

## ESTUDIOS SOBRE LA ESQUISTOSOMIASIS DE MANSON EN PUERTO RICO \*

IV. ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS EN EL CONEJO Y RATA  
ALBINA INOCULADOS EXPERIMENTALMENTE CON EL  
*S. MANSONI*

Por ENRIQUE KOPPISCH

Del Departamento de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina Tropical.

Revisando la bibliografía a nuestro alcance sobre esquistosomiasis mansónica experimental, encontramos lagunas de importancia en los conocimientos que se tienen de las reacciones anatomopatológicas y, muy particularmente, de las alteraciones que se verifican en algunas vísceras durante el período migratorio de los esquistosomas antes de localizarse en las venas mesentéricas y porta.

Nos proponemos, por lo tanto, presentar aquí una relación cronológica detallada de las alteraciones anatomopatológicas que hemos observado en el conejo y en la rata albina, después de una sola inoculación experimental con el esquistosoma de Manson, y comprendidas desde el momento de la inoculación hasta el sexto mes, en el primero, y hasta el noveno, en el segundo animal. Trataremos, a la vez, de indicar las relaciones existentes entre las reacciones tisulares y la ruta seguida por el parásito en su trayectoria por el huésped, en primer lugar, y, en segundo, con el desarrollo del verme dentro de este último. Nuestros estudios vienen a ser una ampliación de las investigaciones recientemente llevadas a cabo por Faust, Jones y Hoffman<sup>1</sup> sobre el parasitismo esquistosomiásico en los mamíferos.

En el curso de sus ya clásicas investigaciones, llevadas a cabo en Egipto entre los años 1915 y 1918, logró Leiper<sup>2</sup> comprobar la susceptibilidad de varios mamíferos ante el esquistosoma de Manson, pudiendo infestar experimentalmente ratas albinas, ratas del desierto egipcio, ratoncillos negros, cobayos y diversas variedades de monos (*mangaby*, *sooty* y de la India), fracasando la experimentación en un becerro y una oveja. Las aves (gansos, patos, pollos, cuervos, motacilas) mostráronse refractarias a la inoculación

\* Recibido en Redacción el 26 de mayo de 1937.

experimental. Esta se hizo a través de la piel de los pliegues inguinales, por las mucosas de los tramos superiores del canal alimenticio y, en una ocasión, inyectando las cercarias directamente en los tejidos subcutáneos. En un ratoncillo de corta edad sumergido durante media hora en agua que contenía cercarias, pudo Leiper demostrar que las larvas penetran "a través de la piel intacta y no atraviesan por los poros ni por los folículos pilosos". Los primeros animales que se utilizaron en la experimentación—ratas albinas y ratoncillos negros—sucumbieron a la infestación esquistosomíasis "por oclusión del sistema de la porta antes de que los vermes hubiesen llegado a la madurez sexual". Parece ser que estos animalitos habían recibido inoculaciones excesivas y repetidas. Las ratas que llegaron al tercer mes después de la inoculación, presentaban el hígado "recrecido y de color obscuro debido a la pigmentación de gránulos negros y amorfos. La superficie de la víscera estaba sembrada de diminutas manchitas blancas" que contenían acúmulos de huevecillos espiculados.

El año 1919, Iturbe<sup>3</sup> infestó experimentalmente ratas albinas, ratas domésticas y conejillos de Indias, y pudo observar que las cercarias invadían la piel "a nivel de los folículos pilosos", estimulando a la vez la infiltración leucocitaria, que podía observarse a simple vista durante varios días por la formación de vesículas pequeñísimas.

El mismo año de 1919 estudió Lutz<sup>4</sup> las alteraciones anatómicas en las ratas albinas, los cobayos, los conejos y en un cerdito, al inocularles por la piel. Según este autor, las alteraciones patológicas comienzan a producirse a la tercera semana de la inoculación, con congestión de las ramas venosas mesentéricas, y la cirrosis hepática tiene su principio en una infiltración de los tejidos hepáticos intersticiales con células redondas. Hizo notar también el gran parecido morfológico que existe entre los nodulillos que provoca la incrustación de huevecillos en la mucosa intestinal y los tubérculos de la misma.

En 1920 Manson-Bahr y Fairley<sup>5</sup> constataron la aparición en los monos de un exatema al día siguiente de ser sometidos a la inoculación cutánea experimental, pero no pudieron demostrar la presencia de parásitos jóvenes en los cortes de tejido pulmonar de uno de los animales que había sido inoculado tres días antes. Ese mismo año hizo Fairley<sup>6</sup>

un detallado estudio de las lesiones anatómicas que presentan los cadáveres de los monos durante los primeros 35 días, y entre la sexta y décimocuarta semanas siguientes a la inoculación experimental, llevada a cabo a través de la piel, de las mucosas del tramo alimenticio superior y por vía subcutánea. Los animales que sucumbieron o fueron sacrificados dentro de los primeros 35 días, es decir, antes de comenzar la oviposición del parásito, presentaron congestión y degeneración albuminoidea de los órganos parenquimatosos: alteraciones parecidas a las que se dan en los estados tóxicos agudos. De la sexta a la décimocuarta semana las alteraciones anatomopatológicas aparecen descritas por estos autores como "originadas por la puesta de óvulos en los tejidos y por la acción de alguna toxina en el torrente circulatorio", apareciendo descrito el seudotubérculo esquistosomiásico como la lesión típica de la enfermedad. Las alteraciones más importantes se asientan en el hígado, donde comenzando por una simple infiltración de células redondas terminan por ocasionar la cirrosis; en el bazo, en que la congestión y enorme distensión de los senos origina una atrofia de la pulpa; y también en el intestino delgado y grueso, donde se forman nodulillos en la capa subserosa, con otras alteraciones inflamatorias de intensidad variable en la mucosa y submucosa. Observaron asimismo seudotubérculos pulmonares en el 10% de los animales y, en ocasiones, focos bronconeumónicos alrededor de vermes muertos, caracterizados por un exudado en el que abundaban los leucocitos eosinófilos.

Lambert y Burke<sup>7</sup> han comprobado la existencia de flebitis y arteritis en animales (conejos y monos, entre otros) que habían sido intensamente infestados en el laboratorio y murieron entre la tercera y la octava semana. En otra comunicación hace Lambert<sup>8</sup> un resumen de sus hallazgos en 12 ratas, 3 conejos, 1 cobayo y 2 monos. En la piel no notó más que alguna congestión, resultado del paso de las cercarias a través de ella, pero no hace constar el lapso de tiempo transcurrido entre la inmersión contaminante del animal y la toma de la muestra de tejido. Observó la degeneración albuminoidea del corazón y de los riñones en los monos que sucumbieron dentro de los primeros 30 días, y menciona dos casos en que apareció una reacción inflamatoria algo extraña en el hígado, riñones e intestino. Parécenos que esto último pudo ser de origen bacteriano y no esquistosomiásico, a pesar

de que los hemocultivos resultaron negativos. Cree Lambert que la muerte prematura de algunos animales excesivamente infestados se debió principalmente a la obstrucción vascular que produce la acumulación de vermes y a la toxemia provocada por la absorción de sustancias de descomposición de los parásitos muertos.

Brumpt<sup>9</sup> ha logrado encontrar óvulos esquistosómicos en la vejiga urinaria de un ratón, entre un lote de 72 en los que se practicó el examen histológico de esta víscera. La misma observación había sido practicada anteriormente por Fairley (*l. c.*) en un mono.

En el año 1931, Brumpt y Chevallier<sup>10</sup> realizaron un minucioso estudio de las lesiones hepáticas y esplénicas que provoca la esquistosomiasis experimental en el ratón, pudiendo observar en algunos animales infarto del bazo o esplenomegalia. Las alteraciones esplénicas se atribuyeron a dos causas, con manifestaciones distintas. Unas lesiones parecían provocadas por los óvulos y consistían en la proliferación de células reticulares, con formación de seudotubérculos; otras eran de origen tóxico y se caracterizaban por la proliferación reticular y aumento de la fagocitosis, por la hemosiderosis del órgano y por la presencia de células plasmáticas y pólinucleares. En el hígado, la fibrosis se circunscribía a la vecindad de las localizaciones ovulares, sin la generalización que se da en las verdaderas cirrosis hepáticas. En cuanto a la reacción periovular, creen estos autores que las células histioideas derivábanse de la proliferación de los elementos reticuloendoteliales de Kupffer. Finalmente, llegaron a la conclusión de que las alteraciones hepáticas y esplénicas de la esquistosomiasis experimental del ratón evolucionan independientemente unas de otras y son debidas a las toxinas procedentes de los vermes o a la presencia, en los tejidos del animal parasitado, de los óvulos o de los parásitos adultos.

#### I. ESQUISTOSOMIASIS EXPERIMENTAL EN EL CONEJO.

*Material y métodos de experimentación:* Utilizamos 25 conejos adultos, cuyos pesos, en el momento de inocularlos, oscilaban entre 1,470 y 2,650 gramos.

Las cercarias para la infestación experimental procedían de caracoles de la especie *Australorbis glabratus*, infestados en el mismo laboratorio con miracidios provenientes de las heces de casos esquistosomíasis humanos. A las cuatro o cinco semanas, cuando las cercarias empezaban a salir de los caracoles, poníamos

gran número de éstos en un vaso conteniendo 800 cc. de agua de la cañería. En esta forma estábamos seguros de reunir cercarias de ambos sexos. Llevábase a cabo esta operación a las ocho de la mañana, y exponíamos entonces los caracoles a la luz solar hasta las dos de la tarde. A esta hora poníamos el conejo escogido para la inoculación en un recipiente grande de cristal, de 6 litros de capacidad, en el que había 1,600 cc. de líquido, y donde vertíamos cuidadosamente el agua con las cercarias recién salidas del caracol. La cantidad total de líquido infestante venía a ser de 2,400 cc., suficiente para que quedasen sumergidas en él las patas, la cola y el abdomen del animal. Permanecía éste en el agua inoculante durante una hora, después de lo cual se le extraía del recipiente y se le dejaba secar. Esta operación no se hizo sino una vez con cada conejo para evitar así la infestación masiva. Debemos advertir que a todos los animales se les cortó o rasuró el pelo del abdomen uno o dos días antes de exponerles a la inoculación.

A cuatro animales se les inoculó rociándoles el agua cargada de cercarias sobre el bajo vientre y los pliegues inguinales, procurando mantener húmedas estas regiones durante una hora.

En catorce animales practicamos el examen microscópico de la piel de la región inoculada para determinar cómo progresaba la penetración de las cercarias. Resecábamos, previa eterización y a intervalos de una hora después del comienzo de la inoculación, una tira de epidermis de la parte inferior del abdomen, de  $2.5 \times 1$  cm., y la seccionábamos en serie con el microtomo, tiñendo un corte de cada cinco para examinar al microscopio.

Por medio de la anestesia etérea o clorofórmica, procedimos a sacrificar cada uno de los 25 animales a intervalos de 2, 4, 13, 25, 37, 49 y 61 horas, y de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 87, 101, 120, 150 y 183 días después de la inoculación.

Practicábamos la autopsia completa a cada uno inmediatamente después de la muerte, incluyendo en casi todos los casos el examen del cerebro y médula ósea. Extraíamos en bloque los pulmones, el corazón y los órganos cervicales, inyectando el líquido fijador a través de la tráquea, pero evitando distender demasiado los pulmones. Pesábamos y medíamos el bazo. Pesábamos el hígado y lo cortábamos en piezas de unos 3 milímetros de espesor antes de sumergirlo en el líquido fijador. Disecábamos todo el estómago y el intestino hasta el recto, separando el mesenterio y los ligamentos. Entonces, en regiones diferentes del intestino, resecábamos trozos de 2 a 4 cm. amarrándolos por sus extremos, tras lo cual los inyectábamos con líquido de Zénker antes de dejarlos sumergidos en el fijador, y abríamos después la porción restante del intestino para inspeccionar la superficie de la mucosa.

Fijábamos los tejidos en Zénker, incluíamos en parafina y se procedía a cortar en secciones de 5 micras de espesor y a teñir con hematoxilina y eosina. Con algunos cortes de tejido pulmonar, bazo, hígado, intestino, ganglios linfáticos, piel y médula ósea ensayamos otros métodos de coloración, tales como el de hematoxilina-eosina-azul, el de elástica de Weigert contrastado con safranina, el tricrómico de Masson, el de Foot-Bielschowsky y los de Gram y Giemsa. En algunos animales hemos practicado cortes en serie de porciones del corazón, pulmones, bazo, hígado, riñones, estómago, intestino, ganglios linfáticos y masa encefálica.

