

UNIVERSIDAD NACIONAL

FACULTAD DE
CIENCIAS MEDICAS

REPUBLICA DE GUATEMALA
AMERICA CENTRAL

ALERGIA E INMUNIDAD
PALUDICA HUMANAS

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

POR

JOSE ANTONIO MUÑOZ MARTINEZ

Interno que fué por oposición, del Hospital General.
Interno que fué por oposición, del Hospital de Amatitlán.
Interno que fué del Hospital Militar.

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA

DE

MEDICO Y CIRUJANO

JUNIO DE 1942.

INTRODUCCION

Es de gran importancia para nosotros, el conocimiento de la alergia e inmunidad palúdica humanas, por ser el paludismo uno de los flagelos que más azotan en nuestra población. Muchas veces en la práctica corriente no les damos a los palúdicos la importancia que les corresponde; es corriente entre nosotros el paludismo, vemos con mucha frecuencia enfermos que lo padecen, a veces poco caso hacemos de ellos, oímos decir en las salas del Hospital: «éste es un palúdico» e inmediatamente asociamos la idea de administrarle cualquier medicamento antipalúdico, sin saber a fondo realmente cuál será el estado de las defensas que el paciente tenga y así poder, hasta donde las circunstancias nos lo permitan, orientar en forma más apropiada el tratamiento.

Es por tal razón, así como por otras que se encontrarán en el curso de este trabajo, que he escogido como punto de tesis, para estimular y divulgar entre nosotros estos conocimientos. Soy el primero en reconocer que el trabajo es incompleto, que tal vez mis compañeros y médicos al analizar su contenido no encuentren nada nuevo, pero he dedicado a él mi mejor deseo de estudiante, para conocer lo más posible un problema bastante difícil como es el que nos ocupa.

Antes de proceder al desarrollo del presente trabajo debo advertir que el estudio de la alergia palúdica es hecho desde el punto de vista de las diferentes reacciones básicas presentadas por el organismo infectado por los plasmodios, sin tomar en consideración las reacciones alérgicas producidas por otros antígenos, tales como polen, polvo de la calle, pelos, escamas, albúminas extrañas, etc., etc., que pueden a veces presentarse en un palúdico dando origen a cualquiera de sus manifestaciones bien conocidas (urticaria, ataques de asma esencial, etc., etc.)

Debe principiarse por el estudio de la alergia palúdica por ser ésta la primera manifestación resultante del conflicto entre el organismo infectado y los plasmodios. Se admite actualmente que todas las primeras manifestaciones son debidas a reacciones celulares y humorales alérgicas, que muchos enfermos mueren precisamente por lo exagerado que se

presentan en ellos estas reacciones. A continuación del período alérgico el organismo infectado es capaz de producir anticuerpos protectores que le confieren una resistencia más o menos intensa y duradera, y es dicho proceso el que constituye la inmunidad frente al paludismo.

Dividiré el presente trabajo en dos partes, la primera tratará del estudio de la alergia palúdica y la segunda dedicada al conocimiento de la inmunidad para el mismo.

Las observaciones que he seguido han sido hechas en un grupo de cincuenta enfermos del Asilo de Alienados, por una parte y, por la otra, con los enfermos que se presentan a los Dispensarios de Malariología y Serología de Sanidad Pública, así como con otros grupos reclusos en las salas de medicina del Hospital General.

PLAN DE TESIS

Primera Parte

- | | |
|-----------------|---|
| (A) | (1) Concepción de Schilling. |
| Consideraciones | (2) Crítica de la teoría anterior. |
| (B) | (3) Las reacciones alérgicas en el organismo infectado. |
| generales | (4) Los factores alergizantes. |
| (C) | |

Segunda Parte

- | | |
|---------------------------------|--|
| (D) | (5) Consideraciones generales. |
| Características de la inmunidad | (6) Desarrollo de la inmunidad. |
| | (7) Especificidad de la inmunidad. |
| | (8) Inmunidad para las diferentes especies de plasmodios. |
| | (9) Comparación de la inmunidad con merozoitos y con esquizontes. |
| | (10) Factores que influyen en la inmunidad. |
| | (11) Efecto del tratamiento por medicamentos sobre la inmunidad. |
| (E) | (12) Células que toman parte en la inmunidad. |
| Bases celulares de la inmunidad | (13) Predominio de las células fijas del tejido conjuntivo. |
| | (14) Tejido conjuntivo libre y células de la sangre. |
| | (15) Sistema de células en la inmunidad, el sistema retículo endotelial o sistema macrófago. |

- (F) Bases humorales de la inmunidad
- (16) Inmunidad pasiva.
- (17) Fijación del Complemento, y reacción específica, estudio de la reacción de Bordet Wassermann en el paludismo, estudio de la «verification test» de Kahn, de «verification test sine agitatione» (V.T.S.A.) de Jacobsthal, crítica de las dos reacciones anteriores y estudio de la Reacción de Precipitación Politérmica presentada por nosotros (R.P.P.)
- (18) Aglutininas.
- (19) Precipitinas.

encuentara inmunizado justamente por ser alérgico? Evidentemente existe decir, el individuo re inoculado en quien no se verifica la infección, ¿se Ahora nos preguntamos si es lo mismo alergia que inmunidad, es mayoría de los casos (inmunidad).

de la reinfección son más leves y terminan espontáneamente en la gran organismo reacciona de otra manera (alergia) y, segundo, que los ataques Dos hechos son evidentes en la reinfección palúdica: primero que el ción no sólo hay inmunidad, sino, además, alergia.

la misma cepa y que curan espontáneamente; en esta diferencia de reac- sido infectados, en oposición a aquellos que previamente lo han sido por la diferencia de reacción que existe entre los individuos que nunca han en estudio y no se conocen de manera completa. Lo que si se conoce es a analizar en seguida, en el desarrollo de este trabajo, están actualmente se hará y por qué mecanismo se hace, pues son procesos que como vamos palúdico; pero hasta que punto, en cada caso, esta reacción de inmunidad El segundo caso nos indica la existencia de anticuerpos en el sujeto lo que podría conducir a la larga, a la inmunidad palúdica.

infección palúdica el organismo reacciona, y toda esta reacción constituye El primer caso nos induce a suponer con evidencia que frente a la fección pasará clínicamente inadvertida.

lo hizo para la primo-infección y en un gran número de casos la rein- algún tiempo después, el organismo siempre reacciona diferente de como si ésta es de la misma cepa parasitaria de la primo-infección y. contrada manera de reaccionar del individuo frente a una reinfección; se sabe que atacan al hombre (P. vivax, falciparum y malariae). Muy distinta es la desarrollo de una infección palúdica en cualquiera de las tres formas que proporción altísima, casi del ciento por ciento, tiene como resultado el está el primer caso; (sabemos que toda primo-infección palúdica en una ción y frente a una reinfección; muy conocido y muy bien estudiado manera diferente de reaccionar de un sujeto frente a una primo-infe- Hay un hecho interesante de estudiar en el paludismo y éste es la

CONSIDERACIONES GENERALES

CAPITULO PRIMERO.

ALERGIA

PRIMERA PARTE

una diferencia marcada entre las dos maneras de reaccionar. Estudiando detalladamente los dos estados, encontramos que hay características que permiten diferenciar el individuo con reacciones alérgicas del inmunizado. Estas reacciones son las siguientes: 1o.—En el individuo alérgico se desarrollan ataques de paludismo cada vez más graves, por lo menos durante cierto y determinado tiempo, en tanto que, en el inmunizado, o en vía de inmunización, no presenta ataques de reinfección o si llega a padecerlos son leves y muchas veces pasan del todo inadvertidos. 2o.—El organismo alérgico presenta alteraciones histológicas caracterizadas por hemorragias y sufusiones sanguíneas y vasodilatación, principalmente; en cambio, el inmunizado, manifiesta esclerosis e hipertrofia de ciertos órganos. 3o.—En el individuo inmune los plasmodios son fijados con gran selección en los órganos que son la causa de este estado humoral (bazo, hígado, médula ósea, cerebro, etc.); en el alérgico notamos que los plasmodios se difunden por todo el organismo produciendo alteraciones humorales y celulares de gran importancia.

Pero no obstante lo dicho anteriormente, sabemos o notamos, que un individuo que haya presentado reacciones alérgicas, puede, después de determinado tiempo, manifestar inmunidad frente a la cepa que le había provocado el estado antes dicho; así como el inmune, merced a ciertos factores, puede presentar asimismo un estado alérgico. Con el propósito de confirmar lo que acabamos de decir, pongamos como ejemplo los casos siguientes muy frecuentes entre nosotros. 1o.—Enfermos que viven en zona eminentemente palúdica y que presentan ataques graves de esta enfermedad (alergia), al trasladarse a clima de altura, curan sin administrarles medicamento alguno y no vuelven a presentar recaídas si permanecen en estos climas. 2o.—Individuos que viviendo en condiciones óptimas para adquirir un paludismo y sin tener ninguna precaución, nunca padecen de tal enfermedad, a pesar de vivir en áreas altamente palúdicas; pero que al trasladarse a climas de altura la enfermedad aparece y en forma grave.

Así pues, hechos experimentales, como la observación clínica de muchos casos nos demuestran que alergia e inmunidad, no recorren siempre un camino paralelo, sino completamente opuesto, es decir, que un hipersensible está en su menor grado de inmunidad y el inmune está en su mayor grado de sensibilidad. Por lo tanto podemos únicamente decir que la penetración de los plasmodios al organismo humano determina una reacción humoral y celular; esta reacción es de dos tipos: primeramente, la aparición de un estado de hipersensibilidad y segundo, la manifestación de la capacidad defensiva del organismo para las reinfecciones. No se sabe exactamente si esta hipersensibilidad sea aprovechada o contribuya para la inmunidad, ahora lo que sí es seguro, es

que modifica en lo sucesivo, la evolución de las nuevas infecciones maláricas y que existe entre el individuo infectado por primera vez, y el reinfectado, una diferencia de reacción que por lo menos en gran parte, corresponde evidentemente al establecimiento de la hipersensibilidad.

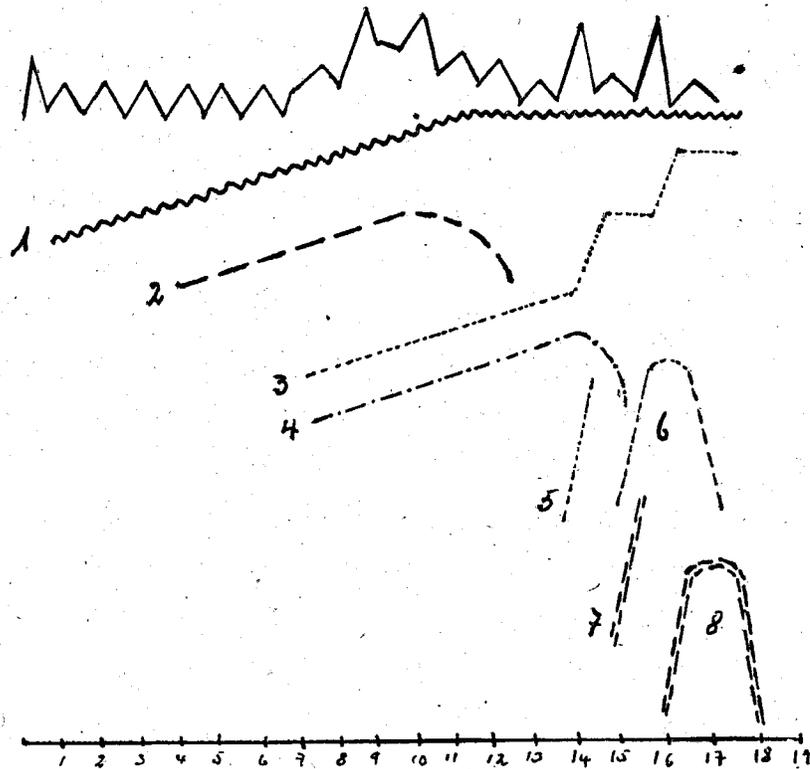
Claus Schilling estudiando la inmunidad palúdica llamó alergia palúdica a esta diferente manera de reaccionar del organismo infectado por esquizontes y por esporozoitos; se sabe que la inmunidad provocada por los primeros no es igual a la de los segundos.

Hay muchos hechos que nos hacen creer en la existencia de tal estado alérgico en las plasmodiosis, así por ejemplo las reacciones alérgicas tienen como base anatomo-fisiológica el tejido conjuntivo, el sistema retículo endotelial, el paludismo ataca principalmente estos sistemas. La alergia produce un estado de desequilibrio humoral y en el paludismo también encontramos este desequilibrio. Clínicamente también pueden explicarse muchas formas graves de paludismo, por ejemplo: la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, como resultado de una reacción alérgica producida por el antígeno (Plasmodios, unas veces y otras el medicamento con que se trató al enfermo).

Si no interrumpimos el curso de una infección palúdica, (siempre que no sea grave) por la administración de medicamentos, notamos después de algún tiempo más o menos largo, su terminación espontánea (de esta manera se curan muchos palúdicos en nuestros campos), los ataques son cada vez más débiles subjetiva y objetivamente, la fiebre cada vez es menor y por último desaparece; al hacer un frote para investigación del hematozooario en este período final de la afección se encontrará a veces la presencia de gametocitos en la sangre circulante, y pueden permanecer allí durante un tiempo más o menos largo.

Es precisamente en estos casos típicos donde mejor se puede estudiar la alergia y el mecanismo de su producción. James ha sido uno de quienes ha estudiado este problema; distingue en el curso del paludismo tres clases de ataques febriles: recrudescencias, recaídas y recurrencias, según el tiempo que transcurra entre uno y otro acceso originado por la misma primo-infección; llama recrudescencias a los ataques que aparecen después de seis u ocho semanas de haber desaparecido clínicamente la primo-infección; recaídas a los ataques febriles que se presentan después de las veinticuatro semanas de la primo-infección y recrudescencias a los que se verifican más tarde entre el sexto u octavo mes. Esta terminología es preciso conocerla para hacer la equivalencia con las otras usadas por autores competentes. Claus Schilling dice que en los accesos palúdicos típicos por el *P. vivax*, la transición del período de fiebre irregular de principio se debe a un efecto del antígeno y la formación de anticuerpos, es decir una manifestación de la alergia.

En su esquema explica la manera cómo se defiende un organismo sano frente a una primo-infección de paludismo, basa su esquema en el hecho de que ya antes del primer ataque febril se verifica la muerte de los plasmodios, es decir, que durante el tiempo de incubación por la muerte de estos plasmodios se desprenden antígenos, probablemente toxinas, los cuales provocan la formación de anticuerpos, y son éstos los que acusan la fiebre que precede a los ataques clásicos. A este primer período febril que precede a los accesos típicos lo denomina Período de Fiebre inicial o Fiebre de Principio. Contra estos anticuerpos (desarrollados durante el período febril, por la muerte de algunos parásitos), existe una generación de plasmodios resistentes que son los causantes del primer acceso febril típico; este ataque es también otra manifestación alérgica; las oscilaciones típicas de la temperatura que siguen al primer ataque son el resultado de la actividad variante del antígeno frente al anticuerpo, éstas son provocadas por parásitos que se han vuelto resistentes frente a los anticuerpos formados por los ataques típicos. La existencia de tales anticuerpos ha sido demostrada por Neuman en 1933. El suero de convalecientes palúdicos es parasiticida para los plasmodios, y esta propiedad falta si el suero es tomado en el curso de la Fiebre de Principio y conservado en la hielera.



(Esquema tomado de Claus Schilling).

Explicación del esquema:

Desde la primo-infección hasta el principio de los accesos, o sea todo el período de incubación, los hematozoarios van aumentando en número en la sangre circulante para permanecer más o menos en número fijo durante todo el período de ataque y luego comienzan a descender en cantidad. (Curva No. uno). Contra los parásitos del período de incubación el organismo forma anticuerpos, probablemente toxinas, las que destruyen en gran parte la actividad de la infección; este antígeno y anticuerpo formado contra él lo denomina Schilling antígeno y anticuerpo uno. (Curvas Nos. dos y cuatro).

Los ataques palúdicos típicos son provocados precisamente por los parásitos resistentes o que han resistido la acción del anticuerpo uno; ante estos parásitos resistentes, el organismo produce de nuevo anticuerpos, los que logran destruir gran cantidad de parásitos y por eso no todos los glóbulos rojos del organismo son invadidos después de algunos ataques, como a primera vista podría suponerse, ya que cada parásito al reproducirse asexualmente dará origen a 12 o 24 esporozoitos en caso de vivax, a 8 ó 24 en caso de falciparum, a 8 ó 12 en caso de malaria; o mejor dicho si todo plasmodio invadiera a un glóbulo rojo, después de pocos accesos febriles, el organismo se encontraría totalmente inundado de parásitos, no habría glóbulos rojos sin ser invadido y esto como sabemos, nunca sucede aún en los ataques palúdicos más intensos. A este antígeno y el anticuerpo respectivo formado por el organismo le llama Schilling antígeno y anticuerpo No. 2. (Curvas Nos. 5 y 6).

Las oscilaciones típicas de la temperatura que siguen al primer acceso, descansan asimismo sobre la variante actividad del antígeno frente al anticuerpo, éstas son provocadas por parásitos que se han vuelto resistentes ante los anticuerpos que ya existían. Este anticuerpo y antígeno constituyen el número tres de Schilling. *(curva 7 y 8)*

De esta manera se explicaría las distintas fases por que atraviesa un ataque palúdico desde su primo-infección hasta su fin. Nos demuestra también el por qué de la curva de la parasitemia, es decir, su período de ascenso que corresponde clínicamente al de incubación, su segundo período en meseta, que corresponde clínicamente a los ataques típicos en cada una de sus variedades de paludismo, y por último el descenso final, que corresponde clínicamente a la convalecencia. Esto no quiere decir que en período final de la parasitemia se llegue a una falta completa de parásitos en la sangre periférica, que en muchos casos puede presentarse, pero en la gran mayoría, quedan formas resistentes de plasmodios; los gametocitos que continuarán su desarrollo ulterior en los mosquitos, huéspedes definitivos.

El primer período de la infección palúdica está señalado por el encamiento recíproco de la formación de antígeno y anticuerpos acompañado de fuertes oscilaciones de temperatura, también en las recaídas se sostiene este ritmo. La rapidez con la cual se verifica la sucesión del aflujo de antígeno, la formación de anticuerpo y la resistencia de los parásitos, es característica para la patogénesis del acceso palúdico.

Hay dos opiniones para explicar el mecanismo de la cesación espontánea de los accesos; unos creen que se deba al aumento de los anticuerpos en la sangre; y los otros se apoyan en las observaciones sobre tripanomas y espiroquetas, porque en estas infecciones parasitarias se forman también cepas resistentes contra los anticuerpos o contra los medicamentos, pero al final se debilita la vida de los parásitos y no pueden resistir la acción de los anticuerpos terminando por morir.

Schilling divide el proceso alérgico en dos períodos, únicamente con el fin de facilitar su estudio, porque prácticamente es casi imposible decir dónde termina uno y dónde principia el otro.

Calcula como primer período del proceso alérgico el tiempo que transcurre desde la primo-infección hasta el final del primer período de fiebre, el cual puede ser ocasionado ya sea por el descenso espontáneo de los accesos, por el mecanismo anteriormente explicado, o bien por la administración de medicamentos antipalúdicos. Los períodos febriles y los recaídos pueden explicarse también por la lucha de antígeno y anticuerpo, probablemente diferentes en sus reacciones humorales, como es el período primario. Durante este período primario del proceso alérgico, el número de parásitos en la sangre periférica, así como en los órganos internos, disminuye al final, y así desaparecen las producciones lentas de antígeno y las fuertes formaciones de anticuerpos que son la consecuencia. Dice que es difícil explicarse cómo con la desaparición de la fiebre aparece una inactividad de los antígenos, es decir, su desarrollo ulterior de la inmunidad; pero precisamente la fiebre desaparece a causa de la nulificación de los antígenos por los anticuerpos, como que el resultado de esta lucha y no la causa. Después del período primario de fiebre, sigue, tras corta pausa, muchas veces después de algunos días, una recidiva llamada por James recrudescencia comprendida entre las ocho siguientes semanas; estas recidivas comienzan la mayor parte de las veces sin fiebre, pero siempre con calofríos y hematológicamente se manifiestan por la aparición de gametocitos en la sangre periférica. Estas particularidades como también el curso, que cada vez se vuelve más grave, y la tendencia a la desaparición espontánea de los períodos de fiebre, pueden interpretarse como una señal del aumento permanente de las fuerzas de defensa del organismo. Es precisamente a este período, que principia al final del primer período de fiebre y se continúa durante

un tiempo más o menos largo hasta de meses o años, hasta que aparezca una resistencia absoluta frente a las infecciones por la misma cepa de plasmodios; al que Schilling llama «segundo período de alergia», con sus características ya descritas anteriormente, tanto clínicas como hematólogicas. La resistencia presentada por el organismo durante el segundo período alérgico no es suficiente todavía para hacerlo inmune a las infecciones, precisamente muchos autores creen que es durante este segundo período cuando el organismo es más susceptible a los plasmodios, es decir, se encuentran en un estado de desequilibrio humoral, en el que pueden actuar como antígeno, no solamente el parásito, sino los medicamentos antipalúdicos que en este caso actuarían como aptenos. Es en tal segundo período donde las reacciones básicas del organismo se encuentran en estado de mayor desequilibrio; lo más frecuente es que estas reacciones tiendan a producir inmunidad, y es lo que se observa en la mayor parte de los palúdicos; pero otras veces el estado de desequilibrio humoral se acentúa hacia fenómenos alérgicos graves, terminando muchas veces con la vida del enfermo. Estas dos fases que se presentan a continuación del período febril en un palúdico, hacen decir a James «que hay una diferencia impresionante en la manera de reaccionar»; existe aquí indudablemente una verdadera alergia como lo demostró Schilling. El proceso evolutivo de este período tendiendo hacia la inmunidad sería, según James, así: entre las ocho semanas siguientes después del período de fiebre inicial, pueden presentarse nuevos accesos que llama «recrudescencias»; estos accesos son más rápidos, menos fuertes, tardan menos tiempo y terminan muchas veces espontáneamente; después de los anteriores ataques febriles en el transcurso de las 24 semanas siguientes, pueden aparecer nuevas fiebres llamadas recaídas o «relapsos», y a las que se verifican aún más tarde, entre los 6 u 8 meses después de la primo-infección, las llama «recurrencias»; tanto las recaídas como las recurrencias son en la mayoría de los palúdicos cada vez más benignas y con mayor tendencia a la curación espontánea, es decir, que el proceso de inmunización cada vez se acentúa más. Después de una o varias recidivas tardías de terciana, ya no es posible mediante una segunda inoculación de la misma cepa de plasmodios provocar la reinfección. Entonces ha aparecido la inmunidad absoluta frente a parásitos homólogos.

Schilling divide este segundo período alérgico en dos partes, la primera (IIa) caracterizada clínicamente por los síntomas y trastornos dependientes de las recaídas, recurrencias y recrudescencias, y hematólogicamente por la presencia de gametocistos en la sangre periférica e inmunológicamente por la resistencia incompleta frente a nuevas infecciones por la misma cepa. Y la segunda fase del período alérgico secundario (IIb) caracterizada clínicamente por la falta de fiebre, la esplen-

regala, etc., (palúdicos crónicos asintomáticos). Hematológicamente la mayoría de las veces sin parásitos en la sangre periférica, raras veces en gametocitos e inmunológicamente por la presencia de completa resistencia frente a nuevas infecciones palúdicas de la misma cepa, es decir, una inmunidad completa. El límite entre las dos fases de este período secundario depende en gran parte de variaciones individuales, es decir, que cada caso variará en tiempo, intensidad y límite, entre ambos períodos. Llama al período alérgico (IIa) de «Resistencia», Sergent lo denominaba período de «premunición»; Reiter, de «infección muda»; al período (IIb) «período de inmunidad» y al período alérgico secundario en su totalidad lo denomina de «infección lábil».

Todo lo anterior demuestra que: inmediatamente después de la primoinfección, el organismo infectado comienza su lucha contra el plasmodio por medio de la producción de anticuerpos y que, en la mayoría de los casos, de esta lucha saldrá victorioso «salvo las formas graves en las cuales no tiene tiempo de reaccionar»; y así, ante cada nuevo ataque, se defenderá de la misma manera, es decir, que cada brote palúdico va acompañado seguramente de la formación de anticuerpos por partes del organismo.

Haciendo un resumen de lo anteriormente explicado, tenemos que, según James, el proceso por el cual se llega a la inmunidad en el paludismo será: primo-infección, recrudescencias, recaídas y recurrencias; y según Schilling, existen tres períodos en este proceso de inmunización: PRIMERO PERIODO de «fiebre de principio», SEGUNDO PERIODO de sucesos típicos o período de alergia I, y TERCER PERIODO, de alergia II dividiéndose éste en IIa y IIb o de inmunidad completa.

Sometiendo a estudio más detenido las opiniones de los dos autores antes mencionados encontramos que no es posible adaptarlas a todos los casos clínicos, así por ejemplo:

1o.—¿Cómo explicar, según la manera de pensar de James, las formas agudas-graves, aparecidas en individuos palúdicos después de vivir varios años (tres o más) en zonas endémicas de paludismo?

2o.—¿Cómo explicar, que la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, siempre se presenta en individuos con antecedentes palúdicos? Según la opinión de James, cada nuevo ataque tiene que ser, por lo menos teóricamente, más benigno.

3o.—¿Cómo explicar que un individuo virgen de infección, nunca tenga como primera manifestación palúdica, una Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, como sería lo más frecuente, según la manera de pensar de James?

