

o la Paludrina sobre el *P. falciparum* del mismo modo eficaz, que sobre los plasmidios de las aves.

Al contrario el *F. vivax* se comporta de una manera muy diferente por la razón de que las formas tisulares asientan en las células parenquimatosas del hígado y por eso no son accesibles a los remedios antipalúdicos. Los resultados obtenidos por experimentación en animales y en el hombre, nos confieren como quise mostrarles, conocimientos mucho más detallados de la parasitología del paludismo e influyen de modo considerable en nuestros conceptos sobre la infección palúdica.

Claro es que estos conocimientos no se pueden aplicar a todas las formas de la infección malárica especialmente al paludismo del hombre.

Sin embargo estas investigaciones han conducido a adelantos notables no sólo en parasitología general o en la parte teórica, sino también en la interpretación de los fenómenos clínicos e inmunología que se observan en el paludismo y en el tratamiento.

El paludismo es la enfermedad de los trópicos y de los subtropicos que todavía tiene la mayor importancia y que hace mucho tiempo se ha estudiado en todas partes del mundo. Pero hay todavía muchas preguntas abiertas y muchos problemas que estudiar en la malariología que hasta en el tiempo más reciente ha llegado por laboriosas investigaciones a nuevos descubrimientos.

Aspectos patogenéticos de la disentería amibiana*

Por el Dr. *Ernesto G. Nauck*
 Director del Instituto de Enfermedades Tropicales
 De Hamburgo, Alemania

La disentería amibiana es causada por la amiba llamada *Entamoeba histolytica* de la cual se distinguen tres formas a saber: dos formas vegetativas y los quistes. La gran forma vegetativa se encuentra en casos de disentería en la mucosidad sanguinolenta de las heces y contiene a menudo glóbulos rojos incorporados. Ella tiene un tamaño de 20 hasta 30 micras, y vive y se multiplica en el tejido humano, en casos de disentería en la pared del intestino y en casos metastásicos en órganos internos especialmente en abscesos del hígado. Por eso esta forma vegetativa de la *E. Histolytica*, una forma más pequeña y más frecuen-

* Conferencia dictada en el Centro de Estudios Médicos "Ricardo Moreno Cañas", en su reunión número 2, del 13 de enero de 1950.

te se encuentra en la luz del intestino y a menudo se evacúa con las heces en gran cantidad. Esta forma se llama la forma minuta y es una observación de importancia que no haya síntomas algunos de enfermedad a base de estas infecciones que se encuentran en portadores sanos de la amiba disentérica. Igual a otras especies de amibas intestinales del hombre la forma minuta puede enquistarse encerrándose en un tegumento que le facilita la transmisibilidad después de la evacuación de las heces.

Según la doctrina antigua de la patogenidad permanente, especialmente la dictada por Debell y su escuela, la gran forma del tejido debía representar la forma normal de esta amiba, representando un parásito obligatorio de los tejidos. Según Dobell la forma minuta presenta solamente una forma de transición de la gran forma tisular al quiste el cual tiene un tamaño de 8 hasta 15 micras.

Basado en el concepto de Kueheen y Swallengrenel y después de Mathis y Mercier, Reichenow sustentó la opinión de que la forma minuta alojándose en el lumen del intestino humano, es la forma vegetativa normal. Por eso la gran forma vegetativa que se encuentra en las lesiones, ulceraciones y abscesos del tejido, resulta de un desenvolvimiento anormal de esta amiba. Mediante experimentos de infección en hombres y monos y por medio de cultivos de la amiba disentérica se puede demostrar que la forma minuta no es forma intermediaria sino que se multiplica ilimitadamente en su propia forma.