## OBSERVACIONES

El animal, casi inmediatamente de ponerlo en el recipiente con el líquido infestante, empezaba a agitarse, y así seguía durante 4 ó 5 horas después de sacarlo. Parecía incómodo por la irritación de las partes del cuerpo que habían estado en contacto con el agua, y se restregaba las patas delanteras contra la cara.

El peso de los animales no varió gran cosa, excepto en algunos que rebajó, lo que se debió, según se pudo demostrar en la autopsia, a la intensa infestación que habían sufrido; pero los demás aumentaron algo de peso. Durante el período experimental no se notó nada extraordinario en ellos, excepto en dos conejos que enflaquecieron notablemente.

Al día siguiente de la inoculación algunos conejos presentaban en el abdomen un exantema punteado o papular de color rosado, que duró 3 ó 4 días en 2 de los animales que observamos cuidadosamente. Este exantema se acompañaba, en raras ocasiones, de unos gránulos amarillos o grises muy diminutos, algo prominentes, de menos de un milímetro de diámetro, parecidos a las vesiculillas que aparecen en el sudor miliar.

Nunca hemos observado en las autopsias petequias en los tejidos subcutáneos, músculos, diafragma, epicardio, peritoneo parietal, ni tampoco en la pleura ni los riñones. En ninguno de los animales autopsiados había ascitis.

*Piel:*

Además de la disección de los trozos de piel, de que antes hablamos, tomamos otras muestras en el momento de la autopsia a los animales que habían sido sacrificados a las 25, 37, 49 y 61 horas después de inoculados, y a los 3, 4, 5, 8 y 10 días.

Las cercarias penetraban la epidermis por los espacios interpilosos. No pudimos observar ningún parásito entrando a lo largo de folículos pilosos o por los conductos glandulares, pero varias veces les vimos atravesando oblicuamente por el orificio de los folículos (Lám. 1) para pasar al dermis. En ocasiones estaban realmente dentro de los folículos, a alguna distancia por debajo de la capa epidérmica (Lám. 2). A menos que los parásitos, partiendo del corion, puedan penetrar en los folículos, lo cual no parece probable, tenemos que admitir que algunas veces descienden a lo largo de los pelos.

A veces podía verse el túnel que deja el parásito al penetrar por la epidermis (Lám. 3). Alrededor de este espacio socavado que, por cierto, se observa pocas veces, había algunas células epidérmicas plegadas y con núcleos picnóticos. A lo sumo se observaba en la epidermis, en el punto por donde había penetrado la cercaria, alguna alteración en la disposición de las células y, en ocasiones, agrandamiento de sus núcleos. Alguna que otra vez veíanse 2 ó 3 cercarias en pequeñas hendiduras existentes entre la capa córnea y el cuerpo mucoso. En algunos animales llenábanse estos espacios de eosinófilos y seudoeosinófilos, representando estas lesiones, al parecer, las vesículas antes mencionadas al describir el exantema. Los parásitos rara vez atravesaban en dirección perpendicular a la superficie de la piel y, por lo general, aparecían colocados más o menos horizontalmente a lo largo del cuerpo de Malpigio, por el que habían recorrido algún trecho antes de penetrar el corion (Lám. 3).

Lo más corriente era encontrar las cercarias (*a*) inmediatamente debajo de la epidermis y (*b*) próximas a los folículos pilosos (Lám. 5). Lo mismo en un caso que en otro, ocupaban generalmente espacios bien definidos, circundados de células planas de aspecto endotelial. Estos espacios probablemente eran linfáticos del plexo papilar, pues nunca contenían eritrocitos. Al cabo de dos horas de la inoculación comenzábanse a ver los parásitos situados más profundamente en la capa papilar y en las porciones más superficiales de la zona reticular, donde se acomodaban en linfáticos (Lám. 4), o bien en espacios entre las fibras areolares y colágenas. Nunca se les vió situados a mayor profundidad.

Dentro de las 14 horas, que fué el período de tiempo en que practicamos nuestros exámenes biópsicos, el número de cercarias que no estaban localizadas por debajo de la epidermis; o en las cercanías de los folículos, fué siempre muy escaso. Nótese que, aunque examinamos más de 3,500 cortes de piel, no pudimos descubrirlas penetrando las túnicas vasculares, y únicamente en dos ocasiones estaban las cercarias dentro de espacios vasculares, al parecer sanguíneos, porque contenían eritrocitos.

A las 37 horas después de la inoculación todavía aparecían algunos parásitos en la epidermis y en el corion. Era muy raro observar parásitos en proceso de degeneración, por lo que suponemos pasan sin gran dificultad a través de la piel.

En una o dos ocasiones, sin embargo, se observó una gran infiltración con seudoeosinófilos en derredor de parásitos muertos (Lám. 6).

Las reacciones inflamatorias provocadas por el parásito invasor se viciaron un tanto en ciertos animales, debido al rasurado de la piel antes de someterlos a la inoculación, pues esto producía en muchas ocasiones abrasiones múltiples en las capas superficiales epidérmicas, con la consiguiente infiltración leucocitaria en los puntos necrosados. Cuando el rasurado del abdomen lo hacíamos 37 ó 49 horas antes de separar la tira de piel para ser examinada, encontrábamos entonces la capa papilar edematosa y una infiltración difusa, no intensa, con monocitos, alguna que otra célula plasmática y eosinófilos, y, en ciertos puntos, acúmulos de seudoeosinófilos. Se hizo, por lo tanto, necesario basar nuestras observaciones en ciertos animales a los que no se les había afeitado el vientre, sino, simplemente, recortado el pelo, o que, habiendo sido afeitados, no presentaban ninguna abrasión ni señales de necrosis en la piel.

La penetración parasitaria determina en los conejos la congestión, la infiltración leucocitaria y el edema de la piel, pero estas alteraciones no sobrepasan la zona papilar ni las porciones superficiales de la zona reticular del corion. Lo primero que se nota es el edema ligero y difuso, una hora después del baño inoculante; este edema comienza a desaparecer a las 10 horas, pero todavía después de 48 horas persiste en algún que otro punto. Al cabo de una hora ya se notaba la infiltración celular, constituida principalmente por seudoeosinófilos y monocitos, hasta la décima hora, en que comenzaban a desaparecer los seudoeosinófilos que iban siendo reemplazados por linfocitos y eosinófilos. Algunas veces agrupábanse los seudoeosinófilos y alguno que otro eosinófilo alrededor de los parásitos en vía de penetración, pero en general, la infiltración leucocitaria era difusa hasta la décima hora, comenzando entonces a desaparecer en algunos parajes. La congestión no fué nunca intensa, pero en algunos animales podían observarse acúmulos de leucocitos en los capilares del dermis. No observamos nunca espacios hemorrágicos, así como tampoco verdadera destrucción de tejidos, razón esta última que explica el que no se formen cicatrices. Los cortes que contenían pocos parásitos acusaban reacciones inflamatorias muy leves. No se encontraron parásitos en la piel des-



pués de las 37 horas siguientes a la inoculación, pero a los 4 días persistían pequeños grupos de linfocitos y monocitos.

*Ganglios axilares, inguinales y popliteos:*

Observamos una petequia hemorrágica a las 25 horas de la inoculación en un ganglio popliteo, un área hemorrágica algo mayor a las 49 horas, y pasados 3 días de la infestación los dos ganglios popliteos estaban congestionados y hemorrágicos en la porción central. Al quinto día, tanto los ganglios popliteos como los axilares estaban aumentados de volumen, con múltiples petequias hemorrágicas subcapsulares, y en todo el parenquima. Al sexto día algunas petequias ya estaban desvanecidas, y al séptimo día todos los ganglios periféricos aparecían normales, aunque algo aumentados de volumen, el cual iba disminuyendo hasta el décimoquinto día en que recobraban los ganglios su tamaño normal.

A los parásitos jóvenes se les observó por primera vez a las 25 horas después de la inoculación, en todos los ganglios, donde permanecían hasta el cuarto día. Estaban situados en los senos medulares y periféricos (Láms. 7 y 8) y en los tejidos linfoides (Lám. 9), a distancias variables de los senos marginales. Nunca hemos observado más de 7 parásitos en un corte, y esto último al tercer día de la infestación, que quizás fuera el momento culminante de la invasión de los ganglios periféricos. Los parásitos no parecían provocar ninguna reacción focal, excepto alguna hemorragia. Solamente en una ocasión encontramos un esquistosómulo degenerado, lo que parece indicar que la mayoría de los parásitos pueden atravesar los ganglios sin perjuicio propio.

Las primeras alteraciones microscópicas aparecieron en los ganglios popliteos de un conejo después de 13 horas de inoculación, y consistían en pequeñas hemorragias recientes dentro de los senos y cordones linfáticos, aumento del número de eosinófilos en todo el ganglio y del número de macrófagos en los senos, e infiltración difusa de los tejidos linfoides por gran cantidad de seudoeosinófilos (Lám. 10), lo que, en realidad, constituye una linfadenitis aguda. La infiltración seudoeosinófila tuvo lugar únicamente en los ganglios popliteos e inguinales, desde las 12 a las 48 horas inclusive. Al cuarto día, la mayor parte de los eritrocitos extravasados habían sido fagocitados y al quinto día no quedaba ya la menor señal de hemorragia reciente. Las células reticulares de los tejidos linfoides reaccionaban aumentando de volumen, lo que

podía observarse a partir del conejo que había sido inoculado 37 horas antes, pero ya esto, así como el aumento de macrófagos y monocitos dentro de los senos ganglionares, y de los eosinófilos en los tejidos, fué observado por última vez a los 15 días.

#### *Corazón:*

La víscera era de aspecto normal en todos los animales. Hicimos un solo corte transversal que comprendía la pared de ambos ventrículos, para el examen microscópico. En los animales infestados hacía 37, 61 y 72 horas, y en otro de 8 días, observamos uno o dos focos diminutos de infiltración con mononucleares grandes y proliferación inicial de fibroblastos. En el último conejo (8 días de infestación) existía además cierto número de eosinófilos. No podríamos asegurar que todo ello fuera dependiente de la infestación esquistosomiásica, pues no existían parásitos en el miocardio. Encontramos un solo esquistosómulo en la cavidad del ventrículo derecho en dos conejos, a los 7 y 10 días, respectivamente, después de haber sido inoculados. A los 75 y 101 días, aparecieron parásitos adultos vivos de ambos sexos dentro del ventrículo derecho, pero el endocardio estaba intacto. Estos dos mismos animales contenían también muchos parásitos vivos y muertos dentro de los vasos pulmonares dilatados (véase más adelante). Los vermes deben de haber llegado al ventrículo derecho partiendo del plexo venoso hemorroidal, pasando por la vena cava posterior, o partiendo del hígado. También podrían haber ascendido desde el pulmón a lo largo de las arterias pulmonares en contra del torrente circulatorio.

#### *Pulmones:*

Las petequias hemorrágicas constituyeron el primer signo de la invasión parasitaria de estos órganos. A continuación hemos de enumerar las que aparecían a través de la pleura (no las que se daban en el parenquima). En el conejo infestado hacía 25 horas observamos una sola hemorragia diminuta en el pulmón. A las 37 y 49 horas de la infestación no había ninguna, pero a los 3 días pudimos observar 2 ó 3 en cada pulmón. Al quinto día eran muy numerosas, de color rojo brillante, de menos de un milímetro a 1.5 milímetro, circundadas a veces de una fina aureola parduzca; parecían más abundantes en la parte media de las superficies diafragmáticas y escaseaban en los vértices. En el conejo de 6 días de

inoculación fueron más numerosas que en los otros. Empezaron a decrecer en número al décimo día, sobre todo las de mayor tamaño—de 1.5 mm.—, que en este momento eran de color pardo en lugar del color rojo que tenían antes. Al decimoquinto día ya no se veían sino 7 petequias pardas en cada pulmón, acabando por desaparecer todas al vigésimo día. Sin embargo, 10 días después, terminado ya el período de migración parasitaria desde la piel y los ganglios, volvieron a aparecer las hemorragias. El conejo que llevaba 30 días de inoculado presentaba una en un pulmón; el de 40 días presentaba 2; el de 50, unas 10 en cada pulmón; el de 75, unas 15 en cada pulmón y los otros animales siempre tenían algunas, a veces 10 ó 15, o grandes focos hemorrágicos de 4 ó 5 mm. de diámetro.

