

27/1/70

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE

LA ETIOLOGIA DEL PALUDISMO

TESIS PRESENTADA POR

DANIEL MACKENIE

PARA OPTAR EL GRADO DE BACHILLER

EN LA

FACULTAD DE MEDICINA DE LIMA.



Uno de los más importantes problemas que, hasta hace poco, ofrecía la etiología de las enfermedades infecciosas era sin duda la transmisión del paludismo.

Si desde el punto de vista biológico tenía verdadera importancia su resolución, pues se discutían ó ignoraban la evolución y las afinidades de los seres que lo producen, crecía inmensamente su valor desde el higiénico, por tratarse de la profilaxia de una mortífera afección del hombre.

Compréndese el empeño con que gran número de médicos y zoólogos se dedicaron á descifrarlo, no arredrándoles las dificultades en el estudio de organismos cuya vida fuera de la sangre humana dura apenas contados minutos, ni la carencia de estados análogos conocidos en los animales de parentesco mas próximo, que pudieran servir de explicación á las formas observadas.

Sin intentar referir la historia del descubrimiento, ni menos decidimos en el litigio pendiente entre la escuela italiana y la inglesa, que reclaman la prioridad de él, citaremos á Manson, que con su teoría, en parte falsa, de la transmisión por los mosquitos (nuestros zancudos) indicó rumbo favorable á las investigaciones posteriores; á Mac Callum que vió por vez primera la fecundación en los parásitos de la malaria de las aves; á Ronald Ross que observó la evolución de los mismos en el Culex; á Grassi, Bignami y Bastianelli, especialmente el primero, que demostraron hasta la evidencia el papel desempeñado por los Anopheles en la propagación del paludismo.

Aun cuando no faltan adversarios á la nueva teoría, cuen

ta ésta con el asentimiento de la mayoría, que se apoya en experiencias de indiscutible valor, como la inoculación con resultado positivo, en el hijo de Manson, por medio de picaduras de zancudos infectados, remitidos de Italia.

Sorprende <sup>pues</sup> que haya autor como Schwalbe que niega en una obra muy moderna, hasta la existencia de parásitos, sin tener en cuenta las razones citológicas aducidas por Ziemann, Grassi, Feletti, etc.

Pero aun es preciso conocer muchos detalles en la evolución de los seres patógenos, en la vida de los que sirven de vehículo á la infección, en la acción que los primeros ejercen sobre el organismo y en la manera de defenderse éste.

Nos proponemos en el presente trabajo indicar cuales son los puntos que exigen esclarecimientos, sin ocultárenos que incurriremos en omisiones y errores por causa bien conocida de todos.

Seguiremos en el estudio de dichas cuestiones el siguiente orden: 1. Parásitos 2. Hombre 3. Zancudo.

#### PARASITOS.

**TERMINOLOGIA** - En el día no se emplean los nombres que Laveran dió á las fases de la evolución de los parásitos (cuernos esféricos, flagelos, medias lunas, rosaceas, cuerpos aciboides).

Para designar los mismos estados, en cambio, los autores usan denominaciones distintas que por su multiplicidad se prestan fácilmente á error.

Véase si no la siguiente tabla de Terminologías que tomamos de Lühe

Schauding 1899

y Lühe 1900

Röss 1898

Röss 1899 y 1900

Ray Lankester 1900

Esquizogonia

Esquizonte

Merozoito

Macrogameta

Microgametocito

Microgameta

Ooquinetto (Cópula

Ooquiste (Esporonte)

Esporo blasto

Esporo zoito

Esporo gonia

Fórma en esporula- Esporocito (La forma  
ción (Sporulating joven amébula ó mixó-  
Form) podó)

Espero, al penetrar más tarde en un gló-  
bulo rojo amébula

Macrogameta (Gameto-  
cito femenino)

Cuerpo flagelífero Gametocito masculino

Flagelo Microgameta

Vermículo,  
Coccidium.  
Zigotó

Zigotómero 1899  
Mero 1900

Bastoncillo ger-  
minal  
Zigotoblasto 1899  
Blasto 1900

Ondeterospora

Nomospora

Gynospora

Andro spora

Gametospora

Gametoblasto ó Gameto  
clasto ó Cuerpo fili-  
forme (Filiform young

| Harvey   | Koch 1899                  | Grassi 1898-1899         | Grassi 1900   |
|----------|----------------------------|--------------------------|---|
| -----    | -----                      | -----                    | -----   |
| -----    | Desarrollo endógeno        | Esporulación             | Monogonia (generación neutra) por esporogonia conitómica                        |
| -----    | Parásito adulto            | Forma amiboide           | Mononte   |
| -----    | Cuerpo en división         | 1898 Amébula             | Esporozoito (monogónico)  |
|          |                            | 1899 Esporozoito         |   |
| Ovum     | Parásito femenino          | Macrogameta ó Ooide      | Macróspora  |
| -----    | Parásito masculino         | Microgametógeno          | Anteridio   |
|          |                            | 1899                     | Gametas   |
| Esperma  | Espermatózo                | Microgameta ó Espermoide | Microspora  |
| Oosperma | Vermículo (Würmchen)       | Zigoto 1899              | Vermículo, Amfiente   |
| -----    | Cuerpo coccidiforme        | -----                    | Masa citoplasmática más ó menos poligonal                                       |
| Zoide    | Corpúsculo falci-<br>fórme | 1898 Espora              | Esporozoito (amfigónico) Esporo-<br>1899 Esporozoito blasto ó Esporozoitoblasto |
| -----    | Desarrollo exógeno         | -----                    | Amfigonia (Generación sexual)   |

ESQUEMA DE LA EVOLUCION DEL COCCIDIUM SCHUBERGI.

- 1.- Penetración del esporozoito en una célula epitelial del intestino.
- 2.-y 3. Esquizonte.
- 4.- Esquizonte en esquizogonia.
- 5.- Gametas en desarrollo.
- 6.- Macrogameta.
- 8.- "
- 7 y 7a Microgametocito.
- 7 b. Formación de microgametas.
- 9.- Cópula.
- 10 - 11 - 12 --. Ooquiste.
- 13.- Esporoblasto.
- 14'- 15. formación de esporozoitos.
- 16.- Esporozoitos libres por ruptura del quiste.



Indispensable se hace adaptar una que al mismo tiempo que simple, corresponda, en lo posible, á los nombres dados á estados equivalentes en los grupos cercanos de esporozoarios, á saber las coccidias.

Seguiremos la de Fritz Schaudinn, con la ligera modificación de Lühe, aceptada por Blanchard, Neveu-Lemaire, Christophers, Stephens, etc.