4o.—¿Cómo explicar que un individuo después de una recurrencia pueda morir de una forma grave de paludismo?, ya que según James las

recurrencias aparecen después del sexto u octavo mes, y éstas son cada vez más benignas, por encontrarse el individuo en un período de mayor resistencia.

5a.—¿Cómo puede explicar el caso, por cierto muy frecuente entre nuestros palúdicos, que viviendo en zonas endémicas o hiperendémicas de paludismo no presenten ataques agudos, pero éstos aparecen inmediatamente que el individuo sale del área endémica y llegan a un clima de altura? O en otras palabras, individuos que viven en nuestras costas palúdicas no padecen de paludismo y que al trasladarse a climas fríos, (Quezaltenango, Guatemala), etc., presentan un ataque agudo.

6o.—¿Cómo explicar los casos de palúdicos crónicos, asintomáticos, que después de Shocks, traumatismo, etc., presentan formas graves de paludismo?

7o.—¿Cómo explicar los casos, de individuos que viviendo en zonas palúdicas y presentando ataques de paludismo, desaparecen éstos cuando el enfermo se traslada a climas de altura? Estos casos son de observación frecuente en nuestros Hospitales, enfermos que nos dan anamnesis clara de paludismo, pero que al llegar a los Hospitales de clima frío se curan sin ningún tratamiento, como se comprueba por su observación durante varios días de permanencia en las Salas, pero al regresar nuevamente al lugar donde han contraído su infección, vuelven a presentar los ataques típicos de paludismo.

Y ya que viene al caso, permítaseme el honor de hacer alusión a las palabras que oí, primeramente, de boca de nuestro estimado y sabio Dr. Rodolfo Robles, en uno de los primeros años de mi carrera, pues era él quien nos refería estas observaciones, cerrándose este paréntesis a la memoria del ilustre desaparecido.

Con el criterio de Schilling sobre la alergia y la inmunidad palúdicas, es posible explicar algunas de las dudas anteriores, así por ejemplo: La primera se explicaría sabiendo hoy que existe un estado de alergia (alergia IIa) que sensibiliza al organismo, lo mismo podríamos decir referente a la segunda y tercera; pero la cuarta, quinta, sexta y séptima preguntas no podemos explicarlas por la alergia en el sentido de sistematización y sucesión de períodos, que Schilling distingue; es decir, que una recurrencia de James, o sea una recidiva aparecida en el período de alergia IIa de Schilling, nunca puede ser una forma grave, es decir, que si un palúdico se encuentra en este período, nunca puede presentar una forma grave de paludismo.

Esto naturalmente no es cierto, como lo demuestra a diario la observación de palúdicos que después de haber presentado varias recaídas benignas, manifiestan una forma grave de paludismo, a pesar de ya no vivir

en la zona palúdica, y aún más, muchas de estas formas graves son precisamente infecciones dobles, es decir, por dos cepas de plasmodios.

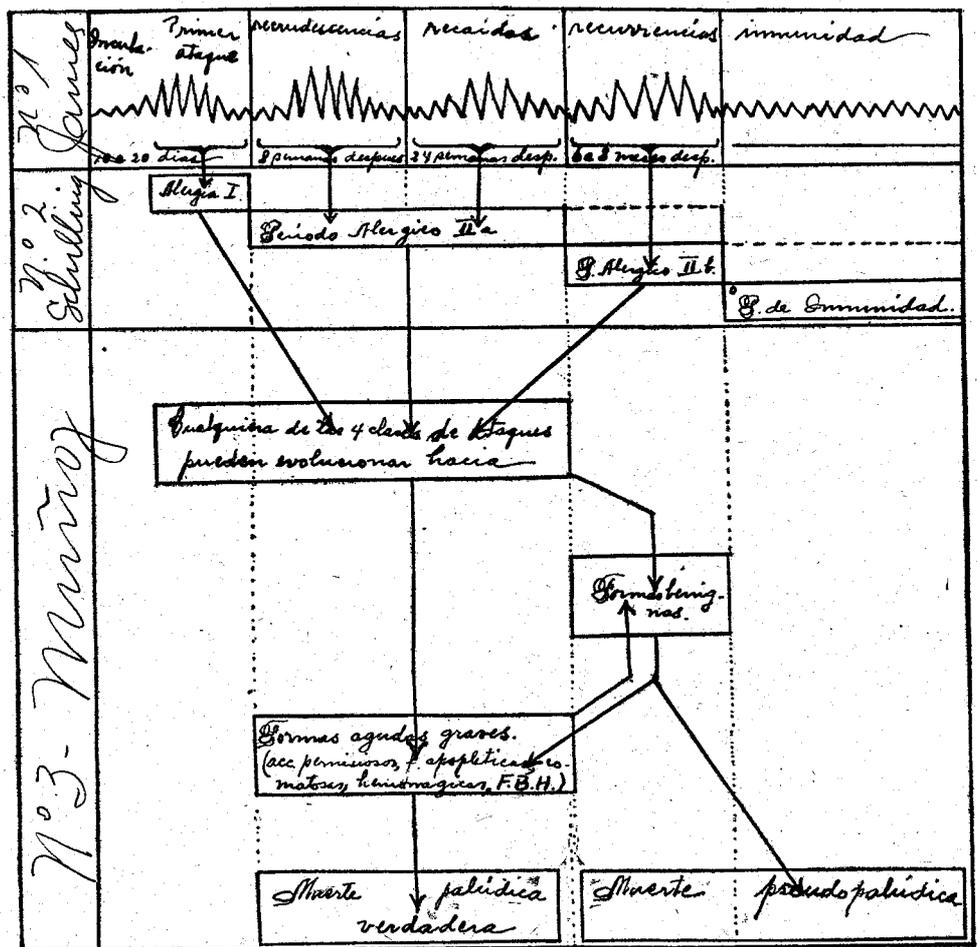
Por todo ello estimo: que la sistematización y sucesión de los distintos períodos que Schilling distingue, no es aplicable a todos los casos, es decir, que no siempre la sucesión de los períodos es regular, ya que a veces son reversibles, es decir, que un individuo puede estar en período alérgico IIb y por causas intrínsecas o extrínsecas, dicho estado alérgico IIb en el cual predominan las reacciones defensivas, se debilita; disminuyen las resistencias orgánicas, y si en este momento se reinfecta, los accesos resultantes serán más graves y máxime si la reinfección es por una cepa diferente, de plasmodios más virulentos, que los de la primo-infección (estos son los casos graves de infección dobles). Esto sería, según el esquema de Schilling, un período de alergia IIb, seguido de un período de alergia IIa.

Otros casos, aunque de observación menos frecuente que las anteriores, son: los de individuos que presentan inmunidad fuerte después del primer y único ataque de paludismo, es decir que presentan inmunidad sin haber tenido recaídas. Esto tampoco sería posible explicar con el esquema de Schilling, porque del período de alergia I, se pasaría al estado de inmunidad, sin haber presentado nunca los períodos de alergia IIa y IIb.

Resumiendo todo lo anteriormente dicho, nos queda considerar que: tanto el esquema u opinión que tiene James sobre el proceso de inmunización en el paludismo humano, así como la de Schilling, no pueden explicar muchas formas clínicas del paludismo. Sin embargo, podemos aceptar con Schilling: que existen esos tres distintos períodos, pero que no se suceden siempre en forma ininterrumpida y sistemática como él advierte. Además, que en muchos casos hay reversidad de un período a otro, un estado de alergia IIb, puede ser seguido de otro de alergia IIa. Y finalmente, puede faltar en muchos casos, el estado alérgico II en parte o en su totalidad.

Con los conocimientos que tenemos actualmente sobre la inmunidad palúdica humana, sería preferible, concebir la evolución del paludismo por ataques, que tienen su marcha propia durante cierto tiempo y retrocedan o no, seguidos por un espacio de tiempo más o menos variable, durante el cual el brote o ataque desaparece, después de este intervalo variable puede presentarse un nuevo ataque, ya sea de la misma infección o por otra nueva cepa de parásitos de paludismo. De esta manera, en realidad, toda la evolución del paludismo se explicaría por una serie de ataques o brotes agudos o crónicos, desde la primo-infección hasta el fin, que en algunos casos será la muerte del paciente por una forma grave (muerte por verdadero paludismo, directamente por las lesiones producidas por los plasmodios en las células nobles de la economía, o bien por lo intenso

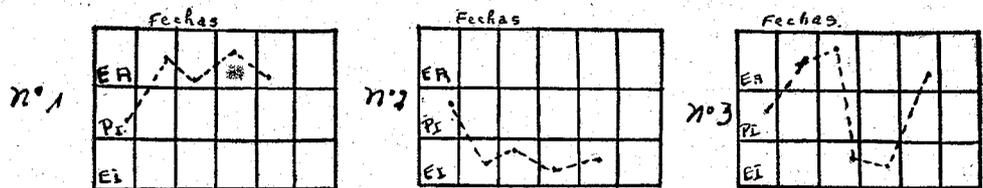
de algún síntoma, por ejemplo la hiperpirexia); y otros llegaría el individuo después de uno o más accesos, a adquirir una inmunidad fuerte. Cuando los accesos se repiten durante cierto tiempo y evolucionan cada vez más benignamente, conducirán al final a la muerte, pero ésta será consecutiva a las lesiones de esclerosis en órganos importantes de la economía (cirrosis hepática, esplénica, etc.) Esta muerte sería por causas pseudo-palúdica, originada indirectamente por el plasmodio que debilitando con la esclerosis, el funcionamiento orgánico normal, así como las resistencias, haciéndolo más susceptibles para contraer otras enfermedades, por ejemplo: tuberculosis, fiebre tifoidea, neumonía, etcétera, etcétera, que pueden terminar más fácilmente con la vida del palúdico crónico. Concebida de esta manera la evolución del paludismo, cada ataque puede acompañarse de un estado alérgico I, IIa o IIb. Para mayor claridad de esta manera de analizar la evolución del paludismo, presento el esquema número 3.



Explicación del esquema: La aparición de un brote agudo de paludismo, nos indica que el individuo está en período de alergia (alergia I o II); específicamente el organismo reaccionará contra esta infección, produciendo anticuerpos, pero si estos anticuerpos no son suficientes, y las defensas humorales y celulares del organismo se debilitan, este ataque agudo tomará caracteres de gravedad (accesos perniciosos y otras formas graves) que pueden conducir a la muerte del paciente, esta será, pues, una muerte por verdadero paludismo. Como se ve, la evolución de dichas formas graves es precisamente por la hipersensibilidad del organismo que le cohibe sus defensas, no le da tiempo a luchar y esto es precisamente lo que caracteriza al período de alergia IIa. La evolución hacia las formas graves de los accesos palúdicos, se ve con más frecuencia cuando dicho brote o ataque es producido por una infección de distinta cepa de plasmodio que el de la primo-infección, naturalmente con mayor frecuencia si esta reinfección se hace durante el período de alergia IIa. O bien puede ser que el ataque agudo sea anulado con los anticuerpos producidos por el organismo y termine espontáneamente o mediante una terapéutica apropiada, como sucede en la gran mayoría de los casos, y, así sucesivamente aparecerán otros brotes cada vez más suaves, clínicamente más benignos, que también terminarán espontáneamente. El resultado de esto es la formación en el organismo infectado, de sustancias protectoras que le confieren un gran alto grado de inmunidad; pero siempre estos ataques dejan como secuelas esclerosis de los órganos (cirrosis hepática, esplénica, etc., espleno y hepatomegalia), que repercutirán inmediatamente sobre toda la economía por las lesiones difusas, crónicas, que producen y llevarán al individuo a la muerte, tarde o temprano, pero ésta es una muerte pseudopalúdica, es decir, no ocasionada directamente por el plasmodio, sino por la deficiencia del funcionamiento general de los órganos por las cirrosis y las otras lesiones consecutivas a estos brotes. La evolución de todas estas formas se debe precisamente a que el organismo posee anticuerpos capaces de actuar efectivamente sobre el antígeno (plasmodio), es decir, que se encuentra en período hacia la inmunización, este período es el de alergia IIb de Schilling o de «premunición» de Sergent. Serán estos enfermos los que presentarán después de varios ataques, una sólida y duradera inmunidad homóloga.

Este esquema creo pueda ser de alguna importancia, porque permite comprender la evolución de las reacciones alérgicas y de inmunidad en el paludismo humano, y además, permite asimismo obtener datos de alguna utilidad práctica. Primero: Denominando ataques o brotes palúdicos agudos o crónicos a las recrudescencias, recaídas, recurrencias, etc., trae como consecuencia: a) Evitar confusiones; b) Clasificar fácilmente la manifestación clínica; y c) Unificar el criterio sobre la evolución del

paludismo. Segundo: Permite controlar mejor el estado de reacción presentado por un enfermo; sabiendo que una primo-infección se acompaña de estado alérgico I, un ataque agudo, grave, indica un estado de alergia IIa; un ataque benigno indica un estado de alergia IIb, es decir, en vías de inmunización. Indudablemente en la práctica diaria es mucho más fácil saber si el ataque presentado por un enfermo es primo-infección, reinfección, ataque grave, o benigno, que saber si es recrudescencia, recaída, recurrencia, reinfección, o superinfección. Tercero: Permite establecer una «curva inmunológica» (permítaseme llamarla así, pues no la he encontrado descrita en la literatura médica que he tenido a mi alcance) para cada enfermo, marcando, en su tarjeta de control, si el ataque presentado es debido a primo-infección, a forma aguda o leve, por ejemplo:



EA: estado alérgico; Pi: primo-infección; Ei: estado de inmunidad. (Predominando las defensas orgánicas). Cuarto. Tendríamos en la práctica tres clases de «curvas inmunológicas»: a) con desviación hacia el estado alérgico y permanencia en él; b) con desviación hacia el estado de inmunidad y permanencia en él; c), curvas anfíbolos u oscilatorias, es decir, que pueden pasar de un estado a otro. Quinto: Sabiendo que la «curva inmunológica» del enfermo se desvía, por ejemplo, hacia el estado de inmunidad, tendremos seguridad en un gran número de casos, que el ataque presentado por nuestro enfermo actualmente, evolucionará de manera parecida a la anterior y viceversa. Naturalmente, que hay casos en que sucede lo contrario, por eso admitimos la reversibilidad de un estado al otro. En esta forma podremos, hasta cierto punto, por la clase de desviación de la curva, amoldar nuestro tratamiento, porque se sabe perfectamente bien, que no es la misma terapéutica la que debemos insistir en uno u otro estado (esto será tratado más detalladamente en un capítulo especial). Sexto: Nos permite al mismo tiempo hacer o establecer y conocer un «índice de inmunidad» de mucha importancia para el estudio de la epidemiología del paludismo. Se conocerían así sus variaciones oscilatorias con los diferentes factores que influyen en el desarrollo de la producción de la inmunidad. Tendríamos también la oportunidad de descubrir en muchos casos cuáles han sido las causas intrínsecas o extrín-

cepas que hacen variar las reacciones del organismo infectado. Para la formación de la «curva inmunológica» es también de suma importancia el estudio microscópico de la parasitemia relacionando los dos factores, plasmodio y organismo, los resultados serán más exactos y estarán más cerca a la verdad.

Por todo lo expuesto anteriormente, creemos que esta nueva concepción de la evolución del paludismo por brotes, es preferible a la de James y Schilling, toda vez que, científicamente, no sólo no está en desacuerdo con lo aceptado hasta la fecha, sobre tales procesos, sino que también está más de acuerdo con lo que la práctica nos demuestra; la reversibilidad de las reacciones entre un brote o ataque palúdico y otro, es decir, que a un ataque crónico puede seguir otro agudo.

Boyd y Coggeshall distinguen dos fases en el desarrollo de la inmunidad: la primera comprende el tiempo que sigue inmediatamente después de un período de fiebre, cuando la temperatura vuelve a su estado normal, pero que aún circulan muchos parásitos en la sangre periférica (por ejemplo 500 mm. cc.); y la segunda fase en la cual existe una parasitemia pequeña, se podría decir sub-microscópica, donde la reinfección con la misma cepa no da ningún resultado.

El proceso de inmunización se ha estudiado hasta aquí de una manera esquemática y sobre todo para el plasmodium vivax, para las otras clases de parásitos, los estudios hechos hasta ahora son incompletos.

En lo que se refiere a la inmunidad básica, sea natural, congénita o hereditaria, no es posible hablar de manifestaciones alérgicas por ser esta inmunidad pasiva.

Una deducción importantísima hacemos del presente estudio y es que las reacciones alérgicas y de inmunidad tienen más tiempo para producirse en los casos tratados no inmediatamente.

CAPITULO SEGUNDO

LAS REACCIONES ALERGICAS EN EL ORGANISMO INFECTADO.

Por lo que hemos expuesto en el primer capítulo de este trabajo, se desprende que durante todo el período de incubación o sea en el período de «Fiebre de Principio» (el cual aparece con gran irregularidad en la terciana inoculada experimentalmente, faltan en gran parte las reacciones alérgicas. El organismo infectado o atacado se encuentra por primera

vez en conflicto con los parásitos, todavía no está alergizado. Al contrario, en las recidivas y las reinfecciones aparecen los ataques sin fiebre de principio, bruscamente, por tratarse en este caso de una alergia. El principio de la curva típica de la temperatura, es, según Schilling, señal de alergia. Además cree que la esplenomegalia es otro síntoma de alergia por desarrollarse más o menos rápidamente con el principio de los accesos típicos, pues el bazo aparece de tamaño variable muy claramente después de haber cesado algunos accesos, es decir, cuando los efectos intercam² biantes del antígeno y anticuerpo ya se encuentran en acción. Se acepta generalmente que en el bazo mueren grandes cantidades de parásitos y de glóbulos rojos; pero la manera cómo se origina esta esplenomegalia, aún no ha sido demostrada. Se cree como lo más probable que sea debido a toxinas originadas por la muerte de los parásitos, pero tales toxinas hasta hoy no han sido encontradas.

Tampoco han sido aclaradas las relaciones de los índices esplénicos y parasitarios, (a pesar de los numerosos experimentos que se han hecho) sobre la frecuencia de las recidivas, y ante todo de la inmunidad. Findlay y Brown en 1934 dedujeron de sus experiencias, que en aves infectadas por *Plasmodium relictum*, existe una relación estrecha entre la carga eléctrica de los eritrocitos y la esplenomegalia. Se sabe que el *Plasmodium Inui* no es patógeno para el *Macacus irus*, pero si se esplenectomizan previamente, no hay animal que sobreviva a la infección; de eso se deduce que el bazo desempeña un papel importante en los procesos de defensa. A la misma conclusión llegaron Regendanz y Kikuth en 1938, transformando infecciones lábiles de piroplasmas, bartonelas y espiroquetas, en infecciones agudas, mediante la esplenectomía. Al mismo fin llegan las experiencias de Coggeshall en 1937, quien con *Plasmodium knowlesi*, en monos, ha verificado medidas exactas de la esplenomegalia, llegando a concluir que, si la infección mata rápidamente al mono, no presenta esplenomegalia; y por el contrario, si la infección tiene una incubación larga, la esplenomegalia alcanza del 78 al 176% de lo normal. Esta esplenomegalia es del 138 al 321% de lo normal, con infecciones producidas por el *Plasmodium inui*, el cual siempre desaparece espontáneamente. Todas las demás experiencias en este sentido demuestran lo mismo.

Burowa en 1933 encontró en la médula ósea diferentes grados de infección de los eritrocitos y una reacción que se inclina hacia el tipo mielocitario y premyelocitario, pero la relación de las reacciones de la médula ósea con la alergia, no ha sido hasta hoy completamente demostrada. La mayoría de los investigadores modernos sobre este problema aceptan la opinión de que el bazo desempeña un papel importantísimo en la alergia de las plasmodiosis; lo mismo puede decirse para el hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. La anemia y las diferentes fases de leucocitosis

Se aparecen por la destrucción de grandes cantidades de eritrocitos, ya sean por parásitos de paludismo o no, deben estar en relación con las reacciones alérgicas, pero sobre esto faltan hasta hoy resultados exactos. La fagocitosis de los plasmodios es posible que también sea una reacción alérgica, ya que ella comienza en cuanto penetran éstos al organismo, es decir, ya desde el período de «fiebre de principio o fiebre de incubación».

Es de sumo interés para nosotros hacer el estudio de la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica: como se sabe, muchas teorías han sido emitidas para explicar la etiología de tal enfermedad, así por ejemplo: el Profesor C. E. Craig es partidario de la teoría específica, aceptando que existe un hospedador vector u otra condición específica favorable a la propagación y que a pesar de no haberse aislado hasta la fecha ningún agente infeccioso, es posible que se trate de una forma disociada de bacteria; de protozoo o virus filtrante; tal teoría no ha podido ser demostrada hasta la fecha, no obstante el sinnúmero de trabajos hechos con este fin en distintas épocas y por diferentes investigadores.

Dudgeon, piensa que se trata de un piroplasma por su semejanza con la piroplasmosis de los animales, pero todos los estudios y trabajos que se han hecho al respecto, han quedado infructuosos.

Soromaño, creyó que la enfermedad era producida por una espiroqueta hemolítica, pero también ha fracasado en todos sus trabajos. Otros autores han buscado la relación que pudiera existir entre la fiebre Biliosa Hemoglobinúrica y la Sífilis, y han encontrado que no existe ninguna, entre esta enfermedad y la espiroquetosis.

Manson declaró que posiblemente se trataba de una infección específica, producida por virus filtrante. Blacklock inyectó sangre de un caso mortal de Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica por vía intramuscular, a un europeo sano, y no logró producir la enfermedad.

Existe la teoría palúdica también muy antigua, pero que quedó perfectamente establecida con los trabajos llevados a cabo por la Comisión Médica del Canal de Panamá y los doctores W. E. Deeks y W. M. James, que en 1911 demostraron concluyentemente la relación estrecha entre el paludismo y la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica. Fijaron las condiciones epidemiológicas necesarias para la aparición de la enfermedad y también demostraron que las medidas tomadas para combatir el paludismo eran al mismo tiempo efectivas para luchar contra aquella enfermedad. Esto quedó perfectamente establecido estudiando las estadísticas del número de casos observados antes y después de la aplicación de tales medidas. En el Hospital de Ancon, durante los años de 1904 y 1910, ingresaron 352 casos de Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, y en los últimos seis años

se han observado tres o cuatro casos en la Zona del Canal y otro tanto igual en el Hospital de Santo Tomás. (Datos proporcionados por el Dr. James al Dr. A. Arathoon S.) Esa teoría encuentra su comprobación también, al presentarse el síndrome hemoglobinúrico en el paludismo producido artificialmente por inoculación. Además habla a favor de la etiología palúdica de la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica la presencia de parásitos en la sangre en un tanto por ciento alto de enfermos. Se han encontrado los tres tipos patógenos para el hombre.

Demostrada así la relación estrecha que existe entre el paludismo y la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, se ha tratado de averiguar el mecanismo íntimo de tal relación, así por ejemplo: Sinoia piensa que el Paludismo, o tal vez la quinina, retardan el metabolismo hepático, disminuyendo así la cantidad de diastasas del hígado, lo que traería como consecuencia, la producción de hematoporfirina, (derivado no férrico de la hemoglobina), la que da origen al pigmento biliar. Estos pacientes por la acción de los rayos solares, sufrirían una hemolisis de los glóbulos rojos.

Otros creen que los plasmodios segregarian una hemolicina específica, pero hasta la fecha no se ha encontrado (Nocht).

Blacklock y MacDonald piensan que el sistema retículo endotelial al aprisionar los plasmodios, obstruye los senos vasculares, teniendo como consecuencia, la producción de anoxemia y formación de ácido láctico que favorecerían la hemolisis.

Otra teoría muy antigua es la medicamentosa; nació de la observación clínica de que este síndrome se presenta a menudo después de la administración de medicamentos antipalúdicos y que en muchos casos, los síntomas desaparecen al suspender el medicamento. Dumas ya en 1897, demostró que había algunos individuos en los cuales se podía provocar hemoglobinuria administrándoles cierta cantidad de quinina. Estos hechos son perfectamente conocidos hoy. Además, en estos últimos tiempos se ha observado que el síndrome puede producirse por la administración de otros medicamentos además de la quinina, tales como la antipirina, la fenacetina, el azul de metileno, la plasmokino y la atebrina.

Todos los hechos mencionados anteriormente, nos demuestran que sólo el factor paludismo y medicamentos antipalúdicos deben tomarse en cuenta en la etiología de la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica; (muchas teorías han sido emitidas para establecer el mecanismo íntimo de la producción de este síndrome). Haciendo un estudio de los síntomas, encontramos que, primero, no se puede hablar de un período de incubación más o menos fijo; segundo, la relación estrecha entre la esquizogonia y la leucopenia aparecida un poco antes del ataque agudo; tercero, el

frío inicial y los vómitos; cuarto, la hemoglobinuria; quinto, la hipotensión; sexto, la leucocitosis. Todos estos síntomas se encuentran o son producidos también por los choques anafilácticos, son manifestaciones alérgicas en individuos sensibilizados.

El profesor M. Fernán Núñez, de la Universidad de Marquette fué uno de los primeros que sostuvo que la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica es en su esencia un proceso alérgico, dependiendo directamente del sistema retículo-endotelial. Sevenet y Abramí son partidarios de la misma opinión.