En la mayoría de los animales, a eso de las 37 horas, comenzaron a aparecer unas placas rosadas o pardas, de 0.5 cm. de diámetro máximo, en ambos pulmones, inmediatamente por debajo de la pleura y en el parenquima pulmonar. Se situaban con preferencia en los lóbulos inferiores, aunque en ocasiones se observaron en los superiores. En algunas de estas placas, especialmente en el centro de las pequeñas hemorragias, y sobre todo después de 75 días, se veían a veces unos gránulos brillantes de color gris o amarillo pálido, con aspecto de tubérculos.

Las alteraciones anatómicas más importantes se dieron en los animales sacrificados a los 75, 101 y 120 días después de la inoculación. Estas consistían en la aparición, en el parenquima pulmonar, de uno, dos o más nódulos de forma esferoidal, duros al tacto, cuyo diámetro transversal solía ser hasta de 0.5 cm., y de otros nódulos más numerosos, de 0.3 a 0.4 cm. de diámetro, de color azul oscuro, situados en el borde de los lóbulos pulmonares y siempre rodeados por un borde congestivo. Los nódulos grandes y duros estaban generalmente situados en el lóbulo inferior cerca del borde anterior, pegados al borde diafragmático, con la pleura que los cubría poblada de asperezas por efecto de las adherencias fibrosas. Al cortar uno de los nódulos más grandes aparecieron unas cavidades de aspecto quístico, de 1 a 5 mm. de diámetro. Estas cavidades eran de paredes suaves, bien delineadas, con su interior lleno de sangre y numerosos esquistosomas adultos, y en realidad constituían aneurismas de las arterias pulmonares. Estaban rodeadas por zonas de

consolidación de color gris pálido o amarillento, con un leve moteado hemorrágico. Los nódulos de color morado más pequeños, situados en los bordes lobulares, estaban constituidos por infartos hemorrágicos, en las profundidades de los cuales había pequeños vasos sanguíneos dilatados que contenían bastantes vermes adultos. Estos vermes eran algo más cortos que los que aparecían en las venillas mesentéricas del mismo animal. Dilataciones vasculares semejantes a éstas aparecían también diseminadas en toda la superficie pulmonar, desde el borde anterior hasta el hilio. En estos tres conejos veíanse además pequeños focos de consolidación en la superficie de los cortes del tejido pulmonar. Por lo general, el color de estos focos era gris pálido o amarillento, pero a veces estaban matizados de color pardo, quizás por efecto de extravasaciones hemorrágicas previas.

Al examen microscópico no pudimos determinar la presencia de esquistosómulos hasta el tercer día de la inoculación, en cuya fecha encontrábamos 5 ó 6 parásitos en cada corte transversal de tejido pulmonar; pero ya antes, a las 36 horas, habíamos comprobado señales de su paso por el pulmón, pues empezaban a aparecer algunos, muy escasos y diminutos, focos de engrosamiento de las paredes alveolares, infiltrados con algunos eosinófilos y monocitos, a más de cierto grado de proliferación de las células endoteliales de los capilares alveolares (Lám. 11) en estos puntos.

A partir del tercer día de haberse inoculado el animal, cuando los primeros esquistosómulos aparecieron en los cortes, las alteraciones del tejido consistían en los pequeños engrosamientos de las paredes alveolares y en minúsculos focos hemorrágicos dentro de los alveolos. Aunque los parásitos siempre distendían a su paso los capilares, los tejidos a su alrededor a menudo no se alteraban (Lám. 12). El hecho de que no siempre apareciesen en los focos de reacción celular puede indicar que los parásitos ya habían atravesado por estos parajes o, también, que el corte microtómico sólo comprendía la periferia del foco de reacción. Lo más probable es que se deba a lo primero, pues el diámetro de los focos era casi siempre el mismo. Los parásitos y las lesiones por ellos provocadas se distribuían uniformemente por todo el pulmón. En uno de los cortes (Lám. 13) puede verse un esquistosómulo en un capilar situado inmediatamente debajo de la pleura y circundado por la reacción celular caracterís-

tica. Muy raras veces aparecían los parásitos penetrando en el alveolo y nunca se les vió ocupar completamente el interior de los acini. Las raras ocasiones en que se les pudo observar penetrando en los alveolos, no se vió exudación leucocitaria ni señales de hemorragia. Encontramos, sin embargo, alguna que otra vez, pequeños acúmulos de fagocitos dentro de los alveolos, en ocasiones en la vecindad de los focos en que existía un engrosamiento de la pared del acini.

Después del quinto día, algunos pulmones presentaban pequeños espacios congestivos en los capilares alveolares, sin reacción celular alguna, o con infiltración por células redondas y eosinófilos, y la distensión capilar disminuía gradualmente a partir de un punto central (Lám. 14). Después del sexto día en algún que otro alveolo aparecían pequeñas masas sincitiales, al parecer formadas por acúmulos de fagocitos, sin que pudiéramos demostrar la presencia de parásitos, aunque, lo más probable, ésa debía de ser la causa, pues las paredes alveolares circunvecinas estaban congestionadas y presentaban la infiltración celular característica de la existencia o del paso reciente de esquistosómulos. El número de parásitos y de lesiones pulmonares pareció ser más elevado en los animales de 5 y 6 días de inoculación. Ya a los 8 días de la inoculación comenzaban a aparecer densos grupos de eosinófilos alrededor de algunos de los vasos más pequeños, y de los 15 a los 30 días las lesiones en los tabiques alveolares, descritas antes, desaparecieron casi totalmente, y cuando se las encontraba los elementos infiltrantes eran, en su inmensa mayoría, células redondas pequeñas.

Transcurridos 30 días de la inoculación notóse edema en derredor de pequeñas arterias, así como infiltración por numerosos eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas. Comenzaron para esta época a reaparecer los focos de engrosamiento de las paredes alveolares, ya descritos, y los acini en estos parajes contenían a veces células de citoplasma pálido y núcleo vesicular, ya aisladas, ya en grupos sincitiales. En una de las preparaciones pudimos observar dos esquistosómulos ingurgitados de sangre, en el interior de las arteriolas, sin que su presencia denotase ninguna reacción celular en los tejidos próximos. En el conejo que llevaba 40 días de inoculado las lesiones alveolares contenían más eosinófilos e histiocitos que antes, y los acini adyacentes estaban parcialmente ocupados por células epitelioides que a veces

contenían pigmento negruzco de origen esquistosómico. El parenquima pulmonar estaba congestionado y muchos de los acini contenían fagocitos y acusaban algún edema.

A los 50 días volvieron a encontrarse vermes adultos, pero pobremente desarrollados. Uno de estos parásitos había penetrado hasta un acini, donde se le veía en vías de degeneración y rodeado de eosinófilos y células epitelioides (Lám. 15). La luz de un vaso pulmonar, probablemente venoso, estaba casi totalmente obstruída por un nódulo de células epitelioides que crecían a partir de la túnica íntima (Lám. 16). La adventicia vascular y paredes alveolares circunyacentes se veían infiltradas por eosinófilos y linfocitos.

Encontráronse huevecillos por primera vez a los 75 días, en las paredes alveolares y dentro o alrededor de pequeños vasos sanguíneos. Parece ser que el embrión muere y se desintegra rápidamente, pues casi siempre encontráramos el cascarón vacío. Generalmente, la reacción periovular era escasa, consistiendo, cuando más, de infiltración por eosinófilos (Lám. 17) o de formación de células gigantes del tipo de cuerpo extraño. No se observaron seudotubérculos.

Los nódulos grandes y consistentes que ya hemos descrito macroscópicamente, observáronse por primera vez en el animal de 75 días de inoculación. Estos nódulos estaban constituidos por vasos sanguíneos muy dilatados que contenían numerosos vermes adultos de ambos sexos, algunos apareados *in copula*. En ciertos puntos los vermes estaban descoloridos, evidentemente muertos, y la pared de los vasos, muy adelgazada en algunas partes de su circunferencia (Lám. 18), había sido reemplazada por células epitelioides en otras, o bien por tejido fibroso que también invadía el tejido pulmonar circunyacente. Con tintes especiales podía apreciarse la fragmentación y aún desaparición total de las fibras elásticas en estos últimos parajes (Lám. 19). En los lugares de mayor alteración de las paredes vasculares se había formado algún que otro trombo. Lo restante del nódulo estaba compuesto de parenquima pulmonar que en gran parte había sido reemplazado por tejido conjuntivo de reciente formación, algo edematoso y densamente infiltrado de pseudoeosinófilos y eosinófilos. Estas mismas células llenaban los acini en otras partes del nódulo (Lám. 18). Notábanse también extensos parajes necrosados, probablemente por deficiencia del aporte sanguíneo, de modo que las lesiones que describimos presen-

taban a la vez las características de focos inflamatorios y de infartos. En los lugares en que la necrosis de la pared vascular era más notable los vermes iban desintegrándose, y en alguno que otro de éstos, así como en la pared del vaso, existían depósitos calcáreos. En las cercanías de los vasos sanguíneos más grandes veíanse grupos de cuerpecillos redondeados o de forma irregular, a veces calcificados, otras hialinos, y que, probablemente, eran huevecillos esquistosómicos. La pleura que recubría los nódulos se encontraba levemente engrosada y parcialmente recubierta de fibrina. En algunas porciones de los nódulos la necrosis e infiltración celular no alcanzaban la pleura, por debajo de la cual se encontraba una estrecha zona de acini algo dilatados y recubiertos en su interior por una hilera de células epiteliales cuboides (Lám. 18). Esta misma alteración pudo notarse en otras porciones de la periferia de los nódulos, y algún que otro bronquiolo acusaba una metaplasia epitelial de tipo escamoso. Los tejidos mediastínicos en las cercanías de ciertos nódulos habían sufrido una infiltración masiva por eosinófilos. En las porciones de los nódulos en que abundaba el tejido cicatricial, la infiltración celular consistía de eosinófilos, mononucleares grandes, linfocitos y células plasmáticas.

En el resto del pulmón de este mismo animal, a distancia de los nódulos arriba descritos, apreciábase también la dilatación vascular y la presencia de vermes vivos. A veces, las túnicas musculares de los vasos estaban adelgazadas y las membranas elásticas de los mismos fragmentadas, pero otras veces las capas musculares aparecían hipertrofiadas (Lám. 20). La túnica íntima de las arterias más gruesas así como la adventicia y tejidos peribronquiales, estaban infiltrados de numerosos eosinófilos. La más notable alteración, sin embargo, consistía en la parcial o total obliteración de la luz de las arterias de mediano y pequeño calibre, así como de algunas venas, por proliferaciones a manera de pólipos que crecían a partir de la íntima y que estaban compuestas de células epitelioides y células gigantes de cuerpo extraño (Lám. 21). Por medio de esta proliferación poliposa quedaban los vermes perfectamente aislados del torrente sanguíneo. Donde los vermes estaban vivos y bien preservados sólo se notaba la infiltración eosinófila de la íntima, a veces también con formación de pólipos (Lám. 22); en algunos casos la infiltración de la íntima era marcadamente excéntrica (Lám. 23). Había

además infiltración por eosinófilos en las paredes alveolares (Lám. 24) y en los acini mismos.

A los 87 días sólo se notaba alguna congestión y ligero edema pulmonar, a pesar de que las alteraciones esquistosomiásicas del hígado eran muy avanzadas.

A los 101 y 120 días las alteraciones eran esencialmente iguales que a los 75, si bien más extendidas por el pulmón. En ciertos parajes se veían vermes necrosados dentro de acini, o de capilares alveolares, en el centro de pequeños focos bronconeumónicos en que las células infiltrantes eran casi exclusivamente eosinófilos (Lám. 25). El engrosamiento de las paredes alveolares y la acumulación de eosinófilos en los acini ocupaban grandes zonas pulmonares. La necrosis no era muy extensa, pero había infartos hemorrágicos en algunos puntos de los bordes pulmonares. La dilatación vascular era a veces tan notable que el parenquima circundante estaba atelectásico. En las arterias que contenían vermes muertos volvían a aparecer células epitelioides reemplazando la pared vascular (Lám. 26) u ocupando la luz del vaso.

