
MODIFICACIONES ENCONTRADAS EN LAS BIOMETRIAS HEMATICAS Y MIELOGRAMAS DE CUYES TRATADOS CON DOSIS SUBLETALES DE SUERO CITOTOXICO ANTIRETICULAR

O. VALDÉS O. y K. GRABERT. S.
Laboratorio de Bacteriología e Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I. P.
N.

La importancia que tiene el estudio de la actividad del sistema retículo endotelial (S.R.E.), tanto durante el estado de salud como en los procesos patológicos, es un hecho plenamente reconocido. Las posibilidades de curación en diversas enfermedades, principalmente en las de origen infeccioso, dependen en gran parte de la reactividad del sistema mencionado, al cual se le asigna papel preponderante en la eritropoiesis, leucocitosis, formación de anticuerpos y reacciones de defensa en general.

Indudablemente las diversas funciones de sistema tan importante, han atraído la atención de investigadores tanto en las ramas de histología y fisiología, como en histopatología y patología en general. En los últimos años ha resurgido el interés por los trabajos de Metchnikoff, publicados en 1900, en que se apoyaba el principio farmacológico en aquella época ya conocido, de que "las pequeñas dosis de sustancias tóxicas actúan como estimulantes de los tejidos para los cuales en dosis mayores son tóxicas". Basándose en esto, Metchnikoff, mediante el uso de pequeñas dosis de suero hemolítico logró en algunos casos aumentar la eritropoiesis y Besredka, con ayuda del suero leucotóxico, producir cierta leucocitosis, pero no pudieron llegar a resultados concluyentes, debido a dificultades en la experimentación. Bogomolets *et al.*, (1927) continuaron las experimentaciones anteriores, resolviendo parcialmente los problemas insolutos de la titulación y dosificación del excitante, por medio de la reacción de fijación del complemento, utilizando tipos diferentes de antisuero preparados no ya únicamente con glóbulos rojos o leucocitos, sino con extractos esplénicos y de la médula ósea, para obtener un suero al cual posteriormente denominó "suero citotóxico antirreticular" (Bogomolets *et al.*, 1936) (S.C.A.) y ensayó su influencia sobre las funciones del por él llamado "sistema fisiológico del tejido conjuntivo" (1945).

Los primeros estudios acerca de la actividad del S.C.A. sobre el S.R.E. y su funcionamiento tanto en estado normal como en varios estados patológicos, han sido continuados por el mismo Bogomolets, por Bogomolets *et al.*, por Bogomolets, O. A. y otros investigadores, entre los cuales podemos citar: Anigstein y Pomerat, Pomerat, Pomerat y Anigstein, Varchamov y Leontiev, Fedyushin, Dinerman, Dyban, Lindberg, Frieden y Pomerat, Grabert, Marchuk, Straus *et al.* y Zaldívar; quienes han estudiado con resultados variables, la actividad de este suero sobre algunas de las funciones en las que interviene el S.R.E. y que podemos resumir de acuerdo con Bogomolets (*loc. cit.*), Costero, Jaffé y otros, en la forma siguiente: 1. —Fagocitosis de los eritrocitos destruidos, bacterias y diversas sustancias. 2. —Metabolismo de la hemoglobina y la billis. 3. —Metabolismo y almacenamiento de grasas. 4. —Regulación del metabolismo del agua. 5. —Metabolismo de proteínas y carbohidratos. 6. —Inmunidad y reacciones asociadas. 7. —Reparación y regeneración de los tejidos. 8. —Antineoplásica. 9. —Intrasecretora de autorregulación, y 10. —Mecánica.

Con excepción de escasos trabajos, de los mencionados sobre la actividad del S.C.A., la mayoría de ellos ha sido orientada directamente a la experimentación en dosis estimulantes. Considerando que es de interés para la interpretación del mecanismo de acción del S.C.A. sobre el S.R.E., conocer algunas de sus propiedades en dosis tóxicas subletales, ya que con ello encontraríamos a qué elementos del S.R.E. se dirige dicha acción tóxica en forma preponderante y sería posible suponer como corolario de esto a qué elementos estimularía cuando la dosis aplicada fuera pequeña; hemos realizado el presente trabajo sobre la acción del S.C.A. anticuy, dirigiendo nuestras observaciones al sistema hemopioético, en particular a la médula ósea, así como a las modificaciones que presentaban las biometrías de los animales tratados.

MATERIAL Y METODOS

a) *Preparación del suero.*—El S.C.A. fue preparado utilizando antígenos integrados por médula ósea obtenida

de la expresión del esternón y las costillas así como de bazo procedentes de cuyes jóvenes y sanos. El antígeno fue inyectado para la obtención del suero, en conejos de 2.5 kls de peso siguiendo, tanto para la preparación del antígeno, como para la inmunización de los conejos, la técnica descrita por Marchuk, con la diferencia de que el tiempo transcurrido entre cada inyección de antígeno fue abreviado a 48-72 hrs. en vez de 4 a 5 días recomendado en la técnica original, con el fin de eliminar la presentación de reacciones anafilácticas, en forma similar a la modificación hecha por Straus *et al.* (1946).

