de mucopolisacáridos que indudablemente se hallan en las tres categorías de fibras, hacen por hoy del todo aceptable el concepto de que las condiciones del ambiente puedan conducir en determinadas circunstancias a la formación de una o de otra, según las particulares situaciones metabólicas y físicoquímicas locales y generales.

También la observación de Gillman y col. (1954) sobre las fibras elásticas degeneradas, confirman este modo de ver. Los autores estudiando con casi todos los métodos para el elástico bien la dermis, bien vasos alterados, encuentran que no todos los materiales considerados como elásticos presentan las diferentes coloraciones sino algunas de ellas (Weigert, orceina, fucsina aldeídica de Gomöri). Mientras que otros muestran netas diferencias (emat-eos, emat-fotungstica de Mallory, etc.), así que resulta imposible hacer una distinción entre fibras elásticas normales y fibras «elásticamente degeneradas», las cuales pueden derivar o de alteraciones primarias en la composición del colágeno preformado, o bien de disturbios en los procesos metabólicos durante la formación de las fibras colágenas, reticulares o de las elásticas.

En verdad que el origen exacto del tejido elástico es desconocido, al menos en in vitro sólo los tejidos que contienen normalmente fibras elásticas, son capaces de producirlo; pero in vivo y con tanta amplitud de los procesos metabólicos, con tanta complejidad de resíntesis y de demoliciones, es posible que todavía se verifiquen eventualidades, que aún no son realizables en los laboratorios.

Como hemos señalado varias veces una porción de M. P. S. está presente en cada una de las tres clases de fibra, las reticulares, las de colágena y las elásticas; o en otros términos, la parte fibrilar está cementada (expresión excesivamente mecánica) o anegada, como dicen los franceses con expresión demasiado dramática, de cualquier modo que sea íntimamente inmersas y conexas con M. P. S. que entran a formar parte con uniones verdaderas y propias más o menos tenaces de la

estructura fibrosa, que es en último análisis una cadena de polipeptidos.

Las investigaciones con el microscopio electrónico y con la difracción con los rayos X, demuestran que los componentes de las tres categorías de fibras, en realidad poseen una única configuración y que corresponden a fibrillas diferentes en longitud y probablemente en espesor, pero idénticas en las periódicas bandas de 640 Å, que se encuentran en todos los tejidos del hombre y de los animales.

Varían —y de ello las características— los aminoácidos constitutivos y especialmente en relación a la cantidad; varían las porciones polisacáridas y el modo de sus uniones con la cuantía proteica tanto que habría lugar a sospechar que parte, si no la totalidad, de las diferencias entre un tipo y otro de fibras, se hubiera de adscribir a los mismos M. P. S.; la elastomuvina de las fibras elásticas podría ser un valioso ejemplo. Puede variar, en fin, y determinar mutaciones la presencia o el aumento de minerales, como el calcio y el fósforo.

Si es admitida tanta plasticidad en los M. P. S. de la sustancia fundamental, se puede también admitir en las fibras que tal plasticidad y ductibilidad exista y permita por tanto modificaciones y transformaciones. Parece por lo tanto que se puede admitir la concepción de una interdependencia entre los varios elementos considerados hasta ahora; sustancia fundamental, reticulina colágeno y elástico. Por cuanto ninguno de ellos posee caracteres especiales que permitan individualizarlos, están éstos dispuestos en la superficie en forma labil o bien sólidamente ligados a las fibras, con probables conexiones con los aminoácidos dicarbósílicos como el colágeno (Banga).

Bajo las condiciones más diferentes exógenas y endógenas pueden verificarse modificaciones en la distribución de los varios materiales con prevalencia de la porción de M. P. S., por cuya razón no sólo se modifican las reacciones tintoriales y por lo tanto se visualicen cuadros diversos, sino que se pueden también realizar más profundas modificaciones tanto que las mismas apariencias morfológicas pueden presentar propiedades histoquímicas diversas.

Estas mutaciones que están en gran parte ligadas a las influencias metabólicas y hormono-vitámicas de la economía, a más de verificarse por las causas más variadas endógenas y exógenas, aparecen con aumentada frecuencia y son siempre más probables sino absolutamente necesarias, en el transcurso de los años y se observan por fin con cierta constancia en la senilidad.

Todo esto nos lleva a admitir una cadena ininterrumpida de demoliciones y de reconstrucciones de las estructuras cutáneas.

Pero aún hoy no se está suficientemente habituado a considerar el continuo —si bien lento— dinamismo de la dermis. Este es un asunto que merece particular consideración.

#### *Sobre el metabolismo del tejido conjuntivo*

El metabolismo del elástico, aún hoy poco indagado, es lento y parece del mismo orden que el del colágeno; según Slack (1955), al menos en el ratón parece que la elastina «en común con la mayor parte del colágeno, tiene un resultado metabólico muy bajo».

Pero, además, tenemos que considerar la posible formación de las fibras del material soluble, el cual parece poseer un metabolismo mucho más rápido (según trabajos de Harkness y otros, 1954). No es el caso de afrontar también la cuestión de la fibrilógenesis y de la formación del colágeno; señalemos sólo la complejidad de los fenómenos y lo intrincados que son; si, como es posible, el material fibrilar se organiza del soluble (dejemos por qué acciones, si celulares, de inducción o si bien exclusivamente químicas), pueden entonces considerarse mucho más probables, de lo que parecían al principio desviaciones, transformaciones y errores en la formación, en la constitución del mismo material fibrilar.

La cuestión del metabolismo del conectivo es quizá uno de los puntos hasta ahora menos aclarados y en los últimos años, con el empleo de las sustancias marcadas, se han podido obtener datos que, aunque fragmentarios, son de gran interés. No podemos ocuparnos con algún detalle, pero vale la pena señalarlo en apoyo del concepto que anteriormente se ha expuesto de un continuum funcional, en el cual la sustancia fundamental y las estructuras fibrilares constituyen un único conjunto susceptible de frecuentes transformaciones reversibles o irreversibles.

Como se ha dicho, el metabolismo del colágeno es bastante lento, cual conviene, por otra parte, a una proteína intercelular; las proteínas globulares en el interior de las células se sustituyen en una proporción aproximada de un 5 a un 15 por 100 por día, mientras que en las fibras del conectivo y del músculo alcanzan sólo el 0'5-3 por 100 al día (Neuberger, 1954).