A los 150 días apenas existían alteraciones pulmonares y no se encontraban vermes ni huevecillos.

A los 183 días solamente había algún que otro verme dentro de arterias, siempre fenecido, con lo cual se había producido la infiltración eosinófila de la íntima y la adventicia, y la endarteritis poliposa.

#### *Hígado:*

Cuando sacrificábamos los animales durante los 10 días primeros después de haber sido inoculados, el hígado solía pesar de 45.8 a 83.0 gm., o sea, 61.3 gm., por término medio, entre todos los animales. En los sacrificados después de 15 días, cuando ya las alteraciones orgánicas eran bien evidentes, el peso de la víscera oscilaba entre 53.8 y 175.5 gm. (promedio de 75.9 gm.). El peso mayor de esta víscera (175.5 gm.) se dió en un conejo sacrificado a los 120 días después de haber sido inoculado, y que presentaba las alteraciones patológicas más profundas de toda la serie.

Observamos ligeras lesiones coccidiósicas en el hígado de 12 conejos, visibles macroscópicamente, apareciendo en forma de nódulos blandos, amarillentos, de unos 5 mm. de diámetro como máximo, y esparcidos sin uniformidad. Las alteraciones evidentemente esquistosomiásicas no pudimos observarlas hasta los 10 días de la inoculación, en que se manifestó la congestión hepática. Al vigésimo día notóse ya la ingurgitación de las ramas intrahepáticas de la porta. A



los 30 días los lóbulos se señalan en la superficie del órgano haciéndose más prominentes en su margen inferior, sobre todo en las subdivisiones centrales. A los 40 días aparecen unos nodulillos grises (seudotubérculos) que sobresalen de la cápsula, y unas pequeñas estrías blancuzcas o amarillentas señalan la presencia de los vermes. Después de esto se acentúa la nodulación de la superficie hepática, las escotaduras se tornan de color gris, toda la víscera adquiere un color azul oscuro o morado, y la aspereza de la superficie se va extendiendo de abajo a arriba, hacia la curva superior. Eso no obstante, la mayor parte de la víscera presenta todavía una superficie suave. Las alteraciones adquieren mayor relieve en el conejo de cuatro meses de inoculación (Lám. 27), presentando la superficie hepática un aspecto ondulado, de silueta serpigina, ocasionado por la enorme dilatación de las venas repletas de sangre y parásitos. Estas dilataciones venosas suelen medir hasta 0.8 cm., en sección transversal. A una distancia de 2 cm. del borde inferior, el parenquima hepático había desaparecido totalmente y al cortarlo tenía un aspecto de hemangioma cavernoso.

Hasta que el animal no tiene más que 8 días de esquistosomizado no hemos podido observar ninguna alteración microscópica que no fuera la correspondiente a la ligera coccidiosis, que presentaron todos los animales, excepto los de 61 y 72 horas de inoculación. Lo que sí es excepcional es la congestión hepática que se dió en el animal de 10 días de inoculación, pues ya entonces las venas interlobulillares estaban voluminosas e ingurgitadas de sangre.

En el animal de 10 días de esquistosomizado encontramos hasta 12 parásitos por cada corte, situados la mayor parte en las venas interlobulillares, otros en los sinusoides y alguno que otro en las eferentes (Láms. 28, 29 y 30). Ello indica que los parásitos jóvenes pueden trasladarse de las venas portales a las hepáticas pasando por los sinusoides, y que de este modo es como son capaces de volver por segunda vez al pulmón. Casi todos los parásitos contenían entonces un pigmento negruzco en el canal intestinal. Notábase claramente que los tejidos estaban algo alterados en algunos puntos, pues había una moderada acumulación de células linfoides dentro de los sinusoides y algún que otro eosinófilo, más otras células de mayor tamaño, pero mal dibujadas, pro-

vistas de núcleo vesicular, y que parecían proceder de las células de Kupffer. En algunas de éstas comenzaban a aparecer finos gránulos de pigmento negruzco. En un paraje de la vena porta, la íntima de una pequeña vena interlobulillar donde se alojaba un esquistosómulo vivo, se había engrosado por la infiltración de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos, que estaban situados debajo de ella.

A los 20 días la infiltración celular de las venas interlobulillares era más intensa, notándose gran número de histiocitos y eosinófilos. Esta infiltración, en ocasiones, estrechaba la luz de las venas más pequeñas (Lám. 31). En los sinusoides cercanos encontrábase a veces pequeñas agrupaciones de linfocitos, células de Kupffer y algunos macrófagos levemente vacuolados. Alguna que otra célula de Kupffer situada cerca de la región portal tenía en su interior gránulos finos de color oscuro. Aunque los parásitos, en su mayoría, estaban bastante bien desarrollados, encontramos uno, muy retardado en desarrollo, en un sinusoides. Aún estando tan cercana la fecha de la inoculación pudimos observar una vena obstruída en parte por un seudotubérculo que se había formado en la íntima y que contenía en el centro substancia oxifílica de descomposición necrósica, posiblemente restos de un parásito, e histiocitos, linfocitos y eosinófilos hacia la periferia.

Treinta días después de la esquistosomización, que fué muy intensa en este animal, las alteraciones eran ya muy marcadas, siendo lo más notable de ellas la aparición de endoflebitis (Lám. 32) en la mayoría de las venas interlobulillares, que en ese momento—dato importante—solamente alojaban vermes vivos no llegados aún a plena madurez. Esta endoflebitis consistía de una infiltración histiocítica, eosinófila y, aunque en menor escala, linfocitaria, dando lugar a la formación de excrescencias poliposas dentro de la luz del vaso, casi obliterándolo en algunos puntos. Los espacios portales aparecían a menudo ensanchados a causa de la proliferación histiocítica o infiltración eosinófila y de células redondas. La pared vascular de las venas mayores interlobulillares en que se asentaba la endoflebitis estaba edematizada, y entre las fibras se infiltraban células redondas y eosinófilas. Alguna que otra vez el verme alojado en el lumen del vaso había perdido su vitalidad y aparecía rodeado

de eosinófilos que se acumulaban en las cercanías de las formaciones poliposas de la íntima. En algunos intersticios de la porta se había desarrollado tejido de granulación infiltrado de eosinófilos. Las alteraciones de los sinusoides habían progresado, pero por lo general, no pasaban de los parajes limítrofes a la región de la porta. En las células de Kupffer del tercio externo de los lobulillos hepáticos, en los histiocitos de la íntima, así como en el tubo digestivo de los vermes, abundaban los gránulos de pigmento color pardo negruzco. La congestión de los sinusoides en las porciones periféricas de los lobulillos empezaba a ser notable.

A los 40 días de haber practicado la inoculación, las venas interlobulillares estaban más dilatadas y el aspecto de los pólipos de la íntima había variado; su estructura aparecía más compacta, abundaban las fibras colágenas, y la infiltración de la íntima era más densa, consistiendo mayormente de células plasmáticas y eosinófilas. En algunas venas notábase que el engrosamiento irregular de la íntima no era producido por la proliferación histiocítica y fibroblástica sino por el edema de la subíntima y por una infiltración más o menos intensa de células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos. La pigmentación de las células de Kupffer había progresado algo más, pero no llegaba a alcanzar el centro de los lobulillos. Las alteraciones histológicas comenzaban a localizarse ahora claramente cerca del borde inferior, donde la dilatación venosa, la endoflebitis y la infiltración de los espacios portales tenían mucho más relieve, en comparación con la zona superior del hígado. En estos parajes eran bien notables las alteraciones histológicas en los sinusoides, que presentaban áreas congestivas; las células de Kupffer eran más grandes, su proliferación mayor y, en ocasiones, formaban células gigantes rudimentarias, con linfocitos y eosinófilos acumulados en derredor. Estas alteraciones se iban haciendo menos notables conforme se acercaban a las venas eferentes, pero en una o dos ocasiones pudimos notar que la subíntima de dichas eferentes estaba algo invadida de células redondas y eosinófilos, casi en la misma forma que las venas interlobulillares, aunque en menor grado. En una vena interlobulillar, muy estrechada, encontramos una cubierta ovular vacía, rodeada en parte por células sincitiales muy pigmentadas. La fibrosis era muy leve en algunos espacios

portales, pero el edema periportal, así como la dilatación de los linfáticos, era considerable.

Hasta los 50 días de la inoculación no se encuentran huevecillos esquistosómicos en cantidad, y suelen aparecer entonces inmediatamente contiguos a las venas interlobulillares más chicas, alguna vez en el interior de la luz y muy rara vez en los sinusoides cerca de los espacios portales. En los tejidos aparecen rodeados de las células que infiltran los espacios periportales o, más frecuentemente, rodeados de células gigantes, siempre repletas de pigmento. Alguna que otra vez aparecen los huevecillos englobados en un seudotubérculo (Lám. 33), estando cada huevo o cubierta ovular rodeado de células epitelioides y, hacia la periferia, de algunas capas de fibroblastos, así como de eosinófilos y células redondas. En las venas se observan con frecuencia vermes muertos, con acúmulos de eosinófilos fragmentados a su alrededor. Cuando los vermes conservan su vitalidad, en el interior de la túnica íntima se forman, como siempre, excrescencias poliposas, o se infiltra ésta de leucocitos; si los vermes están muertos, grandes células epitelioides, dispuestas frecuentemente alrededor de un centro, constituyen una zona ancha que rodea el vaso y le reemplaza. Tanto en un caso como en otro la luz queda obliterada completamente, excepto en la porción ocupada por el verme (Lám. 34). Hacia el borde inferior de la víscera las venas están mucho más dilatadas, conteniendo en su interior numerosos parásitos de ambos sexos. La endoflebitis poliposa (Lám. 35) se nota muy bien, y los pólipos están frecuentemente constituídos por seudotubérculos, en los cuales a veces aparecen cubiertas ovulares y células gigantes de gran tamaño, pigmentadas en ocasiones. En la proximidad de las venas la infiltración era muy moderada, sin apenas fibrosis, siendo el edema la alteración más notable. Algún trombo que otro aparecía adherido a las vegetaciones poliposas. Separando unas de otras las venas dilatadas del borde inferior, quedaba solamente un tabique de tejido, habiendo casi desaparecido las fibras musculares de los vasos. Los vermes vivos aparecían muchas veces apareados copulando, y los muertos formando numerosos pelotones.

A los 75 días la parte superior del hígado no presentaba alteración de gran monta. Los lobulillos en esta parte del órgano aparecían algo prominentes a causa de un ligero aumento de tejido fibroso en su periferia; alguna vena inter-

lobulillar estaba rodeada de una capa de eosinófilos, pero sin endoflebitis. El signo de más relieve era el depósito de pigmento en grandes grumos dentro de los fagocitos de los espacios portales y las venas, y en las células de Kupffer. La pigmentación en estas últimas era más acentuada en la inmediata vecindad de los espacios portales, más escasa hacia la vena eferente, y casi no existía en el tercio interno del lobulillo. La distribución del pigmento (Lám. 36) era lo que determinaba el engrosamiento del perfil del lóbulo, mejor que la fibrosis periportal. Las cubiertas ovulares eran bastante numerosas y estaban situadas en la forma descrita anteriormente. Algunas aparecían divididas en fragmentos, de forma oval o redondeada, alrededor de los cuales se agrupaban algunas células gigantes muy pigmentadas. Casi nunca se encontraron huevecillos conteniendo embriones. En el borde inferior no se notaba endoflebitis, a no ser en las venas pequeñas. Volvimos a observar las venas muy dilatadas, algunas coalescentes, hasta tal punto que sólo se podía deducir el sitio donde había existido la pared por los espolones que restaban. Cuando había pólipos en la íntima estaban fibrosados, excepto en las venas más pequeñas, donde solía encontrarse algún que otro seudotubérculo. Alrededor de las venas dilatadas se veía una amplia zona de fibrosis que, hacia el borde del órgano, se extendía de manera difusa por entre los cordones de células hepáticas, causando su atrofia. En el tejido fibroso se veía cierta proliferación de los conductos biliares. En algunos parajes, al dilatarse las venas se producía el ensanchamiento de algunos sinusoides; y parece ser que este proceso, al progresar, ocasionaba la formación de grandes canales venosos que se extendían hasta la vena eferente en ciertos lobulillos.