Para que se comprenda la simplicidad y casi completa equivalencia de los términos de dichos autores nos permitimos recordar, aun cuando á grandes rasgos, la evolución de una coccidia, tomando como ejemplo el *Coccidium Schubergi*, parásito de las células epiteliales de un escolopéndrido *Lithobius forficatus*.

La conservación de la especie está asegurada por dos modos de multiplicación: uno asexual, simple proceso de división y otro sexual, con fenómenos de fecundación comparables á los de los metazoarios. El primero ha sido llamado Esquizogonia, el segundo Esporogonia.

Como punto de partida de la generación asexual (endógena ó de tipo eimeriano) consideremos un germen salido de una espora, un esporozoito, cuerpo falciforme, nucleado, de pocos  $\mu$  de largo, dotado de movimientos de progresión ó incurvación, mediante los que penetra á una célula epitelial. Se aloja entre la chapa y el núcleo de ellas

Bien pronto cambia de forma, se hace esférico, esquizonte, *au-*  
*mente* de volumen; en seguida su núcleo se divide cierto número de veces en núcleos hijos, que levantan la masa protoplasmática formando jibosidades en la superficie.

Por fin se transforma en una masa central, cuerpo residual (*Restkörper*), en la que hay enclavados cuerpos merozoitos, algo semejantes á los esporozoitos. Como última fase de la generación esquizogónica se observa la libertad de estos gérmenes que de nuevo infectan otras células epiteliales en el mismo animal.

Así pues en la Esquizogonia se suceden las fases

Esporozoito- Esquizonte- merozoito- Esquizonte-merozoito, etc.

La multiplicación asexual se repite algunas generaciones; dá lugar á la reinfección del mismo huésped.

Deben intervenir fenómenos de depuración nuclear y de fecundación, para evitar la senescencia, y como consecuencia la desaparición de la especie.

En la esporogonia hay elementos masculinos, femeninos, cópula y división consecutiva.

Los elementos femeninos, macrogametas, derivados como los masculinos de los merozoitos, son de gran tamaño contienen abundante provisión de sustancias alimenticias; representan los huevos de los metazoarios.

En los masculinos la cromatina emigra á la superficie, condensándose en masas cilindroides, que ulteriormente envueltas en delgada capa protoplasmática y provistos de dos flagelos, órganos de locomoción, se desprenden para fecundar á los elementos femeninos.

Las células que originan los cuerpos móviles se llaman microgametocitos y microgametas los mismos elementos móviles.

En nada difiere la cópula de la de los demás seres; una sola microgameta es recibida por el cono de recepción (Empfangshügel) de la macrogameta la que inmediatamente forma una membrana de envoltura, ooquiste.

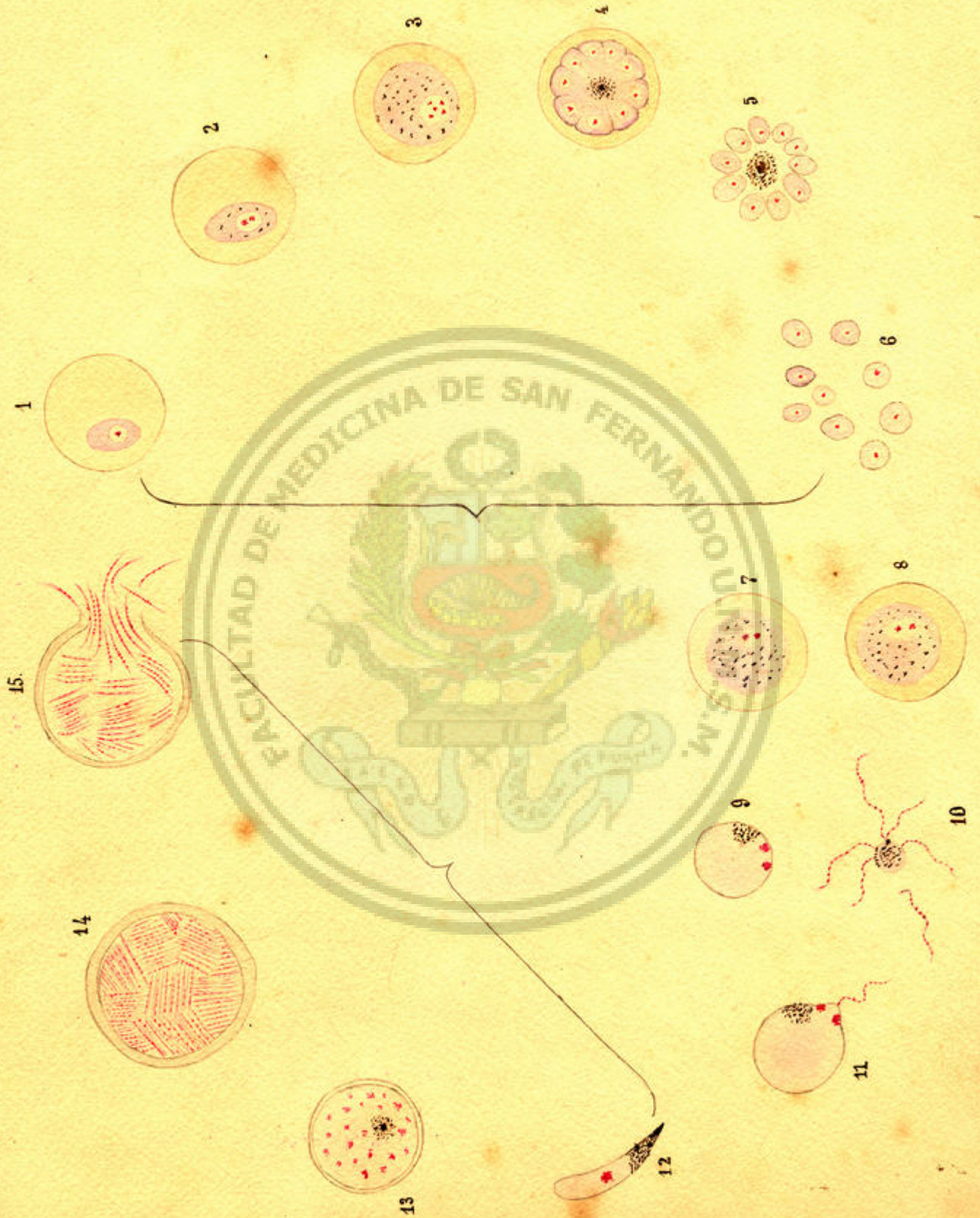
El núcleo que resulta de la fusión de las cromatinas se divide dos veces seguidas. Las cuatro masas cromáticas producidas, rodeadas de protoplasma ~~en~~ esporoblastos, fabrican membranas de protección -epispora y endospora-.