Ultimamente, gracias a los estudios de Schilling sobre la alergia palúdica, podemos explicar la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, de la siguiente manera: Del período que se extiende desde la primo-infección hasta la aparición de la inmunidad para el paludismo, el organismo pasa por un período de hipersensibilidad (alergia I y II) y es precisamente durante este período cuando se presenta la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, como lo demuestra la observación clínica (siempre hay antecedentes de primo-infección). Este período alérgico por el que atraviesa el organismo infectado es de duración más o menos variable, dependiendo por una parte de los factores estudiados más adelante (raza de parásitos, virulencia de los mismos, época de la primo-infección, estaciones atmosféricas, etc., etc.); y por otra parte de la manera de reaccionar del organismo frente a la primo-infección. Así nos explicamos el por qué de lo variable del período de incubación; que en unos casos es corto, correspondiendo a éstos en los cuales el estado alérgico aparece pronto; y en otros es largo, y se presenta en individuos que llegan tardíamente al estado alérgico. Lo más frecuente es que la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica se presente uno o dos años después de la primo-infección y habiendo tenido varias recaídas, recidivas o recurrencias; este tiempo es precisamente el que se necesita para que un individuo se encuentre en estado alérgico en la gran mayoría de los casos. A esto hay que agregar que no en todos los casos de Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica se encuentran los parásitos en la sangre circulante, y que no siempre aparece este síndrome después de la administración de medicamentos antipalúdicos, lo que va también de acuerdo con el proceso de alergia, unas veces, son los parásitos que actúan como antígeno y en otras serán los medicamentos los que, haciendo el papel de aptemos, provocarán la aparición del proceso. Por todas estas consideraciones, es más lógico pensar, como muchos autores, que la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, es esencialmente una manifestación alérgica del paludismo. Además podemos agregar todas las formas clínicas graves, formas hemorrágicas, etc., ataques de urticaria, de asma, que son debidas directamente al paludismo, todas ceden al tratamiento antipalúdico, perfectamente estudiadas entre nosotros por el Dr. Mora. (4o. Congreso Médico Centroamericano).

CAPITULO TERCERO

LOS FACTORES ALERGIZANTES

- a) Los parásitos;
- b) Las vías de infección;
- c) Los anófeles; y,
- d) Otros factores.

Existen en las tres especies de paludismo humano, tanto espontáneo como experimental, casos en los cuales junto a la fiebre típica, el número de parásitos es muy pequeño, pero a veces inmediatamente después del descenso espontáneo del período febril, puede al contrario existir una parasitemia bastante grande, hecho que ha sido observado por numerosos investigadores. Se puede observar a menudo en el período de «premunición» una parasitemia bastante grande, existiendo temperatura normal y sin ningún síntoma. Estos fenómenos los explica Schilling, diciendo que el número de parásitos en la sangre periférica depende del que existe en los órganos internos. En la fiebre perniciosa se sabe que hay una invasión de merozoitos y esquizontes jóvenes. La maduración y reproducción se verifica en los órganos internos; según esto, el hallazgo de parásitos en la sangre periférica, no puede ser un índice del verdadero ataque al organismo; sino un síntoma de menor importancia en la patogénesis de la infección. Se puede decir, de un índice parasitario alto, que existe una gran cantidad de parásitos en los órganos internos; pero no al contrario, asegurar por un índice parasitario bajo, que existe una infección débil.

a) Los parásitos.

La gravedad de una infección palúdica depende de dos factores; primero de la virulencia de la cepa de plasmodio; y segundo, de las reacciones del organismo frente a la infección. Por orden creciente de virulencia podemos clasificar los plasmodios patógenos para el hombre, en la siguiente forma: *plasmodium knowlesi*, *malariae*, *ovale*, *vivax* y *falciparum*. La reacción del organismo humano frente a estas variedades del plasmodios, es también muy diferente, siendo la reacción orgánica más intensa, mientras más virulento sea el parásito, dentro de ciertos límites, y de ahí también que la inmunidad para estas infecciones sea diferente; lo dicho en lo tocante a las primo-infecciones; frente a las recrudescencias, recaídas, recurrencias o reinfecciones palúdicas, las reacciones del organismo dependen de la alergia.

Además hay diferencia en la calidad de antígeno, entre los esporozoitos y los esquizontes, como lo han demostrado muchos autores (Boyd, Coggeshall, Ciuca, Schilling, etc.); de esto trataremos más ampliamente en un capítulo especial en la segunda parte de este trabajo.

b) Las vías de infección.

Papel importante desempeña también, en la aparición de la alergia palúdica, la vía por la cual se hace la infección. Hay que saber primero que no existe una dosis o cantidad mínima fija para provocar infección por cualquiera de las tres vías, corrientemente usadas (subcutánea, intramuscular, endovenosa). La dosis mínima está en relación con la virulencia del parásito, con las reacciones del organismo y con la vía usada. Se puede asegurar que en igualdad de condiciones, la vía sanguínea es más grave que la intramuscular, y ésta más que la subcutánea y la intradérmica para producir una infección. Estudiando los trabajos experimentales que se han hecho a este respecto (Schilling 1931, Boyd y colaboradores, James y Ciuca, Warren Coggeshall, Sanctis-Monaldi, Thomson, etc., etc.) En distintas épocas se han encontrado cifras muy diferentes respecto al número de esquizontes o esporozoitos capaces de producir una infección, por cualquiera de las tres vías mencionadas.

c) Los anófeles.

Las experiencias de James, Shute en 1926, Boyd, Kitchen 1937-38, Korteweg en 1902, han demostrado que los cambios de estación y atmosféricos, influyen grandemente sobre el desarrollo de los plasmodios, tanto en los mosquitos como en el hombre. Estos investigadores han comprobado que en verano, las infecciones tienen incubación corta, y por el contrario tienen un período de incubación muy largo en invierno. Así se comprenderá que una infección con período de incubación corto, no producirá las mismas reacciones alérgicas que otra infección con incubación larga.

d) Otros factores.

No cabe duda que las estaciones tienen una influencia muy marcada sobre el desarrollo del paludismo. James y Shute en 1923 demostraron que la transmisión de la terciana por los mosquitos, fracasa más en invierno que en verano. Boyd y Kitchen en 1927 notaron que los pacientes inyectados con plasmodium falciparum, en verano, tenían un tiempo de incubación más largo, los ataques eran de curso más rápido y una inclinación especial para las recidivas. Accidentes, traumatismos intensos, parto, intervenciones quirúrgicas, etc., etc., influyen indudablemente sobre la evolución de las reacciones del organismo palúdico.

SEGUNDA PARTE

INMUNIDAD EN EL PALUDISMO

CAPITULO PRIMERO.

CARACTERISTICAS DE LA INMUNIDAD

Consideraciones generales

No toda introducción de plasmodios en el organismo produce infección. Mullan, Beigan y Kixvow en 1920, encontraron en veinte paralíticos inyectados con *plasmodium vivax*, cinco casos refractarios. James, en 1926, encontró el 25% de refractarios entre sus inoculados. Casos similares son conocidos por los médicos que usan la malaria como tratamiento en la Parálisis General y otras enfermedades; estos hechos demuestran que hay una resistencia primaria o básica en muchos individuos para el Paludismo, así pues, ésto nos obliga a aceptar una resistencia especial del hombre adulto, encontrando su más mínima expresión en los niños, como lo demuestra el alto índice parasitario hasta del 100% en ciertas regiones de paludismo endémico.

Con el estudio que hemos hecho de la alergia palúdica en la primera parte de este trabajo, los hechos señalados más adelante, y los trabajos realizados por malariólogos y médicos en regiones altamente palúdicas, queda demostrado que hay personas que permanecen indemnes de paludismo conviviendo entre infestados en condiciones óptimas para transmitirlo. Debemos por lo tanto dejar establecido que existe inmunidad contra el paludismo.

Desde hace mucho tiempo se ha discutido si el paludismo produce o no inmunidad; así Laveran, en 1908, estudiando este problema, concluyó en que los primeros ataques de esta enfermedad no producen inmunidad y que durante el tiempo que sigue a la primo-infección, el individuo se hace más susceptible. Más tarde Bass, en 1919, llegó a la conclusión también de que la inmunidad no es efectiva ni duradera para el paludismo, basando su criterio sobre la inmunidad, en la ausencia de parásitos en la sangre periférica, encontró que los individuos aparentemente resis-

tentes tenían o no, historia previa de paludismo y que el 16% de estos pacientes no presentaban síntomas clínicos, pero sí parasitemia.

Daniels en 1901 y Gill en 1914, llegaron a la observación de que existe una relación estrecha entre la esplenomegalia e inmunidad palúdica. Notaron que niños menores de dos o tres años presentan infecciones graves, los ataques más severos no acompañados de gran esplenomegalia, la cual aparece más tarde, pero a los cinco años de padecer de ataques palúdicos, la esplenomegalia comienza a disminuir. Por el contrario en los adultos, los ataques eran poco frecuentes y benignos, acompañándose de gran esplenomegalia, índice de una infección continua. Es la constancia de la esplenomegalia durante un extenso período, la que significa para Gill una definitiva inmunidad; un índice esplénico-bajo, se considera como señal de alta susceptibilidad, y con un grado de infección ya del 5% en una zona en condiciones óptimas puede aparecer una epidemia.

No fué sino hasta que Jauregg introdujo la malaria, en el tratamiento de la parálisis general cuando se pudo controlar experimentalmente la inmunidad palúdica en el ser humano, y estas observaciones aclararon mucho el conocimiento del paludismo.

La inmunidad palúdica en el hombre la debemos considerar desde dos puntos de vista. 1o.—La inmunidad adquirida por una infección natural; y 2o.—La inmunidad adquirida experimentalmente.

1o.—El estudio de la literatura revela la protección obtenida después de vivir muchos años en regiones hiperendémicas de paludismo. Esta protección es especialmente más marcada en los adultos, en contraste con el alto grado de infección que se encuentra en los niños. Una simple y única infección natural, indudablemente produce protección en una proporción mínima de individuos como se desprende del estudio que hemos hecho de la alergia palúdica, a esto hay que agregar que la inmunidad para el paludismo es específica para cada cepa de plasmodios; es por esto que en las zonas endémicas e hiperendémicas hay un tanto por ciento alto de infección, debido a la diversidad de cepas que existen en estas regiones y por el constante grado de reinfección de los mosquitos.

Como Schilling demostró en 1940, para que un individuo presente inmunidad fuerte frente a una clase de plasmodios, es necesario que la infección haya llenado todo su ciclo, desde la fiebre de principio, estado alérgico I, II, para llegar finalmente después de muchas recaídas, al período final de inmunidad.

Así teóricamente el tiempo mínimo para adquirir inmunidad palúdica específica, sería de ocho meses a un año, cosa que raramente sucede en la naturaleza y máxime en las zonas endémicas e hiperendémicas donde siempre son posibles reinfecciones por la misma o diferente cepa, y aún más si estas reinfecciones se hacen durante el período alérgico, que es

cuando el individuo presenta mayor susceptibilidad o sensibilidad ante nuevos ataques. Así se explica por qué en estas zonas siempre se presentan los casos más graves y por lo tanto índice de mortalidad muy alto, entre los individuos que llegan de zonas no palúdicas.

2o.—Experimentalmente es posible obtener inmunidad fuerte según la cepa de plasmodio que se emplee; pero el cuadro varía del anterior en lo que se refiere al tanto por ciento de inmunizados y el desarrollo de la misma; este tanto por ciento es bajo, en las infecciones naturales, debido a las condiciones propicias tanto de parte del individuo (alergia) para las reinfecciones, como de parte de los mosquitos, diferentes razas de parásitos, así como también influyen las condiciones atmosféricas muy favorables para las reinfecciones en las áreas hiperendémicas; casi todos estos factores quedan excluidos en la infección experimental, de ahí la gran diferencia entre el tanto por ciento de los que se pueden inmunizar experimentalmente, que es más alto que la proporción alcanzada por vía natural, que de por sí es más baja. Se puede decir que experimentalmente se obtiene por término medio protección completa de uno sobre cada tres casos, pero si los parásitos reinoculados son de diferentes cepas, en la gran mayoría de los casos la protección falta y para conseguirla se necesita de varias reinoculaciones con cada especie. La infección resultante de estas reinoculaciones es más leve, la parasitemia es menor, los ataques febriles son generalmente más lentos y menos fuertes.

York y Macfie en 1924 fueron los primeros en señalar el hecho que los convalecientes de una infección por plasmodium vivax mostraban un grado considerable de resistencia a la reinoculación con la misma cepa de parásitos. Antic en 1925, James en 1926, Plehn en 1926, Ciuca, Ballif, Chaleruscu-Vieru en 1928, Boyd, Stratman-Thomas y otros llegaron a las mismas conclusiones que los anteriores; pero además demostraron que había resistencia a la reinfección no solamente para el parásito de la primo-infección, sino que también para todos los de su grupo, pero no para los de grupo diferente. Esta observación fué usada en malaria-terapia siempre que hubo necesidad de hacerla más de una vez. En la mayoría de los casos es imposible obtener nuevos accesos con reinoculaciones de la misma cepa de parásitos de personas que han convalecido de una primo-infección con esta cepa, siempre que esta primo-infección haya seguido su curso normal y no se encontrase necesidad de recurrir a medicamentos que interrumpan el desarrollo de la inmunidad.

El modo de infección desempeña también cierto papel en la producción de la inmunidad. Ciuca, Ballif y otros investigadores en Rumania, por inoculaciones sanguíneas lograron provocar el 50% de ataques palúdicos, esto demuestra naturalmente la existencia de inmunidad en el otro 50%; pero haciendo que zancudos infectados con paludismo piquen a individuos

inoculados lograron obtener el 70% de ataques. Vemos entonces que existe diferencia entre una y otra manera de provocar la infección.

En países endémicos e hiperendémicos de paludismo, la inmunización se verifica en los cuatro primeros años de vida, como lo ha demostrado Kloger y Mer en 1933. Esto está de acuerdo con las observaciones de muchos investigadores, así como también lo demuestran los índices esplénico y parasitario muy altos en la infancia, y ambos índices van descendiendo a medida que el individuo progresa en edad y así en los adultos que padecen de paludismo crónico casi nunca presentan parásitos en la sangre periférica; y a veces con manifestaciones clínicas muy abundantes. Esto fué lo que hizo pensar a Sinton Hasbhagwan y Singh, que la resistencia se manifiesta de dos maneras, una de ellas, la falta de síntomas dependientes posiblemente de los productos tóxicos segregados por los parásitos, y la otra, la reducción del número de parásitos en la sangre periférica.

Hasta ahora sólo nos hemos referido a la inmunidad adquirida activamente, ya sea experimental o natural, sabemos que existe también inmunidad congénita o hereditaria; pero el mecanismo de producción de ésta es un poco diferente al de las anteriores.

Resumiendo podemos decir que existe inmunidad natural, congénita o hereditaria; adquirida por infección natural o experimental, y que estas variedades presentan relaciones más o menos estrechas.

El proceso por el cual un adulto llega a la inmunidad es el resultado de la lucha entre el parásito y el organismo. Ante la infección palúdica el organismo reacciona de distintas maneras, unas veces la infección es tan grave que éste no puede defenderse y llega hasta la muerte, y otras veces logra afrontar una lucha grandísima contra el parásito, empleando entonces todos sus recursos de defensa celulares y humorales, y en esta forma va salvándose con mayor facilidad de ataques sucesivos hasta llegar finalmente a tener inmunidad sólida y duradera.

DESARROLLO DE LA INMUNIDAD

Con el estudio que hemos hecho en la alergia palúdica, nos es fácil concebir el mecanismo o desarrollo de la inmunidad palúdica humana; esto nos evita repeticiones. Muchas han sido las teorías emitidas para explicar el desarrollo de la inmunidad. Hemos mencionado la concepción de Boyd y Coggeshall, la de James, la de Sir Patrick Hehir, según la cual dos factores toman parte en la inmunidad, uno de ellos la verdadera inmunidad o la protección contra los parásitos y el otro la tolerancia de la enfermedad, en la cual los parásitos persisten en el organismo infectado,

a veces durante años, pero sin producir un ataque palúdico franco. Además tenemos la «inmunidad concomitante» de Sinton; la «tolerancia relativa» de Kilsch et Kiener; la «inmunidad relativa» de otros autores; «inmunidad tolerancia», de Mesnil; la «inmunidad infección», de Christophens; la «infección tolerancia» de York; la «inmunidad lábil», de Schilling, etc., que si las mencionamos es únicamente con el objeto de formarnos una idea de los múltiples mecanismos o teorías que se han emitido por diferentes autores y en distintas épocas, pero naturalmente ninguna de todas es perfecta.

Actualmente se admite que dos son los factores importantes que entran en acción en el mecanismo de la inmunidad. El primero de éstos es el factor celular, indudablemente de mayor importancia, y el segundo que se deriva del anterior, es el factor humoral. Se ha querido hacer dos teorías o escuelas de estos factores, pero es indudable que no se pueden separar en el sentido de darle más valor a uno de ellos; existiendo entre los dos una interrelación dependiendo en su mayor parte el factor humoral del celular, es decir, que si en los humores del organismo hay sustancias que provocan la inmunidad para el paludismo, indudablemente estas sustancias han tenido como fuente de origen las células encargadas del mismo papel en la economía (órganos hematopoyéticos, sistema retículo endotelial, tejido conjuntivo, etc.).

Siendo éstos los dos factores que rigen el desarrollo de la inmunidad, haremos su estudio en capítulos separados.

El grado de inmunidad presentado por un individuo depende de muchos factores, entre los principales tenemos constitución orgánica, cepa de parásitos, accidentes, intervenciones quirúrgicas, fuertes emociones, partos, etc., etc., influyendo de manera más o menos variable sobre la inmunidad; disminuyéndole unas veces y reforzando su intensidad en otras. A una infección débil sigue asimismo una inmunidad débil, pero si esa infección se mantiene tiempo largo, el grado de inmunidad es mayor. Es por esto que cuando un tratamiento antipalúdico termina pronto con la infección, evita el desarrollo de la inmunidad, como lo han demostrado experimentalmente los hermanos Sargent infectando canarios con *Plasmodium relictum*. Se calcula un año como tiempo mínimo necesario para el desarrollo de la inmunidad, siempre que todas las condiciones sean favorables para que el proceso se verifique. Si se obtiene experimentalmente un tanto por ciento más alto de inmunizados, que en condiciones naturales, es precisamente porque en el primer caso quedan excluidos la mayor parte de estos factores que pueden alterar el desarrollo de las resistencias. En apoyo de esto están los trabajos de numerosos investigadores, así Ciuca, Ballif y Chelarescu-Vieru, en 1934, demostraron que solamente el 34% de sus pacientes eran resistentes al *plasmodium*

vivax después de la primera infección; la resistencia aumentó hasta el 72% después de la segunda infección, y al 87% después de la tercera; el 13% de los restantes adquirieron una sólida inmunidad después de la cuarta infección, y todos fueron resistentes a la quinta inoculación. A la misma conclusión llegaron en sus trabajos experimentales usando el *Plasmodium Malariae*: el 35% resistían a la segunda inoculación, el 81% después de la quinta y después de la sexta inoculación la resistencia era del ciento por ciento. Con el *P. falciparum* el número de inoculaciones que se necesitó para hacer resistente a un individuo es aún mayor. Estos mismos autores después de la décima inoculación con *falciparum* obtuvieron aún el tres por ciento de individuos susceptibles de contraer la infección. A la misma conclusión llegó Sinton en 1940 usando *Plasmodium ovale*.

En el grupo de enfermos que inoculé con 5 c.c. de sangre conteniendo *Plasmodium vivax* (todos en las mismas condiciones) de cepas diferentes, el resultado obtenido fué el siguiente: De 50 inoculados por vía intramuscular presentaron infección 20; uno presentó una forma aguda grave, con sintomatología gastro-intestinal; diez más presentaron formas típicas de accesos palúdicos y los nueve restantes presentaron sintomatologías de accesos sub-agudos, con síntomas generales poco intensos; no se pudieron controlar seis, uno porque murió a consecuencia de una úlcera gástrica perforada y los otros cinco por haber salido del Asilo. Los 30 restantes no presentaron ningún síntoma palúdico después de la inoculación. De esto se deduce que entre el grupo de inoculados hubo un 60% de resistentes a la primera inoculación, todos tenían antecedentes claros de paludismo y que el 40% fué susceptible de producir la infección. Entre éstos el 30% no tenían antecedentes palúdicos, y el 10% sí los presentaba. Aumentó al 80% el número de resistentes a la segunda inoculación.

Como se ve, los resultados obtenidos experimentalmente son muy halagadores, de donde la necesidad de conocer perfectamente todos los factores que en la naturaleza evitan el desarrollo de la inmunidad. Si en las zonas endémicas o hiperendémicas, donde el grado de infección es muy alto y constante, es precisamente porque varios factores existen, que concurren con el desarrollo de la inmunidad; diferentes tipos de *Plasmodium*, facilidad para las reinfecciones que serán más graves si son durante el período de alergia II; malas condiciones de vida, alto índice de infección de los mosquitos, etc., etc. Mucho se ha discutido al respecto de que si al período de alergia II de Schilling, de las recidivas y recurrencias de James, siga otro período de esterilidad parasitaria con inmunidad adquirida contra reinfecciones, pero hasta la fecha no se ha hallado un acuerdo unánime. En las aves se sabe que hay inmunidad

en presencia de infección latente de paludismo, lo cual no ha sido aceptado para el hombre. En favor de la presencia de tal período existen las experiencias de Ciuca que no logró infectar a un individuo sano inyectándole 200 c.c. de sangre de un paciente completamente inmune. A este mismo resultado han llegado muchos investigadores con infecciones provocadas por el plasmodium knowlesi en monos; nunca han logrado infectar a un mono inoculándole sangre de otro completamente inmune. Quienes no aceptan este período de inmunidad estéril, se basan en los siguientes hechos: 1o.—Es indispensable para que exista inmunidad, que el organismo esté invadido por plasmodios. 2o.—El hecho de que se hagan transfusiones de cantidades regulares de sangre de un inmune a un sano y que éste no contraiga la enfermedad, no demuestra que en los órganos internos de aquél no exista la infección. Además las observaciones de Emile Wiell en 1934 demostraron que sí se esplenectomizan individuos palúdicos, éstos presentan después ataques de paludismo agudo, a pesar de haber vivido más de diez años en lugares donde no existe el paludismo y sin haber tenido accesos durante este tiempo.

En este mismo sentido influirían las experiencias hechas por Ciuca en 1938 con plasmodium knowlesi demostrando que los parásitos desaparecen pronto de la sangre periférica, a veces seis u ocho meses después de la primo-infección con recaídas, ya no es posible encontrar parásitos en el torrente circulatorio. Muchas veces, después de la segunda inoculación y seis horas después de haberla hecho, ya no se encuentran parásitos en la sangre circulante. En lo que se refiere al desarrollo de la inmunidad en los niños, se puede decir que prácticamente no existen casos de inmunidad a esta edad.

ESPECIFICIDAD DE LA INMUNIDAD

Sabemos actualmente por innumerables trabajos experimentales, entre los cuales se pueden citar los de Boyd, Stratman-Thomas, Ciuca, Ballif, Chelarescu-Vieru, Korteweg, Claus Schilling, etc., etc., que la inmunidad producida por una cepa de parásitos, es específica con mayor intensidad para la cepa que le dió origen, pero que se produce además inmunidad para todas las cepas de la misma raza, aunque en menor grado que la infectante. Ha sido precisamente basándose en esta propiedad por lo que se ha podido diferenciar varias cepas de una misma raza de parásitos; lo que es imposible si se toma en cuenta sólo su morfología o tipo de ciclo de reproducción. Se sabe perfectamente que la inmunidad producida por el plasmodium vivax de Florida (EE. UU.) no es efectiva para el plasmodium vivax de Cuba; y aun en el mismo país, las infecciones

Como la inmunidad producida por una misma cepa difiere específicamente de un lugar a otro. Conociendo esta especificidad inmunológica, podemos explicarnos por qué en zonas endémicas e hiperendémicas, el número de individuos inmunes queda muy bajo. Se necesita que cada individuo sea infectado por cada una de las cepas que existen en la zona para que esta infección siga su desarrollo hasta producir inmunidad. Para que los individuos de dicha zona se encuentren inmunizados se necesitaría multiplicar el tiempo que es necesario para inmunizarse, por el número de cepas existentes.

James y Ciuca, en 1938, han encontrado casos de resistencia de una especie frente a otra, pacientes que presentaban resistencia considerable para el *Plasmodium vivax*, también eran resistentes a las infecciones con el *plasmodium knowlesi*, que como se sabe, asimismo es patógeno para el hombre, pero mucho menos virulento que aquél. Si la resistencia producida por el *plasmodium vivax* es efectiva frente a las infecciones del *plasmodium knowlesi*, la inversa no lo es.

Hasta la fecha, por lo menos experimentalmente, ha sido posible producir inmunidad específica con todas las razas patógenas al hombre. Si se hacen inoculaciones sucesivas con una misma clase de plasmodios, desde la segunda inoculación se comienza a apreciar tal resistencia, los ataques van siendo cada vez más débiles tanto en intensidad como en la duración de su evolución, que se hace cada vez más y más benigna, y con mayor inclinación hacia la curación espontánea, en menor tiempo que la anterior, hasta llegar a producir inmunidad efectiva. Pero hay casos en que la resistencia, a pesar de las múltiples inoculaciones no se logra que sea intensa, es en una minoría donde sucede esto. Únicamente para el *plasmodium falciparum* no ha sido posible producir inmunidad sólida, como para las otras razas de plasmodios. La inmunidad lograda con este parásito es muy inestable, además se necesita mayor número de inoculaciones para lograr producirla. Sobre el porqué de esta manera de reaccionar del organismo, aún no se ha llegado a establecer o conocer totalmente.