A los 87 días el animal esquistosomizado presentaba ya un hígado en cuyos bordes inferiores se habían formado grandes lagunas sanguíneas repletas de vermes y rodeadas por amplias zonas fibrosas que casi reemplazaban el tejido hepático. En un capilar interlobulillar había un cascarón de huevo situado por dentro de la membrana basal del vaso y parcialmente cubierto de células endoteliales que se extendían desde la íntima adyacente (Lám. 37).

A los 101 días las lesiones alcanzaban la porción superior del órgano, donde las venas, bastante dilatadas, estaban circundadas por abundante tejido fibroso que dibujaba con toda

precisión los espacios portales y en algunos puntos llegaba hasta el tejido visceral propio, subdividiéndolo en seudolobulillos. Encontráronse en el tercio medio de los lobulillos numerosos focos de necrosis de las células hepáticas, aislados y confluentes. En estos parajes las células aparecían de color rosado y con aspecto hialino; en cambio, las de Kupffer conservaban su apariencia normal. Apenas existía endoflebitis, excepto en el borde inferior; pero algunos eosinófilos y células redondas se encontraban en las proximidades de las venas. A una distancia de 1 cm. la dilatación venosa y la fibrosis eran ya muy grandes.

A los 120 días la dilatación venosa había progresado y la infiltración eosinófila alrededor de los espacios portales era muy notable, lo mismo que el edema. La endoflebitis poliposa iba en descenso. Rodeando los vermes y sus huevecillos, dentro de los vasos sanguíneos, la íntima había sido sustituida por grandes zonas de tejido epitelioides. Volvieron a aparecer conductos biliares en proliferación alrededor de las venas.

A los 150 días las alteraciones histológicas eran casi iguales a las anteriores, pero volvieron a verse grandes pólipos en la íntima, densamente infiltrados de células plasmáticas. En una vénula interlobulillar se vió un grupo de cubiertas ovulares que, aunque aún no habían penetrado la membrana basal del vaso, aparecían totalmente cubiertas por endotelio (Lám. 38).

#### *Bazo:*

El peso de este órgano osciló entre 0.2 a 3.7 gm., siendo siempre mayor y de más volumen en los últimos períodos de la infestación. Hasta los 20 días de esquistosomización el órgano pesa, por término medio, 0.76 gm., y las dimensiones oscilan entre  $3.1 \times 0.8$  y  $4.8 \times 1.8$  cm. Desde los 20 hasta los 183 días el peso medio del órgano es de 2.24 gm., y las dimensiones son de  $4.0 \times 0.9$  a  $6.5 \times 1.7$  cm. El tamaño mayor de este órgano (3.7 gm. y  $6.5 \times 1.7$  cm) se dió en un conejo de 40 días de inoculación; el tamaño menor, en el grupo de más de 30 días de inoculación, se dió en el animal que llevaba 183 días de esquistosomizado. Parece como si el peso y tamaño de esta viscera aumentaran con la duración de la enfermedad y dependiesen de la intensidad de la misma.

El examen macroscópico no reveló gran cosa. Después de 30 días de la inoculación se empieza a notar en algunos animales el aumento de volumen del órgano, cuya superficie adquiere un tono azulenco, y después de 40 días los tejidos aparecen de color gris pizarroso debido a la acumulación de pigmento. La superficie de la viscera siempre permaneció suave al tacto y libre de adherencias.

Practicamos en cada uno de los animales un detenido examen microscópico de las preparaciones obtenidas en un solo corte longitudinal de todo el órgano. No dimos nunca con esquistosómulos, vermes adultos, huevecillos ni pseudotubérculos. Al segundo día de inoculado notábase ya leve aumento en el número de pseudoeosinófilos de la pulpa, lo cual fué regla general hasta el décimo día, a excepción de un animal, y llegó al máximum entre el cuarto y quinto día. Muchos leucocitos tenían núcleos picnóticos y otros estaban fragmentados, notándose a veces la fagocitosis de partículas de cromatina. Véase al mismo tiempo cierto acrecentamiento en la actividad de los centros germinativos de los corpúsculos de Malpigio, y desde el octavo día en adelante las células reticulares de la pulpa aparecían más destacadas. El aumento de los pseudoeosinófilos no persistió después del décimo día, pero las restantes alteraciones continuaron progresando en la mayoría de los animales.

A los 30 días los corpúsculos de Malpigio eran grandes y compuestos principalmente de linfocitos grandes y medianos, y la hiperplasia de las células reticulares de la pulpa y folículos podía percibirse con gran claridad. En los folículos había numerosas formas mitósicas. El pigmento apareció por primera vez, en este momento, en cantidades pequeñísimas, depositado en alguna que otra célula reticular de la pulpa, en los fagocitos dentro de los senos venosos y, en mucha menor cantidad, en las células reticulares situadas hacia la periferia de los folículos. A los 40 días los senos estaban ingurgitados de sangre y algo dilatados, y por toda la pulpa esplénica se veían numerosos eosinófilos. Después de 40 días la única nueva alteración consistió en el mayor acúmulo de pigmento que llegó a formar densos grumos negruzcos en la pulpa y en los folículos; en estos últimos, si bien aparecían generalmente hacia la periferia, de cuando en cuando se formaban también en el centro. La congestión, y dilatación, no continuó progresando, de suerte que la pulpa esplénica siempre fué abundante e inclusive más celular que de ordinario. Este aumento en la celularidad se debió mayormente a la hiperplasia de las células reticulares y de las marginales de los senos venosos y, en menor grado, al aumento de eosinófilos y linfocitos.

Nunca pudimos observar signos de fibrosis.

*Canal gastrointestinal:*

✓ Ni el estómago ni el intestino presentaron alteraciones macroscópicas de mucha monta durante nuestras observaciones. Notamos petequias hemorrágicas situadas en el cardias de dos animales, uno a los 10 días de esquistosomizado y otro a los 101. A los 20 días notamos por primera vez cierta congestión de los vasos de la serosa del intestino delgado. Esta congestión aumentaba en intensidad y se hacía bien notable, después de los 30 días, en el colon y en las ramas mayores de las venas mesentéricas superior e inferior, pero nunca fué muy intensa. Los parásitos aparecieron, a partir del trigésimo día, en la vena porta y las venas mesentéricas superior e inferior, siendo siempre más numerosos en aquélla y en las ramas de la mesentérica superior que recogen la sangre del intestino delgado. En algunos animales no encontramos ningún verme en la vena mesentérica inferior. En la mayor parte de los conejos se encontraban algunos vermes en las venas de la gran curvatura gástrica y en la vena esplénica. Nunca pudimos observar nódulos por debajo de la serosa, ni hemorragias, u otros signos de la enfermedad, en ningún punto del canal alimenticio. Al microscopio no pudimos localizar ningún esquistosómulo en ninguna de las preparaciones de tejidos tomados en los primeros períodos de la esquistosomización.

*Estómago:*

Preparábamos siempre un gran corte del cardias, del saco y del extremo pilórico, además de cualquier paraje sospechoso. En los animales sacrificados en los últimos períodos encontrábamos en ocasiones vermes adultos, solos o apareados, ✓ situados en las venillas subserosas del saco y del píloro. Los huevecillos aparecieron a los 87 días en toda la mucosa, pero en escaso número. Por lo general, su presencia no provocaba ninguna reacción en los tejidos circundantes, excepto alguna pequeña hemorragia (visible, a simple vista, en el conejo de 101 días de inoculado). En el animal de 120 días de inoculación no se encontraron huevecillos y sólo pudimos observar, en una venilla de la capa muscular cerca de la submucosa, una pequeña proyección poliposa que partía de la íntima, debido a la acumulación de linfocitos y células plasmáticas por debajo del endotelio. En este mismo sitio había, asimismo, algunos eosinófilos. A los 150 días de la inoculación observábase algunos que otros eosinófilos y linfocitos en la submucosa.

*Intestinos delgado y grueso:*

Microscópicamente, a los 40 días de esquistosomizar al animal, encontramos un verme macho adulto en una vena de ✓ la subserosa del colon ascendente, y ya se notaba cierta congestión de los vasos de la mucosa y submucosa. Hacia los ✓ 50 días veíanse numerosos huevecillos en diversos parajes del intestino delgado, incluso en el duodeno y el apéndice.



Solían estar situados dentro de capilares de la porción basal de la mucosa y de la submucosa, unas veces aislados y otras en grupos. Alrededor de estos capilares había numerosos eosinófilos. Algunos huevecillos encontrábanse en los tejidos, parcialmente rodeados de células gigantes, situados en el centro de pequeños seudotubérculos compuestos de células epitelioides e infiltrados de una capa de células redondas y eosinófilos en la periferia (Lám. 40). Había además una infiltración eosinófila difusa de la parte basal de la mucosa, y los vermes aparecían en la submucosa (Lám. 39) y en la subserosa. A los 101 días los huevecillos abundaban enormemente, rodeados con frecuencia por células gigantes, solos o en el centro de seudotubérculos. Las vellosidades intestinales aparecían a veces congestionadas y hemorrágicas. En el íleo y el apéndice notábanse muy activas las regiones centrales de los folículos linfáticos, con abundancia de células reticulares, macrófagos y linfocitos jóvenes. A los 120 días las alteraciones son exactamente iguales que las anteriores. Aparecen numerosos huevecillos y cubiertas ovulares dentro de vénulas dilatadas, cuyos alrededores se infiltraban con gran cantidad de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Raras veces se encontraban los huevecillos en la capa muscular, y casi nunca por debajo de la serosa. A los 150 días los huevecillos abundaban todavía más, y un seudotubérculo existente en la mucosa apareció necrosado en el centro. Nunca hemos podido observar la mucosa ulcerada. En el colon y el recto se ven algunas veces vermes adultos seccionados, situados en la subserosa, pero los huevecillos, los seudotubérculos y los acúmulos eosinófilos son muy escasos en esta región, y sólo en el colon ascendente es donde se ven más numerosos.

Hemos estudiado en detalle la aparición y fases sucesivas de localización de los huevecillos en los capilares de la mucosa y submucosa. Parece ser que el embrión, una vez salido del verme, se desintegra rápidamente, de suerte que lo único que puede observarse en los cortes son las cubiertas ovulares. Estas se adosan al revestimiento endotelial de los capilares, después de lo cual las células endoteliales comienzan inmediatamente a extenderse por encima de la cápsula ovular hasta cubrirla totalmente. Así es como el huevecillo, o cápsula ovular, queda incluído entre la membrana basal y el endotelio capilar. En una ocasión pudimos observar con toda

precisión (Lám. 41) que el endotelio arrojaba la estructura ovular, mientras la espícula del huevecillo presionaba la membrana basal capilar, sin que todavía la hubiese perforado. Antes de la perforación de ésta ya comienzan a acudir células gigantes, eosinófilos y células redondas que circundan el huevecillo en el espacio que queda entre la membrana basal y el endotelio. En determinadas ocasiones (Lám. 42), este mismo proceso se repetía en torno a acúmulos de huevecillos. Ya habíamos verificado esta misma observación en cortes del hígado, y ello parece constituir la primera fase del mecanismo del paso de los óvulos esquistosómicos a los tejidos.

*Ganglios linfáticos mesentéricos:*

Apenas presentan nada de particular al examen macroscópico, a no ser el aumento de tamaño en algunos animales, después de 60 días de inoculados.

A las 36 horas nótase microscópicamente la existencia de hemosiderina en las células del retículo y en los macrófagos cerca del hilio, pero, probablemente, ello no tiene relación alguna con la infestación esquistosomiásica. A los 20 días los senos están repletos de macrófagos, muchos de los cuales contienen hemosiderina. Véanse, además, a los 30 días, bastantes eosinófilos en los tejidos linfoides e invadiendo los senos. Observamos dos vermes acoplados en una vena cerca del hilio. Hacia los 101 días, las células reticulares de todos los cordones linfáticos y del centro germinativo de los folículos aparecen aumentadas de volumen; los senos están repletos de macrófagos, y algunos huevecillos, con o sin embriones en su interior, están situados en los tejidos linfoides. Los huevecillos aparecen rodeados por células sincitiales que, al igual que las reticulares y los macrófagos, se ven a veces incrustadas de pigmento negro. Los eosinófilos no abundaban mucho. A los 120 días el pigmento formaba acúmulos apretados de color negruzco dentro de las células reticulares y macrófagos; los senos medulares estaban llenos de eosinófilos, y en los senos del hilio los eritrocitos estaban siendo fagocitados. A los 150 días encontramos un gran foco de seudotubérculos que se habían conglomerado, sin fibrosis periférica y sin infiltración eosinófila.