Cada esporoblasto dá por **b**ipartición de su contenido, núcleo y citoplasma, dos esporozoitos.

ESQUEMA DE LA EVOLUCION DE LOS HEMATOZOARIOS DEL PALUDISMO.

Fig. 1.- 6 esquizogonia.

- 1.- Esquizonte no pigmentado
  - 2.- " con pigmento
  - 3.- " adulto
  - 4.- " en esquizogonia
  - 5.- formación de merozoitos
  - 6.- merozoitos libres
  - 7.- Macrogameta incluida en un glóbulo rojo.
  - 8.- " libre.
  - 9.- Microgametocito en un glóbulo rojo.
  - 10.- " formando microgametas.
  - 11.- Cópula.
  - 12 - 15. Esporogonia.
  - 12.- Ooquimeto ó esporonte.
  - 13.- Ooquiste
  - 14.-y 15. Formación y libertad de los esporozoitos.
-





El cuerpo móvil, coqueto, resultado de ésta se hunde en la pared del estómago del zancudo, en donde se transforma en quiste, esporoblasto, que contiene millares de esporozoitos filiformes. Roto el quiste caen los esporozoitos en la cavidad general, siendo conducidos por la circulación á las glándulas salivares, de las que finalmente, y junto con el producto de secreción, son vertidas en la sangre del hombre.

Notemos las diferencias, leves en verdad, y que en nada esencial alteran las semejanzas de la evolución en uno y otros seres.

1. Las coccidias se desarrollan en una especie animal, los hematozoarios necesitan dos huéspedes.

2. El producto de la fecundación inmóvil en aquellas, por el contrario goza de movimientos ágiles en estos.

#### ESPECIES.

Contados son hoy los partidarios de la unidad específica, sostenida recientemente, en el Congreso Internacional de Medicina reunido en Paris el año 1900, por Laveran.

Siempre es la opinión del polimorfismo, aunque algo modificada. Existe según él una especie *Haemameba Malariae* con dos variedades, parva y magna, atendiendo al tamaño, susceptibles de transformarse una en otra si las condiciones de medio cambian. La primera se veía en las regiones tropicales y la segunda en los países templados.

Encontramos creencia parecida en la obra de A. Labbé, pero las variedades ascienden á cuatro, á saber *Plasmodium Malariae tertianum*, *P. m. quartanum*, *P. m. praecox* y *P. m. inmaculatum*, caracterizadas como sigue:

*P. m. tertianum*- Protoplasma finamente granuloso, granos de pigmentos finos.

Pseudópodos largos, filiformes, á menudo San Marcos ágiles. Esporozoitos

(merozoítos) numerosos, 15 á 20, agrupados en mórula. Desarrollo en 48 horas-  
Fiebre terciana.

P. m. quartanum. Protoplasma fuertemente granuloso, gránulos de pigmentos muy gruesos. Seudópodos cortos, poco vivaces. Forma más contraída que la precedente. Esporozoítos poco numerosos, 6 á 12, agrupados en roseta. Desarrollo en 72 horas. Fiebre quartana.

P. m. praecox. Muy pequeña. Vivos movimientos amiboides. Esporulación (Esquizogonia) muy precoz. Grano de pigmento redondeados. 7 á 10 esporozoítos. Fiebre perniciosa.

P. m. immaculatum. Como la precedente pero sin pigmento ni residuo. Fiebre perniciosa.

Numerosos por el contrario los pluricistas difieren sin embargo, en cuanto al número de especies.

Golgi había descrito las diferencias que distinguen los parásitos de la terciana de los de la quartana.

Los caracteres asignados por él á unos y otros se aceptan hasta el día con ligeras variantes.

Celli, Marchiafava, Bignami y Bastianelli dieron á conocer una forma de la infección desarrollada en la Campaña Romana en el verano é invierno, notable por los accidentes perniciosos que causaba.

En esta fiebre estío-otoñal había medias lunas resistentes á la quinina y además parásitos muy pequeños, de un vigésimo más ó menos del eritrocito, con movimientos vivos.

Estos son llamados formas anulares (Ringform, bague a cacheter, Siegelringform)

Admitieron en estas formas, Marchiafava y Bignami una variedad que produce fiebre cotidiana ó continua, con sólo 6 ó 8 esporas, en ocasiones sin pigmento y otra cuyo desarrollo se hace en 48 horas ocasionando la terciana maligna.

Grassi y Feletti aumentan el número á cinco distribuidas en dos géneros:

Uno con medias lunas Laveriana, una especie *L. Malariae*.

Otro *Haemameba* con cuatro. *H. malariae*-cuartana, *H. vivax*-terciana, *H. precox*-perniciosa, *H. inmaculata*, sin pigmento, perniciosa.

Divide Mannaberg en dos grupos los parásitos del paludismo según formen ó no medias lunas-*Syzygias*.

1. Parásitos sin *Syzygias*, sin medias lunas *Cuartana* y *Terciana*.

2. *Syzygias*, con medias lunas, cotidiana pigmentada, *Cuotidiana* no pigmentada y *Terciana* maligna.

X Ziemann en su notable libro sobre malaria, en el que ha hecho conocer muchos puntos de citología y biología, admite tres clases:

1. Parásitos de la terciana benigna

2. Parásitos de la quartana benigna

3. Parásitos de la cotidiana, terciana, quizás quartana, fiebres irregulares, con medias lunas.

No decide si la última comprende variedades ó especies diferentes.

J En 1900 Grassi indica tres especies, *Plasmodium Malariae*-cuartana, *P. vivax*-terciana y *Laverania malariae* que según las localidades origina la cotidiana, terciana maligna ó las fiebres irregulares.

Son también tres para Celli, pero en la maligna hay cotidiana, terciana y además una de desarrollo rápido, en menos de 24 horas, y que no convierte la hemoglobina en Melanina.

Koch y Maurer convienen en la existencia de las tres mencionadas.

Del análisis de estas opiniones se deduce, no obstante, lo contradictorio de algunas de ellas, que cuando menos existen tres especies parásitas de la sangre del hombre, dos de las cuales, terciana y quartana, son casi universalmente aceptadas. Para la tercera, productora de las fiebres malignas, reina gran de sacuerdo, que desaparecerá con un conocimiento más completo de dichas formas.