De acuerdo con experiencias anteriores, también fue necesario modificar el número de inyecciones a fin de obtener sueros de mayor título, aplicándose 8 inyecciones en vez de 5 a 6 que recomienda la técnica de Marchuk.

Cuatro días antes, y durante el proceso de inmunización, se determinó diariamente en los conejos la cantidad de eritrocitos, leucocitos, reticulocitos y plaquetas por mm³., la fórmula leucocitaria y porcentaje de hemoglobina. De estas observaciones fue posible concluir que durante el proceso de inmunización se produjo una leucocitosis ligera a expensas del aumento de linfocitos sin observarse el aumento de eritrocitos o de polimorfonucleares mencionados por Pomerat y Anigstein (*loc. cit.*) y otros autores.

b) Obtención del suero.—Los conejos fueron sangrados asépticamente en blanco a través de la canalización de la carótida diez días después de la última inyección. En condiciones de esterilidad y una vez que el coágulo se había retraído, fue separado el suero para ser conservado en refrigeración a 4° C, en frascos con tapón de hule, sin la adición de ningún antiséptico.

c) Titulación del suero.—La técnica utilizada para la titulación de las citotoxinas en el suero obtenido fue la de fijación del complemento señalada por Marchuk (*loc. cit.*), usándose en todos los casos antígenos recién preparados, teniendo en cuenta que los antígenos envejecidos aumentan su poder anticomplementario y decrecen el título, seleccionándose de los sueros obtenidos el del conejo número 2, que dio un título en la r.f.c de 1:320.

En el suero elegido se determinó la presencia de hemolisisnas, las cuales dieron un título menor de 1: 10 y las aglutininas para glóbulos rojos de cuy dieron un título de 1: 40.

En la determinación del título del S.C.A. se utilizó también la técnica de precipitación que se llevó a cabo en la forma siguiente: Tanto el antígeno preparado en forma similar al usado para la reacción de fijación del complemento, como el S.C.A., fueron pasados a través de un microfiltro Seitz. Con el antígeno se prepararon diluciones, en solución salina 9: 1,000, al 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, etc., hasta 1:20,000. En una serie de tubos de 4 mm. de diámetro se introdujo por medio de una pipeta capilar marcada, un volumen determinado del S.C.A. en estudio, diluido al 1:5 y con la misma pipeta, una vez lavada con solución salina, se depositó sobre la superficie del suero una cantidad igual de las diferentes diluciones de antígeno, principiando por la dilución más alta. Se incubó a 45° C. en la estufa y se hizo la lectura a las 18 hrs. Simultáneamente se llevaron controles de: suero normal de conejo, diluido al 1:5, más antígeno a varias diluciones; solución salina más antígeno, y un tercer grupo de tubos de control con solución salina más S.C.A., diluido al 1:5. Se tomó como título del suero el correspondiente a la mayor dilución de antígeno en el tubo en el que se encontró precipitación perceptible a simple vista. El título obtenido para el suero del conejo número 2, fue de 1:2,560. En los controles sólo se observó precipitación en la serie de tubos de suero normal de conejo al 1:5 más antígeno, hasta dar un título de 1: 20.

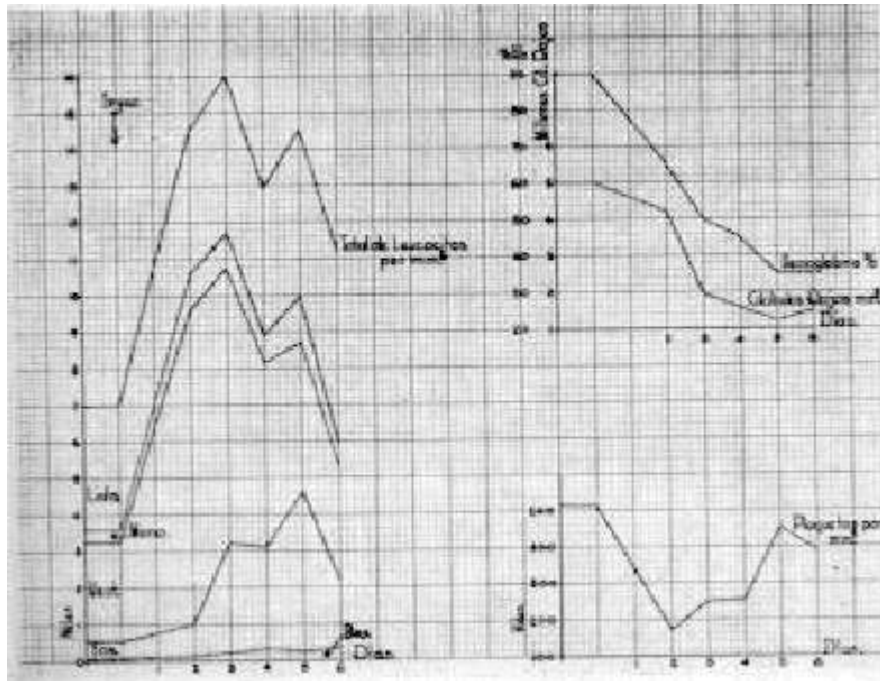
Las reacciones de precipitación dieron un título más alto que las pruebas de fijación del complemento, tanto en esta determinación como en otras que hemos realizado, ya sea titulado S.C.A. anticuy preparado en conejos, S.C.A. antiperro preparado en conejos, o S.C.A. anticonejo preparado en cabras.