INMUNIDAD PARA LAS DIFERENTES ESPECIES

Como dijimos anteriormente, se puede obtener inmunidad experimental, frente a cada una de las razas de plasmodios, esta es específica y homóloga, aunque en muchos casos existe también inmunidad heteróloga. El número de inoculaciones que se necesita para conseguir esta inmunidad, varía para cada cepa de parásitos, así como influye también el vía que se utilice. Para el *Plasmodium knowlesi* se necesitan por tér-

mino medio de 2 a 3 inoculaciones para obtener inmunidad, como lo demuestran las experiencias de Ciuca, Tomescu, Badenski en 1937, así como las de Milan y Coggeshall en 1938; las de James, etc., etc.

Para el *Plasmodium ovale* se necesitan por término medio también de 2 a 3 inoculaciones. Los ataques después de cada inoculación, son más benignos y tardan por término medio de 4 a 5 días en vez de 18 que duran los de la primo-infección. Este es uno de los plasmodios de los que se conoce mejor todas sus cepas, gracias a los trabajos de Sinton, Hutton y Shute en 1939. Estos investigadores lograron producir inmunidad para todas las variedades de cepas, únicamente la inoculación de la cepa «D» no produjo la misma reacción que las otras, pues era más virulenta. En el paludismo aviario experimentalmente también se ha logrado producir reacciones de inmunidad heterólogas. Fué de esta manera como se logró diferenciar el *plasmodium ovale* del *vivax*.

Rédmond, en 1939, señaló que la diferencia en el grado de inmunidad, puede depender grandemente, del número relativo de parásitos de la primo-infección.

Para el *plasmodium malariae* se necesitan por término medio de 6 a 7 inoculaciones para producir inmunidad en el ciento por ciento de los casos, como lo ha demostrado Ciuca. Thompson, en 1934, hablando del distrito contiguo a Kisumu, dice: «La inmunidad para la malaria cuartana se desarrolla rápida y perfectamente». Otros investigadores han encontrado completa protección contra el *plasmodium malariae* después de la segunda inoculación. Young y Coatney en 1940 concluyen que en algunas reinoculaciones es posible encontrar parasitemia, pero nunca hay una manifestación clínica de ataque palúdico. Esto ha sido demostrado también por Ciuca, Tomescu, Badeski, Goggeshall, etc. etc.

Para el *plasmodium vivax* se necesitan de 6 a 7 inoculaciones por término medio, para lograr inmunidad completa. Es con esta raza de parásitos con la que más se ha trabajado y gracias a lo cual ha sido posible llegar a obtener los conocimientos actuales sobre la inmunidad. Desde que se utiliza la malaria en el tratamiento de los paralíticos generales, ha sido posible estudiar detalladamente muchos problemas en el paludismo y es el de la inmunidad uno de los que más ha interesado a los malariólogos. Con la malarioterapia se ha demostrado también la existencia de inmunidad heteróloga, que es efectiva cuando la primo-infección es debida a raza más virulenta que la de la reinfección. James y Ciuca, han observado que las infecciones por el *Plasmodium knowlesi* producen inmunidad heteróloga para el *vivax* y no a la inversa.

Para el *Plasmodium falciparum* se necesitan por término medio diez inoculaciones para lograr producir inmunidad y siempre en un grado menor que la que se conseguiría con igual número de inoculaciones en

otras razas de parásitos. La inmunidad conseguida con este Plasmodium, no sólo es relativamente débil sino inestable, según la opinión de Cline, Boyd, Stratman-Thomas, Kitchen, Missiroli, etc. etc.

COMPARACION DE LA INMUNIDAD PRODUCIDA CON ESQUIZONTES Y ESPOROZOITOS

Se sabe actualmente que las infecciones producidas por esquizontes, difieren de aquéllas producidas por esporozoitos, en lo relativo a la intensidad, duración y gravedad de los ataques. Todos los investigadores que han trabajado sobre este problema, han llegado a la misma conclusión, estableciendo que las infecciones por esporozoitos son más intensas, de mayor tiempo de duración y de gravedad mayor, como lo demuestran los trabajos de Sinton en 1939, 1940, Nicol, Shute y James en 1932, los de Boyd y Kitchen en 1933, Gerace en 1934, etc., etc. Todos estos investigadores han notado que si se inoculan pacientes con sangre infectada, muchos de ellos presentan infección y las inoculaciones siguientes las producen a un número menor de pacientes; pero si a estos individuos, después de varias reinoculaciones con sangre infectada, se les inyectan esporozoitos, sea por trituración de glándulas salivares de zancudos, o haciendo que éstos piquen directamente al individuo, entonces el número de los que adquieren la infección es mucho mayor que los resistentes a la inoculación con sangre infectada de plasmodio. Ahora bien, si a un individuo se le hace resistente contra inoculaciones de esporozoitos por picaduras de zancudo infectado o por inyecciones de dosis sucesivas de triturado de glándulas de zancudo infectado de paludismo, y después se le inocula sangre de un palúdico (esquizontes), notamos que hay resistencia fuerte de parte del organismo contra la infección producida por sangre contaminada con plasmodios. Esto indica que la inmunidad producida contra los esporozoitos es diferente de la que se produce por inoculaciones sanguíneas conteniendo esquizontes; la inmunidad producida por esporozoitos es más fuerte que la obtenida con esquizontes, como lo demuestran los trabajos de los autores antes mencionados, que en su mayor parte han sido con plasmodios vivax; al contrario, esta diferencia de inmunidad no se manifiesta con el Plasmodium falciparum, desprendido de las experiencias de Nicol, Shute, James en 1932.

DURACION DE LA INMUNIDAD

Es de suma importancia, conocer el tiempo de aparición y duración de la inmunidad palúdica en el hombre. En lo que se refiere al tiempo necesario para que un individuo sea inmune al paludismo, depende más

que todo del factor individual. En una minoría muy reducida de sujetos la inmunidad es congénita como lo han demostrado ya muchos autores, tales como Sinton, Ciuca y colaboradores; y el tiempo de duración de esta inmunidad varía con relación a la influencia que tienen los factores intrínsecos y extrínsecos. En la inmunidad adquirida por infección artificial, el tiempo de aparición de la misma, se puede calcular como mínimo de ocho meses a un año; en la adquirida por infección natural, el tiempo de aparición está relacionado con la influencia que tienen sobre el individuo los factores antes mencionados; entre ellos podemos citar el clima, estaciones, intervenciones quirúrgicas serias, shocks, partos, etc., etc.; de tal manera que en cada caso varía mucho, dependiendo también de los diferentes tipos de parásitos que existen en las zonas, de la frecuencia de los ataques, reinfecciones, y sobré-infecciones palúdicas, así como de todos los factores que influyen directamente o indirectamente sobre la evolución del paludismo en el ser humano.

Referente al tiempo de duración de esta inmunidad, tampoco es posible dar un dato exacto por las mismas razones expuestas anteriormente. Muchos autores dan como término medio de duración de la inmunidad palúdica en el hombre, de cinco a seis años. El grado de inmunidad que un individuo presenta no es constante, su curso sigue una curva oscilatoria indudablemente en relación también con los factores que influyen en ella.

Se ha discutido mucho para saber que en el hombre el estado de inmunidad guarda relación estrecha con la persistencia de una infección latente durante algún tiempo. Experimentalmente se ha demostrado en el paludismo aviario que la inmunidad se establece cuando la infección permanece latente, y que el ave pierde la inmunidad si la infección desaparece muy pronto. Thomson en 1933 estableció que la inmunidad palúdica en el hombre también está asociada a una infección latente. Muchos autores, entre ellos Ciuca y colaboradores, han querido demostrar que existe un estado de inmunidad sin parasitismo; por medio de transfusiones hasta de 200 c.c. de sangre de un individuo inmune a otro sano; pero estas experiencias no tienen el valor que se les ha querido dar, porque sabemos actualmente que los plasmodios en la sangre periférica desaparecen muy pronto, y que por el contrario en los órganos profundos existen estos parásitos; y de ahí que una transfusión sanguínea, de un individuo inmune a otro sano, no tenga por resultado la aparición de una infección palúdica en el segundo. Conocida es la influencia que tiene la esplenectomía sobre la aparición del paludismo en palúdicos crónicos.

De esto se deduce que para que exista un estado de inmunidad palúdica, es necesario al mismo tiempo la concomitancia de una infección latente. En zonas hiperendémicas donde el grado de infección del adulto

es alto, se observan ataques febriles suaves y muy escasos, debidos indudablemente en su mayor parte, a que el individuo está constantemente expuesto a reinoculaciones. Esto no puede considerarse como una infección latente, sino más bien como una infección subnormal sin manifestaciones clínicas. Así también en zonas donde la transmisión del paludismo se hace por estancias, la inmunidad es mucho menos efectiva. Esta parece ser la condición óptima para establecer una infección latente, pero la inmunidad es variable como lo demuestran los cambios de índice esplénico, aumentado la susceptibilidad al mismo tiempo y en relación con la esplenomegalia. Siguiendo el curso de las epidemias de paludismo, se nota una estrecha relación con el índice esplénico que permanece alto durante dos o tres años, y después comienza a descender rápida y gradualmente.

Si admitimos que la infección palúdica latente es indispensable para establecer un estado de inmunidad en el hombre, entonces bastaría una simple infección de esta naturaleza para producir la infección palúdica latente; y así se puede calcular que el 35% de los casos presenta una resistencia consecutiva a esa simple infección, lo que en verdad en la práctica no se confirma. Esto nos hace llegar a la conclusión de que la inmunidad pierde gradualmente su fuerza de prevención contra reinfecciones cuando los tejidos están libres de plasmodios. A estas conclusiones han llegado por medio de sus trabajos, Boyd, Stratman-Thomas, Kitchen en 1936, James y Ciuca, en 1938.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRODUCCION DE LA INMUNIDAD

1o.—Edad. Sabemos que los niños presentan una proporción más alta de infección que los adultos, como lo hacen notorio los altos índices parasitarios y esplénicos en los niños, en contraste con lo bajo de estos índices en los adultos y como se ve por los datos estadísticos que siguen:

| Aldea Tacatón | | Indice parasitario infantil . . . | | | | | | 70.8% | | Indice esplénico infantil . . . | | 41.6% | |
|---------------|-----------|-----------------------------------|---|----|-----|----|---------|-------|--------|---------------------------------|-----------|-------|--|
| | | P | I | II | III | IV | Totales | | Indice | | esplénico | | |
| Tipos de Bazo | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Edad . | 0-14 | 14 | 4 | 5 | 0 | I | 0 | 24 | 10 | 41,6% | | | |
| | 15-30 | 13 | 0 | 0 | I | II | 0 | 15 | 3 | 20% | | | |
| | 31-45 | 7 | 0 | I | 0 | 0 | 0 | 8 | I | 12,5% | | | |
| | Más de 45 | 6 | 0 | I | 0 | 0 | 0 | 7 | I | 14,2% | | | |
| Totales . . . | | 40 | 4 | 7 | I | 3 | 0 | | | | | | |

(Estos datos fueron proporcionados bondadosamente por el Dr. Julio Roberto Herrera, malariólogo de Sanidad Pública).

En todas las zonas palúdicas de la República se observan los mismos hechos que demuestran el cuadro anterior, es decir, mayor grado de infección entre los niños. La resistencia presentada por los adultos parece que es debida a una infección palúdica aguda o latente sufrida durante la juventud.

Kigler en 1930 y Kigler y Mer en 1933 compararon la diferencia entre niños y adultos en su fuerza para resistir o permanecer con la infección palúdica bajo tratamiento y encontraron que en esas condiciones los adultos curan más pronto que los niños, con el mismo tratamiento; esto quiere decir que en el adulto además del tratamiento hay un factor individual que ayuda a la curación. Christophens, en 1924, hizo observaciones importantísimas a este respecto, comparó la susceptibilidad a la infección en grupos de niños de la misma edad pero de diferente origen. En dos grupos de más de seis años de edad, el primero con dos años de residencia en zonas palúdicas, los del segundo grupo no habían sido expuestos a la infección palúdica. Encontró, que después de cierto tiempo de permanecer éstos en zonas palúdicas, presentaban todos los niños un alto grado de infección, así como índice parasitario alto; además notó muy poca diferencia entre niños nacidos en zonas hiperendémicas y otros de la misma edad, nacidos en zonas no palúdicas, pero viviendo ambas secciones en las mismas zonas hiperendémicas. Los niños de más de seis años de edad presentan diferencias muy marcadas, si son originarios de lugar palúdico o no; en los primeros encontró mayor resistencia, que en los segundos.

20.—**Raza:** Se ha discutido mucho para saber si la inmunidad presentada por los negros depende puramente del factor racial o bien sea debida a una inmunidad adquirida por infecciones durante la infancia. Los partidarios de la teoría racial, sostienen esta hipótesis basándose en sus experiencias, así Boyd, Stratman-Thomas notaron que es necesario utilizar *plasmodium falciparum* para el tratamiento de los negros paráliticos, porque el *plasmodium vivax* no los infecta; además han expuesto a grupos de individuos de raza negra y de blanca a la infección, haciendo que mosquitos infectados con *plasmodium vivax* los piquen; en todos los blancos se produjo la infección, no así en el grupo de negros. En otro experimento, hicieron que un zancudo previamente infectado picara a un negrito de cinco años de edad y no contrajo la infección. De estas experiencias deducen los autores que la resistencia de la raza negra para el *plasmodium vivax* es una inmunidad racial. Los partidarios de que la inmunidad presentada por la raza negra es debida a infecciones contraídas en la infancia, se basan en el hecho de que en las zonas palúdicas de Africa la proporción de niños que padecen de paludismo es muy alta, así como los

índices parasitarios y esplénicos en las zonas endémicas e hiperendémicas; en estas zonas existen las tres clases de plasmodium patógenos para el hombre, por lo que se cree más posible que la inmunidad de los negros adultos sea adquirida por una infección en la infancia. En la práctica es indudable que ambas teorías se complementarán, es decir, que no hay razón para sostener que la inmunidad de los negros sea sólo racial o adquirida por una infección palúdica en la infancia.

En 1934 Christophen, en los estudios hechos en áreas hiperendémicas en la India, notó que los nativos de estas zonas presentaban la misma susceptibilidad que otras tribus emigradas a la comunidad. Redmond cree que sea posible que el plasmodium vivax haya sido endémico en la raza negra durante centurias y como consecuencia la resistencia natural que presenta el hombre infectado por plasmodios ha venido a mejorar el grado de resistencia casi completamente. Opina además, que el hecho de que en Africa haya un predominio del Plasmodium falciparum ayuda a creer en la hipótesis de la estrecha asociación entre la raza negra y el plasmodium vivax.

30.—**Tipo de Parásitos:** Como ya se ha dicho, existe inmunidad específica para cada parásito y que ésta se extiende en menor grado para las diferentes cepas de cada tipo, y que el desarrollo de ella es variable para cada cepa de parásitos.

40.—**Cambios atmosféricos y otros factores:** No se puede negar la influencia marcada que tienen sobre la evolución del paludismo los cambios atmosféricos, las reinfecciones y sobre-infecciones palúdicas, el parto, las intervenciones quirúrgicas, las emociones intensas, las enfermedades intercurrentes, la mala alimentación, miseria fisiológica, etc., etc. Se han emitido muchas opiniones para explicar el mecanismo por el cual, estos factores hacen reaparecer el paludismo que anteriormente era latente, o bien influyen favorablemente curando por sí solos un paludismo en evolución, agudo o crónico. Así Granham, en 1938, emitió la opinión de que la pérdida de gran número de células del sistema retículo endotelial con la placenta es la causa de la reaparición del paludismo que sigue al parto y al alumbramiento. Un accidente o intervención quirúrgica sería, que requieren la intensidad de todas las resistencias con que cuenta el organismo, puede dejarlo sin suficiente protección para luchar contra el paludismo y así una infección latente puede volverse activa, aguda y a veces grave. Este mismo proceso podría explicarnos que las enfermedades intercurrentes y los otros factores antes mencionados, bloqueando el sistema retículo endotelial, pueden transformar un paludismo latente en agudo o bien en algunos casos estimulando este sistema aumentan las defensas orgánicas y así un paludismo agudo cura sin necesidad de medicamento alguno.

EFECTO DEL TRATAMIENTO POR MEDICAMENTOS SOBRE LA INMUNIDAD

Es de mucha importancia conocer el efecto que tienen los medicamentos antipalúdicos sobre la producción y ciclo de la inmunidad. James Nicol y Shuts en 1931, notaron que, si se interrumpen los ataques de páludismo agudo por la administración de quinina u otros medicamentos antipalúdicos, aparecen recaídas, fuertes y con mayor frecuencia. Opinión contraria sostienen Manuel Louri, así como Mosna. Simeons administrando atebрина por vía endovenosa suspendió rápidamente los ataques palúdicos y notó la aparición de muchas recaídas. York y Macfie en 1924 lanzaron la teoría de que la quinina, destruye gran cantidad de parásitos si es administrada durante el período agudo de la infección, lo que tendría como resultado librar gran cantidad de antígeno que sería estimulante del proceso de la inmunidad.

Simpton ha sido el que más importantes trabajos ha hecho al respecto, mostrando que, manteniendo en ciertos límites la dosis de medicamento antipalúdico, el grado de inmunidad es proporcional a la cantidad de antígeno absorbido. Una gran cantidad de antígeno puede ser aprovechable en un corto período, y será mucho menos efectivo que igual cantidad de antígeno durante un período largo. Con estos conocimientos, una infección palúdica aguda tratada con medicamentos a altas dosis después de pocos ataques, produce solamente un pequeño grado de inmunidad; ahora, si se permite que continúe la infección hasta la convalecencia espontánea después de varios ataques, controlados con pequeñas dosis de medicamentos, entonces la inmunidad será de mayor grado y no serán posibles nuevas infecciones con cepas idénticas. Los más importantes factores que hay que tener en cuenta, son: clase de infección palúdica, período de evolución, momento de administrar los medicamentos antipalúdicos, tiempo que dure el tratamiento e intensidad del mismo: obtendremos los peores resultados si se trata de una infección por *Plasmodium falciparum*, tratada inmediatamente después de su principio, administrando altas dosis de medicamentos y durante un tiempo largo; de esta manera no hay tiempo para que los parásitos se multipliquen considerablemente y por lo tanto no se desarrolla inmunidad a pesar de que pronto hemos curado un ataque de esta naturaleza o en estas condiciones.

Kigler en 1930 demostró que dos semanas después de tratamiento y curación de un ataque palúdico, en niños menores de diez años, la reinfección es más severa que la primo-infección. A esto se debe que muchos individuos no se pueden proteger para las reinfecciones. Los trabajos experimentales de muchos investigadores, entre ellos E. E. Sargent, Sinton,

Ciaca, Ballif, etc., etc., con paludismo aviario y simiano, conduce a los mismos resultados. Los trabajos de Sinton sobre el paludismo simiano coinciden con las observaciones experimentales hechas en el hombre. Si se infectan con *Plasmodium knowlesi* a *Macacus rhesus* y se les instituye un tratamiento intenso para destruir todos los parásitos circulantes en la sangre, el mono muere si se produce una reinfección aunque se utilice el mismo tratamiento. Y por el contrario, si se deja progresar la infección con un tratamiento suficiente para salvar la vida del animal y no hacer desaparecer totalmente la infección, el resultado es la producción de inmunidad efectiva para prevenir futuras infecciones de la misma cepa de parásitos. Los trabajos experimentales a este respecto son muchos, y casi todos los autores están de acuerdo en considerar que un tratamiento antipalúdico nunca debe destruir totalmente los parásitos de la sangre periférica, únicamente debe administrarse estos medicamentos para controlar ciertos síntomas graves, permitiendo así que el organismo produzca anticuerpos y desarrolle inmunidad más o menos fuerte ante el parásito que lo infectó. Sinton dice que, en lugares endémicos, no es deseable una curación que haga desaparecer completamente los parásitos de la sangre, sino únicamente clínica. A iguales conclusiones ha llegado el Departamento de Malariología de Sanidad Pública de Guatemala, comparando respectivamente los tratamientos antipalúdicos con dosis masivas y pequeñas de varios medicamentos.

CAPITULO SEGUNDO

BASES CELULARES DE LA INMUNIDAD

Uno de los puntos más interesantes en el estudio de la inmunidad palúdica humana, es el conocimiento del papel desempeñado por las células encargadas de la fagocitosis de los plasmodios. Gracias a los magníficos estudios de William H. Taliaferro, de la Universidad de Chicago, tenemos un conocimiento perfecto de este proceso de defensa celular de que el organismo dispone. El conocimiento de estas células y del papel que desempeñan en la inmunidad, es de los más difíciles, no solamente por no haber hasta la fecha acuerdo universal entre los científicos, respecto a la histogénesis de tales células, como del papel que desempeñan en la fagocitosis de los plasmodios; además para este estudio se necesitan técnicas especiales de laboratorio, uniéndose a esto que todo el material humano utilizado en estos estudios, es tomado siempre en las postrimerías del proceso defensivo del organismo. Taliaferro ha hecho trabajos experimentales en su mayor parte en *Macacus rhesus*, en *Silenus rhesus*,

S. irus; Malamos con el *Cercopithecus mona*, inoculados con *plasmodium knowlesi* y *Plasmodium brasilianum*, así como los trabajos de Sinton, Krishnan, Lal y Napier, etc., etc.

Expondremos a continuación las ideas de Taliaferro por ser de los estudios más perfectos que se han hecho hasta la fecha, (lamentando únicamente no presentar trabajos propios por circunstancias ajenas a nuestra voluntad).

Taliaferro dice: «hay cuatro puntos de vista funcionales en el papel de las células en la inmunidad palúdica: 1o.—Fagocitosis por varias células, en particular por macrófagos, de parásitos y otros materiales concurrentes en la infección. 2o.—La producción de nuevos fagocitos. 3o.—Otras proliferaciones reparadoras además de la producción de fagocitos y, 4o., la producción de anticuerpos específicos».

En la inmunidad natural y adquirida, los tres primeros factores son de importancia, pero el 4o. es específico de la inmunidad adquirida y asimismo ha sido poco estudiado en el paludismo. Estudiando las bases físicas de la inmunidad palúdica, hay que tener presente que las reacciones defensivas del organismo, contra cualquier agente infeccioso, son fundamentalmente idénticas. Las características de la inmunidad palúdica sobresalen por la localización de parásito en los glóbulos rojos, órganos hematopoyéticos y principalmente sobre el sistema retículo endotelial, y es por esta localización, que se establece el contacto de los plasmodios con los fagocitos. El estudio de la anatomía patológica del paludismo nos ha mostrado el papel desempeñado por las células en la producción de la inmunidad humana en el paludismo; y así, primeramente, se sabe que los plasmodios después de su introducción y diseminación en el organismo, tienden hacia el ciclo de reproducción asexual, que es el causante de la mayor parte de los síntomas del ataque palúdico; en condiciones ordinarias el individuo infectado se defiende por mecanismos ya estudiados en parte y el parásito tiende a desaparecer del torrente circulatorio, esto refiriéndose al *Plasmodium vivax* y al *Plasmodium malariae* que se localizan predominantemente en ciertos órganos como el hígado, bazo, médula ósea, sistema retículo-endotelial; pudiendo permanecer en tales órganos durante mucho tiempo sin producir mayores molestias; pero no sucede lo mismo con el *Plasmodium falciparum*, frente al cual el organismo muchas veces no logra cohibir esta reproducción de parásitos en los órganos donde se han localizado, teniendo como consecuencia una infección gravísima y fatal. Segundo.—La localización selectiva de los parásitos en el hígado, bazo y médula ósea, es una característica peculiar anatómica y fisiológica de estos órganos, que difieren particularmente de otros por poseer senos sanguíneos, además de los capilares ordinarios; esto cambia el carácter de la circulación de la sangre que

se hace más lenta. Dichos senos y tejidos laxos que lo rodean están recubiertos interiormente por células de alta potencia fagocitaria a través de las cuales tienen que pasar los eritrocitos invadidos por parásitos, poniéndose en contacto con estos fagocitos que los enguyen. Esto ha sido probado en el paludismo benigno, en el cual los macrófagos se repletan de parásitos y pigmento pero eventualmente limpian la sangre de glóbulos infectados. En las formas graves de paludismo sucede lo contrario, por varias razones la fagocitosis es menos efectiva, teniendo como resultado muchas veces la muerte del huésped. De esta manera la fagocitosis es el elemento determinante que se opone al proceso del paludismo y es el resultado del cuadro patológico de la enfermedad. Tercero.—Debido a esta localización selectiva de los parásitos, dichos órganos se hipertrofian, hiperplasian y pigmentan; hechos característicos de la reacción patológica y a consecuencia de ella, pueden presentarse complicaciones, como degeneraciones en el hígado, hemorragias o infartos en el bazo, necrosis focal del bazo y médula ósea. La mayor parte de las reacciones entre los tejidos de los órganos y los parásitos, se efectúan esencialmente en el mesénquima y de manera secundaria e incidentalmente se producen lesiones en el parénquima de los órganos. Cuarto.—La participación del tejido linfoide es activa en los tres órganos mencionados, aunque más evidente en el bazo como lo demuestran las reacciones proliferativas de los corpúsculos esplénicos, las necrosis tóxicas, pigmentación y vaciamiento de las estructuras linfoides. Es probable como lo ha demostrado Taliaferro en sus estudios sobre el paludismo en los monos, que el tejido linfoide constituye una parte importante en la reacción de la infección palúdica. Quinto.—La invasión de parásitos al glóbulo rojo y su destrucción conduce a la anemia ayudada por las reacciones degenerativas de los órganos hematopoyéticos, hechos característicos de la infección palúdica. La influencia del paludismo sobre la médula ósea, se traduce por la disminución de los leucocitos polimorfo-nucleares, de leucopenia con relativa linfocitosis, aumento de los grandes mononucleares que pueden llegar hasta 25% o más. Sexto.—La localización de los parásitos en los otros órganos además del hígado, bazo y médula ósea es excepcional, y cuando sucede, como se observa en las formas perniciosas de paludismo, es debida probablemente a oclusiones embólicas de los capilares y arteriolas y esto se ve con mayor frecuencia en el cerebro, corazón y tractus-gastro-intestinal y menos frecuentemente en los riñones, pancreas, glándula tiroidea, pulmones y glándulas supra-renales. Séptimo.—Estos trastornos vasculares difusos, pueden producir lesiones tóxicas y necróticas, ejemplo: hemorragias del cerebro con sus áreas perivasculares de necrosis llamadas

granulomas palúdicas, lesiones degenerativas de las células del tejido nervioso, de las células de los tubos del riñón, particularmente frecuentes en la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, hemorragias y lesiones necróticas del miocardio, glándulas supra-renales y de cualquier otra región del organismo. Después de esta breve exposición de las principales lesiones anatomopatológicas producidas por el paludismo, entraremos al estudio detallado de la acción que desempeñan las células en la inmunidad palúdica humana.