Además, evolucionando hacia el quiste, ella es la única forma vegetativa que sirve para el mantenimiento de la especie en el sentido biológico, porque la gran forma tisular pierde esta importante y necesaria capacidad de cada organismo vivo. Y también, la propagación y la frecuencia de la forma minuta y sus quistes prevalece enormemente comparada con la frecuencia de la forma tisular, la cual se encuentra solamente en los casos de enfermedad. Hay la forma minuta de la *E. histolytica* en todo el mundo aún en las regiones en que no hay disentería amibiana. En algunas zonas tropicales y subtropicales se encuentra hasta el 50%, y más portadores sanos de la forma minuta. El problema actual de la patogenesis de la disentería amibiana a base de la doctrina de Reichenow, que se puede llamar la doctrina de la patogenidad discontinua o pasajera que consiste en que una infección avirulenta de la luz del intestino se cambia realizando una infección virulenta de la pared intestinal.

Antes de contestar a la cuestión de cuándo la amiba disentérica está produciendo efecto patógeno, debemos investigar el modo como se manifiesta activa. Hay dos opiniones: sea que se produzca una toxina, sea que se secrete un fermento. Para de-

cidir esta cuestión vamos a considerar el hallazgo histológico de las lesiones del intestino humano.

Penetrando la mucosa y extendiéndose en la submucosa la amibas producen en el tejido un proceso histológico más típico. Forman trechos desintegrando el tejido sin destruir la vitalidad de las células vecinas a los trayectos. Las amibas se encuentran en estos trayectos formados por histolisis, pero en el comienzo no existe necrosis que, sin embargo, puede sobrevenir pronto, si porciones del tejido quedan aisladas de la circulación. Hay dos hechos característicos y de importancia en el cuadro histológico de la disentería amibiana: 1) La histolisis ocurre sin infiltración leucocitaria; y 2) la necrosis del tejido se limita a la extensión de invasión amébrica y no avanza.

La histolisis es un proceso fermentativo y puede verificarse también sin la presencia de parásitos como los abscesos asépticos y experimentales lo demuestran. Pero la destrucción o disolución del tejido se debe a leucocitos que producen el fermento proteolítico. En el caso de una disentería amibiana pura, el hallazgo histológico, como también la mucosidad de las heces sin leucocitos, demuestra además que las amibas no se desintegran y por eso son capaces de una secreción extracelular del fermento. Desde el punto biológico, esta secreción de un fermento proteolítico da a entender que la amiba disentérica no solamente practica una digestión intracelular, sino también una digestión extracelular. Glóbulos rojos, por ejemplo, incorporados por las amibas y situados en vacuolas digestivas se digieren dentro del cuerpo celular de la amiba. Por otra parte el tejido de la pared intestinal alrededor de las amibas se digiere por fermentos extracelulares, secretados por las amibas. Al diluirse el tejido sirve como alimento líquido y es reabsorbido por las amibas por vía osmótica.

Si las amibas producen toxinas, realizarían primeramente una necrosis y la extensión de las amibas debería seguirle, pero es que pasa lo contrario. Faltando leucocitos las amibas debían fagocitar el detrito necrótico, pero la ausencia de detrito del tejido en las vacuolas de nutrición demuestra que aquella incorporación del detrito por las amibas no existe. Finalmente se debe mencionar que no hay fiebre o trastornos sensibles del estado de salud al principio de la disentería amibiana. Resulta, que para la producción de toxinas no hay pruebas seguras sino que todos los fenómenos se explican sin dificultad a base de la teoría fermentativa. Considerada biológicamente la patogenidad de la amiba, correctamente denominada histolytica es la facultad de digestión proteolítica extracelular. Capas de la amiba, habiéndose nutrido por mucho tiempo por el modo intracelular y osmótico pierden lentamente la propensión a la nutrición extracelular y quedan avi-

rulentas, mientras las otras que viven en el tejido y practican la nutrición extracelular, aumentan su virulencia. Este cambio de la virulencia es el cambio real.