d) Determinación de la dosis tóxica subletal para el cuy.—Se inyectó una serie de 6 cuyes con cantidades decrecientes, de 2 ml a 0.5 ml por vía subcutánea del suero sin diluir, observándose que sólo lograron sobrevivir los inoculados con la dosis más pequeña, ya que el cuy inyectado con 1 ml presentó reacción fatal al tercer día después de aplicada la dosis, encontrándose poco antes de la muerte las siguientes variaciones:

	<u>Antes del S.C.A</u>	<u>3 días después del S.C.A</u>
Eritrocitos por mm ³	5.370,000	490,000
Hemoglobina	90%	20%
Leucocitos por mm ³	6,350	12,925

En la fórmula leucocitaria la principal variación observada fue la desaparición de segmentados eosinófilos (de 7.5% antes del S.C.A. a 0% 3 días después). Las plaquetas disminuyeron en el segundo día de 461,200 iniciales a 118,140 mm^3 ., además se observó anisocitosis y policromasia marcadas y 238 normoblastos por mm^3 .

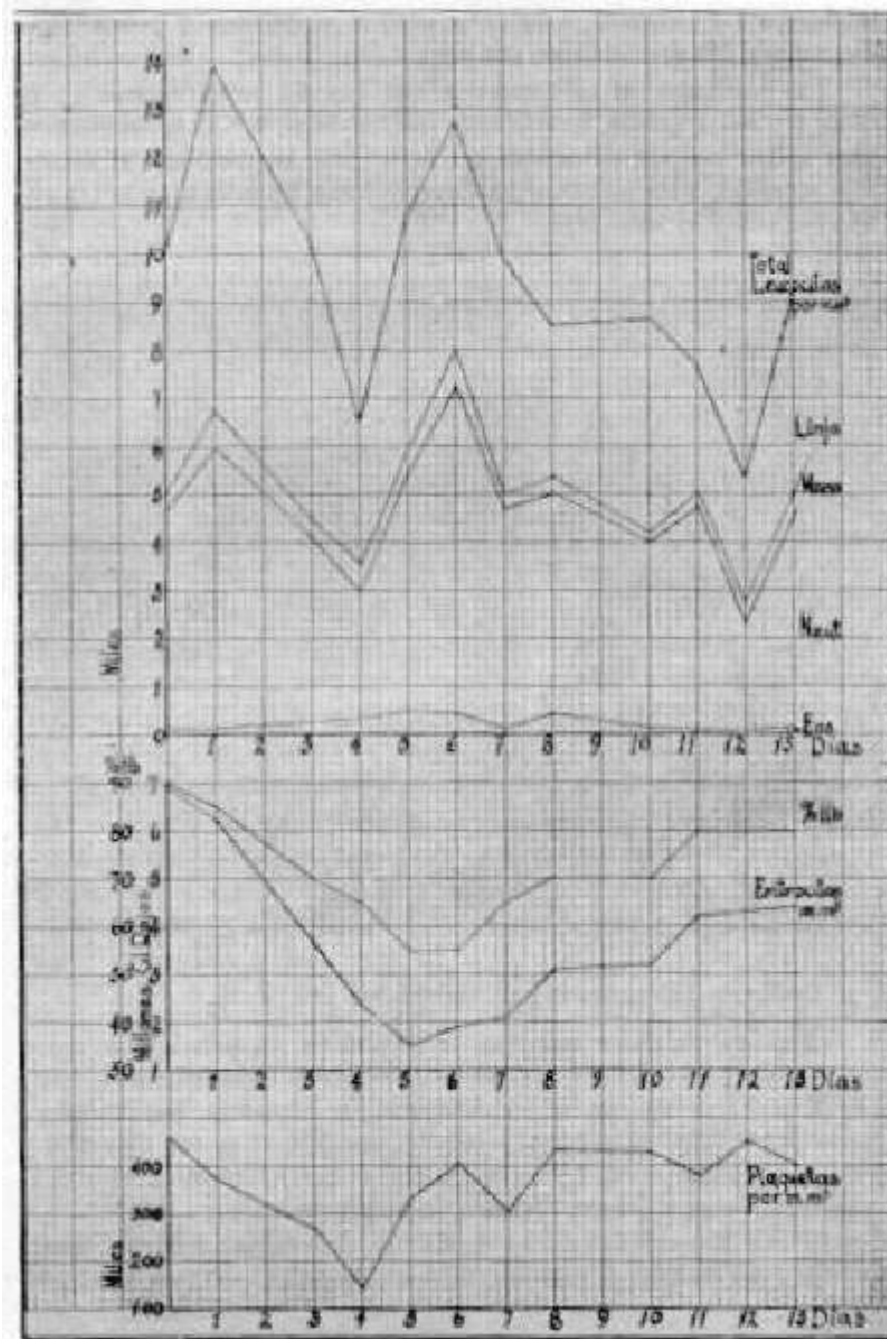
Los resultados de las biometrías del cuy VI se encuentran en la tabla I y en la gráfica 1, indicando que la dosis de S.C.A. conveniente para aplicar por vía subcutánea era de 0.5 ml, así como que el tiempo más apropiado para sacrificar los cuyes y hacer los mielogramas era entre el cuarto y el sexto día.