*Riñones:*

Estos órganos no presentaban ninguna alteración macroscópica digna de mención, ni siquiera hemorragias petequiales.

Preparamos un gran corte longitudinal de cada uno para el examen microscópico. No logramos descubrir en las preparaciones degeneración albuminoidea.

A los 10 días de esquistosomizado el animal observamos cuatro o cinco focos de infiltración linfoide y proliferación precoz fibroblástica, con moderada invasión eosinófila en el estroma de la corteza. En un glomérulo veíase una gran célula sincitial. En otros, las asas capilares estaban muy congestionadas, y una de ellas contenía un parásito joven que no había provocado hemorragias ni infiltración celular. A los 120 días el citoplasma de las células epiteliales de algunos *tubuli contorti* contenía diminutas gotas hialinas, lo que indicaba un principio de degeneración coloide, que quizás tenga alguna significación, pues el animal estaba profundamente infestado.

#### *Médula ósea:*

No hemos intentado estudiar minuciosamente las alteraciones de este tejido, concretándonos a señalar las más importantes. A las 61 horas de esquistosomización notábase con toda claridad un aumento en el número de seudoeosinófilos, que llegó al máximo al quinto día y desapareció entre el noveno y el décimo. Este período de tiempo coincide con el de máxima invasión pulmonar por los vermes jóvenes y corresponde bastante aproximadamente con el período de infiltración seudoeosinófila del bazo. No pudimos notar ninguna otra alteración hasta transcurridos 40 días de la inoculación. Para esta fecha había comenzado la hiperplasia del tejido granulocítico, especialmente con aumento de los eosinófilos. Aunque esta alteración no tuvo gran relieve en algunos animales, persistió, en general, hasta el final del período de observación experimental.

El pigmento no se notó en la médula ósea hasta los 75 días, y entonces apareció finamente dividido, en cantidad muy escasa.

#### *Páncreas:*

No presentaba alteraciones macroscópicas. Encontramos un esquistosómulo en una vena grande cerca de la víscera, probablemente una vena esplénica o gástrica. Este parásito parecía caminar hacia el hígado después de atravesar el bazo o el estómago. En un espacio interlobulillar del animal de 40 días, observamos escasa infiltración de eosi-

nófilos y monocitos, y, en una vena próxima, tres parejas de vermes adultos. No aparecieron alteraciones de aquí en adelante hasta que llegamos al animal de 120 días de esquistosomización, en que observamos algunos acúmulos, no muy grandes, de eosinófilos en los tabiques interlobulillares, situados generalmente en la inmediata vecindad de las venas pequeñas. La pared de una de estas vénulas aparecía hinchada, débilmente coloreada e hialina. Cerca de una vénula había dos o tres cubiertas ovulares rodeadas de células sin-citiales y algunos eosinófilos; en otro paraje había una cápsula ovular dentro de la vénula y otra fuera. No pudimos observar la presencia de seudotubérculos.

*Timo:*

Los únicos signos patológicos imputables, quizás, a la esquistosomiasis en este órgano, fueron unas pequeñas hemorragias que se notaron en los animales que llevaban 13, 49, 72 y 120 horas de haber sido inoculados. Algunas de estas hemorragias aparecían en el tejido glandular y otras en la cápsula; no iban acompañadas de infiltración eosinófila y no se pudo demostrar que dependiesen de la localización próxima de algún verme. En el conejo de 72 horas estas hemorragias eran muy numerosas. Observáronse asimismo en algunos animales testigos.

*Vesícula biliar, glándulas suprarrenales, glándula submaxilar, vejiga urinaria, genitales internos, esófago:*

Absolutamente indemnes estos órganos, tanto macroscópica como microscópicamente, durante todas nuestras investigaciones.

*Resumen de los hallazgos anatomopatológicos en el conejo.*

Analizando los datos que hemos expuesto, resulta evidente que cuando el verme infestante se sitúa definitivamente en la vena porta y sus ramas, cuando alcanza su plena madurez sexual y comienza a depositar huevecillos en los diferentes órganos del animal parasitado, prodúcense ciertas modificaciones evidentes en el aspecto de las lesiones y en los órganos en que éstas se asientan. Por este motivo creemos conveniente considerar las alteraciones tisulares atendiendo a dos períodos distintos.

En el primer período agrupamos todos los trastornos que tienen relación con (a) la penetración de las cercarias en el

animal, (b) travesía de los esquistosómulos por los vasos sanguíneos de los diferentes órganos, (c) inicio de la localización de los parásitos en las ramas intrahepáticas de la vena porta y (d) comienzo de la precipitación en las vísceras del animal parasitado del pigmento que expelen los vermes. Como el parásito no alcanza su plena madurez sexual hasta unos 40 días después de su penetración en el huésped, y como no encontramos huevecillos hasta los 40 días de haber esquistosomizado al animal, este primer período se prolonga 30 días después de la inoculación experimental. No hemos tratado de precisar con más exactitud el comienzo de la oviposición, pero parecemos que el término de tiempo que hemos señalado se aproxima bastante a la realidad, pues únicamente a los 40 días fué que dimos con el primer huevecillo que, por cierto, apareció dentro de un vaso sanguíneo y no en los tejidos.

La segunda etapa se caracteriza principalmente por las alteraciones que empiezan a ocurrir a causa de (a) la situación definitiva de los vermes adultos en las venas mesentéricas y ramas portales intrahepáticas, (b) el paso incidental de vermes al pulmón, (c) la oviposición en los distintos órganos y (d) la acumulación progresiva del pigmento en los tejidos del animal hospedador.

*Primer período:*

Las cercarias penetran por la piel del conejo oblicuamente entre los folículos pilosos y, alguna rara vez, atraviesan el mismo folículo. Ya antes de transcurrida una hora, los parásitos han llegado al corion y, al poco rato, se abren paso penetrando en la luz de los capilares linfáticos y sanguíneos, sobre todo en los primeros. La presencia de las cercarias provoca en el corion una reacción edematosa que dura unas 49 horas, y una infiltración leucocitaria, predominando durante 11 horas los seudoeosinófilos y, después de ese tiempo, las células redondas, lo cual dura unos 4 días. Estas alteraciones histológicas se caracterizan por su difusión, sin localizarse en los tejidos limítrofes al parásito invasor, excepto cuando este último ha fenecido.

En los nódulos linfáticos periféricos los parásitos aparecen tanto en los tejidos como en los senos linfáticos, en donde provocan hemorragias y una linfadenitis difusa, aguda, que dura de 13 a 49 horas después de esquistosomizado el animal. Durante 15 días, aproximadamente, prodúcese también cierto

grado de infiltración eosinófila e hiperplasia del tejido linfoide.

En los pulmones aparecen pequeñas hemorragias petequiales por la obstrucción capilar con los parásitos, lo cual comienza a observarse al cabo de 25 horas de la inoculación, llega al máximo al sexto día y desaparece al vigésimo, aproximadamente. El tránsito de los parásitos a lo largo de los capilares aparece señalado por parajes limitados de congestión alveolar y por ensanchamiento de las paredes alveolares con proliferación histiocítica, e infiltración de células redondas y eosinófilos. Estas alteraciones pueden ir o no acompañadas de extravasaciones de hematíes dentro de los acini. Los parásitos alguna vez que otra penetran en los acini dando lugar a hemorragias, exudación de mononucleados grandes y a la formación de células gigantes de cuerpo extraño, pero sin producir lesiones neumónicas. Por este mecanismo algunos parásitos desaparecen absorbidos por el tejido pulmonar.

En el hígado comienzan a aparecer los esquistosómulos en los cortes, 10 días después de esquistosomizado el animal, y puede encontrárseles dentro de las venas interlobulillares, sinusoides y eferentes, pudiendo de este modo regresar al pulmón por segunda vez. Ya al décimo día empieza a observarse la infiltración celular de los espacios portales alrededor de las venas parasitadas y en la subíntima de las mismas. Al vigésimo día la infiltración es bien ostensible y se ha extendido hasta ramas no parasitadas de la porta. En este momento es cuando por primera vez se observa el pigmento dentro de las células de Kupffer y en los fagocitos de los espacios portales. En las cercanías de los parásitos, sobre todo de los muertos, aparece una endoflebitis característica, con extensa proliferación de células epitelioides debajo de la íntima, y ello suele acontecer desde el trigésimo día de inoculación, cuando todavía los óvulos esquistosómicos no han aparecido en los tejidos hepáticos. Fórmanse de esta manera grandes pólipos por infiltración de la íntima, pudiendo llegar hasta la obstrucción del vaso. Durante todo este período no hay el menor indicio de fibrosis del órgano.

Los trastornos de la estructura histológica del bazo durante el período migratorio de los vermes consisten en la aparición de un moderado infarto esplénico agudo entre el segundo y décimo día tras la infestación. La congestión de

los senos venosos no se nota bien claramente hasta pasados 30 días. A los 8 días las células retículoendoteliales comenzaban a dar señales de reacción, y la pigmentación no apareció hasta los 30 días.

El tubo gastrointestinal no experimentó ningún cambio durante este primer período de la infestación, pues lo único que se notó fué alguna hemorragia petequial en el cardias, el día décimo, y congestión de los vasos sanguíneos de la subserosa del intestino delgado, la cual comenzó a los 20 días.

El tránsito de los parásitos jóvenes por la circulación renal pudo verificarse sin gran deterioro de los tejidos, en los que únicamente se observaron dilatación y congestión de algunas asas capilares de los glomérulos y focos pequeñísimos de infiltración linfoide y eosinófila en el estroma intertubular.

Durante esta etapa de invasión, migración esquistosómica y madurez sexual de los parásitos alojados en las radículas de la vena porta, las vísceras y tejidos más afectados fueron la piel, los ganglios linfáticos superficiales, los pulmones y el hígado.

#### *Segundo período:*

En este período ya el hígado aparece marcado por la infestación esquistosomiásica. La congestión de la víscera, que pudimos notar por primera vez a los 10 días de la inoculación, ha progresado de tal modo que a los 40 días las ramas de la vena porta del borde inferior están ya repletas de parásitos y muy dilatadas. Esta dilatación se extiende más tarde hasta comprender algunas de las venas sinusoides y en ocasiones llega hasta la vena central o eferente. Si bien encontramos una cubierta ovular vacía a los 40 días de la inoculación, dentro de la luz de una vena portal, los huevecillos no aparecen en el tejido hepático hasta los 50 días. Ya en esa época algunos huevecillos estaban rodeados de células epitelioides y de una zona periférica donde los fibroblastos se agrupaban concéntricamente, pero la mayoría se situaban contiguos a las venas interlobulillares donde, a lo sumo, habían provocado la formación de células gigantes de cuerpo extraño. La desintegración de las cápsulas ovulares se empezó a notar a los 75 días. Los seudotubérculos se observan muy pocas veces alrededor de los huevecillos en el hígado del conejo. A los 30 días la nodulación de la víscera se había acentuado y podía apreciarse macroscópicamente, pero

ello era debido a la infiltración celular y al edema de los espacios portales, pues la fibrosis propiamente dicha no apareció hasta los 75 días. Este crecimiento de tejido fibroso alrededor de los lóbulos notóse principalmente circundando las venas dilatadas del borde inferior y, cuando aparecía en algún otro paraje, era muy leve. Por otra parte, la fibrosis nunca invadía toda la víscera y disminuía en intensidad hacia la convexidad superior. El tejido fibroso no se concentraba especialmente en los sitios donde los huevecillos eran más numerosos, sino que se repartía de manera difusa. La endoflebitis observada en el primer período se ha acentuado en torno a los parásitos muertos, y las venas tienen la íntima mucho más gruesa y de aspecto poliposo, lo que a menudo produce la obstrucción del lumen de las venillas más chicas. La pigmentación negruzca del órgano se observó por vez primera a los 20 días, pero hasta los 40 el pigmento no comenzó a acumularse en gran cantidad, formando entonces acúmulos en las células de Kupffer, en los fagocitos de los espacios portales, en las células gigantes que circundaban los huevecillos y en las células epitelioides situadas debajo de la íntima venosa, así como también en los seudotubérculos.