Además hay también un cambio aparente, el que tiene mucha importancia para la patogénesis de la disentería amibiana. De diferentes personas infectadas por la misma cepa de amibas, algunas se enferman y otras quedan como portadores sanos. La causa para esta diferencia no se funda en la virulencia de las amibas sino en la disposición del hombre, dada por la diferencia de la resistencia de la pared del intestino.

Se sabe que los fermentos proteolíticos tienen menor actividad contra una célula viva y sana que contra una célula débil o ya muerta. En esto se distinguen los fermentos y las toxinas. Resulta el hecho importante de que el epitelio intestinal normal y sano se muestra inatacable por los fermentos de las amibas. Por eso, si existe una resistencia normal del intestino, sigue una infección normal como infección del lumen intestinal con la forma minuta. Pero si la resistencia del intestino está disminuida, los fermentos pueden atacar a la pared del intestino y las amibas pueden penetrar como forma grande del tejido.

Uno de mis colegas del Instituto Tropical de Hamburgo, el Dr. Westphal, hizo un experimento muy valiente de autoinoculación para comprobar de manera demostrativa estas relaciones. El se infectó con quistes de un caso de disentería amibiana aguda. Resultó una infección inofensiva de la forma minuta en el lumen intestinal. No había ni síntomas típicos ni ninguna molestia. Después de 8 meses sucedió una disminución experimental de la resistencia del intestino. Una suspensión de las heces de otro caso de disentería amibiana aguda que había hecho algunas recaídas fué liberada de las amibas por centrifugación y filtración. La mitad de esta suspensión sanguinolenta con todas sus bacterias, pero sin las amibas fué bebida por Westphal, la otra por un amigo suyo, el Dr. Gonnert, que no tenía una infección amibiana. Dos días después de la infección estos dos jóvenes enfermaron sufriendo diarrea con síntomas tóxicos, indisposición, dolor de cabeza y de las articulaciones, debilidad y agotamiento general. Especialmente Gonnert aunque no tenía una infección amibiana enfermó fuertemente con deposiciones diarreicas y sanguinolentas. Westphal enfermó más levemente y la diarrea ya desapareció después de tres días sin medicación. Mientras los 23 días siguientes no pasó nada. No había trastornos del intestino y siempre se podían encontrar las formas minutas y los quistes. Pero de repente, después de 23 días se evacuó, con una deposición normal, la mucosidad de una úlcera intestinal con muchas amibas de la forma del tejido con glóbulos rojos incorporados, y pronto siguieron otras

evacuaciones de mucosidad sanguinolenta y con amibas activas. Era el principio de una disentería amibiana pura y típica sin trastornos tóxicos. Luego esta disentería experimental fué curada por un tratamiento con Yatrén y Emetina.

¿Qué enseña este experimento?

- 1.—La infección demostró durante los primeros 8 meses que también la infección con una cepa, que provocó una infección virulenta puede producir en el intestino de otro hombre una infección avirulenta como la observada en la forma minuta.
- 2.—La secreción fermentativa de las amibas tuvo efecto cuando la resistencia de la pared intestinal disminuyó a consecuencia de una intoxicación bacteriana.

Este experimento intuitivo demuestra pues que siempre se debe tener en cuenta el concurso de estos tres factores: las amibas, la pared intestinal y los otros microbios del intestino, especialmente la flora bacteriana que tiene una influencia muy grande sobre la resistencia intestinal.

El factor decisivo para el origen de los trastornos intestinales inflamatorios es paralelo al grado de la permeabilidad del epitelio. Este desorden de la función del epitelio sucede en el caso de un perjuicio seguramente bacteriano en primer lugar, por el efecto de algunas bacterias patógenas y virulentas como bacterias de disentería o enteritis. Las bacterias cambian a causa de sus toxinas, la permeabilidad del epitelio, por consiguiente las toxinas y también las bacterias mismas penetran más profundamente y vuelven a perjudicar más gravemente.