Gráfica 1. —Biometrías del cuy VI inyectado con 0.5 ml de S.C.A.

Obtenidos los datos anteriores se inyectó un segundo lote de cuyes con 0.5 ml de S.C.A. por vía subcutánea, denominándoseles VII, VIII, IX, X y XI, a los que se les determinó su biometría diariamente y fueron sacrificados en la forma siguiente: cuy VII, el quinto día; el cuy VIII, el sexto día; el cuy IX, el cuarto día; el cuy XI amaneció muerto el cuarto día, respectivamente después de la inyección.

El cuy X no reaccionó en forma tan manifiesta como los demás animales, por lo cual recibió nuevas dosis de S.C.A. sin presentar tampoco alteraciones notables, siendo sacrificado hasta 38 días después de la primera dosis de S.C.A. De este cuy sólo consideramos de importancia incluir en los resultados el mielograma respectivo.



Gráfica 2. —Promedio de las biometrías de los cuyes VII, VIII, IX y XI, inyectados con 0.5 ml de S.C.A.

e) *Mielogramas*. —De todos los cuyes que fueron sacrificados por sangría y del cuy XI que amaneció muerto al cuarto día, se hicieron mielogramas utilizando la técnica de coloración de May-Grünwald Giemsa. Los frotis se prepararon con el material obtenido de la expresión de algunas costillas y del esternón, realizándose las cuentas en por lo menos mil elementos de dos frotis diferentes.

f) *Animales de control*.—Simultáneamente a las experiencias anteriores, se inyectó un cuy control I, con 0.5 ml

de suero normal de conejo por vía subcutánea y por la misma vía, otro cuy, control II, con 2.0 ml de suero normal de conejo. El cuy control III no recibió ningún tratamiento y sólo fueron comprobadas sus biometrías para asegurarnos de que estaba normal. A los controles II y III se les practicaron biometrías diarias, sin encontrarse variación ostensible hasta el quinto día, en que fueron sacrificados por sangría para la obtención de los mielogramas respectivos, que se incluyen en la tabla III.

RESULTADOS

El resultado obtenido de las biometrías del cuy VI, inyectado con 0.5 ml de S.C.A. por vía subcutánea, son expresados en la tabla I, y en la gráfica 1. En su estudio encontramos una leucocitosis marcada a las 24 hrs. después de aplicada la dosis, a expensas principalmente de los polimorfonucleares neutrófilos, los linfocitos y, en menor proporción, de los monocitos. Después de este aumento, hubo un descenso con persistencia del número de monocitos, para presentarse, a partir del cuarto día y hasta el sexto, otro aumento seguido de una baja que alcanzó su máximo al doceavo día, para iniciarse otro aumento al treceavo día, fecha en la que fue sacrificado por sangría. El número de eritrocitos y plaquetas por mm^3 , así como el porcentaje de hemoglobina alcanzaron su máximo descenso entre el cuarto y el sexto día después de la aplicación del S.C.A. para retornar lentamente, con ligeras oscilaciones a cifras casi normales. En la sangre periférica aparecieron del cuarto al séptimo día normoblastos que se encontraron en mayor número al quinto día, notable aumento del número de reticulocitos, policromasia, poiquilocitosis y anisocitosis.

Los resultados obtenidos en las biometrías de los cuyes VII, VIII, IX y XI, son expresados en la tabla II y en la gráfica 2, que representan un promedio de los mismos en vista de haberse obtenido en cada animal una respuesta similar, repitiéndose en todos ellos y en conjunto la respuesta característica obtenida en el cuy VI, faltando desde luego, las curvas de recuperación por haberse sacrificado los cuyes en las fechas anotadas.

Como dato que posiblemente tenga cierta importancia, debemos señalar el aumento observado del número de corpúsculos de Foa Kurloff, principalmente entre el tercero y séptimo día.

El resultado de los mielogramas se expresa en la tabla III y al estudiarla observamos que existe preponderancia de la serie eritroblástica en los cuyes inyectados con S.C.A. El resultado de los mielogramas se expresa en la tabla III al estudiarla observamos que existe preponderancia de la serie eritroblástica en los cuyes inyectados con S.C.A.