Usando glicocola marcada con  $^{14}\text{C}$  en el grupo metilénico, Neuberger y otros (1951) y Neuberger y Slack (1953) experimentando en el

ratón, concluyen que a excepción del tendón, que es el ejemplo límite de inercia metabólica, el conectivo se renueva de continuo, aunque con extrema lentitud. Es imposible dar un valor aproximado de la vida de las moléculas de colágena Delaunay (1957). Pero se trata en estas investigaciones de tendones y colágeno insoluble. En el fondo, estos datos parecen no servir más que para confirmar lo que ya se sabía y cuanto se podía lógica y legítimamente sospechar, o sea que las proteínas fibrosas, las proteínas constitutivas y las sustancias extracelulares, poseen un ritmo tan lento que casi raya en la inercia. Pero en el método empleado por los autores ingleses, tan complicado y costoso, es también brutal por la extracción que comporta de todos los constituyentes del colágeno, y es muy probable que intervenga también una porción de colágeno soluble que falsee los resultados.

Y aquí se introduce necesariamente la cuestión del colágeno soluble, es decir, del precursor metabólico del colágeno insoluble, cuestión que nos llevaría demasiado lejos si quisiéramos examinarla un poco a fondo.

En el problema de la disociación y reconstrucción in vitro del colágeno bastará recordar, que después de las investigaciones de Zachariedes, en e año 1900, siguieron las de la Escuela Francesa con Nageotte y Fauré Fremét sobre el material soluble en ácido. En realidad la existencia en el colágeno de una fracción soluble, el «precolágeno», es debida a Nageotte (1927); reconociendo al mismo tiempo que este colágeno disuelto podía ser precipitado bajo forma de finas fibrillas o de agujas.

Nageotte estudió esta precipitación con el microscopio ordinario, lo que era insuficiente, faltándole los medios para precisar las transformaciones moleculares que intervenían. Sin embargo, desde esta época se pudo constatar que el tendón hinchado perdía su birrefringencia. Utilizando la difracción por los rayos X, entonces en su comienzo, Corey pudo ver que el colágeno reconstruido daba un difactograma parecido al del tendón inicial. No había habido, pues, transformación química.

Al llegar a la época del microscopio electrónico, fue posible precisar lo que sucedía en el orden de los tamaños inframicroscópicos, en el curso de estos fenómenos de disociación y de reconstrucción del colágeno. De los numerosos trabajos y discusiones se puede hacer hoy un balance.

El origen del colágeno ha sido considerado bajo dos puntos de vista: químico y morfológico. En cuanto al problema bioquímico, en donde aparece el colágeno deben encontrarse las formas más simples de éste

(formas monómeras). Fáciles a dispersar, siendo susceptibles de ser separadas por soluciones apropiadas. Esta extracción ha sido objeto de importantes trabajos químicos, completados por las comparaciones con los resultados de las investigaciones sobre la disolución y la precipitación in vitro del tendón.

Son interesantes las notables y vastas investigaciones de Orekhowich y colaboradores (1948-52), quienes han estudiado detenidamente la propiedad y distribución de la proteína obtenida en la solución citada con ph 4. Tal proteína, considerada precursora del colágeno, denominada «procolágeno», tiene una composición en aminoácidos estrechamente correspondiente a la de la colágena y permite la reconstrucción de típicas fibrillas.

Ulteriores investigaciones de Higberger, Gross y Schmitt (1952) demostraron la existencia de otra porción, soluble en fosfato de sodio con ph 9, denominada «tropocolágeno», porción de colágeno soluble en álcali, en la cual Neuberger y colaboradores encuentran una cantidad de hidroxiprolina muy similar a la del colágeno soluble en ácido o procolágeno de los autores rusos. Con el nombre de tropocolágeno, Higberger, Gross y Schmitt han designado unidades macromoleculares de 50 A° que representarían el monómero del colágeno, no siendo todavía estas macromoléculas perceptibles al microscopio ordinario.

Investigaciones efectuadas con glicocola marcada y determinando luego la radioactividad de las diversas fracciones del colágeno en la piel del conejo, han permitido a Haskness, Manko Muir y a Neuberger (1954) establecer que en el colágeno existen dos fracciones solubles que representan los precursores de gran parte del colágeno; la fracción álcali soluble tiene un metabolismo muy rápido y la actividad de la fracción acidosoluble se aproxima a la del colágeno insoluble, que es extremadamente baja. Los autores opinan que casi seguramente gran parte, si no directamente todo el colágeno insoluble de la piel, derive de la fracción álcali-soluble y que la ácido-soluble no parece tener más que una importancia secundaria y, más que un verdadero precursor, se trataría de una sustancia localizada en el exterior de las fibras más fácilmente extraíble (parece oportuno recordar aquí las observaciones ya citadas de Banga sobre los dos tipos de componentes protéicos de la fibra colágena, que resultan del examen en luz polarizada y por la acción de la elastasa).

Neuberger sugiere por fin que el colágeno soluble en álcali no es inicialmente de forma fibrosa, sino que está presente en solución en la piel en estado no polimerizado y combinado con otras sustancias, tal vez glucídicas. Esto que, por una parte, se refiere todavía a las citadas

experiencias de Banga y a su concepto de que la elastasa procede a solubilizar el colágeno y la elastina por una acción despolimerizante de las proteínas; solución que, según Manganotti, podría convertirse en el material alcali soluble presente en solución, según Neuberger; por otra parte, este hecho reenlaza la constitución y el metabolismo del colágeno con el de los mucopolisacáridos, cuyas estrechas relaciones entre los dos grupos de sustancias se deducen de muchos datos y está demostrado por los más recientes.

En un estudio sobre la composición del colágeno y del colágeno soluble Bowers Elliot y Moss (1954), examinando con particular exactitud el porcentaje de los aminoácidos en las diversas fracciones, admiten que la formación de las fibras «puede implicar la asociación de proteínas solubles parecidas al material extraído del citrato con una fracción de mucopolisacáridos», cuya fracción puede hacer parte de la molécula o actuar como una sustancia cementadora. Por lo tanto, como dice Slack (1953), el colágeno en los tejidos vivos aparece en íntima asociación con los mucopolisacáridos y por esto el metabolismo de éstos presenta gran interés, y también porque resulta que, entre otros, el ácido condroitín-sulfúrico tiene casi seguramente una notable parte como factor estabilizante en las fibras colágenas (Jackson, 1953).