El factor bacterial resulta una predisposición para la penetración de las amibas. La pared intestinal a resistencia disminuida sucumbe al efecto fermentativo amibiano.

La importancia del efecto perjudicial de las bacterias en el origen de la disentería amibiana se ha confirmado ampliamente durante la guerra en las tropas alemanas del Norte de Africa. La mayoría de los soldados enfermaban con diarreas y trastornos intestinales parecidos a la disentería. Sin embargo, que el índice de enfermos no coincide con el índice de *E. histolytica*. Los portadores de *E. histolytica* no enfermaban con mayor frecuencia que aquellos que, estando libres de infección amibiana. De 4.057 casos con síntomas disentéricos resultó un 96.3% a base del cuadro clínico y de los exámenes microscópicos de las heces un tipo bacilar primario y solamente en un 3.7% una disentería amibiana. De estos 96.3% tenían 7.6% una superinfección con la forma minuta y 1.4% tenían una disentería bacilar y amibiana mix-

ta, es decir presentaban la *E. histolytica* en su forma tisular. El índice total para *E. histolytica* no se encontró a un nivel más alto en los 4.057 enfermos que en 961 personas asintomáticas examinadas en la misma región. En algunos casos el desarrollo de la disentería amibiana a base de una disentería bacilar, pasada anteriormente se pudo comprobar durante una observación hospitalaria.

Un cálculo hecho en África del Norte reveló que aproximadamente en la tercera parte de todos los portadores de amibas, que habían experimentado alguna infección bacilar del intestino, la infección del lumen se transformó en una infección del tejido intestinal.

La cooperación de bacterias en el origen de la disentería amibiana es, seguramente frecuente.

Sin embargo no es de ninguna manera el único camino para una disminución de la resistencia en la pared intestinal. Esta disminución puede provocarse también por la acción de alimentos tóxicos por trastornos mecánicos, daños post operatorios, etc. También una quimioterapia inapropiada o un exceso de desinfectantes en el agua potable puede ser de significación. A pesar de la importancia de estos daños adicionales no puede pasar desapercibido que la disentería amibiana es una enfermedad que depende del clima. Es una cosa de experiencia que los trastornos funcionales del intestino predominan en las zonas tropicales y subtropicales. Este influjo climático a la vitalidad del intestino y también las infecciones bacterianas frecuentes en las zonas tropicales realizan más frecuentemente la penetración de las amibas en la pared intestinal. Así pues la disentería amibiana, no obstante la propagación de la *E. histolytica* en todo el mundo, es una enfermedad tropical, al contrario de la disentería bacilar, que se encuentra también en las regiones de clima templado. Por cierto, el clima no es más que uno de los factores causantes, como demuestra el gran número de portadores de amibas asintomáticas en las regiones tropicales. Sin embargo la resistencia general de los tejidos parece sufrir un cambio, lo cual se manifiesta en una susceptibilidad aumentada por un gran número de distintas infecciones.

Hay una importancia para el médico práctico que se deduce de la doctrina de la patogenidad temporánea a base de fermentos.

Resulta que siempre en el caso de una disentería amibiana se debe probar minuciosamente si todavía existe una infección bacteriana o algún trastorno funcional que puede provocar complicaciones clínicas y decisivas para el tratamiento.

Esas relaciones indujeron a varios autores p. e. Hargraeves y Blanc y otros a tratar de modo regular al mismo tiempo la in-

fección bacilar y la infección amibiana, usando por una parte sulfonamidas o penicilina y por otra parte los medicamentos contra amibas.

Con respecto al tratamiento de la infección amibiana, hay que insistir que este debe basarse en la biología de la *E. histolytica* y en su modo de patogénesis. Hay dos diferentes lugares en que se puede encontrar la amiba, a saber la luz del intestino con la forma minuta y el tejido de la pared del intestino o de otros órganos, por ejemplo del hígado, donde se encuentra la forma tisular. Ahora tenemos también dos diferentes grupos de medicamentos.