DISCUSION

En las experiencias realizadas encontramos que la acción del S.C.A. sobre los elementos medulares encargados de la formación de eritrocitos era bastante enérgica y se reflejaba en la disminución del número de glóbulos rojos, plaquetas y porcentaje de hemoglobina en la sangre periférica durante los tres o cuatro primeros días, pero que a la acción depresora se sucedía un estímulo de los mismos elementos, como se demuestra por la aparición en la sangre periférica de gran número de normoblastos y reticulocitos. Otra demostración de la acción estimulante a partir del cuarto día, es el aumento del número de eritrocitos y el predominio de la serie eritroblástica encontrado en los mielogramas.

El aumento inicial del número de leucocitos posiblemente tuvo su origen en la presencia de proteínas heterólogas inyectadas con el S.C.A., explicándonos el descenso del número por mm^3 como una desviación en la actividad de los elementos medulares que fueron orientados hacia la restauración de los eritrocitos perdidos, o por una acción bloqueante tardía del S.C.A. sobre las células leucopoiéticas.

La leucocitosis inicialmente encontrada coincide, aun cuando no en forma tan marcada, con la obtenida por Anigstein y Pomerat (*loc. cit.*) al experimentar la acción del S.C.A. en ratas. Los valores obtenidos por estos autores fueron más marcados quizá debido al hecho de que utilizaron un suero de mayor título (1:1,600) y a que las ratas utilizadas en el experimento eran portadoras de *Bartonella*.

Con respecto al cuy X, no encontramos una explicación satisfactoria acerca de la respuesta obtenida, ya que fue inyectado en condiciones similares a los anteriores y el S.C.A. sólo produjo una ligera disminución del porcentaje de hemoglobina, permaneciendo los glóbulos rojos entre los límites normales y la aparición en la sangre periférica, desde el tercer día, de normoblastos que aumentaron hasta el sexto, en el que se encontró una cantidad creciente de reticulocitos. Posiblemente por estos datos, sería posible interpretar los resultados como una mayor resistencia individual de este animal frente al S.C.A. En las dosis subsecuentes, aplicadas a este cuy, ya no se

encontraron variaciones anormales en los eritrocitos, hemoglobina, plaquetas, reticulitos o aparición de normoblastos.

En lo que respecta a la técnica empleada para la obtención de los mielogramas, consideramos que la técnica empleada de expresión de las costillas y el esternón para la preparación de los frotis, presentaba algunas ventajas sobre la técnica de aspiración que ya en otras ocasiones en el mismo cuy, nos había dado resultados irregulares. Sin embargo, es conveniente hacer notar que en los frotis obtenidos por expresión, se encuentra siempre mayor número de células reticulares y grupos celulares de la misma estirpe. Esto explica en parte las ligeras diferencias encontradas en los mielogramas de los cuyes controles con las cifras dadas por Díaz Ibarrondo (14) para mielogramas de cuy hechos con la técnica de aspiración.

TABLA I
BIOMETRIAS DEL CUY VI INYECTADO CON 0.5 ML DE S.C.A.

Inyección	Días	Hemo-globina%	Glóbulos rojos mm ³	Glóbulos blancos mm ³	FORMULA LEUCOCITARIA Elementos por mm ³							Normoblastos mm ³	Otras
					Reticulocitos	Plaquetas mm ³	Basófilos	Eosinófilos	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos		
1		90	6,910,000	10,100	± 0.25	465,600	50.5	101	4,595.5	5,050	303	0	Lig po
	1	85	6,210,000	13,930	0	278,810	0	139	6,890	6,136	775	0	Lig po
	3	70	3,730,000	10,300	± 2	277,900	154.5	103	3,862	5,716	463	0	Lig po an
	4	65	2,430,000	6,500	± 3	145,800	33	299	2,852	2,852	683	130	Man po y f
	5	55	1,560,000	10,800	± 4.7	330,820	0	648	4,806	4,806	540	756	Man po y f
	6	55	1,965,000	12,800	± 8.1	402,835	384	64	4,736	6,796	820	384	Man po y f
	7	65	2,070,000	9,900	± 7	306,360	99	99	4,505	4,505	396	99	Man po y f
	8	70	3,040,000	8,500	± 2	443,840	43	425	4,548	4,548	531	0	Man po y f
	10	70	3,240,000	8,550	± 1	431,720	43	86	3,746	3,746	340	0	Man lig po y f
	11	80	4,250,000	7,600	± 1	386,875	0	38	4,772	4,772	190	0	Lig an po y f

12	80	4,280,000	5,300	± 1	457,560	0	27	2,253	2,253	186	0	Lig an po y f
13	80	4,450,000	9,200	± 1	400,500	138	138	4,198	4,198	460	0	Mt an po y f

TABLA II

PROMEDIO DE LAS BIOMETRIAS DE LOS CUYES VII, VIII, IX Y XI INYECTADOS CON 0.5 ML DE S.C.A.