A continuación damos el cuadro de los caracteres específicos, según la mayoría de malariólogos.



| Géneros        | Plasmodium   | Laverania  |  |
|----------------|--|--|--|
| Gametas        | Esféricas  | Medias lunas   |  |
| Especies       | P. malariae  | P. vivax   | L. malariae  |
| Formas jóvenes | Movimientos amiboi- des muy lentos. Refringentes; contorno muy neto. | Mov. amiboides mucho mas activos. Menos refringentes; contorno menos distinto. | Mov. amiboides muy vivos contorno neto.                                      |
| Triquizontes   | Mas pequeños que un glóbulo rojo normal. Corrientes protopl. lentas. | Mas grandes que un glóbulo rojo. Corrientes protopl. activas.                  | Talla mitad menor que un glóbulo rojo.                                       |
| Excremento     | Granos espesos, color bruno oscuro, poco ó nada móviles              | Granos finos, de color bruno claro muy móviles                                 | Gr. poco numerosos, finos y poco móviles generalmente reunidos en el centro. |
| Glóbulos       | retraídos, conservan su coloración                                   | Hipertrofiados y de color pálido   | Tienden á retraerse. Dimensión y coloración variables.                       |

|                             |  |   |   |
|-----------------------------|--|---|---|
| Esquizontes en Esquizogonia | En forma de marga- rita. Segmentación en sector esférico.  | En forma de mora. Seg- mentación en casque- te Esférico.                              | Forma irregular   |
| Número de Mero- zoitos      | 9 á 12.  | 15 á 20   | Variable 7, 10, 12, rara vez 15, 20. mas peque- ños.  |
| Evolución                   | 72 horas   | 48 horas  | Irregular 24, 48, mas ó menos.  |
| Gametas                     | Esféricas mas gran- des que los esqui- zontes, de 1/2 á 2 glob. rojos. Pigmento mas móvil que el de los esquizontes. | Esféricas 2 á 3 glob. Pigmento móvil de gra- nos mas groseros que en los esquizontes. | En media luna. Pigmen- to móvil dispuesto ó al rededor del núcleo ó en todo el organis- mo. |
| Fiebre                      | Produce la cuartana simple, doble ó tri- ple.  | La terciana, simple ó doble.  | La perniciosa, cuoti- diana, terciana ma- ligna y estío-otofal.                             |

Los caracteres que consignamos no han de considerarse ya como definitivos; en particular el número de especies y las diferencias que sirven para determinarlas.

Además, los mismos del cuadro, y que se refieren á especies bien determinadas, son puestos en duda.

Así Christophers y Daniels, no creen que las gametas semi-lunares existan como rasgo distintivo de la perniciosa. No las han encontrado sino raras veces en 639 casos de Malaria en Lagos, Costa occidental de Africa, apesar del gran número de parásitos.

El número de merozoitos producido en cada esquizogonia no es el mismo para los diversos observadores.

Aun no se ha descrito suficientemente los caracteres gracias á los que puedan reconocerse las distintas gametas, su sexo y el momento de la madurez.

Sinonimia muy rica ha originado por esta misma abundancia de nombres errores lamentables.

Obedeciendo á razones de orden puramente zoológico designamos como *Plasmodium Malariae* al parásito de la cuartana, *Plasmodium vivax* al de la terciana benigna y *Laverania Malariae* al de la perniciosa; seguimos con esto la opinión de zoólogos del valor de Grassi, Blanchard, Lühe, etc.

Sinonimia -

*Plasmodium malariae* (Laveran, 1881)

*Oscillaria malariae* (partim) Laveran, 1883

Cuerpos esféricos, cuerpos con flagelos (partim) Laveran, 1884

"Hematies degenerados" (partim) Marchiafava y Celli, 1884

*Haematophyllum malariae* (partim) Metshnikov, 1887

*Haematomonas malariae* (partim) - Osler, 1887

*Plasmodium malariae quartanum* Golgi, 1889

*Haemameba malariae* - Grassi y Feletti, 1890

*Cytozoon malariae hominis*, *Polymitus* (partim) Danilewsky, 1891

*Haemameba Laverani* var. *quartana*-Labbé, 1884

*Haemosporidium quartanae*-Levkoviez, 1897

*Haemameba malariae* var. *parva* - Laveran 1900

*Plasmodium vivax* - Grassi y Feletti, 1890

*Oscillaria malariae* (partim) -Laveran, 1883

"Cuerpos esféricos, cuerpos con flagelos" (partim) - Laveran, 1884

"Hematies degenerados" (partim)-Marchiafava y Celli, 1884

*Haematophyllum malariae* (partim) Metshnikov, 1887

*Haematomonas malariae* (partim) - Osler, 1887

*Plasmodium malariae* var. *tertianum*.- Golgi, 1889.

*Haemameba vivax* -Grassi y Feletti, 1890

*Cytozoon malariae hominis*, *Polymitus* (partim) Danilewsky, 1891.

*Haemameba Laverani* var. *tertiana*-Labbé, 1884.

*Haemosporidium tertiana* - Leokoviez, 1897

*Haemameba malariae* var. *magna* - Laveran, 1900

*Laverania malariae* - Grassi y Feletti, 1900.

*Oscillaria malariae* (partim) -Laveran, 1883

"Cuerpos esféricos, cuerpos en media luna, cuerpos con flagelos" -L

"Hematies degenerados" - Marchiafava y Celli, 1884

*Haematophyllum malariae* (partim) Metshnikov, 1887

*Haematomonas malariae* (partim) - Osler, 1887.

*Haemameba praecox* - Grassi y Feletti, 1890.

*Haemameba Laverani* (partim) Labbé, 1884.

*Haemosporidium undecimanas*, *sedecimanas*, *trigesimo-tertiana* - Levkoviez, 1897



la que se encuentra situada la anterior.

3. Cuerpo protoplasmático cuya forma cambia por el amiboismo. Entre estas partes no hay membrana que las separe.

La cromatina ocupa el centro de la zona acromática ó bien se halla colocada en la periferia, en contacto con el cuerpo protoplasmático; desempeña el papel principal en la multiplicación (esquizogonia). Se divide para ello en tantos fragmentos cuántos son los merozoitos propios á cada especie.

En resumen parece demostrada la existencia de núcleo y protoplasma en los hematozoarios. La división, directa ó indirecta, y la presencia de una membrana nuclear exigen nuevas investigaciones.

Establecemos de la siguiente manera la equivalencia de los términos citológicos.

| <u>Celli y Guarnieri</u> | <u>Crassi y Feletti</u> | <u>Ziemann</u>         |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| Ectoplasma               | protoplasma             | cuerpo protoplasmático |
| Entoplasma               | jugo nuclear            | zona acromática        |
| Núcleo                   | nodetto nucleoliforme   | cromatina.             |

#### HOMBRE.

Muchos é importantísimos son los puntos oscuros que los malaricólogos tienen que resolver en lo referente á la especie humana, pues aun queda bastante por estudiar en cuestiones como epidemias, recidivas, y en otras, resistencia natural, inmunidad adquirida, nuestra ignorancia es completa.