CELULAS QUE DESEMPEÑAN FUNCION ACTIVA EN EL PROCESO DE LA INMUNIDAD

Generalmente los parásitos del paludismo son introducidos parenteralmente a través de la epidermis, de manera que no hay oportunidad para que toquen o hagan contacto con elementos específicos, tales como barreras epiteliales, secreciones, mucosa, orina, jugos digestivos, etc., etc., que desempeñarían papel importante como lo hacen en la inmunidad natural frente a otros agentes invasores más o menos virulentos. Las células especiales que toman parte en la inflamación y en las llamadas reacciones defensivas contra antígenos introducidos parenteralmente, pertenecen al tejido conjuntivo que deriva embriológicamente del mesénquima. El tejido conjuntivo comprende: el sistema retículo endotelial, el tejido hematopoyético, la sangre, linfa, tejido conjuntivo laxo, adiposo, cartílago, hueso, etc., que poseen gran variedad de funciones fisiológicas, incluyendo la respiración, metabolismo intermedio, de almacenamiento, de sostén orgánico, etc. De esta variedad de componentes las células más activas en la inmunidad pertenecen al sistema retículo endotelial, a la sangre, tejido linfoide, y tejido conjuntivo laxo que debe su importancia funcional a la gran distribución en el organismo, a su capacidad fagocitaria, su propiedad de segregar diastasas y anticuerpos y la retención en su seno, de propiedades generadoras del tejido mesenquimatoso. Sus funciones en la inmunidad son muy extensas, además pueden aumentar sus actividades de acuerdo con el metabolismo normal. El conocimiento de estas células hasta la fecha no es completo, debido a que: existen clasificaciones distintas de las células de la sangre y del tejido conjuntivo. Por otro lado, células anteriormente tenidas como diferentes desde el punto de vista anatómo-histo-fisiológico ahora se sabe perfectamente que tienen funciones idénticas. Además, grupos diferentes de investigadores, tales como anatomistas, patólogos y hematólogos, han usado diferente terminología y finalmente lo más importante es que todavía no hay una opinión concienzuda, concerniente a la identificación, clasificación, o aún a la existencia de estas importantes células. La clasificación que seguimos en este

trabajo es tomada de Taliaferro, Maximow (1927) y Bloon (1938), quienes han estudiado estas células desde el punto de vista que tienen en la inmunidad palúdica, así como de la propiedad genética que caracteriza al tejido mesenquimatoso y sus relaciones entre sí.

PREDOMINIO DE LAS CELULAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO FIJO

De la mayoría de las células del tejido conjuntivo, que son predominantemente fijas, las más importantes en las reacciones de defensa, son los macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales. **Macrófagos:** Este término es usado en este estudio en el sentido más original, identificado por Metchnikoff para designar una gran célula mononuclear fagocítica o que puede hacerse fagocítica inmediatamente sin que se produzca ningún cambio en su morfología. Se incluyen entre los macrófagos las cuatro categorías siguientes: (a) Células reticulares; (b) Células litorales; (c) Células fijas o indiferenciadas de Maximow; y (d) Los macrófagos del tejido conjuntivo laxo y denso, los cuales se cree que poseen menor potencia de desarrollo heteroplástico. Antiguamente en Histopatología todas estas células eran llamadas frecuentemente células endoteliales. El concepto de que las células del tejido conjuntivo adulto retiene propiedades generadoras como las que caracterizan al tejido mesenquimatoso, es debido en su mayor parte a los trabajos de Marchand (1924), Maximow (1927). No se sabe hasta qué punto pueden perder sus propiedades de desarrollo heteroplástico cuando están repletas de sustancias extrañas. Desde el punto de vista de la inmunidad, es importante saber: que todas estas células pueden ser fagocíticas en su posición fija (macrófagos fijos), o después de desprenderse y hacerse libres (macrófagos libres). Son especialmente como macrófagos, indiferenciables de las células desarrolladas del tejido linfóide mesenquimatoso libre (linfocitos o hemocitoblastos). Pueden todas proliferar por mitosis bajo un estímulo apropiado y transformarse en fibroblastos. Estas dos maneras de reproducirse: mitosis y transformación en fibroblastos, se observan en número ilimitado después de contener material fagocitado. La clasificación de los macrófagos en cuatro categorías, es atendiendo a su importancia funcional en la inmunidad palúdica.

(a) Las células reticulares, y fibras del estroma de todos los tejidos reticulares (mieloide y linfóide). Es probable que el estroma celular del tejido linfóide tal como la lámina propia del intestino, tenga idénticas potencias y funciones. Las células reticulares del bazo, y en menor cantidad, las de la médula ósea, tienen importancia predominante en la inmunidad palúdica. Excepto bajo circunstancias no corrientes tales como la

oclusión de los vasos sanguíneos, hemorragia local, las células reticulares de los ganglios linfáticos y las del intestino tienen menor importancia.

(b) **Las células litorales** de la línea de Siegmund y de los senos del tejido reticular (del bazo, ganglios linfáticos, médula ósea) y de los sinusoides del hígado, de la hipófisis y de las glándulas supra-renales. En el hígado estas células se conocen con el nombre de células de Kupffer. Las del tejido reticular son verdaderas células reticulares, pero la naturaleza exacta de las células litorales del hígado, hipófisis y supra-renales no se conoce suficientemente, sin embargo se admite que sean similares a las células reticulares. De todos modos la separación de las células reticulares, de la categoría anterior, es conveniente, ya que ellas se conducen de manera diferente por su localización a lo largo del torrente circulatorio. Es inadecuado que se le nombre aún frecuentemente, células endoteliales. Se encuentran agrupadas como verdaderas células endoteliales, pero estas últimas tienen aún más limitadas sus potencias fagocitarias y de desarrollo. Una costumbre común pero equívoca es agrupar a las células litorales bajo la denominación especial de endotelio, en contraste con el verdadero endotelio. Las células litorales del hígado y en menor grado las de otros órganos, tienen un papel importante en la inmunidad del paludismo.

(c) **Las células fijas** o indiferenciadas de Maximow que se encuentran en la adventicia de los pequeños vasos sanguíneos del tejido conjuntivo laxo en todo el organismo, tienen grandes propiedades mesenquimatosas embriológicas, heteroplásticas para dar origen a otros tipos de células de la sangre y del tejido conjuntivo. Se encuentran distribuidas en gran proporción en todo el organismo, pero tienen únicamente una función secundaria en la inmunidad del paludismo. Así, después de un intenso ataque palúdico, estas células y el tejido conjuntivo denso periportal (cápsula de Glisson) del hígado, fagocitan material palúdico. También se observa esta propiedad fagocitaria cuando hay una trombosis vascular con hemorragia consecutiva, debido a su localización han sido frecuentemente consideradas equivocadamente como verdaderas células endoteliales.

(d) **Los macrófagos**, conocidos por varios autores como histiocitos (Aschoff y Kiyono), clasmatocitos (Ranvier), células ragicrónicas (Renaut) y células errantes (Maximow) comprenden casi la mitad de las células del tejido conjuntivo laxo y denso de todo el organismo. Así como las células perivascuales, éstas sólo fagocitan material palúdico en casos incidentales. También los macrófagos de la piel son activos cuando la sangre infectada con plasmodios es introducida intradérmicamente, asociándose a las células perivascuales del tejido conjuntivo laxo en la fagocitosis del material palúdico durante la oclusión vascular en los órga-

nos. La naturaleza de la fagocitosis de las células gliales, es igualmente activa en el cerebro, pero aún no está claramente dilucidada.

SEGUNDO.—Fibroblastos y Células Endoteliales: Los fibroblastos unidos a los macrófagos son las principales células que constituyen el tejido conjuntivo laxo y denso y generalmente tienen un papel funcional en las últimas etapas de defensa. Reparar el tejido conjuntivo, llenan cavidades y forman una barrera a las sustancias extrañas que no pueden ser removidas por la fagocitosis. Proliferan por mitosis; Möllendorff y pocos investigadores más, creen que ellas, como los macrófagos, están dotadas de las potencias genéticas del tejido mesenquimatoso; pero la mayoría de los autores las consideran altamente diferenciadas en el hombre son francamente fagocíticas y no dan origen a otra clase de células. En animales inferiores, sin embargo, por ejemplo durante el período de reparación y regeneración del bazo, después de infartos y necrosis palúdicas en el canario, pueden transformarse en células reticulares con mayor potencia embriológica heteroplástica. Es posible que bajo condiciones excepcionales tales potencias o actividades, ordinariamente latentes pueden encontrarse en el hombre.

La función de los fibroblastos en la inmunidad palúdica, está probablemente limitada a reparar el tejido conjuntivo, llenar cavidades y a la cicatrización de las lesiones producidas por los infartos y procesos similares que se ven con frecuencia en las infecciones por *Plasmodium falciparum*. Las células endoteliales, tal como han sido descritas aquí, tienen gran diferencia con las células litorales y están restringidas a las que tapizan los grandes vasos sanguíneos y capilares. Ellas, como los fibroblastos, tienen solamente capacidades limitadas para la defensa bajo condiciones ordinarias, y así pueden proliferar por mitosis; son realmente fagocíticas y no pueden dar origen a otras células. En el paludismo las células endoteliales tienen un papel reparador bajo las mismas condiciones que lo hacen las fibroblastos y están más limitadas a la producción de nuevos vasos del tejido conjuntivo. Los conocimientos, acerca de la fagocitosis de las células endoteliales, son en su mayoría, debidos a la concepción antigua y poco clara, de la clasificación de los macrófagos en categorías 1, 2 y 3, originados embriológica y frecuentemente en el organismo adulto de las verdaderas células endoteliales y que todo endotelio puede ser fagocítico en su posición fija o libre; además, por la confusión de las células adventicias (células perivasculares indiferenciadas y macrófagos del tejido conjuntivo perivascular laxo), con las células endoteliales; y por último la confusión de los macrófagos circulantes en el torrente sanguíneo y que se aplican a la pared del vaso junto con las células endoteliales. Sin embargo, aunque no sea satisfactorio para nosotros, las verdaderas células endoteliales pueden fagocitar bajo condiciones usuales

o no, tales como la estasis asociada como oclusión de los capilares cerebrales por el plasmodium falciparum.

TEJIDO CONJUNTIVO LIBRE Y CELULAS DE LA SANGRE.

CELULAS DE LA SANGRE Y DE LA LINFA

Las células de la sangre y de la linfa son generalmente divididas por su origen en mieloides y linfoides; aunque pueden encontrarse mielopoyesis en otros órganos o regiones no corrientes además de la médula ósea, y bajo ciertas condiciones pueden hallarse en la médula ósea nódulos linfáticos.

1o.—**Células mieloides:** Las mieloides comprenden (a) las células de la serie roja, de la cual la más joven y libre, es el eritroblasto y la célula madura es el eritrocito. (b) Las plaquetas sanguíneas, que probablemente derivan de los megacariocitos; y (c) La serie granulocítica, de la cual las células más jóvenes y libres son los tres tipos de mielocitos y la célula madura es el policromatófilo (en el hombre corresponde al neutrófilo polimorfo-nuclear), eosinófilos y basófilos.

En el paludismo la eritropoyesis es importante como proliferación reproductiva «porque las células rojas son destruidas directamente por el parásito, o indirectamente por la acción tóxica y por la eritrofagocitosis». Dentro de las células restantes solamente los policromatófilos presentan evidencia de una acción funcional. Son realmente fagocíticos en condiciones ordinarias, pero pueden ser altamente fagocíticos en infecciones por el plasmodium falciparum.

2o.—**Células mesenquimatosas libres:** Células linfoides. Los investigadores están de acuerdo en la naturaleza del predominio de las células fijas con actividades genéticas heteroplásticas, pero hay gran diversidad de opiniones en lo que se refiere a la naturaleza de las células libres. Está admitido que además de los linfocitos del tejido linfático, de las células linfoides libres, más o menos similares a los linfocitos, se originan bajo condiciones fisiológicas y patológicas en el tejido conjuntivo laxo y mieloide y que son las células madres de varias células mieloides citadas en el presente párrafo; pero no hay unanimidad de opinión respecto a que todas sean linfocitos o de diferente estructura y desarrollo potencial. Los trabajos de Taliaferro, Mulligan (1927) han sentado la opinión esencial unitaria desde el punto de vista unilateral de Maximow (1927) y Bloon (1938), por el hecho de que todas estas células madres del tejido mieloide (hemocitoblastos) son idénticos en su morfología y desarrollo de

...celas a los linfocitos del tejido linfático. Esto no quiere decir que los linfocitos del tejido linfático y los hemocitoblastos del tejido mieloide se desarrollen indistintamente de las células mieloides y linfoides en condiciones fisiológicas. Desde este punto de vista podemos decir que, los linfocitos del tejido linfático, dan origen sólo a células linfáticas y que los hemocitoblastos del tejido mieloide dan origen sólo a células mieloides, en condiciones fisiológicas, pero estos dos tipos de células pueden transformarse en cualquiera otra clase de células de la sangre bajo condiciones anormales. Así en el paludismo los linfocitos pueden transformarse en macrófagos, como ha sido descrito anteriormente. Como resultado de este concepto de las células libres del mesénquima, Taliaferro y Bloom en 1938, agregan que las células madres libres admitidas por muchas teorías pluralistas, tales como linfoblastos, monoblastos, etc., no existen, como entidades celulares diferentes de los linfocitos. Las células mesenquimales libres o linfocitos se reproducen por mitosis lo mismo que las células fijas del mesénquima. En el paludismo las células libres del mesénquima, son de mucha importancia así como las células madres mieloides y linfoides de la sangre y tejido conjuntivo. Agregando a esto, el linfocito es probablemente el único origen más importante de los nuevos macrófagos en la inmunidad del paludismo.

SISTEMA DE CELULAS EN LA INMUNIDAD

Conforme a los conceptos modernos del sistema de las células del tejido conjuntivo, distribuidas en todo el organismo, es indudable que estas células puedan desempeñar una gran acción en la inmunidad, y estos conceptos han nacido fundamentalmente en los estudios de la inflamación. Entre los autores que principalmente estudiaron este asunto, gran honor se debe darse a Metchnikoff (1892) por haber establecido la acción esencial de las células del tejido conjuntivo de la inflamación y a Cohnheim (1897), a Ziegler (1891), a Marchand (1924) y Maximow (1927) por sus importantes estudios sobre la histogénesis de las reacciones locales en la inflamación. Metchnikoff dió las bases para establecer el concepto moderno del significado inmunológico de las células fijas y móviles del tejido conjuntivo frente a la fagocitosis. Su concepto fué ideológico; primero micrófagos que son idénticos a los policromatófilos y segundo macrófagos como han sido descritos en este capítulo, excepto que incluyó las células gliales fagocíticas del cerebro. Estudios posteriores hechos con coloraciones vitales y retención de colorantes coloidales por Renaut, Maximow, Goldman, Tschchin, Kiyono, Aschoff, etc., han establecido las bases para el concepto moderno de los macrófagos.

Aschoff en 1924 estudió ampliamente y definió el sistema retículo endotelial; con los conocimientos modernos todas estas células son consideradas entre las macrófagas, ya discutidas en este trabajo, y de aquí que los autores modernos llamen a dicho sistema «sistema macrofágico».

Especial mención debe hacerse del «Gefässwandzellen» o de la Escuela de Marchand, Herzog (1924). Tal sistema de células incluye no solamente a las células endoteliales, sino también a las células fijas o indiferenciadas de Maximow que se encuentran en la túnica adventicia de los pequeños vasos sanguíneos del tejido conjuntivo laxo y macrófagos adventicios que tienen origen probablemente en el endotelio de los vasos. Desafortunadamente muchos autores han interpretado que la palabra «Gefässwand» significa solamente endotelio y consideran así, que el verdadero endotelio tiene poder fagocitario «in situ» o después de descamación e inmigración. Uno de los más frecuentes factores de la inmunidad palúdica y la de otras infecciones, es el aumento local de las células macrofágicas o del sistema retículo endotelial. Esta hiperplasia es frecuentemente la causa exclusiva de la proliferación de los macrófagos o de los elementos del sistema retículo endotelial. Como veremos más adelante, tal proliferación es el origen admitido de los nuevos macrófagos, pero los estudios detallados del paludismo en los monos por Taliaferro y Mulligan en 1937 indican que la mayoría de estos nuevos macrófagos se originan de los linfocitos con o sin intervención de la etapa monocítica. De manera que podrían agruparse bajo un mismo término, los macrófagos y todos los que le dan origen y que se desarrollan hemoplásticamente de los mismos o heteroplásticamente de los agranulocitos (linfocitos y monocitos). Taliaferro y Mulligan (1938) propusieron el término de sistema linfoide macrofágico. Este término incluiría, no solamente a los macrófagos, linfocitos, sino a otras células de exudado mononuclear (poliblastos de Maximow), que forman el exudado celular en la inflamación y que son tan abundantes en el bazo durante el paludismo.

(1) FASES DE LA FAGOCITOSIS EN LA INMUNIDAD DEL PALUDISMO

La inmunidad palúdica está en relación con los efectos parasiticidas. No hay una inhibición completa o retardada de la reproducción de los parásitos como Golgi lo ha notado primeramente en las infecciones por el plasmodium vivax y el plasmodium malariae y ha encontrado subsiguientemente tanto en hombres como en animales, los parásitos nacidos por reproducción asexual muestran una proporción alta de mortalidad en el principio de la infección. Al principio de la muerte de los parásitos es por inmunidad natural y representa una adaptación impropia del

parásito al huésped normal, pero la infección inicial se suspende, las defensas crecen considerablemente y representan la inmunidad adquirida. Varios grados de inmunidad adquirida se manifiestan generalmente por la suspensión del ataque inicial, después y durante la infección y aún durante una superinfección con la misma cepa.

Todas las manifestaciones indican que la muerte del parásito durante la inmunidad natural y adquirida está asociada a la fagocitosis. Algunos observadores principalmente Golgi (1886 y 1888) Marchiafava y Celli (1887), Metchnikoff y Laveran (1889), estudiaron la fagocitosis en el paludismo concluyendo que el proceso es funcional de defensa. Posteriormente muchos investigadores trabajando en autopsias de individuos muertos de paludismo, establecieron que los macrófagos, especialmente los del bazo, hígado y médula ósea, y en menor grado los de otros sitios u órganos, tales como las glándulas suprarrenales y alrededor de las regiones atacadas por la localización del *plasmodium falciparum*, como por ejemplo en el cerebro, se observa la fagocitosis libre e intracorpúscular de los parásitos y del pigmento. Como corolario, algunos autores creen en el papel primario de los fagocitos en la supresión de la infección. Varias tesis y teorías se han sostenido, tales como que la actividad de los macrófagos está limitada a hacer desaparecer las sustancias muertas o debilitadas, viejas, en lugar de parásitos jóvenes y de mucha actividad; y aunque los macrófagos pueden ingerir parásitos jóvenes no los pueden digerir, es decir, que serían ineficaces en la producción de la inmunidad, porque son más activos en las formas perniciosas que en los casos de curación espontánea. Muchas de estas ideas han sido sostenidas por el estudio de observaciones atentas y espaciadas de individuos muertos de paludismo, y que raramente han llegado a la mesa de autopsias, sin que las defensas mecánicas hayan sido perturbadas. Muchos autores han dudado de la fagocitosis en el paludismo, debido a los trabajos experimentales verificados primeramente por Cannon y Taliaferro en 1931 en pájaros y Taliaferro y Cannon en monos en el año de 1936. La última observación con monos de América Central infectados con *plasmodium brasilianum*, semejantes a las infecciones en el hombre por *plasmodium vivax* y *malariae* porque concuerdan en su anatomía patológica. Diferenciándose de la infección producida por el *plasmodium falciparum* únicamente en que, las lesiones provocadas por este parásito, acarrear frecuentemente cambios degenerativos locales. La conclusión final de las investigaciones en monos es la siguiente: durante el principio agudo de la infección, cuando la muerte de los parásitos es índice de una inmunidad natural, los merozoitos libres y parásitos intracorpúsculares en todas sus etapas de desarrollo son fagocitados rápidamente por los macrófagos del bazo, hígado, médula ósea, etc., — con la crisis, cuando el ataque inicial ha terminado, los eritrocitos invadidos por parásitos — son concentrados en

los cordones del bazo y probablemente aglutinados o adheridos a los macrófagos. Después de un día o más, los eritrocitos invadidos por parásitos son ávidamente ingeridos por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea. Esta activa fagocitosis es muchas veces mayor que la observada antes de la crisis y representa el principio de la alta actividad en la reacción de inmunidad. Al ser iniciada esta fagocitosis de inmunidad, la infección es generalmente disminuída y sostenida en un nivel inferior. Las células rojas y parásitos en el interior de los fagocitos, desaparecen rápidamente, pero el pigmento no es transformado sino después de muchos meses. Cuando animales que han convalecido de una infección palúdica, son superinfectados con cepas similares a las cuales son inmunes, la serie de filtración esplénica, fagocitosis, etc., etc., es iniciada dentro la hora siguiente en que ha tenido lugar la reinfección palúdica y no durante varias semanas o meses como sucede en el ataque inicial. En otras palabras, la inmunidad adquirida toma tiempo en producirse, pero una vez establecida, se aprecia inmediatamente.

La limitación de la fagocitosis al bazo, hígado, médula ósea, probablemente se deba al hecho de que la sangre en estos órganos, al menos periódicamente, circula lentamente y se pone en contacto directo con los macrófagos activos, mientras que en otros órganos tales como los ganglios linfáticos, pulmones, etc., que también son ricos en macrófagos, pero no tienen ese íntimo contacto con la sangre, excepto después de una hemorragia o infarto. El hecho de que las glándulas suprarrenales son similares al hígado y que son sólo esporádicamente activas, puede ser debido a su riqueza y menor lentitud de su circulación. En algunos de estos casos hay diferencia en la actividad de los macrófagos en varios órganos. Así Taliaferro y Mulligan en 1937, han demostrado que aún en las marcadas infecciones por plasmodium knowlesi en el mono rhesus en el cual casi todas las células viables del sistema linfoide macrofágico son fagocíticas, la misma relación cuantitativa es mantenida, por ejemplo: el macrófago individual del bazo es más activo que el del hígado, el de la médula ósea es aún menos, y los de los otros órganos lo son sólo raramente. El carácter general de las infecciones palúdicas y la limitación de la reacción de inmunidad a pocos órganos, en los cuales los macrófagos son dirigidos hacia la fagocitosis de las sustancias extrañas de la sangre, condujeron a Taliaferro a sugerir que muchas de las llamadas inmunidades generales, son actualmente inmunidades localizadas en ciertos órganos.

Las diferencias histológicas objetivas entre la inmunidad adquirida e inmunidad natural son: (a) Aumento considerable del poder fagocitario individual de los macrófagos; y (b) aumento local de los macrófagos en órganos colocados convenientemente, en particular en el bazo, hígado, y aún menos extenso en la médula ósea. Lo que caracteriza a la inmunidad

adquirida es el aumento del poder individual fagocitario de los macrófagos. Está probablemente asociada con la actividad opsónica de anticuerpos específicos y ha sido estudiado en detalle por Coggeshall. Esto sugiere una diferencia fundamental entre la fagocitosis de la inmunidad natural y de la adquirida. Tal conclusión fué reforzada posteriormente por los trabajos de Gingrich (1934-1941), quien encontró, bloqueando el sistema retículo endotelial con glóbulos rojos extraños, marcados efectos en la inmunidad adquirida y no en la inmunidad natural; estos trabajos fueron hechos en pájaros infectados con plasmodios *cathemerium*. El aumento local de los macrófagos en regiones convenientes para actuar, ha sido notado rápidamente en el hombre, principalmente en el bazo, hígado y médula ósea. Trabajos experimentales en animales, indican que varía dentro de ciertos límites y no es específica y que no está necesariamente asociado con la inmunidad adquirida. Si el ataque inicial es largo, puede empezar aún antes que las reacciones de inmunidad se inicien.

Antes de considerar el origen específico de los macrófagos, deben ser mencionadas ciertas proliferaciones. En la médula ósea, una hiperplasia mieloide puede ocurrir aumentando el número de eritrocitos y de los elementos heterófilos. En el bazo que es el órgano linfático más afectado por el paludismo, se produce hiperplasia linfoide característica e implica una proliferación mitótica, principalmente del linfocito mediano y en menor grado de los grandes linfocitos (linfoblasto de algunos hematólogos), y esta es la fase característica del estado crónico (contrastando con la rápida hiperemia del bazo en la malaria aguda).