Inyec- ción	Días	Hemo-gl na%	Glóbulos rojos mm3	Glóbu- los blan- cos mm3	Reti- culocit	Plaque- tas mm3	FORMULA LEUCOCITARIA Elementos por mm3					Nor-mo blas- tos mm3	O ne
							Basó- filos	Esionó- filos	Neutró-fil	Linfo- citos	Mono- citos		
1		90	6,092,500	7,000	± 0.5	529,510	67.5	501	2,696	3,400	338	0	M
	2	65	4,265,000	14,675	0.5	172,927	144.5	864	8,523	4,026	1,117.5	0	pc
	3	50	1,950,000	16,000	4	250,080	222.5	2,997	7,569.5	4,220	984.5	160	M pc ar
	4	45	1,513,000	12,933	5	258,243	350.7	2,718	5,097	3,960	799	258	Li pc m pc ar
	5	535	1,200,000	14,550	9.5	454,400	255	4,275.5	4,184.5	4,525	1,310	1,015	M ar pc y
	6	35	1,580,000	11,200	9	395,000	336	1,848	3,136	5,376	504	784	M ar pc y

TABLA III

MIELOGRAMAS DE LOS CUYES CONTROLES E INYECTADOS CON SUERO CITOTOXICO ANTIRETICULAR (S.C.A.)

Cuy número	I	II	III	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Días después de la dosis	5	5	0	13	5	6	4	38	4
Células reticulares	7.4	7.9	9.2	6.3	6.8	2.8	15.0	10.3	6.7
Núcleos hemohistoblásticos	6.6	2.7	1.9	4.8	2.2	0.7	0.8	0.7	3.9

Hemohistoblastos	6.2	5.9	6.9	3.5	4.1	4.0	13.2	0.7	3.9
Mieloblastos	2.5	2.7	1.5	1.3	2.4	1.5	2.2	2.7	1.8
Mielocitos neutrófilos	3.2	5.2	4.1	2.5	5.4	4.2	3.2	5.5	3.5
Mielocitos basófilos	1.5	1.4	0.2	1.5	1.2	1.1	1.2	1.5	2.7
Mielocitos eosinófilos	2.6	1.1	2.0	1.6	1.2	0.6	1.6	9.4	3.3
Metamielocitos neutrófilos	5.8	5.7	8.7	8.4	4.6	3.2	6.0	9.5	2.6
Segmentados neutrófilos	21.8	26.7	27.0	20.2	11.8	18.0	8.4	22.3	13.9
Segmentados basófilos	0.4	0.3	0.5	0.7	0.3	0.2	0.6	0.5	0.1
Segmentados eosinófilos	3.4	1.2	3.2	3.6	2.5	1.7	2.8	7.9	4.7
Proeritroblastos	1.7	2.0	0.2	1.2	2.3	1.1	3.6	1.0	2.9
Eritroblastos	8.6	7.2	4.3	5.9	19.3	26.3	9.8	7.5	8.9
Normoblastos basófilos	16.3	22.6	12.8	15.9	12.4	7.8	9.8	9.7	10.1
Normoblastos policromos	4.8	1.7	8.2	12.4	11.8	13.0	10.4	1.0	12.6
Normoblastos ortocromos	3.3	1.3	6.4	5.6	9.9	12.3	8.8	0.2	5.7
Megacariocitos	0.8	0.2	0.8	0.7	0.6	0.5	1.8	1.1	0.9
Linfocitos	2.6	3.8	1.6	3.2	0.7	0.9	0.6	0.6	12.7
Monocitos	0.5	0.4	0.5	0.9	0.5	0.1	0.2	0.2	0.2

NOTA: Cifras expresando el porcentaje encontrado. —Los cuyes I, II y III corresponden a los controles.

RESUMEN

Se hizo un estudio de la acción del S.C.A. en dosis subletales aplicadas por vía subcutánea en cuyos, utilizándose, para la valoración de dicha actividad, biometrías y mielogramas. El S.C.A. utilizado tenía un título en la reacción de fijación del complemento, de 1:320 y a la reacción de precipitación, de 1:2,560. La dosis subletal de dicho suero fue de 0.5 ml y fue aplicada a 5 cuyes que fueron sacrificados: 1 al 13° día, tres entre el 4° y 6° día y uno amaneció muerto al cuarto día. En estos cuyes las biometrías realizadas indicaron una leucocitosis inicial seguida de ligera disminución del número de eritrocitos hasta dar un promedio de 1.200,000 por mm³. el quinto día, disminución del número de plaquetas y porcentaje de hemoglobina mostrando el máximo entre el cuarto y el sexto día, con la aparición de normoblastos y aumento del número de reticulocitos. En los mielogramas de los cuyos tratados con S.C.A. se observó predominio de la serie eritroblástica entre el 4° y el 6° día, en que se realizaron.