Apreciaremos la magnitud de ellos al pensar que la profilaxia es impotente para prevenir la multitud de ocasiones propicias á la infección.

Destruir los seres que transportan los parásitos de un hombre á otro, impedir su acceso hasta nosotros librándonos de sus picaduras, someter á las personas infectadas á un tratamiento que concluyendo con la vida de los hematozoarios disminuya las probabilidades de contagio.

Aunque constituyen grandes progresos no han salvado practicamente la dificultad.

La resolución se logrará tan solo cuando despongamos de medios que nos hagan refractarios á los ataques de los microorganismos patógenos.

#### SANGRE.

Principiaremos examinando las alteraciones producidas por los parásitos en la sangre, y en seguida las reacciones defensivas de este tejido, bien entendido que no haremos otras incursiones en la anatomía patológica, terreno que nos está vedado por deficiencia nuestra.

**Glóbulos rojos.** Las tres especies de parásitos alteran de modo diverso y característico los eritrocitos.

El *Plasmodium malariae* no modifica ni la forma ni el volumen del glóbulo rojo, que conserva su color normal casi hasta la esquizogonía. Al ser puestos en libertad los merozoitos los desgarran en dos ó tres porciones.

En cambio son profundas las alteraciones de los eritrocitos en la terciana benigna -*Plasmodium vivax*. Estan hidrópicos, llegando á un tamaño doble de los sanos, casi incoloros y con punteado (mouchetures) Pero en donde llegan al más alto grado las alteraciones, sin duda alguna, es en la perniciosa. Frecuentemente se ven glóbulos arrugados, espinosos, algunos necróticos bronceados (glóbulos rossi ottonati de los italianos).

Algunos observadores dicen haber encontrado glóbulos bronceados en la terciana, lo que está en abierta oposición con lo sostenido por la mayoría.

También el pigmento que á expensas de la hemoglobina elaboran los parásitos tiene caracteres distintos segun las especies.

Granos oscuros, gruesos, en la quartana; son finos y de color bruno claro en la terciana.

Una variedad de *Laverania Malariae* no posee pigmento, hecho que debe quizás atribuirse á la rapidez de su desarrollo. En las formas comunes el pigmento es

muy fino.

¿ Variará la composición química del pigmento en las tres especies?

Fiebre biliosa hemoglobinúrica. Al lado de las alteraciones globulares ha de colocarse el estudio etiológico de la fiebre biliosa hemoglobinúrica, porque hay tendencia marcada hoy á admitir lazos íntimos, de causa á efecto, entre el paludismo y ella.

Los apresuramos á decir sin embargo que la unidad nosológica no es aceptada por todos; que hay quien cree se trata de enfermedades causadas por organismos distintos.

Hasta ahora no cuenta esta creencia con ningun hecho positivo; por el contrario las observaciones de Stephens y Christophers le son adversas.

Tampoco parece cierto lo asegurado por R. Koch, que la ~~hemolisis~~ hemolisis se debe á la medicación química. Laveran hace notar que ya en tiempo de Hipócrates se conocía la fiebre de orina negra, y Ziemann la ha visto en Togo cuyos habitantes jamás usaban dicho medicamento.

Enumera Troussaint las condiciones que existen en el serum de los palúdicos para la hemolisis.

1. Presencia de sustancias químicas hemolíticas, urea, bilis, en medio azucarado.
2. Globulolisis por los serums hemolíticos normales, acción de las alexinas y anticuerpos sobre los hematies.
3. Globulolisis por serums hemolíticos adquiridos por vacunación, que explicarían la modificación del tipo mórbido espaciando las manifestaciones á partir del primer ataque.
4. Efracción globular mecánica debida á la penetración de las amibas (merozoitos) en las células rojas.

Está condición ~~que~~ ~~es~~ ~~llena~~ ~~da~~ ~~en~~ ~~todos~~ ~~los~~ ~~accesos~~, necesita una hipotonía del serum, una desmineralización engendrada por los anteriores.

Troussaint dá por demostrada la primera, presencia de azucar en la orina de los palúdicos, aumento de la urea en la sangre, hipersecreción biliar.

Estando expeditas las vías de eliminación, apesar de los repetidos ataques, no se origina desorden ninguno; pero si por una circunstancia cualquiera, fatiga, frío, los emuntorios generales, piel, riñones, se vuelven insuficientes, se favorece la hemolisis.

El citado autor llega á las conclusiones siguientes:

1. Existe una relación estrecha, de causa á efecto, entre la infección palúdica y la fiebre biliosa hemoglobinúrica de los países cálidos.

2. El síndrome hemoglobinúrico se realiza por un proceso de desmineralización sanguínea especial, consecuencia de las alteraciones hepáticas.

No seguiremos á Troussaint en sus importantes deducciones terapéuticas, haremos constar si que las condiciones segunda y tercera son meras hipótesis, no habiendo conseguido Celli aislar ninguna toxina, ni sustancia activa.

VARIEDAD LEUCOCITARIA— Con toda verosimilitud tiene relación estrecha con la inmunidad, aunque por el momento su conocimiento nos sirva sólo de medio de diagnóstico.

En la infección malarica se nota, ante todo, una disminución del número de leucocito que pasa de 2000 por milímetro cúbico.

Por otra parte, la proporción relativa de los leucocitos cambia, con fluctuaciones regulares, segun el estado febril ó apirético.

Tan pronto como acontece la caída de la temperatura aumentan los mononucleares grandes, hasta exceder á los polinucleares ó al menos igualarlos.

Si los ataques cesan lentamente se restablece el equilibrio; ocurre por el contrario un nuevo acceso, en lugar de la transición lenta que mencionamos, los polinucleares bruscamente alcanzan la cifra normal, y permanecen en tal estado hasta el descanso térmico en el cual se invierten co-

no hemos dicho, el número de elementos los mononucleares grandes aumentan, los polinucleares disminuyen.

Las anteriores observaciones, debidas á Christophers y Stephens, se refieren á la terciana maligna. Su estudio está por hacerse en las otras formas.

¿Ponen en juego los leucocitos su propiedad fagocítica ó simplemente engloban los granos pigmentarios que hallan libres en la sangre?

Bien que el hecho sea raro se ha visto glóbulos blancos en los que estaban incluidos hematozoarios.

Se tiene como característico del paludismo, y muchas veces se le ha de diagnosticar por los mononucleares grandes pigmentados unicamente; advirtiéndose (Manson) que los mononucleares pequeños presentan uno ó dos granos que ópticamente se confunden con el pigmento, lo que se ha de tener en cuenta para no darle significación indebida.