En resumen: el «procología» ruso y el «tropocolágeno» americano, bien que presentando entre ellos algunas diferencias, pueden ser considerados como representantes del mismo cuerpo, en grados un poco diferentes de polimerización.

Estos trabajos han despertado un gran interés y han dado origen a críticas de orden químico, especialmente en lo que se refiere al modo de extracción utilizando frecuentemente ácido y, por este hecho, poco fisiológico. Se puede admitir que el verdadero precursor del colágeno es el extraído con soluciones neutras o muy débilmente alcalinas, es decir, el tropocolágeno, cuyo metabolismo es activo, contrastando con la inercia del colágeno definitivo.

Los resultados de las investigaciones sobre la disolución y la precipitación in vitro del tendón, es decir, sobre la polimerización y la precipitación in vitro del colágeno vuelto oligómero por las soluciones ácidas, son interesantes y muestran las condiciones que podrían intervenir en la formación natural de las fibras colágenas en el medio intercelular. Sin embargo, conviene señalar que jamás se ha podido obtener in vitro fibrillas primarias parecidas a las del colágeno nativo. Los estudios sobre la fibrilgénesis in vitro permiten interesantes sugerencias, pero todavía ninguna conclusión cierta sobre la fibrilgénesis in vivo, lo que constituye, en suma, el punto esencial.

En el tejido conjuntivo se produce, de una parte la sustancia colágena de las fibrillas, de otra parte los elementos de la sustancia fundamental y no puede excluirse una relación posible entre estos dos procesos. La elaboración del precursor de la sustancia fundamental se produce en el adulto al mismo tiempo que el de la sustancia colágena, es razonable pensar en la existencia de ciertas relaciones entre estos procesos que se producen simultáneamente lo más frecuentemente y en las mismas células; sin embargo, no se posee actualmente ningún dato cierto sobre este problema (Policard, Collet, 1961).

Muchos trabajos han sido consagrados al metabolismo de los mucopolisacáridos. Fueron analizados en una revista general por A. Dorfman (1955); a pesar de todo muchas oscuridades subsisten. Al contrario de las fibras de colágena que parecen ser una trama relativamente inerte, el papel de la sustancia fundamental parece mucho más importante en los cambios metabólicos.

Schiller y otros (1954), investigando sobre el metabolismo del ácido hialurónico y del ácido condroitín-sulfúrico en la piel del conejo, han descubierto que el metabolismo del ácido hialurónico es mucho más rápido que el del ácido condroitín-sulfúrico. La diversidad del comportamiento de los dos M. P. S. haría sospechar a los autores que el ácido condroitín-sulfúrico contuviese probablemente una mezcla de varias sustancias. También las investigaciones de varios autores con S marcado confirman el lento metabolismo de tal sustancia. Las investigaciones de Dziewiatkowski (1951), Böstrom (1952), Böstrom y Garwell (1953) demuestran de un modo aproximado los hallazgos de Schiller.

Según Böstrom (1954), hay una continua transformación de los sulfomucopolisacáridos con destrucciones y resíntesis o, como parece más probable, con cambio del grupo sulfato de estos compuestos.

Por otra parte, tanto la duración como la intensidad de la fijación del S marcado son sensibles a varios factores; así, la tiroxina provoca un aumento y la cortisona y la hipofisectomía una disminución (Ellis, 1953); en animales vueltos escorbúticos Reddi y Woström (1954) han hallado una intensa disminución en todos los tejidos. También in vitro se ha constatado una fuerte inhibición con cortisona y con ácido salicílico (Böstrom, 1954).

El estudio del metabolismo del S en los mucopolisacáridos, aparte del interés biológico, demuestra que tales sustancias están influenciadas por varios factores de gran significado para el médico y para el gerontólogo: vitamina C, cortisona, ácido salicílico, hormonas tiroideas; deficiencias hipofisarias pueden, impidiendo o favoreciendo el metabo-

lismo del azufre, modificar el estado de la sustancia fundamental, con todas las sucesivas consecuencias.

Tenemos pues, por consiguiente, suficientes datos para admitir un continuo, si bien lento, casi inadvertido, dinamismo de la dermis, pero bastante para explicar las posibles mutaciones verificables por las más variadas sollicitaciones.

Como testificación del dinamismo de la sustancia fundamental recordemos las investigaciones de la Escuela de Faville, de las que resulta que los fenómenos iniciales de la flogosis peritoneal producida por aceite de croton consisten en una producción de mucopolisacáridos representados presumiblemente por el ácido hialurónico (Favilli y Baggi, 1953), con un aumento de la hexosamina muy considerable desde el principio del proceso flogístico (Baggi y Prodi, 1953). Las investigaciones de Prodi (1955) demuestran que uno de los primeros efectos de la aplicación de una sustancia cancerígena (3-4 benzopireno) en la piel del conejo es la aparición de material metacromático. Lo cual confirma, a través de otros métodos, ser la sustancia fundamental uno de los más sensibles, tal vez el más precoz, de los sistemas de reacción del organismo, representando el verdadero medio interior.

#### *Las glándulas y vasos cutáneos.*

Existe una atrofia en los folículos pilosebáceos, degeneración de los arrectoripili, disminución y alteraciones de las glándulas sebáceas y modificaciones del epitelio secretor de las glándulas sudoríparas.

Las modificaciones que sufren los vasos de la piel con la edad han sido estudiadas sobre todo por Schiale (1928); hay desaparición de las asas capilares en el cuerpo papilar; en el corión las lesiones son poco importantes; hay disminución de los glomus a partir de los sesenta años. En general los vasos cutáneos, propiamente dichos, están menos alterados que los de la hipodermis.

Algunos autores, como Monacelli, Watanave y Wiedman, además de los vasos de la piel de los viejos, han estudiado las relaciones que existen entre la senilidad cutánea y otra forma de senilidad que es la arterioesclerosis.

El tejido graso de la hipodermis está disminuido y los tabiques de tejido conectivo están atrofiados.

#### *Acciones foto-dinámicas.*

Sabemos que la luz solar desempeña un papel primordial en la etiopatogenia de la atrofia senil, como fue señalado por Unna, Nevins Hide,

Dubreuil, etc. Crea Gougerot el concepto de las «radiolucitis»; Pillsbury, Shelley y Klingman denominan a las queratosis seniles queratosis actínicas.