Un cuy más fue inyectado con la misma dosis inicial de S.C.A., sin obtenerse la respuesta tan marcada ni a esta dosis ni a las posteriormente aplicadas.

BIBLIOGRAFIA

- ANIGSTEIN, L. and POMERAT, C. M. 1945 Blood Changes in the Albino Rat Following Administration of Reticule-endothelial Immune Serum (REIS). *Fed. Proc.* 4:111.
- 1945. a. Reticule-endothelial Immune Serum (REIS): IV Experimental Production of Anemia and Bartonellosis by Inhibitory Dosage. *Tex. Rep. on Biol. & Med.* 3: 545-547.
- 1945. b. The Effect of Reticule-endothelial Immune Serum (REIS) on Heart Fragments in Tissue Culture. *Fed. Proc.* 4:56.
- BOGOMOLETS, A. A. 1939. The Stimulating Action of ACS on the Physiological System of the Connective Tissue. *J. Med. de l' Acad. des Sc. de la R.S.S. d' Ukraine.* 9:789
- 1939. a. On the Cytotoxic stimulation of the Functions of the Physiological System of the Connective Tissue and its Role in the Fight Against Cancer. *Acta Médica U.R.S.S.*, 2: 310.

- 1940. About the Healing Effect of the Antireticular Cytotoxic Serum. *J. Med. de l' Acad. des Sc. de la R.S.S. d' Ukraine.* 10: 765.
- 1940 a. et al. On the Treatment of Schizophrenia with Antireticular Cytotoxic Serum. *J. Med. de l' Acad. des Sc. de la R.S.S. d' Ukraine.* 10: 1600.
- 1943. Antireticular Cytotoxic Serum as a Means of Pathogenetic Therapy *Am. Rev. Soviet Med.* 1: 101-112.
- 1945. Sistema Fisiológico del Tejido Conjuntivo e Influencia sobre su Función del Suero Citotóxico Antireticular. (Traducción por N. Almarza.) *Multa Paucis Medica.* 2: 29-59.
- BOGOMOLETS, A. A., and NEIMAN, I. M. 1927. Influence of Cytotoxic Stimulation and of Blockade of Reticule-endothelial System on Inoculability of Cancerous Transplants. *Rev. Microbiol. et Epidemiologie.* 6: 33-38.
- BOGOMOLETS, A. A. and MARCHUCK, P. D. 1936. Preliminary report on ACS in Therapy of Scarlet Fever. *Med. Zhur.* 8: 143.
- BOGOMOLETS, O. A. 1938. Effect of Antireticular cytotoxic serum on the Healing of Fractures. a). *Vrachabnoe Delo*, 8: 566; b) *Med. Zhur.*, 13: 703.
- COSTERO, I. 1946. Tratado de Anatomía Patológica. 1ª edición, tomo I. 238-294, 1946. México.
- DÍAZ IBARRONDO, M. 1945. Mielograma normal del Cuy. Tesis. Esc. Nac. de Cienc. Quím. UNAM, México.
- DINERMAN, Y. B. 1938. Materials for the Application of the Antireticular Cytotoxic Serum in Cancer. *Med. Zhur.*, 13: 703.
- DYBAN, P. A. 1940. Application of Antireticular Cytotoxic Serum in Certain Eye Diseases. *Vestnik Oftalmologiei.* 16: 132.
- FEDYUSHIN, M. P. 1938. Monocytosis as an Index of Stimulation of Active Mesenchyme by Antireticular cytotoxic Serum in Cancer Patients. *J. Med. de l' Acad. des Sc. de la R.S.S. d' Ukraine.* 8: 791.
- FRIEDEN. H. E., POMERAT., C. M., ANIGSTEIN, L. 1945. Identification of the Inhibitory Factor of the Reticule-endothelial Immune Serum (REIS) in a Globulin Fraction. *Science.* 102: 354.
- GRABERT, S. K. 1947. Estudio Comparativo de la Acción del Suero Citotóxico Antireticular, el Tripán Azul y la Tinta China en el Cavia Cobaya (Cuy), con Estudio Histopatológico. Tesis. Esc. Nac. de Ciencias Biol. I.P.N. México.
- JAFFÉ, R. H. 1938. The Reticule-Endothelial System. Handbook of Hematology. Paul B. Hoeber, Inc., New York City. 2: 977.
- LINBERG, B. E. 1943. Anti-Reticular Cytotoxic Serotherapy of Frostbite and War Wounds. *Am. Rev. Soviet. Med.* 44: 113-123.
- MANCHUK, P. D. 1943. A Method of Preparing and Preserving Antireticular Cytotoxic Serum. *Am. Rev.. Sov. Med.* 1: 113-123.
- POMERAT, C. M. 1945. Reticule-Endothelial Immune Serum (REIS) II. Preliminary Experiments on its Stimulation Action on Chick Heart Fragments in vitro. *Tex. Rep. on Biol. & Med.* 3: 404-411.
- 1945. a. Reticule-Endothelial Immune Serum (REIS) III. The Effect of Strong Concentration on Growth of Walker rat Sarcoma 319 in vitro. *Cancer Research.* 5:
- 1945. b. Reticule-Endothelial Immune Serum (REIS) I. Its Action on Spleen in vitro. *Tex. Rep. on Biol. & Med.* 3: 122-141.
- and ANIGSTEIN, L. 1945. Antireticular Immune Serum. Its Action Demonstrated by Tissue Culture Technique. *Science.* 100: 456
- PRISELKOVA, M. M. 1929. Functions of the Reticule-Endothelial System. *J. Biol. et. Med. Exp.* 13:5-10.