Las alteraciones histológicas de mayor relieve que se dan en los pulmones durante este período no dependen de la puesta ovular, sino de la concurrencia de vermes adultos en ciertos parajes de las arterias pulmonares y, en menor grado, de las venas y capilares alveolares. Esto deterioraba las paredes vasculares produciendo en ellas dilataciones aneurismáticas. Si los parásitos han fenecido, las paredes vasculares quedan reemplazadas por una cubierta de células epitelioides o por tejido fibroso, y los tejidos pulmonares circundantes ostentan extensos parajes de infiltración neumónica en que predominan los eosinófilos. Prodúcese también infartos hemorrágicos. Cuando los vasos sanguíneos alojan vermes vivos, la íntima se engruesa hacia el interior, infiltrada de eosinófilos y células redondas. A pesar de que los huevecillos esquistosómicos estaban diseminados en todo el pulmón, sólo alguna que otra vez daban lugar a la formación de seudotubérculos.

En el bazo, después de los 50 días, se manifiesta cierta dilatación de los senos. Después de los 30, se ven más pronunciadas las células reticuloendoteliales, y se destaca mejor la acumulación del pigmento en las reticulares, tanto en la



pulpa como en los folículos. No aparecen en esta víscera ni óvulos ni seudotubérculos.

El estómago y el intestino permanecen inalterables hasta que los parásitos comienzan su puesta ovular. Los huevecillos se ven en el intestino delgado y apéndice desde los 50 días, unas veces aislados y otras en pequeños grupos, situados mayormente en las porciones basales de la mucosa. Su presencia determinaba la formación de seudotubérculos e infiltración eosinófila, pero sin alteraciones difusas de inflamación aguda. Algo más tarde se pudo observar congestión y alguna extravasación sanguínea, muy limitada, en algunas vellosidades intestinales. En el colon las alteraciones histológicas son semejantes a las ya descritas, aunque algo más notables en la parte superior. En ningún momento pudimos distinguir ulceraciones de la mucosa.

## II. ESQUISTOSOMIASIS EXPERIMENTAL EN LA RATA ALBINA.

*Material y métodos empleados:* Para estos experimentos dispusimos de un lote de 33 animales adultos, jóvenes, que fueron esquistosomizados por inmersión, siguiendo el mismo procedimiento que con los conejos (*vide supra*), con la única diferencia de que el volumen total del líquido contaminante fué de 400 a 800 cc. El baño inoculante duró una hora, tras lo cual se dejaba secar al animal.

Sacrificábamos los animales por medio de inhalaciones de éter, a diferentes intervalos de tiempo: cada 14, 24, 36, 48 y 60 horas, y cada 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 30, 40, 60, 71, 91, 158, 170, 180, 195, 210, 227, 240, 256 y 271 días.

Practicábamos la autopsia inmediatamente después de morir el animal. No examinamos el sistema nervioso central, ni la médula ósea, en ningún caso. El procedimiento del examen y la preparación de tejidos son idénticos en todos sus detalles a los seguidos con el conejo. No practicamos biopsias de la piel para la observación de la penetración de las cercarias en el cuerpo del animal.

### OBSERVACIONES

A poco de colocar el animal en el receptáculo con el líquido inoculante empezaba a impacientarse, lo que indicaba la irritación de la piel. Constantemente se restregaba el hocico y la cara con las patas delanteras, y así continuaba unas horas después de haberlo sacado del baño.

A pesar de haber prestado la más rigurosa atención a estos animales durante toda nuestra experimentación, no pudimos notar nada anormal en ellos que pudiera ser atribuible a la infestación esquistosomiasis.

Al igual que en los conejos, no hemos observado hemorra-

gias petequiales en los tejidos cutáneos o subcutáneos, ni en los músculos o membranas serosas, a no ser en la rata sacrificada a los 3 días de haber sido inoculada, que presentaba algunas petequias profundas en la piel que cubría el muslo derecho.

*Ganglios linfáticos:*

En la rata sacrificada el cuarto día de inoculación podía observarse, por el simple examen macroscópico, cierta hipertrofia de los ganglios popliteos, inguinales y axilares, a más de algún abultamiento y hemorragia de los inguinales del lado izquierdo.

Al microscopio podían observarse ligeras hemorragias recientes en los senos periféricos de un ganglio axilar, a las 24 horas de la inoculación, pero aún no existían parásitos.

A las 36 horas observamos, en el seno periférico de un ganglio inguinal, un esquistosómulo, perfectamente conservado, sin que hubiera provocado hemorragia alguna, ni reacción celular. En los axilares no había parásitos, pero los senos periféricos estaban ensanchados y hemorrágicos, habiendo comenzado la fagocitosis de eritrocitos por los macrófagos, y acudiendo a invadir el seno unos pocos eosinófilos y numerosos linfocitos.

A los 3 días aparecieron dos vermes en el seno periférico de un ganglio popliteo, en el que existían algunos puntos hemorrágicos, estando además ligeramente aumentado el número de macrófagos. También existían leves hemorragias en el seno periférico de los ganglios inguinales y axilares, pero no había parásitos.

A los 4 días de la inoculación los cambios en la estructura de los ganglios llegaban al máximo. Los popliteos aparecían bastante hemorrágicos, siendo fagocitados los hematíes en los senos centrales y periféricos, a los que acudían algunos eosinófilos. Aspecto semejante se observa en los ganglios inguinales, en donde, además, había varios esquistosómulos, por lo general uno en cada ganglio, excepto una vez que encontramos tres en una sola preparación. Casi siempre el parásito aparece con la mayor parte del cuerpo colocado dentro del seno periférico, pero en una ocasión el verme había penetrado en el tejido linfático. Solamente hemos visto un parásito en proceso de desintegración, sin que, a pesar de eso, hubiese provocado infiltración leucocitaria. En los ganglios axilares las alteraciones son las ya descritas, salvo que no existían esquistosómulos.

A los 7 días volvimos a encontrar parásitos en buen estado de conservación: uno en un seno periférico de un ganglio axilar y otro en el tejido linfático de un ganglio inguinal. Vimos también, a los 8 días, un verme que había penetrado en el tejido linfático de un ganglio axilar, y otro, a los 10 días, en el seno medular de un ganglio popliteo. Es interesante observar que en la rata que llevaba 20 días de esquistosomizada encontramos un verme bien conservado, con el intestino repleto de un pigmento amarillo dorado, que parecía hemosiderina, y situado en un seno, a mitad de camino entre la cápsula y el hilio. Es difícil explicar la presencia de este verme, que ya se había alimentado de sangre, en este sitio—un ganglio periférico—y en esta época. No sabemos si este verme estaba alimentándose y esperando la madurez sexual en el ganglio, o si había sido arrastrado hasta allí por la corriente circulatoria después de atravesar el hígado. Es un problema difícil de resolver, pues no es creíble que los vermes de 20 días puedan todavía viajar fuera de los vasos sanguíneos.

Hasta los 15 días después de la inoculación todavía podían observarse ligeras hemorragias y hematíes fagocitados. Los seudocosinófilos abundaban algo en los senos periféricos de un ganglio axilar a los 9 días, así como los eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas, pero la infiltración seudocosinófila no se dió en ningún otro animal. El aumento de células plasmáticas tenía lugar de manera difusa desde los 6 a los 13 días y pudo notarse una ligera hiperplasia de los tejidos linfoideos entre los 7 y 15 días.

En un ganglio popliteo de la rata de 12 días de esquistosomizada apareció un nódulo microscópico de células epiteloides que se desarrollaba en la superficie interna de la cápsula y se proyectaba dentro del seno periférico. En el centro de este seudotubérculo había un grupo de eosinófilos circundando una estructura tubular estrecha, rellena de hemosiderina, y que parecía el resto de un parásito fenecido y degenerado.

En la rata sacrificada después de 256 días de haber sido esquistosomizada dimos con una preparación de un ganglio de la rodilla, en la que descubrimos un seudotubérculo situado en los tejidos periglandulares, a cierta distancia de la cápsula ganglionar. En el centro de este seudotubérculo había dos grandes espacios fusiformes que no contenían hue-

vecillos, rodeados de células gigantes de cuerpo extraño y células epitelioideas, y hacia la periferia había una zona constituida de células redondas. Estos espacios fusiformes quizás alojaron huevecillos que no habrían podido llegar aquí sino por la circulación periférica:

*Pulmones:*

En la rata de 14 horas de inoculada hallamos una sola petequia de color rojo vivo en la cara interna de la pleura. En la rata de 24 horas, las petequias eran 4 ó 5 en cada órgano, pero en los animales de 36 y 48 horas no había ninguna. En la de 60 horas aparecieron 2 ó 3 hemorragias petequiales, así como en los animales de 3, 4 y 5 días de inoculación. En los de 6 y 7 días había doble número, y en la rata de 8 días las petequias eran ya muy numerosas, de color rojo oscuro y se distribuían por todos los lóbulos, mayormente en la porción posterolateral. En la rata de 9 días de inoculada ya no había más que 10 en cada lado, y algunas empezaban a tornarse de color pardo. Desde los 9 días en adelante las hemorragias petequiales seguían disminuyendo. Continuaban apareciendo, sin embargo, hasta los 40 días de inoculación, pero ya muy tenues, habiéndose formado, indudablemente, mucho antes. A los 60 días se observaron pequeñas placas congestivas de color rojo azulado. El animal de 70 días de inoculación tenía los pulmones indemnes, pues parece que la infestación fué muy leve. En un animal de 90 días había 10 petequias en cada pleura y un número aproximadamente igual en los animales de 240 y 256 días. Estas petequias, de color rojo vivo, parecían recientes. En el de 170 días encontramos un área de congestión en el lóbulo derecho inferior, de 1 cm. de diámetro mayor.

Los animales sacrificados a los 180 y 227 días tenían en los pulmones manchas de consolidación que, al examinarlas al microscopio, se vió que eran focos neumónicos no dependientes de la infestación esquistosomíasis. En estas ratas albinas no hemos podido observar dilataciones macroscópicas de los vasos pulmonares producidas por acúmulos de parásitos, ni zonas neumónicas o infartos imputables a los mismos.

Las alteraciones histológicas pulmonares comenzáronse a notar en el animal de 4 días de inoculado. Estas consistían en focos hemorrágicos diminutos que aparecían de cuando en cuando dentro de los acini. Podían verse los esquistosómulos dentro de los capilares alveolares en alguno de los focos hemorrágicos y también en ciertos puntos en que no había extravasación de hematíes. Cerca de algunos parásitos, el número de núcleos de las paredes alveolares estaba algo aumentado, debido más bien a la proliferación de algunas células endoteliales o histiocíticas que a la infiltración leucocitaria. La mayoría de los esquistosómulos, sin embargo, no provocaba reacción alguna en los tejidos circundantes; vimos uno alojado en un acini absolutamente intacto. Los

hematíes extravasados en algunos alveolos habían sido devorados por macrófagos.

A los 6 días los tejidos pulmonares estaban algo congestionados, especialmente en las paredes de los alveolos hemorrágicos. Algunos pequeños grupos de acini presentan sus paredes algo engrosadas por el aumento de células con núcleos vesiculares de forma ovalada, posiblemente histiocitos. En ciertas ocasiones aparecían los parásitos alojados en los capilares situados por encima de estos engrosamientos de la pared alveolar, habiendo observado uno que se abrió paso hasta un acini, donde le rodeaban células epitelioides irregularmente dispuestas. Ciertos vasillos, los más diminutos, estaban circundados por seudoeosinófilos. En una preparación existía una mancha algo grande debajo de la pleura, y las paredes de los acini se ensanchaban congestionadas y llenas de linfocitos e histiocitos. La mayoría de los alveolos en este paraje contenía gran cantidad de mononucleados grandes, linfocitos y algunos seudoeosinófilos y hematíes. Circundando ciertos vasos sanguíneos en esta región se destacaban linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, estos últimos en menor número, y algunos ya en proceso de división mitótica. Aquí no se encontraron parásitos, y el origen de la lesión es dudoso, pero el carácter de las alteraciones hace suponer que fueran de naturaleza esquistosomíasis.