Los medicamentos para la luz del intestino, que penetrando en las lesiones y ulceraciones también tienen efecto en la pared del intestino pero no en los otros órganos del cuerpo humano (Yatrén, Enterovioformo, Bismuto). El medicamento para los órganos internos es la Emetina, no sirve para las infecciones de la luz del intestino de modo que si se usa solamente esta medicación resultará sólo una curación clínica pero permanecerá la infección del lumen intestinal con la forma minuta.

Con ello persiste el peligro de recaídas que se verifican si sobreviene una nueva disminución de la resistencia del intestino. Por eso, para lograr una curación total se deben realizar ambas medicaciones, el tratamiento de la luz del intestino con medicamentos orales, para apartar la infección de la forma minuta y el tratamiento de Emetina, por inyecciones para matar las formas tisulares, especialmente en los órganos internos.

Pero además con respecto a la curación no debe quedar descuidada la posibilidad que pueda persistir, no obstante el tratamiento de la disentería amibiana, un trastorno bacterial o funcional como base de todo el estado de enfermedad.

Terminando mi conferencia aún deseo mencionar los procesos metastásicos entre los cuales la hepatitis y los abscesos hepáticos son los más frecuentes. Estos abscesos que pueden formarse en diferentes órganos del hombre infectado tiene su origen en la propagación de las amibas por la sangre en todos los casos de disentería amibiana. Las amibas en el tejido destruido tienen contacto con la circulación sanguínea, pero no obstante resulta infección de los órganos internos sólo muy raramente. También este fenómeno se explica fácilmente a base de la teoría fermentativa.

Igualmente a las condiciones que se observan en caso de infecciones del intestino, los tejidos de los órganos internos tienen que sufrir una disminución de la resistencia para facilitar la penetración y el desarrollo de las amibas. Si las amibas produjeron toxinas, los procesos metastásicos deberían resultar más o menos

en todos los casos de disentería amibiana no tratada con inyecciones de Emetina, pero según la teoría fermentativa los abscesos se desarrollan solamente si ya existe una predisposición del órgano para la penetración y el establecimiento de la E. histolytica.

La enorme mortalidad que anteriormente se presentaba en los abscesos hepáticos se ha reducido con la introducción de la Emetina y el uso de la aspiración de la cavidad.

No cabe duda que la Emetina tiene una acción específica contra las amibas dentro de los tejidos y que da los efectos más favorables en casos de heptatitis amibianas, es un remedio de gran importancia para evitar la complicación grave del absceso amibiano del hígado.

Quiero añadir que en casos sospechosos de hepatitis amibiana y abscesos hepáticos se puede hacer uso de la reacción de fijación del complemento en caso de ausencia de amibas. Esta reacción puede ayudar en los casos iniciales, mientras en las fases avanzadas cuando se ha formado el absceso se hace el diagnóstico por radiografía o por hepatografía con fluorotrast.

DATOS SOBRE LA HISTORIA DE LA FIEBRE AMARILLA SELVÁTICA EN AMERICA

(Carta del Dr. Ernesto G. Nauck al Prof. Pedro Kouri)

Nº 239/VII

San José, C. R., Enero 16 de 1950

Señor Doctor Don Pedro Kouri
Director de la Revista "KUBA"
5ª Avenida y Calle 78, Miramar, Marianao.
La Habana (Cuba).

Muy estimado señor Profesor:

En el Nº 2, Volumen 4 de su Revista "KUBA", Febrero de 1948, tuve el agrado de leer un artículo del Dr. R. Leví Castillo, titulado "Historia de la Fiebre Amarilla Selvática en América del Sur en los primeros quince años" (1932-1947), en el cual hace un resumen de los hechos salientes de la fiebre amarilla selvática en la América del Sur en los quince años comprendidos entre 1932 y 1947.

Señala que la fecha del 3 de Marzo de 1932, debe tenerse