Se insiste de parte de casi todos los autores en sostener que las primeras regiones en ser afectadas por las alteraciones de la senilidad y donde las lesiones son más intensas con verdaderos hechos «degenerativos» son las partes al descubierto y que por eso son los factores externos los que provocan modificaciones no verificables en los tejidos de las partes protegidas (Hill y Montgomery). Pero también, como hemos visto, en éstas se encuentran alteraciones.

Lo que se ha llamado degeneración senil de la piel sería para Woringer (1951) más bien una dermatosis de origen físico y estaríamos todavía lejos de una verdadera senescencia, tanto que con una higiene adecuada no sería el órgano cutáneo el que se opondría a la longevidad, o dificultaría la evolución de las generaciones futuras a las edades de Mathusalem.

Sin embargo, Manganotti (1955), teniendo en cuenta las alteraciones que también se encuentran en las regiones cubiertas, piensa que los factores externos pueden tener una acción lesiva en cuanto los tejidos no están en condiciones de afrontarlos, porque potencialmente ya están alterados. No serían, por lo tanto, las causas externas las que perjudicarían al tegumento, sino la misma piel que, modificada como está, permite a los factores externos una más amplia libertad de acción.

Se apoya además Manganotti para sostener esta opinión en las investigaciones hechas por Moroni (1955), que en la senectud la intensidad del eritema por ultravioletas en las regiones cubiertas, no guarda relación con la dosis administrada. También en las investigaciones de Castellani (1953) de la Escuela de Ciaranfi del profundo disturbio del equilibrio físico-químico que sufren por efecto foto-dinámico los sustos ricos en ácido hialurónico al tratar la mucina extraída del corión umbilical con una sustancia foto-dinámica (hematoporfirina) y luego irradiándola. Otra confirmación de las modificaciones de la sustancia fundamental por efectos foto-dinámicos, nos la dan Prodi y Baggi (1954) inyectando en la piel de conejos hematoporfirina y tinta china como indicador e irradiando luego con ultravioletas. También Manganotti (1955) obtiene resultados comparables aunque menos evidentes practicando intradermodificaciones en el dorso con hemoglobina + solución fisiológica y con hemoglobina + hematoporfirina y luego irradiando las dos zonas con rayos ultravioletas. Deduce que la hematoporfirina muestra después de la irradiación, la capacidad de expli-



car acciones importantes sobre la sustancia fundamental. Es interesante cuanto dice Cameron (1958) que la sensibilización de la piel a la luz por las porfirinas, produzca todos los cambios característicos de la piel senil en forma prematura. Sin llegar a producirse hechos patológicos dice Manganotti, puede ocurrir que la piel se resienta con el andar de los años, con la contribución de pequeñas e inadvertibles alteraciones en el metabolismo de las porfirinas o por la presencia siempre en cantidad pequeñísima de otras eventuales sustancias exógenas o endógenas de acción foto-dinámica, de lo que Jausión llama la injuria luminosa.

La complejidad del metabolismo de las porfirinas y su conexión con la del hierro y del cobre, a su vez en relación con una de las más importantes actividades cutáneas, la pigmento-génesis, hace entrever cuantas eventualidades pueden invocarse y cuantos mecanismos puede ser puestos en causa y también por pequeñas desviaciones asumir un valor en condicionar mutaciones en el ambiente de la piel.

**EN RESUMEN;** en la dermis senil parece que se pueda sostener teniendo en cuenta las más recientes adquisiciones a propósito del conectivo; que con el progreso de la edad se hace siempre más probable y evidente una profunda modificación, cuya expresión la más sobresaliente es la presencia de una amplia porción de material P. A. S. positivo, probablemente mucopolisacárido, sobre todo localizado en la zona subepidérmica, donde a veces puede hacerse tan manifiesto que merezca la designación de estrato o estría senil.

Los métodos a la plata para la reticulina tienden a demostrar frecuentemente en esta zona una sutil trama fibrilar, bien, netamente argirófila o más espesa, no bien impregnable, o de apariencia homogénea, mientras que donde existen pequeños infiltrados dérmicos la trama reticular aparece típica, y no raramente ofrece las reacciones positivas de los mucopolisacáridos.

En cuanto a las modificaciones de las fibras elásticas y colágenas anteriormente expuestas, con variaciones morfológicas y tintoriales parece poderse relacionar con modificaciones de la porción mucopolisacárida y con perturbaciones en el metabolismo y en las conexiones más o menos labiles de los materiales constitutivos de las mismas fibras.

Estas modificaciones, puestas en evidencia con varias técnicas histológicas e histoquímicas, muestran en último análisis la posibilidad de una transformación de una categoría a la otra de los constituyentes de la dermis, una alteración de la colágena y del elástico, de la reticulina con probables desplazamientos, liberaciones y resíntesis de la porción

polisacárida y de los aminoácidos de las mismas fibras; de los cuales se notan variaciones cuantitativas en la senectud con aporte o incremento por otra parte, de otros elementos como el calcio y el fósforo.

Según Manganotti, tales fenómenos podrían depender de tres tipos de factores.

I.—De la acción de ciertos enzimas (hialuronidasa, colagenasa, elastasa, etc.), este problema debe ser examinado, considerando los anti-enzimas correspondientes que son poco conocidos, pero de los que se entrevé ya todo su valor, así la anti-elastasa sufre variaciones marcadas en la senilidad y marcadísimas en los individuos arterioescleróticos.

II.—Por otra parte el ritmo metabólico bien que lento, pero con suficiente autenticidad de los mucopolisacáridos y especialmente de los sulfomucopolisacáridos, pasibles de notables variaciones bajo la influencia de causas diversas, de las endocrinas a las farmacológicas.

III.—Finalmente de las acciones actínicas que explican efectos diversos de los cuales el despolimerizante en presencia de porfirinas aparece como el más evidente.

Se entrevé por consiguiente la serie de los factores que pueden contribuir con inhibiciones o estimulaciones sobre los complicados procesos metabólicos del conectivo, factores de los cuales sólo una mínima parte hemos expuesto, pero no por eso aparecen como menos lógicamente invocables para explicar lo que puede acaecer en la dermis senil

Si para la epidermis las modificaciones que se observan, no presenta elementos característicos, para la dermis la modificación profunda la evidente «liberación» y la demostración de porciones verosimilmente de mucopolisacáridos, puede adquirir un valor significativo.