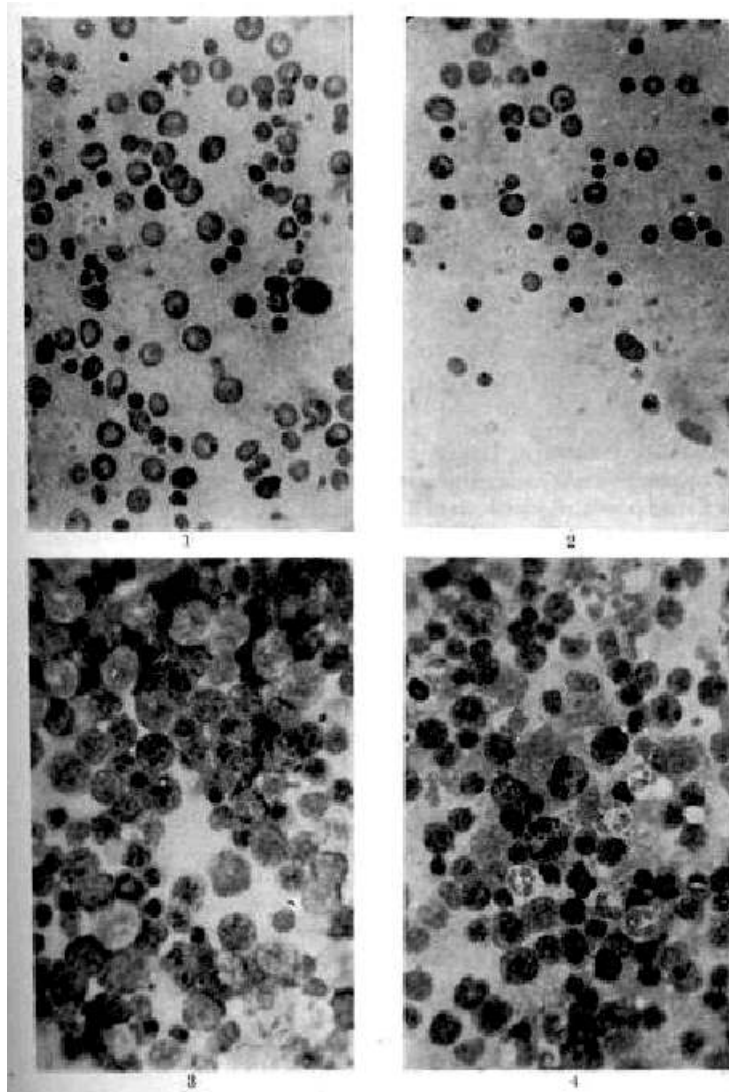
STRAUS, R. 1946. Studies on Antireticular Cytotoxic Serum I. Introduction and Review of the Literature. *J. Immunol. Virus. Res. and Exp. Chem.* 54:151-154.

STRAUS, REUBEN, et al. 1946. Studies on Antireticular Cytotoxic Serum II. Preparation and Tritation of the Serum and Study of its Serological Properties. *J. Immunol. Vir. Res. and Exp. Chem.* 54: 155-162.

— *et al.* 1946. a. Studies on Antireticular Cytotoxic Serum. III. Effect of ACS on the Healing of Experimentally Produced Fractures in Rabbits. *J. Immunol. Vir. Res. and Exp. Chem.* 54: 163-177.

VARCHAMOV y LEONTIEV. Citados por Bogomolets.

ZALDÍVAR, A. Estudio de la Acción del suero Citotóxico Antireticular Sobre las Cuentas Globulares y Fórmula Leucocitaria en Animales de Experimentación. Tesis. Esc. Nac. de Ciencias Biol. I.P.N. México.



LAMINA II

Fig. 1.—Microfotografía de un frotis de sangre del cuyo núm. VII, en la que es posible observar, como resultado de

la acción del S.C.A., además de una marcada anisocitosis con ligera poiquilocitosis, la presencia de un normoblasto.

Fig. 2.—Microfotografía de un frotis de sangre del cuyo núm. VIII, tres días después de haber sido inyectado con S.C.A., observándose anisocitosis, poiquilocitosis y eritrocitos con restos nucleares.

Fig. 3 y 4.—Microfotografías de frotis de médula ósea del cuyo núm. VIII, inyectado con S.C.A., en las que podemos observar un franco predominio de los elementos eritroblásticos.