Varias proliferaciones y acúmulos de linfocitos, pueden hacerse en el hígado, médula ósea y otros órganos, pero son tan características en el hombre como en el mono. Cuando la hiperplasia linfoide tiene lugar en el tejido linfático, o en la médula ósea, las células reticulares del estroma proliferan. Estas células son macrófagos y su proliferación mitótica origina nuevos macrófagos. En los tejidos frescos del mono se ha estudiado particularmente, el número de mitosis en los linfocitos, y se ha encontrado muchas veces estas mitosis en las células reticulares, y como veremos más adelante, los linfocitos mitóticos son la fuente de la mayoría de los nuevos macrófagos. Así, pues, las células reticulares y las hiperplasias linfoides, forman una parte predominante de la «línea de Siegmund's», con gran actividad genética embriológica heteroplástica.

(2) MOVILIZACION Y FORMACION DE MACROFAGOS

Como ha sido señalado por Taliaferro y Mulligan en 1937, muchos de estos macrófagos son criados para la defensa malarica al principio de la infección. Dentro de esto se encuentra principalmente (a) las células re-

ticulares fijas y libres del bazo y médula ósea; y (b) las células litorales de los senos del bazo, hígado, médula ósea y glándulas suprarrenales. En suma, nuevos macrófagos reemplazan a éstos que se han fragmentado como resultado de la infección palúdica y acontece que la hiperplasia del sistema retículo endotelial es la característica del paludismo, particularmente en el bazo, donde nacen de ambas maneras, homoplástica y heteroplásticamente. Homoplásticamente, los macrófagos se originan por mitosis. a) De los nuevos y rubustos macrófagos del bazo, hígado y médula ósea; b) de las células litorales nuevas, particularmente del hígado y c) de un gran número de células reticulares deformadas y no completamente llenas. Bruetsch (1927), (1932), ha estudiado en detalle el origen de los macrófagos en paráliticos inoculados con *Plasmodium vivax*, y concluye en que el endotelio específico (células litorales) del hígado, bazo, médula ósea y de los ganglios linfáticos y otros macrófagos del tejido conjuntivo son estimulados para formar lo que él llama «tejido macrofágico» en varios órganos. Cree que los macrófagos de la sangre se originan primero y principalmente, de las células litorales o en menor cantidad del endotelio corriente y de manera especial en el cerebro. La última conclusión en lo que concierne al endotelio de los capilares, ha sido estudiada por Taliaferro y Mulligan en el año de 1937.

Como ha sido demostrado en el paludismo de los monos y es probable que suceda en el humano, aunque no ha sido estudiado en detalle, la mayoría de los nuevos macrófagos nacen de los linfocitos habiendo pasado o no, por el intermediario de la etapa monocítica. Esta citogénesis heteroplástica de los macrófagos se localiza en el bazo y resulta después de que ha habido un estímulo suficiente provocado por los plasmodios (Ver clisés 2 C. Fig. 1 y 2). Estas etapas intermedias se producen solamente bajo condiciones fisiológicas. Durante la infección palúdica han sido clasificados de una manera no determinativa por muchos investigadores, como mononucleares gigantes o macrófagos. Por regla general el grado de la actividad fagocitaria es proporcional a la cantidad de citoplasma que contiene la célula. Bajo condiciones extremas y excepcionales de una fuerte infección perniciosa, las células pequeñas y aún linfocitos no bien identificados pueden ser fagocíticos (Ver clisé 2 Fig. 2). La transformación de los linfocitos en macrófagos en el bazo se hace sólo por los linfocitos formados «in situ», pero algunos otros pueden ser llevados por la circulación. La citogénesis de los macrófagos también se produce en otras partes del organismo, aunque en menor cantidad. Así es como los hemositoblastos, los equivalentes de los linfocitos en la médula ósea, indudablemente producen macrófagos.

El hecho de la existencia de las etapas intermedias entre los agranulocitos y macrófagos no indican el sentido en que se orienta el proceso, pe-

ro sí el hecho que los linfocitos proliferan activamente por mitosis así como los macrófagos lo hacen, aunque en menor escala; esto nos indica que el linfocito es la «célula madre». Finalmente las investigaciones de Maximow y de otros autores concernientes al desarrollo de las actividades del linfocito, así como recientes investigaciones sobre el origen de los macrófagos en el paludismo y otras afecciones (Conway 1939), da la explicación funcional de la hiperplasia linfoide e indica que el linfocito no es una célula de funciones desconocidas, y que justamente con el monocito diferenciado constituyen el origen de los macrófagos de movilización más fácil.

(3) HEMATOLOGIA

La hematología en el paludismo humano ha sido revisada por Pösch (1903), Syfarth, (1926), Schilling (1924), Taliaferro y Klüver (1940). En general, los cambios en la sangre periférica muestran gran correlación con la de los órganos de la eritropoyesis, heterofil-mielopoyesis y monocito-poyesis, pero aunque éstos indican cambios hematológicos no reflejan cuantitativamente las alteraciones en los órganos dependientes de la fagocitosis o del desarrollo heteroplástico de los macrófagos. Mención especial debe hacerse de los siguientes puntos que han sido descritos en detalle por Taliaferro y Klüver en 1940, Rubitschung en 1925, Bunjer en 1926 y otros autores para el hombre, y Taliaferro y Klüver para el mono; estos autores han encontrado una marcada transición heterófila asociada a leucocitosis con segmentación de los parásitos. Como los heterófilos son raramente fagocíticos, ya sea en la circulación periférica o en los órganos profundos y sólo poseen esta acción fagocitaria en menor cantidad, Taliaferro y Mulligan en 1937 dieron la significación funcional de este hallazgo que aún no está claro, sólo que ellos agruparon con leucocitos no claramente conocidos a los productos, fácilmente digeribles, de la segmentación de los parásitos. Aún más, otros autores han encontrado que los grandes mononucleares (que han sido comparados a los grandes linfocitos de la sangre), monocitos y pequeños macrófagos que constituyen la mayor parte de monocitos, aumentan generalmente en relación a la segmentación del parásito y de la infección. Este aumento traduce en menor escala la citogénesis de los macrófagos en los órganos de la hematopoyesis.

REPARACIONES PROLIFERATIVAS

Muchas de las proliferaciones celulares en el palúdico no están relacionadas a la supresión de la infección, sino son fundamentalmente reparadoras, así muchas células son frecuentemente destruidas durante el pa-

ludismo, pero pueden después regenerarse. Se ve con mucha claridad para la eritropoyesis y puede ocurrir esta regeneración en otros tejidos y órganos; lo mismo sucede con el tejido linfóide para los macrófagos y con la citogénesis heteroplástica de los macrófagos porque estas células son especiales de la infección perniciosa por el *Plasmodium falciparum* y son destruidas por la acción tóxica del parásito.

TERCER CAPITULO

BASES HUMORALES EN LA INMUNIDAD PALUDICA EN EL HOMBRE

CONSIDERACIONES GENERALES

La función que desempeñan los humores en el organismo en la adquisición de la inmunidad para el paludismo, es un hecho que está plenamente demostrado. Al principio se discutía si tal inmunidad dependía únicamente del factor humoral o celular, pero tal criterio no puede sostenerse ahora porque sabemos que tanto las células como los humores del organismo toman parte en este proceso de defensa. Estos dos factores están siempre en íntima relación; si en los humores se encuentran sustancias protectoras es porque han tomado su origen en las células. Prueba de ello es que estas sustancias protectoras aparecen en el suero, no inmediatamente al principio de la infección, sino después de haber evolucionado la infección un tiempo más o menos variable, como se ha demostrado experimentalmente tanto en monos como en el hombre.

Se sabe que el suero de un convaleciente de paludismo tiene acción terapéutica curativa cuando se inyecta a otro individuo que presenta un ataque palúdico, con tal que las dos razas de plasmodios sean idénticas. En el mecanismo humoral de la inmunidad palúdica, como en cualquier otra enfermedad infecciosa, se debe tener en cuenta la producción y manera de actuar de los anticuerpos específicos; con referencia al paludismo, su estudio se ha dificultado, principalmente por falta de medios de cultivo apropiados para el mismo; además por la dificultad que existe para la preparación de antígeno humano, así como de la manera apropiada para obtener un antígeno concentrado. A pesar de tales dificultades, gracias a la concienzuda investigación y trabajos de muchos investigadores modernos, se ha llegado recientemente a demostrar que el desarrollo de la inmunidad

palúdica va acompañada de la aparición de anticuerpos específicos en el torrente circulatorio. La identidad, naturaleza, manera de reaccionar de dichos anticuerpos, demuestran que tienen relación directa con la convalecencia del individuo después de un ataque palúdico. Es indudable que estas substancias protectoras aparezcan durante el ataque agudo, pero en proporción mínima y va aumentando a medida que el curso agudo del ataque se hace más benigno, llegando a alcanzar su mayor fuerza de acción, en el período siguiente a la convalecencia espontánea. Después de un tiempo más o menos variable para cada individuo, estas substancias protectoras o anticuerpos, tienden a desaparecer o disminuir del organismo si el paciente no ha presentado nuevo ataque palúdico. Esta sería la forma típica de aparición, permanencia y desaparición en el organismo de tales anticuerpos, pero es indudable que en muchos casos este ciclo esté alterado, tanto en intensidad como en tiempo.

Como dijimos anteriormente, dichos anticuerpos son específicos para cada raza de plasmodios, es esto lo que permite hacer la diferencia entre las distintas razas de un mismo tipo de parásitos. La presencia de anticuerpos se demuestra por una parte, por el efecto curativo del suero de convalecientes, y, por otra, por las reacciones de precipitación, aglutinación y fijación del complemento que es posible obtener con ellas.

INMUNIDAD PASIVA

Los primeros intentos para transmitir pasivamente los anticuerpos protectores en el paludismo, se basan en el uso de suero de convalecientes que habían sufrido una infección crónica. Uno de los primeros que utilizó esta manera de tratar a los palúdicos, fué Soteriades en 1917, inoculándoles suero de pacientes que tenían un alto grado de inmunidad, a juzgar por la presencia de parásitos en la sangre circulante coincidiendo con la falta de síntomas clínicos y los resultados fueron muy halagadores. Más recientemente Lorando y Soteriades en 1936-1937 repitieron las experiencias anteriores con sangre total, y señalaron efectos beneficiosos con esta manera de proceder, utilizándolo desde entonces como método terapéutico. Kauders en 1927, observó que suero de convalecientes con paludismo experimental, mejoraba una infección aguda en paralíticos, y que el suero normal o de un palúdico en período agudo no tenía ninguna acción terapéutica. Estos experimentos demostraron la presencia de substancias protectoras en la sangre periférica, pero no eran concluyentes desde el momento que los efectos podían ser no específicos o enteramente concordes.

Durante mucho tiempo los investigadores habían intentado hacer pruebas de protección en animales, pero el resultado fué siempre poco concluyente. Fueron Coggeshall y Kumm en 1927 quienes lograron demostrar que es posible proteger a monos normales, cuando se les infecta con *Plasmodium knowlesi* muy virulento para el *Macacus rhesus*; si previamente se les ha inyectado suero de *Macacus rhesus* infectado, crónicamente con *Plasmodium knowlesi*. El mismo autor descubrió que el suero inmune homólogo, es atenuante para la infección por el *Plasmodium inui*, menos severo y que el suero normal no tiene acción sobre estas infecciones. Existe una relación cuantitativa entre el grado de inmunidad del suero y el número de parásitos inoculados para una prueba de protección; pequeñas cantidades de parásitos requieren proporcionalmente menor cantidad de suero inmune para una protección efectiva, como lo han demostrado Coggeshall e Eaton. Estudios más recientes llevados a cabo por Hegner y Eskridge en 1938, Manell y Goldstein en 1940, Mosna en 1938, los Taliaferro en 1940, han demostrado también que el suero de animales con paludismo crónico contiene anticuerpos protectores. Coggeshall ha demostrado que el suero de paralíticos convalecientes de una infección por el *Plasmodium knowlesi* ejerce acción protectora cuando se administra a monos con infección por la misma clase de parásitos. El suero de estos paralíticos, antes de la infección palúdica, no ejerce ninguna acción protectora para los monos infectados con paludismo. Todos estos trabajos demuestran la existencia de anticuerpos protectores, los que parecen ser específicos, como se desprende de los trabajos anteriormente mencionados. Todas estas experiencias nos demuestran claramente que existe algún otro factor además del mecanismo activo de defensa celular y que es el causante del alto grado de inmunidad específica en las infecciones por el paludismo.

Coggeshall ha demostrado que el suero inmediatamente antes de una recaída por una infección con *Plasmodium knowlesi* contiene proporcionalmente menos anticuerpos, que el suero obtenido del mismo animal después de la terminación espontánea de dicha recaída. El primer suero casi no protege, mientras que el segundo tiene un alto poder protector, de donde se deduce que después de la convalecencia de un individuo de un ataque de paludismo, se acompaña de un aumento gradual de la proporción de los anticuerpos protectores resultantes de una serie de recaídas. Además se ha demostrado que la proporción de anticuerpos del suero de monos infectados crónicamente con *Plasmodium knowlesi* puede mejorarse considerablemente repitiendo inyecciones de cantidades masivas de parásitos vivos.

El papel exacto que desempeñan estos anticuerpos protectores en la inmunidad palúdica, no se sabe con certeza; algunos investigadores opinan que sea muy posible que estos anticuerpos sensibilicen al parásito y le hagan más susceptibles de ser fagocitados. En las pruebas de protección

practicadas en *Macacus rhesus*, así como en gallinas se obtiene mayor efecto manteniendo el suero y los parásitos que se van a inocular a 37 grados C., en vez de mezclarlos inmediatamente antes de hacer la inoculación, así como también es mejor mantenerlos (suero y parásitos) a 37 grados C. durante algún tiempo, que hacer las inyecciones separadas de los dos componentes. Existe unión entre el anticuerpo protector y el parásito, que debilita su virulencia. El efecto protector de un suero inmune puede ser alterado por la absorción de cantidades masivas de parásitos vivos. Esta y otras experiencias hechas con suero inmune y parásitos vivos vueltos no infecciosos, indican que un suero inmune palúdico, puede actuar sobre los Plasmodios asexuados, aunque la eliminación de los parásitos de la circulación en un huésped infectado, es indudablemente función de los macrófagos.

ANTICUERPOS FIJADORES DEL COMPLEMENTO

Desde hace tiempo, muchos investigadores han querido encontrar una reacción específica de fijación del complemento para las infecciones palúdicas. Todos los trabajos anteriores al de Taliaferro aparecidos en 1939, parecen no ser concluyentes, aunque ya Kingsbury en 1927 usó como antígeno sangre de órganos internos infectados con *Plasmodium falciparum* con el objeto de que aunque éste tuviera baja propiedad complementaria, fuera de alta especificidad y sensibilidad. Parece que una emulsión salina de sangre cardíaca dió resultados específicos, obteniendo un 48% de resultados positivos de fijación del complemento, en casos clínicamente conocidos. Una de las mayores dificultades para la práctica de tal reacción, es la obtención de un buen antígeno; se sabe que la cantidad de parásitos en la sangre de un individuo infectado, siempre es relativamente baja para poder servir de buen antígeno, de donde la necesidad de aumentar la cantidad de estos parásitos, es decir, concentrarlos, por lo que se ha recurrido para su preparación a la sangre de *Macacus rhesus* muertos por una infección gravísima con *Plasmodium knowlesi*. Goggeshall e Eaton en 1938 obtuvieron de esta manera resultados seguros; demostrando que los anticuerpos específicos fijadores del complemento aparecen rápidamente después de un ataque agudo que se había tratado con quinina o con suero inmune, y que la cantidad de los anticuerpos protectores se mantiene a un nivel más o menos estacionario. Durante la etapa crónica de la infección, cuando las recaídas parasitarias se presentan a intervalos regulares, el título del suero baja inmediatamente antes de la recaída y aumenta considerablemente después de ella. Naturalmente esto no es suficiente para demostrar que el anticuerpo específico fijador del complemento es idéntico al anticuerpo protector; aunque es frecuente que animales con un

tanto por ciento alto de anticuerpos protectores en el suero, muestren marcada concentración de anticuerpos fijadores del complemento; los cuales pueden producirse con facilidad en conejos y monos inyectándoles Plasmodium knowlesi muertos, aún cuando con este procedimiento no se obtiene inmunidad activa, podría explicarse, según los autores antes mencionados, por un mecanismo de inmunidad diferente o bien por que fuera solamente un efecto cualitativo. El antígeno fijador del complemento existe en el Plasmodium y constituye una parte no identificada de él. La mayor concentración de antígeno soluble aparece en el suero sanguíneo en el momento álgido, y su cantidad está en relación directa con el número de parásitos. El antígeno tiene la propiedad de fijar el complemento en animales inmunes y probablemente interviene en la producción de anticuerpos específicos; al menos experimentalmente estos anticuerpos se producen rápidamente en animales normales cuando se les inyecta antígeno soluble, como lo han demostrado Coggeshall y sus colaboradores. Según este autor el antígeno es inestable en medios ácidos y alcalinos, altamente estable a 56 grados C. y parece estar constituido por una fracción de albúmina del suero.

Con el Profesor Jacobsthal hemos logrado preparar un antígeno con sangre de individuo atacado de paludismo agudo, que nos ha permitido obtener la fijación del complemento. No mencionaremos el procedimiento que hemos seguido en la preparación de este antígeno, así como los resultados obtenidos con tales reacciones, por estar todavía en estudio y sometidos a una comprobación rigurosa, para poder deducir conclusiones exactas. Esperamos en un futuro no lejano poder dar a conocer nuestros resultados sobre este particular. La importancia práctica que tiene para nosotros esta reacción es grande, debido a que nuestros palúdicos crónicos son muchos e indudablemente otras enfermedades pasan actualmente inadvertidas, achacando los sufrimientos crónicos que presentan estos individuos al paludismo, para citar ejemplos mencionaré muchos estados caquéticos, anémicos, cirróticos, etc., etc., que tal vez con o sin razón hoy clasificamos como debidos al paludismo crónico.

REACCION ESPECIFICA DE FIJACION DEL COMPLEMENTO EN EL PALUDISMO

Entre los trabajos experimentales de Coggeshall y colaboradores en Macacus rhesus infectados con Plasmodium knowlesi, uno de los problemas más interesantes fué el descubrimiento del gran poder de fijación de complemento que tiene el antígeno. El autor demostró que este anticuer-

po se une al complemento en el suero palúdico humano con el mismo grado de sensibilidad con que lo hace en el suero inmune del mono. Estos hallazgos inmediatamente le sugirieron emprender trabajos tendientes a la investigación de una reacción con fin diagnóstico en el paludismo, especialmente en los casos crónicos o ya tratados, en los que los plasmodios son muy difíciles de descubrir por el examen microscópico. Como antes se dijo, uno de los más serios obstáculos con que tropezaba la práctica de tal reacción era la manera de obtener el material infectado que pudiera servir como antígeno. Esto se resolvió, gracias a la similitud que existe entre las infecciones experimentales del *Macacus rhesus* y el hombre. En el mono es posible obtener 10 c. c. de eritrocitos invadidos por parásitos hasta el 60%, después de haber separado el suero sanguíneo y los otros elementos de la sangre. La propiedad antigénica de esta materia, existe en diluciones al 1 por 320. El autor prepara el antígeno de la manera siguiente: se sangra al mono antes de que muera por una infección grave de *Plasmodium knowlesi* (50 a 60% de los eritrocitos están invadidos por parásitos; el objeto de sangrar al mono antes de su muerte, es para obtener la mayor cantidad posible de glóbulos rojos con parásitos, pues si se deja morir el animal ya no es posible obtener la sangre en estas condiciones); después se lavan los glóbulos para aislarlos del suero, se preservan por refrigeración y desecación en cantidades de 5c. c.

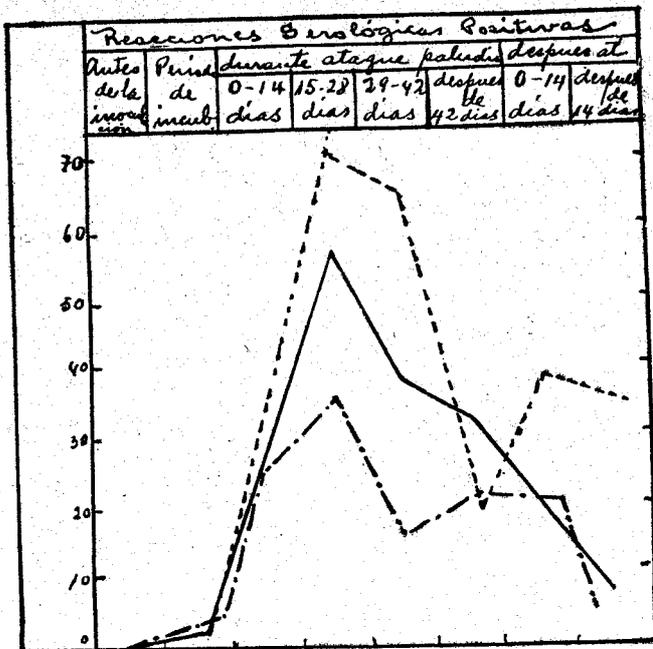
METODO DE PRACTICAR LA PRUEBA

El antígeno se rehidrata y se diluye al 1 por 1.000 en solución de cloruro de sodio al 9 por 1000, las pruebas se preparan en la misma forma que para la reacción de Bordet-Wassermann corriente, empleando dos unidades de complemento con un sistema de células de carnero, y eritrocitos normales como antígeno control. Trabajando con este antígeno el autor antes mencionado llega a la conclusión de que la reacción es específica y que prácticamente no da resultados positivos que sean debidos a otra enfermedad; ha controlado sus resultados usando sueros de luéticos, de no luéticos y suero de convaleciente de varias enfermedades infecciosas. Con experiencias hechas en individuos a los que se les ha inoculado paludismo artificial se ha comprobado que el título máximo de los anticuerpos fijadores del complemento, se desarrolla a las tres semanas después de haber pasado el ataque agudo y que pueden persistir de dos a cinco meses después de la desaparición de los plasmodios en la sangre periférica. Es probable que en zonas donde el paludismo es endémico o hiperendémico, la prueba de fijación del complemento sea positiva durante varios períodos. Hasta la fecha no hay ningún trabajo en tal sentido.

Stratman-Thomas y Dulaney, en 1940, han trabajado sobre el mismo problema llegando a las mismas conclusiones que Coggeshall; todos estos estudios indican que la reacción no solamente es una ayuda importante para el diagnóstico en los casos crónicos, sino más importante aún como medio de estudio de la actividad parasitaria y del estado de inmunidad del sujeto.

Es de sumo interés para nosotros el conocimiento de la relación entre el paludismo y la reacción de Bordet-Wassermann. Hay opiniones contradictorias al respecto entre quienes se han ocupado de este problema; así Lloyd y Mitra en 1926 dicen que el paludismo no da reacción de Bordet-Wassermann positiva con las técnicas modernas; Lloyd en un estudio posterior (1932) sostiene que, en la producción de la reacción de Bordet-Wassermann positiva en el paludismo, una parte se debe a la técnica y la otra a la coexistencia de lúes en muchos enfermos. Kolmer en 1929 llegó a la conclusión de que el paludismo así como otras enfermedades infecciosas no tienen influencia propia en la reacción de Bordet-Wassermann, aunque el suero de palúdicos en período febril agudo, es más anti-complementario que de manera usual. Posteriormente llegó a la conclusión de que el paludismo no dá reacción de Bordet-Wassermann positiva usando su técnica, aun en período agudo de la enfermedad.

Cumming H. S. Hazen, Sanford, Senear, Simpson, Vonderlher, en 1935, encontraron en pacientes palúdicos una reacción de Bordet-Wassermann o Kahn positivas entre 8.6% a 20.6%. El laboratorio de Kolmer encontró el 19.4%. Hazen y sus colaboradores obtuvieron el 8% de pruebas positivas. Taussig y Orgel obtuvieron de 4.9% a 80% de pruebas positivas. Curth y Wilson obtuvieron reacciones positivas con el líquido céfalo-raquídeo y resultados opuestos fueron obtenidos por Needless, Menk, Creer y Heinemann. Saunders y Turner también concluyeron en que el paludismo no es causa de fijación del complemento con el método que ellos usan. Kitchen Webb y Kupper en 1939 estudiando el paludismo artificial producido con *Plasmodium vivax* y *falciparum* llegaron a las conclusiones siguientes: que produce la fijación del complemento; que la proporción de las reacciones positivas Bordet-Wassermann y Kahn es mayor durante el período agudo de la enfermedad; así obtuvieron el 5.1% de reacciones positivas durante la semana anterior al ataque agudo; el 35.5% el día del ataque inicial; el 52% en los días siguientes al ataque inicial y el 8.3% después de la tercera semana de terminado el período agudo; que el *Plasmodium falciparum* produce más reacciones positivas que el *Plasmodium vivax* y la proporción es más alta en hombres que en mujeres.



Curvas de reacción de Wassermann, Kahn, Standard; Kahn, presunto, antes, durante y después del ataque palúdico.

— = reacción de Bordet-Wassermann
 - - - = reacción de Kahn Standard.
 = Reacción de Kahn presunto.