La piel senil parece por consiguiente una piel especialmente afectada en la dermis, y modificada sobre todo por un extenso cambio histoquímico y estructural, en el cual cada particularidad morfológica o tintorial no tiene tanto valor como el conjunto de las alteraciones de todos los componentes fibrilares e interfibrilares, con un trastorno predominante y tal vez primitivo de la sustancia fundamental.

\* \* \*

*El problema de la senescencia.*—Considerado bajo su aspecto el más general, puede ser reducido al de una adulteración de las uniones químicas del conjunto extracelular, hasta la formación de combinacio-

nes irreversibles. Los seres unicelulares o las células, aisladas de un organismo y cultivadas en condiciones apropiadas, no presentan ningún signo de envejecimiento. Las podemos considerar en cierto modo, como inmortales.

El conjunto extracelular es el medio de cultivo de todas las células del organismo. Medio de cultivo nacido de la célula y para la célula a cada momento renovado, provisionado y que debe a toda costa mantenerse idéntico y propio para su función.

Este conjunto extracelular es en nuestro espíritu una parte viva del organismo; ahora bien, lo podemos considerar como un mosaico de macro-moléculas asociadas, o ligadas las unas a las otras de diversos modos, y sometidas únicamente a las leyes de las competiciones físico-químicas. Todos los fenómenos fisiológicos o patológicos que en él se desarrollan pueden, sin duda, reducirse a ecuaciones del equilibrio físico-químico. Esta concepción considera al conjunto extracelular como una prolongación en el seno de la materia viva, representada por todas las células, de materia inanimada llegada a un grado muy evolucionado de complejidad molecular.

Para los evolucionistas modernos ya sean materialistas o espiritualistas, la materia ha ido evolucionando hacia estados de complejidad crecientes en el dilatado curso de los tiempos. En esta complejización progresiva, que es un fenómeno fatal, la aparición de la vida tiene lugar un día, desde el estadio de los edificios macromoleculares o de agregados de macromoléculas —estado de polimerización extrema— cuando la complejidad no puede aumentar más sin poner en peligro la unidad fundamental de la materia. «La originalidad esencial de la célula» —primera forma aparente de la vida— parece ser, el haber encontrado un método nuevo de englobar unitariamente una mayor masa de materia» (Teilhard de Chardin). Molécula que ha ido complicándose y creciendo en cantidades infinitesimales pero millones y millones de veces; y he aquí que, la adición de una última cantidad infinitesimal, una vez más, conduce a una mutación de extraordinario alcance; «de un gramo de materia hace un gramo de vida».

El edificio macromolecular inerte se ha transformado en una célula de una nada, más rico en materia, pero viviente y ya en su esencia inmortal. Fenómeno infinitesimal y prodigioso, «simultáneamente innumerable» aparecido en todas partes a la vez en el mundo de la materia.

Si ahora saltamos por encima de los tiempos infinitos, desde esta célula granular e inframicroscópica inicial, hasta el organismo multicelular unificado, comprobamos que, las innumerables células que lo

constituyen, están sumergidas en una masa difusa de materia macromolecular sometida a las leyes físicas y químicas. Es la misma materia de donde ha nacido un día la primera célula viva. En la complejización extrema del organismo unificado fue preciso que la materia existiera previamente y en contacto mismo con las células y que su conjunto se apartase del medio exterior; éste no es para crear la vida —salvo tal vez accidentalmente— sino para proveerle su sustancia y nutrición.

Tal es, en definitiva, la significación esencial del conjunto extracelular; penetración en el seno de una colonia organizada y unificada de células vivas, de un medio exterior, bajo la forma de una materia que ha llegado a un grado de complejidad molecular que casi se aproxima a la complejidad de la materia viva; pero materia inanimada sin embargo, puesto que, está sometida a las leyes de la física y de la química solamente y por tales procedimientos reproducible in vitro en un tubo. Se puede suponer que la estructura fibrilar o amorfa es lo propio de lo inanimado, mientras que la vida se organiza «en redondo» necesariamente.

Finalmente, una tal complejidad de intrincación, se paga. La prueba más evidente es que la célula ha cesado de ser inmortal, otra es que, el equilibrio físico-químico del mosaico macro-molecular inanimado se altera y conduce a combinaciones irreversibles, a precipitaciones o cristalizaciones de la materia, en lo sucesivo fijada. Así se puede concebir la senescencia.

# DISCURSO DE CONTESTACION

POR EL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. MANUEL VALDES RUIZ

Excmo. Sr. Presidente,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores,  
Ilustrísimos Señores Académicos,  
Señoras y Señores:

Nada más agradable que contestar al discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Valencia del Profesor Esteller, acontecimiento por el que todos los miembros de la Corporación le felicitamos y nos alegramos al contarle en nuestro seno.

Para mí además, el hacer este discurso es una manifestación de gratitud, aunque pequeña, que tengo a José Esteller, porque siempre, desde que arribé a esta tierra valenciana fue un buen amigo mío; y la palabra amigo la expreso aquí en el mejor sentido, en el que le dio Santo Tomás en el estudio de la amistad. Distinguía él dos clases de este afecto: la de benevolencia o querer bien a una persona y la de concupiscencia o amistad falsa, en que se va buscando el provecho particular sirviéndose del prójimo.

Esteller pertenece por completo a la categoría de amistad de benevolencia, de querer bien a las personas, de encontrarse siempre cuando se le necesita, sin mirar nunca si para servir al amigo tiene que sacrificar su tiempo y sus comodidades. Esteller, bajo la capa a veces áspera, como la que tenemos los castellanos, valencianos, vascos, catalanes y aragoneses, encierra una hombría de bien como yo he conocido en pocas personas.

Valenciano de casta por su familia, valenciano por haber estudiado en esta Facultad, lo es también por su afición a la agricultura de esta tierra privilegiada y sus huertos de naranjos, dentro del corazón de la tierra saguntina, descuellan por lo bien atendidos que están.

Sin espíritu pequeño, sino amplio, como el que se nutre de la savia cultural mediterránea, Esteller es español auténtico y es también un ciudadano universal por su cultura.

Concluyó sus estudios en 1923 con sobresaliente en el Doctorado y entonces, como el único aprobado que tuvo durante la carrera fue en Dermatología, pensó que debía llenar esa laguna que había en su

formación médica dedicándose a estudiar las enfermedades de la piel y tanto le atrajeron que marchó a trabajar en los Servicios Dermatológicos de los Profesores Sezary, Milian y Jeanselme en París, en los de Finger y Hoppenheim en Viena, Pasini en Milán, Töröck en Budapest, Svamberger y Kreibitz en Praga, Jadassohn en Breslau, Rost en Freiburgo y Pautrier en Estrasburgo.