Requidivas.- Conviene conocer el sentido en que se toma esta expresión, para no darle una significación mas extensa de la debida.

Así ha sido definida, la repetición de los accesos palúdicos transcurrido cierto tiempo, meses ó cuando menos semanas, de los primitivos, siendo condición esencial no ser causados por una nueva infección.

Quedan excluidas además de las reinoculaciones todos los casos en que el desarrollo del parásito ha sido retardado ó por la medicación química insuficiente ó por la lucha que el organismo sostiene, ventajosamente á veces, con los agentes patógenos. Se observa en tales circunstancias la evolución anormal de los hematozoarios, perdiendo la fiebre sus caracteres originales; hay quintanas y septanas producidas por el Plasmodium vivax.

Por nuestra parte vimos una pirexia irregular causada por Laverania malariae, en la que los intervalos apiréticos eran de 4 y 5 días.

Ninguna de las explicaciones que se dá de los recidivas satisface, todas se prestan á críticas bien fundadas. Y es que no conocemos la forma de los parásitos en el periodo latente.

Aun no se admiten como formas primitivas (Grund form) los granos cariocromatófilos de A. Plehn.

Grassi emite la hipótesis que las gametas pueden reproducirse mediante partenogénesis, y en apoyo cita la existencia de dos núcleos en las gametas semilunares de *Laverania malariae*, indicio segun él de una división incipiente

Notamos en la sangre periférica de un enfermo atacado de paludismo pernicioso la presencia, durante siete semanas, de gametas que fueron reemplazadas por esquizontes (cuerpos intraglobulares) en la recidiva.

Ocasionalmente insistiremos en la necesidad del examen microscópico si se desea emplear una terapéutica racional. No basta destruir las formas sensibles á la quinina; las gametas resisten á su acción. Caso hubo, observado por nosotros, en él que no desaparecieron <sup>estas</sup> apesar de un tratamiento intenso y prolongado. Si se considera que la medicación quínica sule presentar inconvenientes debe limitarse su empleo á época oportuna. ?

Tampoco, hasta el día, se ha demostrado que los hematozoarios se refugian, en la forma latente de la afección, en las vísceras, la médula osea y el bazo.

Hemos de confesar por lo anteriormente expuesto nuestra ignorancia en asunto tan importante.

)  
Inmunidad.- Tanto de la natural como de la adquirida poseemos ejemplos bien comprobados.

Nos servirá para la primera lo observado por Celli en cuatro habitantes

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Facultad de Medicina

UBHCD

de Lezre, lagunas Pontinas, absolutamente inmunes de Malaria, no obstante haber vivido muchos años sin tomar la menor precaución y estando continuamente expuestos á las picaduras de los zancudos.

De la adquirida los hay en número crecido; en Italia, Costa de Oro, Nueva Guinea, etc. con frecuencia se hallan individuos que habiendo padecido de fiebres palúdicas, son refractarias á ellas, ó si alguna vez sufren sus ataques, éstos son siempre benignos.

Hecho que demuestra lo bien fundado de la creencia en la pluralidad de especies nos es suministrado por las memorias de R. Koch.

En las islas del Archipiélago de Bismarck hay algunas libres de malaria, otras en la que existen las tres formas y por fin unas cuantas en las que reina la cuartana. Los habitantes de las últimas, ya inmunes contra esta afección al ser transportadas á las islas en las que hay otras variedades enferman de terciana ó pernicioso. La inmunidad es específica.

El mismo autor asegura que la inmunidad de los adultos se consigue á precio de repetidos ataques sufridos en la infancia.

Encuentra muy generalizada la infección entre los niños como lo demuestran las cifras siguientes:

1. Eoadjim, aldea de la bahía de Astreolabio.

Niños menores de 2 años, 2 sin malaria, 8 malaricos (60%)

Niños de 2 á 5 años, no atacados 7, atacados 5 (41,6%)

Mayores de 5 años, no atacados 86, atacados 0 (0%)

11. Bongu, en la misma bahía.

Niños menores de 2 años no atacados 0, atacados 6 (100 %/0)

Niños de 2 á 5 años no atacados 7, atacados 6 (46,1 %/0)

Niños de 5 á 10 años no atacados 39, atacados 0 (0 %/0)

Christophes y Daniels han obtenido resultados análogos en la Costa de Oro.

Aldea A.-Criaturas 90%/0, hasta 8 años 57%/0 hasta 12 años 28%/0, mayores de 12 años

Aldea E.- criaturas 75%/0, hasta 8 años 50%/0, mayores de 8 años muy rara vez.

Accra - criaturas 25%/0, hasta 8 años 20%/0.

Merecen consideración las conclusiones de los autores ingleses

1.-La infección de los niños sin fenómenos febriles se debe quizás á la no suceptibilidad natural de los africanos á la malaria ó bien á inmunidad transmitida de padres á hijos. Esta cuestión puede ser determinada observando si un niño de un area no endémica al ser introducido á una endémica sufre síntomas típicos resultado de la infección.

2. Hallamos una inmunidad activa en los naturales adultos, adquirida como resultado de muchos años (10) de infección con parásitos, comparable en todo á la descrita por Pakloksky en la infección por microorganismos.

Son necesarias mas observaciones para determinar si el serum de una persona inmune tiene propiedades curativas y si posee in vitro reacciones agluti-

nantes ó parasiticidas.

A las suposiciones anteriores responde catagoricamente Celli con prolijas investigaciones que le hacen negar la existencia de toxinas y de antitoxina

)Pero no me parece aceptable que para la inmunización es preciso se formen cuerpos antitóxicos, anticuerpos ó antitoxinas engendrados por la acción de las toxinas sobre los tejidos)

Son tantos más indispensables nuevas experiencias referentes á esta materia cuanto que se acepta que para la inmunización es preciso se formen cuerpos antitóxicos, anticuerpos ó antitoxinas, engendradas por la acción de las toxinas sobre los tejidos.

Stephens, en una nota preliminar describe la acción aglutinante del serum humano sobre los esporozoitos de las glándulas salivares de Anopheles.

#### 'ZANCUDOS.

Desde que Grassi enseñó que el paludismo era propagado por determinados zancudos, la atención de los zoólogos se ha despertado sobre estos dípteros, notables unicamente hasta entonces por las molestias que ocasionaban al hombre.

Muy incompletas son por desgracia las nociones acerca de dicho grupo zoológico, aun cuando ya Manson había señalado que un culex alberga la filaria.

Hoy que se sospecha de su rol en la transmisión del beriberi

y de la fiebre amarilla se hace indispensable el conocimiento de todo él.