(Esquema tomado de Kitchen, Webb y Kupper)

Nuestros trabajos llevados a cabo en un grupo de cincuenta enfermos del Asilo de Alienados que fueron inoculados artificialmente con *Plasmodium vivax* y a los que se les hizo el estudio antes y después de la inoculación, dieron por resultado un 25% de reacciones positivas de Bordet-Wassermann, Jacobsthal y Kahn después de inoculados. Esta diferencia comparada con el tanto por ciento dado por Kitchen es indudable o posible que se deba a que él practicó sus reacciones en distintos periodos evolutivos del paludismo. Además observamos que muchos luéticos con reacciones serológicas negativas, éstas se volvieron positivas en los que desarrollaron la infección palúdica; y luéticos que no se infectaron con paludismo, la reacción serológica siempre permaneció en su estado anterior; otros que presentaban una reacción positiva antes de inoculados, la presentaron negativa después de inocularles *Plasmodium vivax*. De los 50 enfermos inoculados de esta manera, (todos en las mismas condiciones y con cinco cepas diferentes de *Plasmodium vivax*), 20 presentaron infección, de los cuales doce eran luéticos y ocho no; de los 30 que no presentaron o tuvieron infección, once eran luéticos y 19 no. Habían presentado ataques palúdicos más de una vez en su vida 35 de estos pacientes; el último ataque presentado por ellos fué hace dos años en los más recientemente atacados; los 15 luéticos restantes nunca habían padecido de paludismo.

Haciendo un estudio de estos resultados, tenemos que: de 23 luéticos se infectaron artificialmente con éxito 12, de 27 no luéticos se infectaron 8.

| | | |
|------------------------------|---------------|--|
| 20 que presentaron paludismo | 12 luéticos | 3 con reacciones de Bordet-Wassermann, Jacobsthal, Kahn, positivas se volvieron negativas. |
| | | 8 con reacciones de Bordet-Wasserman, Jacobsthal, Kahn, negativas se volvieron positivas. |
| | | 1 no cambió sus reacciones. |
| | 8 no luéticos | 5 con las mismas reacciones anteriores negativas se volvieron positivas. |
| | | 3 no cambiaron sus reacciones. |

Estos hechos nos demuestran: 1o.—Que el paludismo puede producir una reacción de Bordet-Wassermann positiva y la proporción de las reacciones positivas, será tanto mayor, cuando más cerca del ataque agudo se practiquen.

2o.—Que luéticos con las mismas reacciones anteriores positivas pueden presentarlas negativas, por un ataque de paludismo; aproximadamente en un 13% de nuestros casos encontramos este fenómeno.

3o.—Luéticos con las mismas reacciones serológicas negativas, pueden volverse positivas por un ataque de paludismo agudo; este fenómeno lo encontramos en un 32.75% aproximadamente en nuestros enfermos.

4o.—Por último, que, en un 4.2% aproximadamente de luéticos, las reacciones serológicas que presentan no puede ser alteradas por un ataque de paludismo.

No hay duda que es de suma importancia saber si la reacción serológica de Bordet-Wassermann o sus similares (Kahn, Jacobsthal, Kolmer, Meinicke, Eagle, Kline, etc.) positivas, presentadas por un individuo son o no específicas de lúes. Por eso es de gran interés el conocimiento de dos métodos que existen para evitar estas interpretaciones falsas, uno de ellos es la llamada reacción de Falligen, de Gaethgens y la otra es la «Verification Test» de Kahn, o Prueba de Ratificación (permítasenos esta traducción). La reacción de Falligen se obtiene usando como antígeno, cultivos puros del tipo espiroqueta pálida de Schaudin, cepa de Reiter. Esta reacción la ha introducido en Guatemala Jacobsthal, hace más de cinco años. Estudios posteriores en Estados Unidos especialmente hechos por Eagle y colaboradores, con esta reacción, comprobaron su gran especificidad e Eagle le dedica un interesante estudio, probando que una reacción positiva en caso de sífilis; consta de dos partes en el suero del paciente: 1o.—Un anticuerpo no específico que da reacción positiva con todos los extractos corrientes de órganos y animales; y 2o.—Un anticuerpo

específico que sólo da reacción positiva con la emulsión de espiroquetas comprobando así las ideas de H. Sachs.

Un suero que dé una reacción positiva no específica posee únicamente anticuerpos contra los extractos lipoides corrientes no específicos; esto se ha demostrado por ensayos de absorción con los diversos antígenos.

Nuestros ensayos con el Prof. Jacobsthal sobre la fijación del complemento, específica para el paludismo, se encuentran precisamente en estudio desde este punto de vista.

La Prueba de Ratificación (verification Test de Kahn, 1940), tiene como principio el siguiente: Reuben L. Kahn comprobó que si se hace su reacción de precipitación a diferentes temperaturas, hay un notable cambio en el resultado final; una reacción de Kahn positiva a la temperatura de laboratorio, varía si se hace a 37° C. o a 1° C.; así una reacción positiva en caso de Sífilis, hecha a la temperatura del laboratorio, permanece positiva a 37° C., pero resulta negativa a 1° C. y una reacción positiva pero no específica para la Sífilis, es negativa a 37° C. y positiva a 1° C.; es decir, que una reacción positiva a 37° C. es específica de Sífilis, y que una reacción positiva a 1° C. no es específica de Sífilis. En muchos casos es necesario para obtener estos resultados diluir los sueros 1/50 (para los sueros con Kahn fuertemente positivos). El descubridor de esta nueva reacción ha hecho sus exámenes con sueros de leprosos, palúdicos y animales de los cuales es sabido que tienen Bordet-Wassermann positiva, tales como conejo, perro, cuyo, etc. La técnica propuesta por Kahn es bastante complicada y se necesitan muchos cuidados; por eso y no sin razón Jacobsthal la ha modificado en parte y propone que en lugar de agitar durante tres minutos se deje que se desencadenen los procesos en el complejo antígeno suero, durante más tiempo en presencia uno del otro. Jacobsthal cree que el factor «tiempo» es muy importante; algunos sueros forman inmediatamente precipitados sin agitación, otros necesitan minutos y hasta horas. Fué esta observación la que le sugirió la idea «de hacer intencionalmente un paso atrás eliminando en la prueba de ratificación (Verification Test de Kahn) la agitación y reemplazándola por el factor más fácil del tiempo»; llama a esta modificación «Verification Test sine agitatione». Prueba de Ratificación sin agitar. Esta modificación de la reacción puede también aplicarse al trabajo rutinario del laboratorio. El autor ha demostrado que el principio de la Prueba de Ratificación es aplicable a la reacción no sólo con antígeno de Kahn corriente, sino con otros, como el de Collier-Jacobsthal-Padilla.

A continuación damos a conocer los resultados que hemos obtenido sobre este particular con un grupo de cincuenta enfermos del Asilo de Alienados a los que como ya dije, les inoculé paludismo y además les hicimos el estudio serológico practicándoles las reacciones de Bordet-

Wassermann, Jacobsthal, Kahn, Prueba de Ratificación de Kahn, Prueba de Ratificación sin agitar de Jacobsthal, Reacción de fijación del Complemento específico para el Paludismo y finalmente la reacción de **Precipitación Politérmica** propuesta por nosotros antes y después de inoculados, con esto hemos tenido la oportunidad de poder controlar a nuestros pacientes así como poder deducir conclusiones más exactas. Para poder interpretar clínicamente los resultados de estas pruebas me permito hacer las aclaraciones siguientes: Kahn, para el efecto, reconoce únicamente dos clases de resultados en la Prueba de Ratificación: el de «tipo sifilítico» (específico) y el de «tipo biológico» (no específico); pero no existen sólo los dos tipos anteriormente dichos, sino que hay otras dos posibilidades de resultados. Así, un suero al practicársele esta reacción, nos puede presentar cualquiera de los cuatro resultados que siguen:

1o.—Reacción de Ratificación **específica** es aquella que da reacción positiva a 37° C. y negativa a 1° C. Todo suero que presente este tipo de reacción es francamente sifilítico.

2o.—Reacción de Ratificación **no específica** es aquella que da reacción negativa a 37° C. y positiva a 1° C. Todo suero que presente esta reacción es francamente no específico de sífilis; es decir, que las reacciones de Bordet-Wassermann, Jacobsthal y Kahn o sus similares positivas, en este caso no son específicas de sífilis.

3o.—Reacción de Ratificación **negativa** es aquella que no dá reacción en ninguna de las dos temperaturas antes mencionadas. Todo suero que presente este tipo de reacción, es francamente normal; y

4o.—Reacción de Ratificación **dudosa** es aquella que no da reacción positiva ni negativa francas en ninguna de las dos temperaturas, son de interpretación dudosa como se dijo.

Kahn dice que si una reacción es positiva tanto a 37° como a 1° C., debe interpretarse como de tipo sifilítico, hemos tenido entre nuestros resultados varias de estas reacciones. Es en tales casos en los que Kahn recomienda hacer diluciones hasta de 1/50 o de 1/100.

En lo tocante a la denominación de «tipo biológico» de Kahn permítasenos hacer algunas aclaraciones: en nuestro medio tiene mucha importancia por la frecuencia del paludismo, pero la reacción no sólo es positiva en éste, sino hasta en personas aparentemente sanas, por causas aún desconocidas. Además, esta denominación de «tipo biológico» en nuestro concepto no es muy lógica, porque biológicas son todas las reacciones serológicas, y ya se ha abusado de la palabra biológico para pretender diferenciar entre un fenómeno que no puede aclararse por las sencillas reglas de la Física-Química y los fenómenos que tienen su origen en el mecanismo todavía no conocido en la vida de las células, por ejemplo: muchos autores excusan sus malos resultados en la reacción de

Bordet-Wassermann diciendo que se trata de una «reacción biológica». Jacobsthal llamó a este mismo tipo de reacción «fenómeno malárico» por haberlo encontrado en el suero de los palúdicos; tampoco esta denominación es muy correcta porque pueden encontrarse en otras condiciones fuera de la malaria, pero tiene su importancia práctica por lo menos entre nosotros, por la frecuencia del paludismo. En resumen, creemos que no es conveniente llamar reacción de «tipo biológico» como dice Kahn ni tampoco «fenómeno malárico» como lo llama Jacobsthal; según nuestra opinión es preferible llamarla **no específica**, dando a entender así que las reacciones de Kahn o sus similares, son positivas, pero no específicas de Sífilis.

A continuación acompañamos un cuadro de nuestros trabajos que indica los resultados obtenidos con las reacciones de Bordet-Wassermann, Jacobsthal, Kahn, Prueba de Ratificación (Verification Test de Khan), Prueba de Ratificación sin Agitación (Verification Test sine agitatione de Jacobsthal). Los signos que aparecen en cada casilla, corresponden, los de arriba, a antes de la inoculación y los de abajo, después de ella.

**PRUEBAS DE RATIFICACION
DE KAHN DE JACOBSTHAL**

| Reacciones Serológicas | | | (Antígeno Kahn VTSA) | | | (Antig. Collier. VTSA) | | | | | |
|------------------------|--|-----------|----------------------|---------|----------|------------------------|---------|----------|------|---------|----------|
| Casos | B.W. | Jac. Kahn | Esp. | No-esp. | Dud. Neg | Esp. | No-esp. | Dud. Neg | Esp. | No-esp. | Dud. Neg |
| | antes | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| 1. | A.T. | | | | | | | | | | |
| | desp. | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| | antes | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| 2. | J.A.F. | | | | | | | | | | |
| | desp. | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| | antes | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| 3. | P.V. | | | | | | | | | | |
| | desp. | - | - | - | / | / | | | / | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | |
| 4. | S.S. | | | | | | | | | | |
| | desp. | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | | | / |
| 5. | J.U. | | | | | | | | | | |
| | desp. | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| | antes | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| 6. | H.S. | | | | | | | | | | |
| | desp. | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| | antes | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| 7. | A.Q. | | | | | | | | | | |
| | desp. | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | |
| 8. | R.G. | | | | | | | | | | |
| | desp. | Af. | Af. | *** | / | / | | | / | | / |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| 9. | M.U. | | | | | | | | | | |
| | desp. | *** | *** | *** | / | / | | | / | | |
| | antes | ** | ** | *** | / | / | | | / | | |
| 10. | X.X. | | | | | | | | | | |
| | (no inoculado por su mal estado general) | | | | | | | | | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| 11. | C.H. | | | | | | | | | | |
| | (no se pudo controlar por haberse dado de alta) | | | | | | | | | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| 12. | G.M. | | | | | | | | | | |
| | (tampoco se pudo controlar por haberse dado de alta) | | | | | | | | | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| 13. | S.P. | | | | | | | | | | |
| | desp. | - | - | *** | / | / | | | / | | / |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| 14. | F.P. | | | | | | | | | | |
| | (tampoco se pudo controlar por haberse dado de alta) | | | | | | | | | | |
| | antes | *** | *** | *** | / | / | | | / | | / |
| 15. | N.C. | | | | | | | | | | |
| | (no se pudo controlar por haberse retirado) | | | | | | | | | | |
| | antes | - | - | - | / | / | | | / | | / |
| 16. | D.M. | | | | | | | | | | |
| | desp. | - | - | ** | / | / | | | / | | / |
| | antes | * | * | *** | / | / | | | / | | / |
| 17. | C.F.V. | | | | | | | | | | |
| | desp. | - | - | *** | / | / | | | / | | / |

El asterisco corresponde a la cruz con que se marcan los resultados de las reacciones positivas.

**PRUEBAS DE RATIFICACION
DE KAHN DE JACOBSTHAL**

| Reacciones Serológicas | | | | (Antígeno Kahn VTSA) | | | (Antig. Collier. VTSA) | | | | |
|------------------------|--|------|------|----------------------|---------|------|------------------------|------|---------|------|-----|
| Casos | B.W. | Jac. | Kahn | Esp. | No-esp. | Dud. | Neg | Esp. | No-esp. | Dud. | Neg |
| 18. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 19. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 20. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 21. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 22. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 23. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 24. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 25. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / |
| 26. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 27. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 28. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / |
| 29. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 30. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 31. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |
| 32. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | *** | *** | *** | / | | | / | | | / |
| | desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / |
| 33. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | * | * | **** | / | | | / | | | / |
| | No se pudo controlar por haber fallecido de úlcera perforada | | | | | | | | | | |
| 34. | | | | | | | / | | | | / |
| | antes | - | - | | | | / | | | | / |
| | desp. | - | - | | / | | | / | | | / |

El símbolo * corresponde a la cruz con que se marcan los resultados de las reacciones positivas.

**PRUEBAS DE RATIFICACION
DE KAHN DE JACOBSTHAL**

| Casos | Reacciones Serológicas | | | (Antígeno Kahn VTSA) | | | (Antig. Collier. VTSA) | | | | | |
|------------|------------------------|------|------|----------------------|---------|----------|------------------------|---------|----------|------|---------|----------|
| | B.W. | Jac. | Kahn | Esp. | No-esp. | Dud. Neg | Esp. | No-esp. | Dud. Neg | Esp. | No-esp. | Dud. Neg |
| 35. J.M.R. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 36. F.L. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 37. V.G. | - | - | - | | | / | | | / | | | / |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 38. P.S.H. | - | - | - | | | / | | | / | | | / |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 39. F.S. | - | - | - | | | / | | | / | | | / |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 40. S.I. | - | - | - | | | / | | | / | | | / |
| desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / | | |
| 41. R. Ch. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 42. J.M.H. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 43. F.M. | * | * | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 44. F.S. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / | | |
| 45. J.V.S. | * | * | * | / | | | / | | / | | | / |
| desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / | | |
| 46. D.J.G. | * | * | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | ** | *** | *** | / | | | / | | | / | | |
| 47. J.M.Z. | * | * | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | *** | **** | **** | / | | | / | | | / | | |
| 48. J.L.O. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| 49. A.S. | * | * | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | *** | *** | *** | / | | | / | | | / | | |
| 50. V.G. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |
| desp. | - | - | - | / | | | / | | | / | | |

El asterisco corresponde a la cruz con que se marcan los resultados de las reacciones positivas.

Esquematizando la tabla anterior, tenemos:

| | | Antes de la inoculación. | Después de la inoculación | |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| PRUEBAS DE RATIFICACION | DE K A H N | Reac. específicas . . . | 23 | 15 |
| | | Reac. no específicas . . . | 10 | 26 |
| | | Reac. dudosas | 5 | 0 |
| | | Reac. negativas. | 12 | 3 |
| | | (Total de reac.) | 50 | 44 (6 no controlados) |
| | ANTIGENO DE K A H N | Reac. específicas . . . | 18 | 15 |
| | | Reac. no específicas. . . | 17 | 25 |
| | | Reac. dudosas | 6 | 2 |
| | | Reac. negativas | 9 | 2 |
| | (Total de reac.) | 50 | 44 (6 no controlados) | |
| ANTIGENO de Collier- Jacobsthal- Padilla | Reac. específicas . . . | 16 | 15 | |
| | Reac. no específicas. . . | 22 | 27 | |
| | Reac. dudosas | 4 | 1 | |
| | Reac. negativas. | 8 | 1 | |
| | (Total de reac.) | 50 | 44 (6 no controlados) | |

De los 20 enfermos que presentaron ataques palúdicos y haciendo un estudio comparativo entre la Prueba de Ratificación de Kahn y las modificadas por Jacobsthal obtenemos los resultados siguientes:

| | | ANTES | DESPUES | | |
|-------------------------|--|---|---|--|--|
| PRUEBAS DE RATIFICACION | DE K A H N | 12 reacciones específicas | { 2 se transformaron en no específicas 10 permanecieron iguales. | | |
| | | 3 reac. no específicas no cambiaron. | | | |
| | | 2 reac. dudosas se transformaron en no específicas. | | | |
| | | 3 reac. negativas se transformaron en no específicas. | | | |
| | Modificación de Jacobsthal. | ANTIGENO de K a h n | 9 reacciones específicas | { 8 permanecieron iguales 1 se transformó en no específica | |
| | | | 3 reac. no específicas no cambiaron. | | |
| | | | 6 reacciones dudosas. | { 2 se hicieron específicas 3 se hicieron no espec. 1 no cambió. | |
| | | | 2 reacciones negativas se transformaron en no espec. | | |
| | | Modificación de Jacobsthal. | ANTIGENO de Collier- Jacobsthal- Padilla. | 11 reacciones específicas | { 7 permanecieron iguales 4 se transformaron en no específicas. |
| | | | | 3 reacciones no específicas no cambiaron. | |
| 3 reacciones dudosas | { 1 se transformó en específica. 2 se transformaron en no específicas | | | | |
| | 3 reacciones negativas. | | { 2 se transformaron en específicas. 1 se transformó en no específica. | | |

De los 30 que no tuvieron paludismo, 6 no se pudieron controlar por las causas ya mencionadas. De los 24 restantes se distribuyen de la manera siguiente:

| | | | |
|---|--|---|--|
| PRUEBAS DE RATIFICACION Modificación de Jacobsthal. | DE K A H N | { 10 reacciones específicas } { 4 reacciones no específicas } { 2 reacciones dudosas se transformaron en no espec. } { 8 reacciones negativas } { 6 no se controlaron } | { 5 no cambiaron } { 3 se transformaron en no específicas } { 2 se transformaron en negativas } { permanecieron iguales } { 7 se transformaron en no específicas } { 1 no cambió. } |
| | ANTIGENO DE K A H N | { 10 reacciones específicas } { 9 reacciones no espec. } { 1 reacción dudosa se transformó en no específica. } { 4 reacciones negativas se transformaron en no espec. } | { 5 reacciones no cambiaron } { 3 se volvieron no específicas. } { 2 se volvieron negativas. } { 8 reacciones no cambiaron } { 1 se volvió dudosa. } |
| | ANTIGENO de Collier- Jacobsthal- Padilla. | { 8 reacciones específicas } { 12 reacciones no espec. } { 4 reacciones negativas se transformaron en dudosas. } | { 4 reacciones no cambiaron } { 3 se volvieron no espec. } { 1 se volvió negativa } { 10 reacciones no cambiaron } { 1 se volvió específica } { 1 se volvió dudosa } |

Del resultado de nuestros trabajos podemos deducir:

Primero: Que la reacción de ratificación de Kahn y la modificación de Jacobsthal, permite establecer la especificidad o no, de una reacción positiva en la sífilis.

Segundo: Que estas reacciones tienen un valor más absoluto que cualquier otra reacción de las corrientemente usadas, para demostrar la presencia de sífilis en un individuo.

Tercero: Que estas reacciones cuando son no específicas indican que el suero es de persona no sifilítica.

Haciendo el estudio detallado de los enfermos a quienes practiqué estas reacciones, además de comprobar la exactitud de ellas, y la ventaja que tiene la modificación introducida por Jacobsthal, noté la existencia de un fenómeno que no ha sido descrito por Kahn ni por Jacobsthal y que es el siguiente: Enfermos que tienen reacciones serológicas de Bordet-Wassermann, Jacobsthal y Kahn negativas, pero que son luéticos, presentan la Reacción de Ratificación (Verification Test) específica, este fenómeno se presentó en catorce pacientes de los cincuenta asilados en el Manicomio y a los cuales hice estos estudios; de estos ca-

torce, diez presentaban reacción negativa al principio y los otros cuatro presentaban reacciones serológicas débilmente positivas; pero los catorce presentaron Reacción de Ratificación específica y todos ellos tenían antecedentes claros de sífilis y habían sido tratados ya por la misma causa. Este fenómeno también lo hemos comprobado con Jacobsthal en el Dispensario de Antivenéreos de Sanidad Pública, donde se presentan casos que después del tratamiento antisifilítico y nuevo control serológico de la sangre dan reacciones de Bordet-Wassermann, Jacobsthal negativas, mientras que la Prueba de Ratificación sigue siendo específica. Esto es de suma importancia porque permiten en muchos casos dudosos comprobar que el enfermo es luético a pesar de tener una reacción de Bordet-Wassermann negativa.

Sabemos que las reacciones de Jacobsthal, Wassermann y similares, en la sífilis presentan oscilaciones de positividad y negatividad, es decir, que un sifilítico puede presentar primero una reacción positiva y después de un período más o menos variable, y no siempre en relación con el tratamiento, estas reacciones de positivas se hacen negativas, y en estos casos es donde precisamente tiene mayor importancia esta Prueba de Ratificación.

De este fenómeno, hasta la fecha, tenemos estudiados 30 casos; lo menciono por el interés científico y práctico que tiene pero es indudable que para llegar a un resultado firme y satisfactorio, se necesita un estudio más detallado y con mayor número de casos.

Proponemos llamar a este fenómeno, **fenómeno sifilítico**.

Como anteriormente dijimos, entre las reacciones que son casi específicas para la sífilis, tenemos actualmente dos de mayor importancia. 1o.—La reacción de Gaethgens y 2o.—La Prueba de Ratificación de Kahn. Esta última es de técnica bastante difícil por lo que Jacobsthal la modificó, simplificó en parte (suprimió la agitación, y el uso de cristalería fría y a 37° C.); pero aún con estas modificaciones la reacción no es sencilla. El material utilizado por Jacobsthal es un poco menor que el empleado por Kahn, en lo que se refiere a soportes, tubos de hemolisis, dosificación y cantidades de antígeno y de suero.

Precisamente con el fin de hacer esta reacción aplicable a las técnicas corrientes de laboratorio, nos permitimos proponer una nueva reacción basada siempre en el principio de la Prueba de Ratificación de Kahn. Con esta nueva técnica quedan eliminadas todas las dificultades señaladas, el resultado es exactamente el mismo, y aun nos permitimos decir, mejor, por las razones siguientes: 1a.—En lo que se refiere a la técnica, que es más sencilla; 2a.—Por necesitar menor cantidad de material, y, 3a.—Por la especificidad de sus resultados.

4o.—Agregar 0.025 de antígeno de Kahn a cada tubo de hemolisis y mezclarlo con el suero.

5o.—Llevar el soporte con los sueros a cero grados, una o dos horas después de las cuales se agrega 0.5 c.c. de solución al 9 por 1000 de cloruro de sodio, mezclar bien y dejar una o dos horas a 0° C.

6o.—Después de este tiempo interpretar las reacciones.

7o.—Después llevar el soporte que contiene los tubos con los sueros, al baño de maría a 56° C.

8o.—Quince o treinta minutos después se interpretan nuevamente las reacciones.

RESULTADO DE LA REACCION

El resultado de la reacción puede ser de seis modalidades, a saber:

| | | | |
|----------------------------|---|------------------|------------------|
| Reacción en caliente a 56° | { | Sueros positivos | (sifilíticos) |
| | | „ negativos | (normales) |
| | | „ dudosos | (controlar) |
| Reacción en frío a 0° C. | { | „ positivos | (no sifilíticos) |
| | | „ negativos | (normales) |
| | | „ dudosos | (controlar). |

Los sueros que dan reacción positiva a 56° C. son de sujetos sifilíticos, ésta es la reacción llamada por Kahn de «tipo sifilítico» pero a 37° C. Los sueros que dan reacciones negativas tanto a 56° C. como a 0° C. pertenecen a sujetos normales, los que dan reacción dudosa, corresponden a individuos sifilíticos unas veces y otras no, por lo que hay necesidad de someterlos a mejor control, varios días después, los que dan reacción positiva en frío, pertenecen a individuos no sifilíticos y es la llamada por Kahn de «tipo biológico» que se presenta en palúdicos, leprosos así como en todas aquellas enfermedades infecciosas que producen una reacción de Bordet-Wassermann positiva, pero no específica de sífilis. La mayor parte de los sueros reaccionan en cualquiera de las normas descritas, pero hay unos que son positivos, tanto en caliente como en frío, esto sucede en sifilíticos intensamente atacados o que presentan además de esto, paludismo o enfermedad infecciosa que produzca Bordet-Wassermann positiva no específica. Los sueros que dan reacción de Wassermann o similares positivas a la temperatura de laboratorio, al practicarles la reacción que describimos se separan en dos grupos, a saber: Los de reacción específica de sífilis que es positiva a 56° C. y la no específica de sífilis que es positiva a 0° C. Los sueros que dan reacción negativa de Wasser-

mann o sus similares a la temperatura del laboratorio, se pueden separar en tres grupos y esto es uno de los resultados más importantes que podemos obtener de esta nueva reacción, a saber:

- a) Sueros que siguen siendo negativos a las dos temperaturas (56° y 0° C.) pertenecen a individuos normales.
- b) Sueros que son positivos a 0° C. y negativos a 56° C., pertenecen a palúdicos, leprosos, etc. (enfermedades infecciosas que producen Wassermann positivo). Este es el «fenómeno malárico» de Jacobsthal que observó en palúdicos únicamente que a 37° C. y a 0° C.; y,
- c) Sueros que son positivos a 56° C. y negativos a 0° C. pertenecen a sífilíticos, a pesar de que las reacciones de Bordet-Wassermann y sus similares son negativas, este es el que llamamos **fenómeno sífilítico** por presentarse únicamente en la sífilis. Es de importancia el conocimiento de este fenómeno, porque en la práctica diaria encontramos individuos con antecedentes y lesiones poco claras de lúes, y si a esto agregamos una reacción de Bordet-Wassermann y similares negativas, casi con seguridad desechamos la posibilidad de sífilis y por lo tanto el tratamiento indicado.