Nuestra Facultad recibió los frutos de su magisterio como Profesor Auxiliar primero, y encargado de curso después, desde el año 1944 hasta que en 1949 ganó por oposición la Cátedra de Dermatología de la Universidad de Santiago de Compostela, después de haber obtenido ya votos en las oposiciones anteriores a las de Valladolid y Zaragoza. Desde Santiago de Compostela pasó a nuestra Universidad que lo había formado y donde tenía todos sus mejores afectos humanos; su mujer, sus hijos, sus amigos y también sus naranjos, a temporadas blancos por el azahar y otras rojos por el espléndido fruto de estos árboles siempre verdes, para gala de esta tierra levantina.

Aquí en nuestra Facultad fue el compañero que más benévolamente me acogió y pude admirar en el Servicio del antiguo caserón de Guillén de Castro, su magnífica colección anatomopatológica y sus técnicas de radioterapia cutáneas. Su saber clínico pronto lo pude comprobar al diagnosticarme lepras que sólo tenían transformo neuríticos, al mostrarle numerosos casos de micosis fungoide, de dermatomiositis y los pocos corrientes de lipoidosis.

Esteller tiene una memoria portentosa y en ella se acumulan datos que por él registrados, le hacen un conocedor magnífico de la bibliografía dermatológica.

El Servicio de Esteller está concurrencísimo de enfermos y a muchos estudiantes he oído decir que, en pocas o en ninguna cátedra se dan tan eficazmente las prácticas como en la suya. Ello le lleva, y valga lo anecdótico, a desesperarse porque cree que los alumnos se interesan poco por la Dermatología; pero no es así, sino que abrumados por tantas asignaturas y por los conocimientos cada vez más extensos de todas ellas, no tienen tiempo material para interesarse por todo lo que los Profesores de las distintas disciplinas pensamos.

Como muestra a su consagración al estudio de la Dermatología señalaré aquí algunas de sus publicaciones, entre las cuales por lo que a mí respecta, tengo que darle las gracias, una vez más, por su colaboración junto con el Dr. Forteza en la Ponencia sobre Reticulosis de los ganglios linfáticos que me encargó la Sociedad de Medicina Interna y que se plasmó después en una Monografía, la cual fue pedida por trece países, varios de ellos más allá del telón de acero. Entre sus muchos

trabajos publicados citaremos: Su tesis doctoral sobre la importancia de la investigación histopatológica en el diagnóstico de la enfermedad de Dhuring Brocq, Morfología de la fase terminal y foliacea del pénfigo crónico, Sifilide pitiriasiforme o roseola furfurácea de Fournier, Comentario al Ulerythema acneiforme de Unna, Leishmaniosis sine leishmanias, La exploración radiológica de los nervios periféricos en la lepra y los cuerpos asteroides de los infiltrados lepromatosos con el Profesor Vilanova en el V Congreso Internacional de la Lepra (Habana 1948); Encefalitis por acetato de protoxido de talio, Epitelioma esclerodermi-forme.

Ponente en varios Congresos, estudió profundamente importantes problemas de la Dermatología, como fueron «Repercusiones dermatológicas del ciclo ovárico» (5.<sup>a</sup> Reunión Nacional de Dermatólogos Españoles 1942), «Histopatología del psoriasis». (I Congreso Internacional Hispano-Portugués de Dermatología 1946). «Alopecia seborreicas» (V Congreso Hispano-Portugués de Dermatología 1963). En el Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología tiene encargada la ponencia que versa sobre la importancia de la Citogenética y sus aplicaciones en Dermatología. También han sido numerosas sus conferencias, y entre ellas recordamos las siguientes: Los Melanomas malignos del pie en el Primer Congreso Nacional de Podología. Sobre histopatología cutánea y otras materias dermatológicas en la Escuela Profesional de Dermatología del Profesor Vilanova, así como también las que pronunció en el Servicio del Profesor Gay Prieto. Síndrome de Sheneur-Usner, etc. No dejemos de destacar su magnífica lección sobre las Colagenosis, en la Real Academia de Medicina de Barcelona, 1953.

Es Presidente de la Sección Valenciana de la Academia Española de Dermatología, miembro de diversas sociedades dermatológicas, portuguesa, francesa, argentina, etc., Delegado del Colegio I. L. A. de Dermatología, Presidente de Honor del VI Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología 1967.

El tema con que ha querido hoy honrarnos al ingresar en esta Real Academia de Medicina ha sido «El problema histopatológico de la piel del viejo», cuestión a la cual había dedicado su atención anteriormente en la Sociedad Española de Gerontología y en conferencias en la Cátedra de esta disciplina, de nuestro antiguo Presidente el profesor Beltrán Bágüena.

Para los que contemplamos la Medicina desde el punto de vista general, como hemos de hacer los internistas, es siempre materia de me-

ditación la del envejecimiento. Nadie ha sabido hasta ahora, y probablemente nadie podrá nunca decir, «por qué» se envejece, aunque sí describimos «cómo» se envejece, y es que todo ser material es caduco y se hace viejo, desde el sol que nos alumbraba con todas las estrellas gigantes entre los seres inanimados hasta la célula más diminuta. Es cierto que los seres unicelulares tienen una vitalidad tan larga que parece indefinida, como indefinido consideraba Weismann el plasma germinal humano, pero aunque sean millones de años, edades geológicas en los astros, o efímeras horas en la vida de algunos insectos, todo, como dice Fernández Cruz, es caduco, todo lleva en sí el germen del envejecimiento.

La vida es un proceso que se desenvuelve en el tiempo, otra noción para nosotros incapaz de comprender, como nos enseñó Kant, pero que junto con el espacio, también incomprensible, forman los parámetros en que se desarrollan todos nuestros conocimientos, nociones de espacio y tiempo que, para ese gran filósofo, nos vienen dadas anteriormente a toda experiencia y que hacían exclamar a nuestro Ramiro de Maeztu que él era kantiano y por eso creyente, porque si esas nociones no las formábamos con nuestra experiencia y nos vienen ya dadas con nuestro ser, hay «Alguien» que nos las da.

Cuando se dice que nuestra energía vital es limitada y que la senescencia es una fase de ella, se describe el hecho, pero no se explica.