Describen los especialistas unas 250 especies repartidas en 12 géneros, *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Sabethes*, *Megarhinus*, *Psorophora*, *Ochlerotatus*, *Taeniorhynchus*, *Ianthinosoma*, *Heteronicha*, *Uranotaenia*, *Hemagogus*, de los cuales los seis últimos dudosos.

Es grande la confusión pues se han descrito insuficientemente muchas especies y algunas han recibido nombres con que se designan á otras.

Y hasta en el género mas conocido, *Anopheles*, hay especies inciertas. Así, por ejemplo, Grassi dá como variedades del *Anopheles minutus* el *A. funestus* y el *A. paludis* de Giles.

Ficalbi y Grassi tienen por simples variedades al *A. nigripes* y *A. bifurcatus*, mientras dos dipterólogos ingleses Theobald y Verrall creen que son distintos.

Hasta ahora no ha aparecido la segunda edición de la obra de Giles, ni la monografía del género *Anopheles* por Theobald, ni la *Histoire Naturelle et medicale des Moustiques* de Rafael Blanchard, en las que probablemente se aclararán los puntos oscuros.

Ligadas de manera íntima la malaria y sus agentes trasmisores los zancudos, inútil parece manifestar todo el interés que tenemos en el conocimiento de las condiciones de vida de los culicidos, que nos dará razón de la repartición del paludismo en el globo, de la extensión de los focos malarícos, de las épocas de epidemias, etc.

Grassi deducía de sus pacientísimas observaciones que en los lugares malarícos hay zancudos particulares que faltan en los sitios no palúdicos. Su cantidad está en proporción directa con el número de casos de malaria.

No se encuentra llanura donde prosporen los zancudos y no haya malaria.

Las conclusiones del sabio italiano así enunciadas son falsas.

Ciertamente en las localidades palúdicas se les halla, en ocasiones mediante investigación prolija; en Italia, Holanda, España, Argelia, Costa de Oro, Camerun, delta del Misisipí, Cuba, Perú (Barton, Dr. Arce) se han visto anopheles. Pero no es indicio inerrable de malaria su presencia.

En la Gran Bretaña (dicen Nutall, Corbett, Strangekey - Figg) la desaparición del Paludismo no depende de la extinción de zancudos capaces de albergar los parásitos.

Viven en Inglaterra tres especies de Anopheles (*A. maculipennis*, *A. leifurecatas*, *A. nigripes*) en lugares que antes fueron maláricos, pero también en sitios en los que no hay el menor recuerdo de paludismo.

Aserciones opuestas enteramente a las de Grassi.

Lo mismo acontece en Madrid, Berlín, donde hay Anopheles y no malarías.

Se ha reconocido que los siguientes propagan la infección.

*A. claviger* Fabr. ó *A. maculipennis* Meigen.

*A. Pseudopictus* Grassi ó *A. pictus* Ficalbi.

*A. bifurcatus* Liun.

*A. nigripis*.

*A. rossi*.

*A. funestus* Giles

*A. paludis* Giles.

Mas dos especies indeterminadas halladas por Ziemann en Camerun

Autores del mérito de Manson, Celli, Nutall, Shipley, hacen reservas sobre

~~si son los culicidos nombrados.~~

no llevan estos una vida libre.

Hasta nuevas pruebas hemos de admitir, por estar científicamente demostrado, que fuera de los zancudos tantas veces nombrados no se desarrollan los gérmenes del paludismo.

Daniel MacKéhenie

Lima, 15 de noviembre de 1907

*Helen*



## BIBLIOGRAFIA.

- Agramonte Aristides. Que son las Laveraneas Limnhémicas del Dr. Coronado?  
Archivos de la Sociedad de Estudios Clínicos de la Fabana. Entrega  
9 - pag. 328- 363. 1900
- Blanchard Raphael. Les coccides et leur role pathogène.  
Causeries scientifiques de la Société Zoologique de France. 40  
pag. Paris 1900.
- Blanchard R. Instructions a l'usage des medecins, des naturalistes et des vo-  
yageurs rédigées au nom de la Commission du Paludisme. 58 pag.  
Paris 1900.
- Billet A. Sur quelques formes anormales du paludisme - Presse medicale Paris  
6 Avril 1901. pag. 159 - 162.
- British Museum - How to collect Mosquitoes (Culicidae) 14 pag. London.
- Celli Angelo - Malaria according to the new researches. Translated from the  
second italian edition. 275 pag. - London-1900.
- Christy Cuthleert- Mosquitos and Malaria. 66 pag. - London 1900.
- Christophers, S. R. The Anatomy and Histology of the adult female mosquito.  
Reports to the Malaria Committee of the Royal Society. 20 pag.  
Fourth Series- London 1901.
- Christophers, S. R. and Stephens, J.E. . The malariae and Black ater Fevers in  
British Central Africa. Rep. to the M. Com. pag. 12 - 42. July  
6, 1900. London.
- id. Distribution of Anopheles in Sierra Leone. Rep. to the M.Com.-  
pag. 42 - 75. July 6, 1900 - London.

- Christophers, S. P. The native as prime agent in Malaria<sup>4</sup> Infection of Europea  
Rep. to the M. Comm. pag. 3 - 19- August 15, 1900. London.
- id. Notes on certain bodies found in the Glands of the species of  
Culex. Rep. to the M. Comm.-pag. 20 - August 15, 1900. London.
- id. The malaria of expeditionary forces and the means of its preven-  
tion. Rep. to the M. Comm. pag. 20 - 22. August 15, 1900. London
- id. The agglutination of sporozoits (preliminary note)  
Rep. to the M. Comm. pag. 3 - 4. Dec. 31, 1900. London.
- id. The malaria<sup>4</sup> infection of native children.  
Rep. to the M. Comm. pag. 4 - 14. Dec. 31, 1900. London.
- id. The destruction of Anopheles in Lagos. Rep. to the M. Comm. pag.  
15 - 20. Dec. 31, 1900. London.
- id. Notes on the Malariae fevers contracted on railways (under cons-  
truction) Rep. to the M. Comm. pag. 20-21. Dec. 31, 1900 London.
- id. The segregation of europeans. Rep. to the M. Comm. pag. 21-24.  
Dec. 31, 1900 - London.
- Daniels C. On transmission of Proteosoma to birds by the mosquito.  
Rep. to the M. Comm. pag. 1-11. July 6, 1900. London.
- Dávalos Juan N. Contribución al estudio del paludismo en Cuba. Crónica medico-  
quirúrgica de la Habana. pag. 289-293. Número 17. Septiembre de  
1900.
- Dieudonné A. Immunität und Immunisierung 22 pag. urzburg 1901
- Edelmann Ernesto. Verdadero lugar que ocupa el mosquito en la etiología del

paludismo.