INTERPRETACION CLINICA DE NUESTRA REACCION

En la práctica los resultados son de cuatro clases, a saber:

- 1a.—Reacción **específica** cuando es positiva a 56° C., indica la existencia de lúes.
- 2a.—Reacción **no específica** cuando es positiva a 0° C., indica la no existencia de lúes.
- 3a.—Reacción **negativa** cuando no hay precipitación a 56° ni a 0° C., la presentan los individuos normales; y,
- 4a.—Reacción **dudosa** a las dos temperaturas, hay que controlar de nuevo a estos individuos varios días después.

COMPARACION DE LA ESPECIFICIDAD ENTRE LA REACCION DE RATIFICACION DE KAHN, LA MODIFICACION DE JACOBSTHAL Y LA PROPUESTA POR NOSOTROS.

Hemos trabajado sistemáticamente con las tres técnicas y los resultados han sido semejantes; hasta la fecha no se ha encontrado ninguna divergencia, el material con que se ha trabajado pertenece a los Dispensarios Antivenéreo de mujeres y hombres, y Profiláctico, dependencias todas de Sanidad Pública. El material de estos Dispensarios es ideal para esta clase de trabajo, ya que en su mayoría presentan dualidad infecciosa, palúdica y sífilítica.

VENTAJAS DE NUESTRA REACCION SOBRE LAS DOS ANTERIORES

La modificación que Jacobsthal hizo a la reacción de Ratificación de Kahn es favorable; pero aún así deja algo que desear; mas con la técnica que nos permitimos proponer, quedan reducidas al minimum todas las dificultades que presentan estas dos reacciones, ya que en nuestra técnica se suprime más del 50% del material necesario y por consiguiente el tiempo para practicarla aminora considerablemente. Hemos practicado la reacción también, usando sólo dos tubos de hemolisis, poniendo 0.15 o 0.005 de c.c. respectivamente de suero en cada tubo, el resultado de la reacción es igual. Asimismo hemos principiado la reacción en caliente a 56° C. y después llevada a 0° C. y los resultados han sido satisfactorios, únicamente que con esta variante las reacciones específicas persisten a 0° C.; en cambio, siguiendo la técnica descrita al principio, las reacciones no específicas obtenidas a 0° C. desaparecen al llevar los sueros a la temperatura de 56° C. y aparecen únicamente las específicas. Proponemos llamar a esta reacción, Reacción de **Precipitación Politérmica**.

Antes de terminar con el estudio de la reacción específica de fijación del complemento en el paludismo, la reacción de Bordet-Wassermann, la Prueba de Ratificación de Kahn, su modificación por Jacobsthal y la que proponemos, diremos que hay relación íntima entre la producción de todas ellas y la inmunidad palúdica para el hombre. Así la reacción específica de fijación del complemento comienza a manifestarse precisamente mucho más tarde que la reacción de Bordet-Wassermann. Esta alcanza el tanto por ciento más alto de positividad en el período agudo del ataque, mientras que la reacción específica de fijación del complemento para el paludismo, alcanza su mayor grado durante la convalecencia del ataque agudo, tal como lo hemos venido comprobando por el estudio sistemático que estamos haciendo al respecto, y cuyo resultado esperamos dar a conocer en publicación posterior dedicada a ello.

AGLUTININAS

Eaton en 1938 demostró la aglutinación específica de los parásitos del paludismo por un suero inmune; sus trabajos fueron hechos con *Plasmodium knowlesi*; posteriormente Somogyi (1939), Singh y Singh en 1940 pudieron demostrar también, que es posible una modificación específica de los parásitos con suero inmune. A las mismas conclusiones han llegado Mulligan, Russell en 1940, quienes han logrado una aglutinación específica de los esporozoitos del *Plasmodium Gallinasium* en diluciones al 1/8000 por sueros inmunes homólogos. El descubrimiento de este poder aglutinante del suero inmune palúdico viene a confirmar la creencia de que

la inmunidad de un huésped es un proceso, similar aunque el agente patógeno sea bacteria, virus o protozoo. Además se sabe que, la aparición de las aglutininas en el suero de los palúdicos, comienza desde que se presenta el ataque agudo, alcanza su mayor grado al final de éste, es decir en la convalecencia, se puede demostrar su efecto diluyendo el suero hasta el 1/1000. Como lo prueban los trabajos experimentales de Eaton y los autores arriba mencionados, quienes han comprobado también, que se aglutinan más fácilmente los parásitos maduros. La presencia de estas aglutininas así como la de anticuerpos fijadores del complemento, de anticuerpos protectores, etc., nos ponen de manifiesto la existencia, en el huésped infectado de reacciones defensivas inmunológicas contra el agente invasor. Se ha notado también que los parásitos aglutinados son más susceptibles para ser fagocitados por los macrófagos, es decir tendrían propiedades opsónicas. Es por la presencia de estas aglutininas, de anticuerpos protectores, de substancias con propiedades nocivas para la vida del parásito, etc., que se establece la relación entre las dos teorías que muchos investigadores pretenden separar para explicar la inmunidad frente al paludismo.

PRECIPITINAS

Numerosos han sido los investigadores que han trabajado con el objeto de poner de manifiesto la presencia de precipitinas en el suero de palúdicos; Pewny (1938) Siemann (1924), Taliaferro y Taliaferro (1928) y Row (1931), a pesar de numerosos y concienzudos trabajos, no han llegado a la conclusión exacta de la existencia y función de las precipitinas en el suero de palúdicos. Los Taliaferro poseen a este respecto los trabajos más completos, han hecho sus experiencias con 75 antígenos diferentes y con el que han tenido mejor resultado ha sido preparado con placenta infectada después de remover y secar los parásitos, la tratan después con 0.05 N. HCL. y la neutralizan con NaOH. a pesar de estos estudios no han llegado a una manera decisiva a demostrar la presencia de precipitinas. Usando antígenos preparados con concentraciones de parásitos de Plasmodium Knowlesi y conociendo que tienen alto poder antigénico para los anticuerpos palúdicos fijadores del complemento, no ha sido posible demostrar evidentemente la existencia de precipitinas en el suero de enfermos palúdicos.

Por los conocimientos que se tienen hasta la fecha sobre la inmunidad humoral del paludismo, se cree posible la existencia de las precipitinas; si las experiencias llevadas a cabo hasta la fecha no han logrado identificarlas, es posible que sea debido a la débil concentración de los anticuerpos y

a la debilidad del reactivo usado como antígeno. Para finalizar diremos que tanto en los pájaros y en los monos, como en el hombre, se han puesto en evidencia sustancias humorales que producen inmunidad bajo la forma de anticuerpos específicos; entre estos, los más conocidos son los anticuerpos protectores, aglutininas, y anticuerpos fijadores del complemento, produciendo ellos la inmunidad por una parte y por la otra las células encargadas de la fagocitosis del parásito del paludismo, es decir, que en la inmunidad palúdica humana, dos factores se combinan mutuamente, el factor celular y el humoral.

El infrascrito Jefe del Laboratorio Serológico de la Dirección General de Sanidad Pública, hace constar que: los trabajos de Serología presentados por el Sr. Bachiller don J. Antonio Muñoz en su tesis de Doctoramiento de Médico y Cirujano, han sido practicados en este Laboratorio.

A solicitud del interesado, firmo la presente en la ciudad de Guatemala, a los doce días del mes de febrero de mil novecientos cuarenta y dos.

J. E. Jacobsthal,

Jefe del Laboratorio.

El infrascrito Médico Jefe del Asilo de Alienados, CERTIFICA: que las experiencias que presenta el Br. Don J. Antonio Muñoz, para su trabajo de tesis en su investidura del título de Médico y Cirujano, fueron hechas en enfermos de este Establecimiento, con autorización del suscrito.

A solicitud del interesado, extiendo la presente, en la ciudad de Guatemala, a los trece días del mes de febrero de mil novecientos cuarentidós.

Miguel F. Molina,

Médico Jefe del Asilo de Alienados.

El infrascrito Jefe de los Laboratorios de Malariología de Sanidad Pública, hace constar que el material usado por el Br. don J. Antonio Muñoz para sus trabajos de experimentación en la Tesis para su investidura de Médico y Cirujano, fué tomado en pacientes de los servicios de estas dependencias.

A solicitud del interesado, extendiendo la presente a los doce días del mes de febrero de mil novecientos cuarentidós.

Ernesto Marroquín G.,

Jefe Sec. de Malaria y Enfermedades Endémicas.

El Malariólogo Jefe de los trabajos de Campo, Dr. Julio Roberto Herrera, hace constar que al Br. don J. Antonio Muñoz le fueron suministrados datos y material para la elaboración de su Tesis para la investidura de Médico y Cirujano, relacionada con el problema Malárico.

A solicitud del interesado extendiendo la presente a los doce días del mes de Febrero de mil novecientos cuarentidós.

Julio Roberto Herrera,

Malariólogo de Sanidad.—Jefe de los trabajos de Campo.

CONCLUSIONES

1a. Se debe dejar establecido que en el proceso de inmunización palúdica el organismo pasa previamente por un estado alérgico.

2a. Admitimos con Schilling la existencia del período alérgico, pero no la forma de sucesión de sus distintas fases; al contrario creemos, basándonos en la observación clínica y experimental de los palúdicos, que lejos de haber esta sucesión de períodos alérgicos (I, IIa, IIb) e inmunidad, hay **reversibilidad** entre ellos.

3a. De este hecho concluimos también en que: es preferible concebir la evolución del paludismo por brotes o ataques acompañados de un estado alérgico o de inmunidad, según sean formas graves o benignas, y que entre un brote y otro hay un período, que influirá grandemente en la evolución del paludismo.

4a. Esta concepción nos permite además, establecer **curvas inmunológicas** que pueden presentar tres modalidades.

a) Curva inmunológica con desviación hacia el estado alérgico y permanencia en él.

b) Curva inmunológica con desviación hacia el estado de inmunidad y permanencia en él.

c) Curvas inmunológicas anfíbolos, que varían de uno a otro estado; serían las más frecuentes en la práctica. Estas curvas nos permiten además establecer el **índice inmunológico** de cada zona, de mucha importancia en la epidemiología del paludismo. (Permítasenos llamar así a estas curvas e índice inmunológicos, pues no los he encontrado descritos en la literatura médica que he tenido a mi alcance).

5a. La inmunidad para el paludismo puede ser hereditaria, natural o adquirida. Es específica para cada cepa de plasmodios, aunque muchas veces hay inmunidad para las infecciones por los plasmodios que corresponden al grupo del de la primo infección. Además es diferente la inmunidad producida artificialmente con esporozoitos y con esquizontes.

6a. Por la existencia de los estados de alergia y de inmunidad y de su reversibilidad, el tratamiento es un factor decisivo en la evolución del paludismo. El ideal será dejar al enfermo que ponga en acción sus procesos de defensa orgánica, limitándonos únicamente a ayudarlas, administrando así las dosis de medicamentos necesarias para luchar contra los síntomas graves.

7a. En el mecanismo de la inmunidad se deben considerar de igual importancia a las células encargadas de la fagocitosis, así como a los humores; aquéllas tienen una acción efectiva gracias a los macrófagos, el sistema retículo endotelial y las células que de ellos derivan; y éstos actúan gracias a sus anticuerpos específicos, las aglutininas, y probablemente las precipitinas.

8a. Como complemento de este trabajo, quiero dejar constancia de los hechos que hemos observado y que no encontramos descritos en la literatura médica consultada; y que son los siguientes:

a) Que el paludismo producido artificialmente puede hacer que la reacción de Bordet-Wassermann o sus similares, presentada por un lúetico, aparezca negativa, sin que ello esté realmente de acuerdo en la curación de la lúes.

b) Es importante el conocimiento de lo que nosotros llamamos **Fenómeno Sifilítico**, descrito en este trabajo; y,

c) Creemos también de utilidad la introducción en la práctica diaria de nuestra reacción llamada de «**Precipitación Politérmica**», cuyos detalles se encontrarán en un capítulo dedicado especialmente a ello.

J. Antonio Muñoz.

Imprímase:

Ramiro Gálvez A.,

Decano.

PROPOSICIONES

| | |
|--------------------------------|---|
| Anatomía Descriptiva | El bazo. |
| Anatomía Patológica | Del Paludismo Agudo. |
| Anatomía Topográfica..... | Organos genitales internos de la mujer. |
| Bacteriología | Gonococo de Neisser. |
| Botánica Médica | Cinchona Calisaya. |
| Clínica Médica | Auscultación. |
| Clínica Quirúrgica | Punción Lumbar. |
| Física Médica | Esfigno-manómetros. |
| Fisiología | Del sistema retículo-endotelial. |
| Ginecología | Anexitis. |
| Higiene | Profilaxia del Paludismo. |
| Histología | Del bazo. |
| Medicina Legal y Toxicología.. | Muerte Súbita. |
| Técnica Operatoria | Operación de Lisfranc. |
| Obstetricia | Placenta Previa. |
| Parasitología | Parásitos del Paludismo. |
| Patología Quirúrgica | Ruptura del Bazo. |
| Patología Médica | Nefrosis Palúdicas. |
| Patología General | Inmunidad. |
| Patología Tropical | Paludismo. |
| Pediatría | Oclusión intestinal aguda en el lactante. |
| Psiquiatría | Psicosis Palúdica. |
| Química Médica Inorgánica ... | Hierro. |
| Química Médica Orgánica.... | Atebrina. |
| Química Biológica | Dosificación de la grasa en la leche. |
| Terapéutica | Medicamentos Antipalúdicos. |

BIBLIOGRAFIA

- 1 Arathoon S. Alejandro..... Contribución al estudio de la Fiebre Biliosa Hemoglobínica en Guatemala, 1941.
- 2 Balteanu, Alexa et Alexa.... Problèmes paludéens. Arch. roum. Path. expér. 8, 491, 1935.
- 3 Blasi, de Emolisine nella malaria umana. Atti Soc. studi della malaria 6, 1906.
- 4 Bordet Jules Traité de L'immunité dans les malarie infectieuses par le Dr. 1939.
- 5 Boyd Naturally induced malaria. South, med. J. 27, 155, 1934.
- 6 " Parasite density in relation to clinical activity. Amer. J. trop. Med. 18, 397, 1938.
- 7 " and Coggeshall Host-parasite relation in Malaria. Act. III. tropenmed Kongr. Amsterdam II, S. 292.
- 8 " and Kitchen Induced falciparum malaria. Amer. J. trop. Med. 17, 213, 1937.
- 9 " and Kitchen Naturity of Gametocytes. Amer. J. Trop. Med. 18, 515, 1938.
- 10 " and Kitchen Consecutive employment of infectious mosquitoes. Amer. J. trop. Med. 18, 723, 1938.
- 11 " Kupper and Mathews... Deficient homologous immunity-twostrains of Plasm. vivax. Amer. J. trop. Med. 18, 521, 1938.
- 12 " Stratman and Thomas.. Absence of heterologous tolerance to P. Vivax. Amer. J. Hyg. 18, 482, 1933.
- 13 " Stratman and Thomas.. Refractoriness of negroes to P. vivax. Amer. J. Hyg. 18, 485, 1933.
- 14 " Stratman and Thomas, Kitchen Acquired Immunity to P. falciparum. Amer J. trop. Med. 16, 139, 1936.
- 15 Brown Electric charge of erythrocytes in protozoal diseases. Brit. J. exper. Path. 14, 413, 1938.
- 16 " Electric charge of erythrocytes in bird malaria. Trans. roy soc. trop. med. 26, 515, 1933.
- 17 Bernhard Nocht and Martin Mayer El paludismo, su clínica, Parasitología y los problemas de la lucha antipalúdica, 1938.
- 18 Boyd Mark F. and H.O. Proske Observations on the blood proteins during malaria infections. The American Journal of Tropical Medicine. V. 21, 1941.
- 19 " " Conferencias sobre la malaria. Instituto Finlay, 1938.
- 20 " " Observations on naturally and artificially induced quartan malaria. The American Journal of Tropical Medicine. V. 20, 1940.

- 21 " " and S. F. Kitchen.
Mayer The effect of small amount of quinine administered on a single day on the subsequent course of infections with *P. vivax* and *P. falciparum*. The American Journal of Tropical Medicine V. 18, 1938.
- 22 Boyd Mark F. The threshold of parasite density in relations to clinical activity in primary infections with *P. vivax*. The American Journal of Tropical Medicine V. 18, No. 5, 1938.
- 23 Boyd Mark F. and S.F. Kitchen Demonstrable maturity of Gametocytes as a factor in the infection of anophelines with *Plasmodium vivax* and *P. falciparum*. The American Journal of Tropical Medicine V. 18, No. 5, 1938.
- 24 Callender and Gentzkow Malaria in the Panama Canal. Army. Mil. Surgeon 83, 299, 1938.
- 25 Cannon and Tallafarro Acquired immunity in avian malaria. J. prevent. Med. 5, 37, 1931.
- 26 Cannon Paul R..... Some Pathologic aspects of human malaria. Symposium on Human Malaria. P. 214. 1941.
- 27 Chopra and Mukherjed The trend of immunity studies in malaria Indian med. gaz. 71, 34, 1936.
- 28 Christophers and Fulton *Plasmod. Knowlesi* in monkeys. Ann. trop. Med. 32, 257, 1938.
- 29 Ciuca Virulence du *Plasm. Knowlesi* chez l'homme. Acta III. tropenmed Kongr. Amsterdam 1938.
- 30 " u. Mitarb Action pathogene de *Plasm. Knowlesi* pour l'homme. Bull. Soc. Path. exot. Paris 30, 305, 1937.
- 31 " Ballif et Chelarescu ... Immunité paludéenne acquise. Bull. Soc. Path. exot. Paris 27, 330, 1934.
- 32 " Ballif et Chelarescu ... Immunité in malaria. Trans. roy. Soc. trop Med. 27, 619, 1934.
- 33 Coggeshall Splenomegaly in exper. monkey malaria. Amer. J. trop. Med. 17, 605, 1937.
- 34 Coggeshal L. T. Humoral immunity in Malaria. Symposium on Human Malaria. P. 250. 1941.
- 35 " and Eaton Complement fixation reaction in monkey malaria, J. of exper. Med. 67, 871, 1938.
- 36 " and Eaton Relationship-protection test in monkey malaria J. of exper. Med. 68, 17 u 29, 1938.
- 37 " and Kumm Passive immunity in exp. monkey malaria J. of exper Med. 66, 177, 1937.
- 38 " and Kumm Immune serum. *Plasm. Knowlesi* J. of exper. Med. 68, 17, 1938.
- 39 " The occurrence of malaria antibodies in human serum following induced infection with *P. knowlesi*. The Journal of Experimental Medicine. 1940 V. 72 P. 21.
- 40 " The complement fixation reaction. Indiana Academy of Science. V. 50: 1-15, 1941.
- 41 " and Maier, John .. Determination of the activity of various drugs against the malaria parasite. The Journal of Infectious Diseases. V. 69 P. 108, 1941.

- 42 " and Maier John .. Respiration of malaria plasmodia. The Journal of Infectious Diseases. P. 87, V. 69, 1941.
- 43 Corredetti Immunita acquista nella tertiana. Riv. Malariol, Sez. 1, 15, 161. 1936.
- 44 Das Cupt Duration of tolerance to reinfection in monkey malaria. Indian med. Gaz 72, 726. 1937.
- 45 Erickson Paul T. and H. Eagle Spirochete complement Fixation reaction compared with the Eagle and Wassermann procedures. Venereal Disease Information V. 21 No. 2, 1940.
- 46 Earle Walter C. and Manuel Pérez Enumeration of Parasites in the blood of malarial patients. The Journal of Laboratory and clinical medicine. August. 1932.
- 47 Eaton, Monroe D. and Coggeshall L. T. Immune response of rabbits to injection of Plasmodium knowlesi. The Journal of Experimental Medicine. V. 70. P. 131, 1939.
- 48 Eaton, Monroe D. and Goggeshall L. T. Productions in monkeys of complement-fixing antibodies without active immunity by injection of killed P. knowlesi. The Journal of Experimental Medicine. V. 70. P. 141. 1939.
- 49 Eaton, Monroe D. and Coggeshall L. T. Complement fixation in human malaria with an antigen prepared from the monkey parasite Plasmodium knowlesi The Journal of Experimental Medicine V. 69. P. 379. 1939.
- 50 Estrada Macario Estado actual de la Serología del Paludismo, 1933.
- 51 Gingrich Wendell D. Immunization of Birds to Plasmodium Cathemerium Journal of Infectious Diseases. V. 68, 1941.
- 52 Hegner and Eskridge Passive immunity in avian malaria. Amer J. Hyg. 28, 367, 1938.
- 53 Herrera, Julio Roberto Notas sobre la inmunidad en la infección palúdica, 1940.
- 54 Iturbide José A. Influencia del Paludismo durante la Gestación y Paludismo Congénito, en la Zona de Tiquisate, Dic. 1941.
- 55 James Study of induced malaria in England. Trans Roy. Soc. trop. Med. 24, 477, 1931.
- 56 Jacobsthal Erwin Sobre el principio del «Verification Test de Kahn, del Paludismo y su simplificación de las reacciones de Kahn y Collier Jacobsthal-Padilla. Boletín Sanitario de Guatemala. P.190, 1941.
- 57 " " Sobre los métodos para evitar la reacción de Wassermann positiva no específica, 1940.
- 58 Kahn Reuben L. False Positive Reactions in Serology of Syphilis. Vol. VI, 1940.
- 59 Kitchen S. F., Webb M. D. E. L., and Kupper W. H. The influence of malarial infections on the Wassermann and Kahn Reaction. The Journal of the American Medical Association, 1939.

- 60 Kahn Reuben L. A serologic verification test in the diagnosis of latent syphilis. Archives of Dermatology and Syphilology. V 41, 1940.
- 61 Kennedy John S. Lethal Concentration and mode of action of copper sulphate used as a mosquito Larvicide. Journal of Economic Entomology 1941.
- 62 Lorando and Soteriades..... Immunity in Malaria. J. trop. Med. 39, 197, 1936.
- 63 Lorando and Soteriades..... Treatment of Malaria with immune blood. Trans. roy Soc. trop. Med. 31, 197, 1936.
- 64 Milan and Coggeshall Duration of Plasm. knowlesi infection in man. Amer. J. trop. Med. 18, 331, 1938.
- 65 Meleney Henry E. The Physiological Pathology of malaria. Symposium on Human Malaria. P. 22. 1941.
- 66 Mulligan and Sinton Multiple superinfection with various strains of P. knowlesi. Rec. Malaria survey India. 3, 529, 809, 1933.
- 67 Manwell, Reginald D. and Goldstein Frederick Passive immunity in avian malaria. The Journal of Experimental Medicine. V. 71, P. 409, 1940.
- 68 Mirà Mario Giaquinto Contribución a los estudios sobre Terapéutica de la Malaria. Boletín Sanitario de Guatemala, 1935. P. 1051.
- 69 Redmond W. B. The Cross-immune relationship of various strains of Plasmodium Cathemerium and P. Relictum. Journal of Infectious Diseases V. 64. 1939.
- 70 Redmond W. B. Immunity to human malaria: characteristics of immunity. Symposium on Human Malaria. P. 231. 1941.
- 71 Schilling, Claus Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und Malaria und anderen Plasmodiosen. Ergebnisse der Hygiene bakteriologie immunitätsforschug und experimentellen Therapie. 1940.
- 72 Taliaferro Malaria of monkey. Amer. J. Hyg. 16, 429, 1932.
- 73 " William H. The cellular basis for immunity in malaria. Symposium on Human Malaria. P. 239. 1941.
- 74 " and Mulligan..... Histopathology of Malaria. Indian J. med. Res., Suppl. 1937. Memoir Nr. 29.
- 75 " W. H. and Lucy Graves Taliaferro Active and passive immunity in chickens against plasmodium pohuræ. Journal of Infectious Diseases. V. 66, 1940.
- 76 Taliaferro W. H. and Klüver, Cessa. The Hematology of malaria (Plasmodium brasilianum) in Panamanian monkeys. 1 humerical changes in leucocytes. The Journal of Infectious Diseases. V. 67, No. 2, 1940.
- 77 Taliaferro W.H. and Klüver, Cessa The hematology of malaria (Plasmodium brasilianum) in Panamanian monkeys 2 Morphology of leucocytes and origin of monocytes and macrophages. The Journal of Infectious Diserses. V. 67 No. 2. P. 162 1940.
- 78 Trager, William Studies on conditions affecting the survival in vitro of a malarial parasite (Plasmodium lophurse). Plate 23. V. 74. P. 441, 1941.