Para un valenciano que fue Catedrático de Patología General en la Facultad de Madrid, Gimeno, envejecemos desde que somos engendrados en el útero materno, como si fuésemos un ser que teniendo cierta energía comienza entonces a gastarla, hasta que se agota.

La mayor parte de los pensadores, sin embargo, sostienen que el envejecimiento se inicia cuando los procesos involutivos del organismo dominan a los evolutivos. Si Hipócrates fijaba tres períodos en la edad de las personas —el de catorce años para la pubertad, el de los cuarenta y tres para la cumbre y el de sesenta y cuatro para la senectud— se puede decir que el envejecimiento comienza cuando se ha alcanzado la cumbre, edad que probablemente no es la de los cuarenta y tres años, sino la de treinta y cinco. La vida, como una montaña, la hemos entonces escalado y estamos completamente maduros, estamos en el acmé en la mitad de la cuarta década; desde entonces todo será bajar.

Ha habido quien con Hanseman ha sostenido que la razón de la senectud es la atrofia de las glándulas genitales, pero como no envejece el castrado antes que el normal y como hay hombres que a sus

ochenta años tienen los espermatozoides vivos y con capacidad de engendrar, no puede la falta gonadal definir la senescencia.

Hablar de que envejecemos con nuestras arterias, con nuestras glándulas endocrinas, con nuestro sistema diencéfalo-hipofisario o con nuestro sistema nervioso no es más que decir los síntomas orgánicos del envejecimiento, pero de ningún modo explicar éste.

Y tampoco se llega a la resolución del problema cuando hoy sabemos que se reduplica el ácido desoxirribonucleico de los cromosomas en las células y, fundándose en ello, Björsten sostiene que el envejecimiento no sería otra cosa que la consecuencia de una progresiva inmovilidad proteica, transformándose la sustancia activa en materia inerte debido a la unión de esas proteínas con materiales engendrados en el metabolismo de nuestro cuerpo, tales como la metilguanidina, o procedentes del exterior, por ejemplo, el aluminio y otros metales; la gran molécula que de ello resulta tendría una gran resistencia a los enzimas porque los radicales químicos sobre los que éstos actúan se perderían al polimerizarse esas proteínas.

Cuando se dice que los coloides de nuestro organismo, ese estado casi específico la materia viva sufre la transformación propia de todos los coloides, la de la gelificación, y con ello envejecen, no se hace tampoco más que describir un fenómeno, si queréis no ya biológico, sino meramente físico, pero la última razón de ello, como en las nociones del tiempo y del espacio, se nos escapa.

El envejecimiento de nuestro organismo unas veces, pocas, es armónico en todos los órganos y otras, las más, es disarmónico porque, como decía ya hace muchos años Hirsch, la longevidad y con ello el plazo en que se presenta la senectud no sólo depende de nuestra constitución, es decir, de la energía que tenemos, sino de la suerte, de esa suerte que hace que un órgano haya sido más o menos atacado que otro por las distintas infecciones o traumatismos en el curso de nuestra vida; en una palabra, según ya escribía Letamendi, la vida es función de nuestro organismo y del cosmos, o, en frase de Ortega, de nuestro yo y sus circunstancias.

Por eso envejecía rápidamente de su columna vertebral con artritis el agricultor que hace cincuenta años cultivaba las viñas caván-dolas y estaba encorvado durante su larga faena, como envejece antes de su sistema nervioso el que se dedica a trabajos intelectuales agotadores y aún más, porque ello es lo que más fatiga, cuando a esos trabajos se unen las emociones violentas por los peligros que conlleva el ejercicio de cargos de gran responsabilidad (cirujanos, generales en guerra, etc.).

El profesor Esteller, con su gran experiencia anatomopatológica, nos describe cómo es la piel del viejo y cómo la moda del sol excesivo envejece la piel; así lo vemos todos los días en la gente del campo, y me acuerdo del caso que hace años me contó él, de unos turistas extranjeros mandados a su consulta con piel convertida en llagas por el sol de Valencia, que habían tomado al venir de su país durante horas enteras, creyendo que era tan poco potente como el que se asomaba en la niebla de sus tierras.

La modificación de la dermis en la senescencia tiene como expresión más saliente el amplio aporte de material PAS positivo, tinción que pone de manifiesto los mucopolisacáridos localizados en la zona subepidérmica, donde pueden formar el estrato o estría senil mostrado por Esteller, y éste nos advierte que no se puede hablar a la ligera sobre las características de la piel senil y sostener sin más ni más que en el individuo viejo las fibras colágenas son más gruesas y la membrana basal más espesa.

La senescencia de la piel es para nuestro nuevo académico una alteración de las uniones químicas del conjunto extracelular hasta la formación de combinaciones irreversibles, doctrina análoga a la de Björsten de la inmovilidad proteica, refiriéndose Esteller insistentemente a las proteínas del medio intercelular, medio de cultivo de todas las células del organismo.

Ese medio interior, está constituido por las fibras colágenas y las de elastina, juntamente con la sustancia fundamental de naturaleza mucopolisacárida y mucoproteica.

Grande es la importancia biológica de la piel, órgano noble tanto por su origen ectodérmico, lo mismo que el sistema nervioso, como por formar la superficie de nuestro cuerpo, la cual no solamente es caja preciosa que vela por las fealdades de algunas de nuestras vísceras, de modo análogo a como la carrocería de un hermoso coche cubre las piezas del motor, sino también órgano de nuestro tacto, que nos pone en comunicación con el mundo exterior, y además la piel es asiento de gran parte del sistema reticulointotelial, el paralinfoide de Ogata, que tanta importancia tiene en los procesos defensivos de nuestro organismo.

El joven varón admira la piel sonrosada y elástica de la doncella, así como el hermoso pelo que cubre su cabeza; es sin duda la piel uno de los órganos principales de atracción o repulsión sexual, como nos enseña la experiencia de todos los días. La vejez con las arrugas, la pérdida de elasticidad y la acumulación de pigmentos en el cutis, nos habla de la caducidad de esta vida y nos enseña que estamos de paso

y que aspiramos a la vida eterna, puesto que «en todas las formas de la actividad humana late inexorable (como dice Novoa Santos en las últimas páginas de su "Patología general") la suprema voluntad de vivir, el deseo de extendernos y de penetrar más allá de los límites de nuestra existencia material», y esto es así, podemos añadir, porque así hizo el Creador a nuestra naturaleza humana.