Archivos de la Sociedad de estudios clinicos de la Habana. pag.21-30.

Tomo XI. Entregas 1,2,3y 4. 1901.

Eysell Adolf- Über das Vorkommen von Anopheles in Deutschland.

Archiv für Schiffs und Tropen-Hygiene. pag. 253-257. Leipzig 1900.

Farabeuf Les moustiques dan les environ de Paris. Presse medicale n.31- pag.

157. 17 Avril 1901.

Ficalbi, E. Venti specie di zanzare italiane Classate, descritte e indicate secondo la loro distribuzione corologica. Pullet. d. Soc. Entomol.

Italiana anno XXXI pag. 46-232. Firenze 1899.

Giles, G. M. A handbook of the Gnats on mosquitoes. London 1900.

id. Description of two species of Anopheles from west Africa. Liverpool School of Tropical Medicine. pag. 49-51. Memoir II - 1900

Grassi Battista. Studi di uno zoologo sulla malaria. Reale academia dei Lincei. 209 pag. 1900.

Howard, L. O. Notes on the mosquitoes of the United States. 65 pag. Washington 1900.

Koch Robert Erster Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deutsche med. Wochenschrift. n.37- pag. 601-604- 1899.

id. Zweiter Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deut. med. Wochens. n.5 pag. 88-90- 1900.

id. Dritter Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deut. med. Wochens n. 17- pag 281-284. 1900.

- Foch. Dritter Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition (Schluss)  
Deut. med. Wochen. n. 18- pag. 295-297.
- id. Vierter Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deut. med  
Wochen. n. 25. pag. 397-398.
- id. Fünfter Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deut.  
med. Wochen. n. 34. pag. 541-544. 1900
- id. Schlussbericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deut. med.  
Wochen. n. 46 pag. 733. 1900
- id. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Malariaexpedition  
Deut. med. Wochen. n. 49 pag. 781-783.
- id. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Malariaexpedition.  
(Schluss) Deut. med. Wochen n. 50 pag. 801-805. 1900.
- Labbé Alphonse. Sporozoa Das Tierreich. 5. Lieferung. 180 pag. Juli 1899- Berlin
- Laveran A. Protozoaires du sang. 148 pag. 1895 Paris.
- id. L'hématozoaire en paludisme. Raport. XIII Congrès international  
de médecine tenu à Paris du 2 au 9 AOUT 1900.
- id. Paludisme et moustiques. Academie de Médecine. Presse Médicale n.  
98 - 1900.
- id. L'hémoglobinurie dans la Malaria Academie de médecine. Presse Médicale  
n. 100- 1900.
- Legrain, E. Note sur quelques piroxies des pays chauds et leur reactions vis-  
à vis de la quinine. Presse medicale n. 54- 1900
- Levaditi C. L'immunité d'après la théorie des Chaines latérales. Toxines et an-  
titoxines. Presse medicale n. 95. 1900.

- Levaditi C. L'immunité d'après la théorie des chaînes latérales. Bacteriolysines et cytotoxines. Presse medicale n.70 - 1900.
- Linch Arribáizaga F. Dipterología argentina. Revista del Museo de la Plata. I pag. 347-377, II pag. 131-174, 1891.
- Luhe M. Ergebnisse der neueren Sporozoenforschungen. 100 pag. Jena 1900.
- Mac.Donald J. Paludisme et moustiques á Rio Tinto, Espagne. VIII Congres international de medecine. Paris 1900.
- Mannaberg Julius - Die Malaria - Parasiten. 186 pag. Wien 1893.
- Maurer G. Parasites de l'impaludisme. Medecine Scientifique pag. 51-56. Avril 1901 - Paris.
- Manson Patrick - Malaria - Tropical Diseases pag. 1-148 - London 1900.
- Michaelis Leonor - Über eine neue Form der Haemoglobinurie. Deut. Med. Wochen. n.4 pag. 51- 1901
- Neveu-Lemaire. Les hematozoaires du paludisme. 144 pag. Paris 1901.
- Nutall C. H. F., Corbett Land Strangeways - Figg - The geographical distribution of Anopheles in relation to the former distribution of Ague in England. Journal of Hygiene. pag. 4-44. Vol. I, n.1 - London 1901.
- Nutall C. H. F. and Shipley Arthur. The structure and biology of Anopheles. Journal of Hygiene Vol. I, n.1. pag. 45-77. London 1901.
- Ross Donald. Malaria y Moscos. Royal Institution of Great Britain. 2 de Marzo de 1900. (traducción) Revista médica. Pag. 28-46 y 63-72. Mexico 1900.

Ross Donald, Annet, H. E. and Austen, E. E. Report of the Malaria Expedition of the Liverpool School of Tropical medicine and medical Parasitology. Pag. 1-45. Liverpool 1900.

Schauding Fritz. Untersuchungen über den Generationwechsel bei Coccidien. Zoologische Jahrbücher. pag. 197-292. Dreizehnter Band zweites Heft. Jena 1900.

Schwalbe Carl. Beiträge zur Malaria-Frage. 180 pag. 1900-1901 Berlin.

Theobald, F.V.A (new Anopheles ) A. paludis ) from Sierra Leone. Rep. to the M. Comm. pag. 75-76. July 6 1900.

Troussaint. Fievre bilieuse hemoglobinurique chez le palustre. Presse medicale n. 41. pag - 237-239. 22 Mai 1901.

Wasielsky - Sporozoenkunde pag. 162. Jena 1896.

Ziemann Hans. Über Malaria-und andere Blutparasiten 191 pag. Jena 1898.

id. Über die Beziehungen der Meskitos zu den Malariaparasiten in Kamerun. Deut. Med. Wochen n. 25, pag. 399. 1900.

id. Über das Schwarzwasserfieber. Deut. Med. Wochen. n. 40. pag. 642 643.

id. Zweiter Bericht über Malaria und Moskitos an der Afrikanischen Westküste. Deut. Med. Wochen. n. 47. pag. 753-756. 1900.

id. Zweiter Bericht über Malaria und Moskitos an der Africanischen Westküste. Deut. Med. Wochen. n. 48. pag. 769-772. 1900.

*U. B. U.*

*H. Lorenz*

*Li*

ma, 20 de noviembre del 1901.

En conformidad con lo dispuesto en el artº 377 de la ley de instrucción; nombra a los Catedráticos Drs. Becerra, Matto y Fardo Fiquera para componer el jurado que debe examinar al graduando - Fincon razón. —

*[Signature]*

*[Signature]*