Antes de que llegue la vejez, los que no caminamos por la vía perfecta de los consejos evangélicos podemos, con tranquilidad de conciencia, seguir el consejo que en los libros sapienciales nos da el «Cohélet»: «Alégrate mozo en tu mocedad y alégrese tu corazón en los días de tu juventud; sigue los impulsos de tu corazón y los atractivos de tus ojos, pero ten presente que de todo esto te pedirá cuenta Dios.»

Es parecido a éste el consejo que Góngora daba a una mujer, hermosa y rubia, en unos versos que todavía recuerdo, de mis años de bachillerato:

«Ilustre y hermosísima María

Mientras se dejan ver a cualquier hora

En tus mejillas la rosada aurora

Febo en tus ojos y en tu frente el día

Y mientras con gentil descortesía

Mueve el viento la hebra voladora

Que la Arabia en sus venas atesora

Y el rico Tajo en sus arenas cría

Antes que de la edad Febo eclipsado

Y el claro día vuelto en noche oscura

Huya la Aurora de el, mortal nublado

Antes que lo que es hoy rubio tesoro

Venza a la blanca nieve su blancura,

Goza, goza el color, la luz, el oro.»

Aquí falta la apostilla del «Cohélet», «pero ten presente que de todo esto te pedirá cuenta Dios», es decir, que no sobrepongamos la medida de lo lícito.

Y a continuación el Cohélet pone broche al libro sapiencial del Eclesiastés, con una hermosa alegoría de la vejez, probablemente la más hermosa, si pudiéramos comprender todas sus comparaciones, cosa hoy imposible, por no conocer totalmente las circunstancias de aquel tiempo (hace unos 2.500 años) en que fue escrito.

Dice así: «En los días de la juventud acuérdate de tu Hacedor; antes

de que vengan los días malos y lleguen los años en que dirás, No tengo ya contento; antes de que oscurezcan el sol, la luna y las estrellas y vengan las nubes después de la lluvia; cuando temblarán los guardianes de la casa y se encorvarán los fuertes y cesarán de trabajar las muelas y se oscurecerán los que miran por las ventanas y se cerrarán las puertas de fuera y se debilitará el ruido del molino y se agudizará la voz del ave y debilitarán la suya todas las hijas del canto y habrá temores en lo alto y tropezones en el camino y florecerá el almendro y se pondrá pesada la langosta y se caerá la alcaparra, porque va el hombre a su eterna morada y andan las plañideras en torno de la plaza; antes de que se rompa el cordón de plata y se quiebre el platillo de oro y se haga pedazos el cántaro junto a la fuente y se caiga al fondo del pozo la polea y se torne el polvo a la tierra que antes era y retorne a Dios el espíritu que le dio.

El anciano tiene a igualdad de educación más experiencia y por consiguiente más instrucción y más juicio que los jóvenes, pero en cambio ya tiene menos vigor físico. Bien lo dice el adagio popular: «Si los jóvenes supiesen y los viejos pudiesen, otro gallo nos cantara».

Consciente DAVID de su ancianidad en el salmo 71, se dirige al Señor del modo siguiente:

«No me rechaces al tiempo de la vejez / cuando ya me faltan las fuerzas, no me abandones.

Porque hablan contra mí mis enemigos / y los que me espían se conjuran contra mí.»

Diciendo: «Dios le ha dejado, perseguidle y cogedle que no habrá quien le libre».

No me abandones pues ¡oh Dios! en la vejez y en la canicie.

Que pueda yo manifestar tu poder a esta generación.

Y tus proezas a la venidera y tu justicia ¡oh Dios! tan excelsa.

Porque Tú haces grandes cosas ¿Quién ¡oh Dios! cómo Tú?

Tú me has hecho probar muchas angustias y tribulaciones / pero de nuevo me darás vida y de nuevo me sacarás de los abismos de la tierra.»

En este Salmo, el Rey David pone de manifiesto que a pesar de faltarle las fuerzas físicas, tiene la experiencia de que carecen los jóvenes y ello le hace capaz «de manifestar su poder (el del Señor) a esta generación».

En general, en todos los países se confieren los cargos de responsabilidad, a las personas maduras ya con experiencia y sin pasiones que turben su inteligencia; el viejo es el consultor «senior» en la Medicina inglesa, el Senador en Roma y el político maduro en los países germanos y anglosajones.

La antitesis entre la generación vieja o adulta y las jóvenes que viven en una misma época se ha dado siempre en la Historia. De que esa antitesis llegue a comprensión y colaboración depende la estabilidad y progreso de la Sociedad en sus diversos campos. Si los jóvenes arrinconan a los adultos, a los maduros, pierde la Sociedad la experiencia, madre del verdadero saber; tal sucede hoy en algunas empresas americanas en las que se prescinde de empleados competentes a sus 40 años ante la avalancha de la juventud que llega con novedades y también debido a que las empresas no quieren colocar a hombres de esa edad por el aumento de las cargas sociales, dado que éstos tienen familia y cotizan puntos en sus haberes.

Por el contrario si los adultos maduros y los viejos cierran el paso a los jóvenes, la inquietud de éstos ante el no reconocimiento de sus esfuerzos, puede estallar en revoluciones a medida que la incompreensión aumenta, a no ser que los jóvenes lo resuelvan emigrando a otros países, con pérdida de la mejor savia para la Nación que los formó; díganlo si no el 20 por 100 de nuestros mejores Licenciados en Medicina, que se han ido al extranjero y muchos de ellos ya no volverán, porque los lazos familiares que allí adquirieron, se lo impiden.

Concluycamos con otra frase del Cohelet en el Eclesiastés: «Mejor es el día de la muerte que el del nacimiento» y así lo es para el justo, porque nace a la vida eterna».

En los días de la Pascua en que redacto esta contestación al Profesor ESTELLER celebramos los cristianos la Resurrección del Señor, base de nuestra fe y prenda de que un día resucitaremos con El y nuestros órganos seniles volverán a la vida y a una juventud radiante y eterna. También con esos órganos, nuestra piel, quedará otra vez fresca y limpia de toda degeneración, como ya lo hizo el Señor una vez con el Apóstol moderno de los leprosos, el Padre Damián, a quien a poco de morir premió el Señor limpiando todas las lesiones cutáneas que había adquirido en la caridad inagotable que tuvo cuidando a los leprosos de Molokai.