A los 8 días las alteraciones histológicas eran aproximadamente iguales a las ya descritas. Los focos de engrosamiento alveolar se destacaban mejor, y alrededor de algunos esquistosómulos que aparecían dentro de los alveolos se habían desarrollado pequeños nódulos compuestos de células epitelioides, con algunos linfocitos y eosinófilos.

A los 9 días casi todos los parásitos tenían el tracto intestinal repleto de pigmento. Debemos advertir que ya a los 7 días habíamos observado un parásito en esta misma forma. La congestión difusa de las paredes alveolares, que ya observamos a los 6 días de la inoculación, ahora no existe, y sólo se ve en pequeños espacios donde han ocurrido hemorragias o en los capilares por donde los esquistosómulos discurren. Los seudoeosinófilos y eosinófilos se acumulaban en gran número en torno a las pequeñas arterias y bronquios.

Doce días después de la inoculación algunos vasos sanguíneos y bronquios estaban edematizados en derredor, e infiltrados de eosinófilos con mayor o menor intensidad. Algunos grupos de acini aparecían llenos de células epitelioides y eosinófilos. Alguna vez que otra se veían enormes células gigantes de cuerpo extraño y sincitios (Láms. 43 y 44) rodeando parcialmente ciertos parásitos en desintegración. Seudotubérculos bastante característicos, compuestos de células epitelioides y gigantes, circundaban los parásitos, pero no existía fibrosis periférica. En algunos de estos nódulos las células estaban dispuestas irregularmente y tenían una forma estrellada, como si fueran de origen fibroblástico. En estos focos y en la vecindad de las paredes alveolares se veían capilares neoformados y fagocitos repletos de hemosiderina. Estas últimas lesiones representaban al parecer antiguos focos hemorrágicos en plena organización. Algunos de los esquistosómulos situados en los capilares habían empezado a degenerar sin provocar reacción alguna.

En el animal que llevaba 13 días esquistosomizado algunos grupos de alveolos pulmonares presentaban focos de acumulación de histiocitos o formación de células epitelioides, en contacto inmediato con la pleura, la cual reaccionaba dando lugar a una proliferación de histiocitos debajo de la serosa hasta formar una fina capa.

Las alteraciones descritas anteriormente eran ya menos apreciables a los 15 días de la inoculación, y a los 18 empezaban a regresar decididamente.

A los 20 días todavía podía apreciarse cierto edema en torno a los vasos, con infiltración moderada de eosinófilos, células redondas y mononucleados grandes. Los focos de engrosamiento de la pared alveolar eran más escasos, aunque todavía podían observarse algunos grupos de alveolos conteniendo hematíes, linfocitos y mononucleados grandes, en la vecindad de los sitios donde aparecieron tres esquistosómulos con el intestino pigmentado, en los capilares alveolares.

Un mes después de inoculado el animal ya no existían las lesiones que hemos descrito. En las arterias pulmonares, sobre todo en las más pequeñas, aparecían de tarde en tarde algunos esquistosómulos. Había también otros vermes de menor tamaño con núcleo picnótico, dentro de ciertos acini. Debemos advertir que estos últimos parásitos no tenían pig-

mento en el intestino, al revés que los alojados en las arterias pulmonares, lo que hace suponer que no habían atravesado aún el hígado, o lo habían cruzado hacía tiempo. Suponemos, pues, que debieron haberse detenido en el pulmón durante su primera y única travesía por esta víscera.

A los 60 días la infiltración de células redondas y eosinófilas rodeaba las arterias más pequeñas y se extendía por algún tabique alveolar. Veíanse de tarde en tarde seudotubérculos de células epitelioides, con pigmentación central abundante, e infiltración eosinofílica en la periferia. Algunos seudotubérculos no contenían pigmento. Un parásito en estado de necrosis, con el intestino pigmentado de negro intenso, apareció rodeado de eosinófilos en medio de un pequeño grupo de alveolos colapsados. No pudimos dar con ningún huevecillo en los seudotubérculos, por lo que suponemos que éstos debían su origen a la presencia única de los vermes.

A los 71 días vimos en un capilar alveolar un parásito sin pigmentar. Además de esto, sólo pudimos observar algún que otro seudotubérculo y escasos eosinófilos en torno a ciertos vasos sanguíneos. En este animal descubrimos además una bronquitis supurada, con peribronquitis y neumonía precoz, que supusimos de origen bacteriano.

La rata que llevaba 91 días esquistosomizada presentó, en la periferia de algunos vasos de pequeño calibre y en las paredes alveolares, numerosos focos de infiltración con células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos e histiocitos. La reacción de las paredes alveolares se debía a la presencia de alguna cápsula ovular vacía. Un verme en estado necrótico apareció rodeado de grandes células epitelioides y células gigantes, que frecuentemente contenían pigmento de color parduzco (Lám. 45). Dentro de los alveolos había pequeñas áreas hemorrágicas.

A los 158 días las alteraciones histológicas eran las mismas, poco más o menos, con uno o dos vermes vivos dentro de las ramas de la arteria pulmonar, cuyas paredes estaban indemnes, pero los tejidos perivasculares aparecían edematosos e invadidos de eosinófilos. Monocitos repletos de pigmento negruzco rodeaban otra arteria en la que se alojaba un verme vivo; las paredes alveolares próximas estaban infiltradas de eosinófilos.

En las ratas que llevaban esquistosomizadas 170, 180, 195 y 210 días, las alteraciones son iguales a las que acabamos de describir.

En la de 227 días encontramos una preparación con focos de precipitación calcárea, que parecían, por su forma cilíndrica contorsionada, las siluetas de vermes esquistosómicos. Estos focos estaban rodeados de amplias zonas de infiltración con células redondas y eosinófilos (Lám. 46).

A los 240 días ya no se encuentran óvulos ni vermes sino algún seudotubérculo o un pelotón de fagocitos bien pigmentados, con unas pocas células redondas alrededor de los vasos sanguíneos.

A los 271 días la reacción eosinófila y de células redondas cerca de algunas arterias medianas era muy leve. Había vermes con núcleos picnóticos en una rama de la arteria pulmonar. No se encontraron óvulos ni seudotubérculos.

#### *Hígado:*

A los 9 días de la inoculación notáronse hemorragias petequiales debajo de la cápsula, pero no aumentaron mucho hasta los 14 días, en que estaban diseminadas por los lóbulos, a unos 0.5 cm. de distancia entre sí. A los 18 días ya escaseaban y eran de color más tenue. A los 20 días comenzaron a aparecer a lo largo del borde inferior de los lóbulos unas máculas muy diminutas de color amarillo (vermes), notándose al mismo tiempo cierta congestión en el borde mismo del órgano. A los 60 días la superficie visceral tenía un aspecto finamente nodular y en algún que otro sitio se veían puntos diminutos de color amarillo. Al seccionar el órgano la superficie del corte tenía un tono gris por efecto de la pigmentación. A los 91 días la superficie de la víscera era suave, pero en el borde inferior había algún que otro punto ennegrecido que, al cortarlo, se vió que estaba constituido por dilataciones venosas que contenían abundante sangre renegrida y muchos esquistosomas. A lo largo del borde inferior, diseminados sobre la superficie, había nodulillos de color gris o amarillo. Todas las alteraciones hepáticas eran más marcadas después de los 195 días, en que ya se notó claramente la nodulación de la superficie, pero no se observó que continuaran en aumento progresivo a partir de este término.



Practicamos durante la autopsia, en el hígado de cada rata, de 7 a 8 cortes para el estudio histológico, pero no hicimos preparaciones en serie. Los primeros cambios en la estructura histológica aparecieron en el hígado del animal inoculado hacía 8 días, los cuales consistieron en la distensión de ciertos parajes en los sinusoides por pequeños grupos de células linfocíticas y mononucleados grandes. Nos pareció que estos últimos derivaban de las células de Kupffer. A los 9 días descubrimos dos esquistosómulos sin pigmento intestinal, alojados en los sinusoides y sin leucocitos en su vecindad. Alrededor de las venas portales en las que no se alojaban parásitos había una infiltración moderada de células linfocíticas y algunos eosinófilos. A los 10 días notábase además cierta dilatación en determinados puntos de los sinusoides, estando estos lugares repletos de hematíes, eosinófilos y elementos histiocíticos.

A los 12 días las células de Kupffer se destacaban más, la dilatación de los sinusoides era más frecuente y la infiltración en las venas portales mucho mayor, habiéndose extendido hasta las radículas venosas más finas. Las áreas portales mayores aparecían algo edematosas. En ciertos sitios la infiltración celular había invadido pequeños espacios cercanos a los lobulillos, reemplazando algunas células del tejido hepático. En las ramas de las venas portales aparecieron algunos esquistosómulos pigmentados y otros sin pigmentar en los sinusoides, rodeados de células redondas (Lám. 47). A los 15 días lo que más destacaba era la infiltración de los espacios portales, predominando los eosinófilos. Volvimos a encontrar un esquistosoma sin pigmentación en un sinusoide. En las células de Kupffer cerca de la región portal observamos por primera vez gránulos de pigmento color pardo.

A los 20 días la infiltración celular se extendía debajo de la íntima de las venas portales, engrosando la membrana. Los fagocitos en esta región contenían poco pigmento. Aún en derredor de ramas portales que no alojaban vermes notábase infiltración celular. El parenquima, que hasta entonces había permanecido normal, presentaba numerosos focos de células hepáticas en proceso de necrosis hialina, bordeados por células de Kupffer en buen estado. Los sinu-

soides en estos parajes contenían mononucleados grandes y eosinófilos.

Transcurridos 30 días de haber esquistosomizado el animal las venas interlobulillares más grandes aparecían repletas de vermes, y en algún paraje el tejido conjuntivo estaba aumentado, además de infiltrado. La pigmentación de las células de Kupffer era más abundante, y había igualmente pequeñas áreas de necrosis de las células hepáticas.

A los 40 días todavía no existían signos claros de cirrosis y las alteraciones eran poco más o menos iguales a las anteriores. Algunas de las venas parasitadas aparecían, sin embargo, dilatadas. Dentro de una vena portal había un verme muerto completamente rodeado de una gran zona de células epitelioides pálidas, algunas pigmentadas de color pardo, y alrededor del parásito se amontonaban los eosinófilos. En este animal fué que encontramos la primer cubierta de huevo esquistosómico, rodeada de células gigantes y redondas.

A los 60 días apareció ya la fibrosis claramente en los espacios periportales, habiéndose extendido el tejido conjuntivo en forma de banda fina que rodeaba completamente la periferia de los lobulillos (Lám. 48), y esto daba al tejido un aspecto parecido al del hígado del cerdo. La fibrosis era más acentuada alrededor de las venas interlobulillares mayores, donde existía, además, algún edema e infiltración linfocítica y eosinófila. Pequeños grupos de células hepáticas habían sido rodeados por tejido fibroso formandoseudolobulillos. Notóse de nuevo la gran dilatación de las venas portales, sobre todo en el borde inferior de la víscera, donde había asimismo un seudotubérculo único, compuesto de células epitelioides y de una capa fibrosa periférica. No encontramos óvulos en ninguna de las preparaciones.

A los 90 días tras la inoculación la fibrosis había progresado y las regiones periportales estaban invadidas por numerosas células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos y fagocitos repletos de pigmento esquistosómico parduzco. Abundaban las cubiertas ovulares situadas en derredor de las venas portales, donde a veces formaban el centro de nódulos fibrosos (Lám. 49), y en otras ocasiones determinaban la

formación de seudotubérculos (Lám. 50) compuestos de células gigantes y epitelioides, y de una zona fibrosa periférica. El pigmento se acumulaba en pelotones en los espacios periportales y en las células de Kupffer, abundando bastante dentro de las células gigantes de los seudotubérculos. Los huevecillos no solamente aparecieron en los espacios periportales sino también en parajes proximales de los sinusoides, donde muy rara vez daban lugar a la formación de seudotubérculos. La porción de los sinusoides que bordeaba los espacios periportales frecuentemente aparecía dilatada y congestionada. La dilatación venosa (Lám. 51) cerca del borde inferior de la víscera había progresado hasta el extremo de que, en ciertos puntos, su aspecto era muy parecido al del hemangioma cavernoso. Dentro de estas venas habitaban numerosos esquistosomas, encontrados con frecuencia copulando.

A los 158 días no existían lesiones de cirrosis difusa, a pesar de estar muy parasitadas las venas portales intrahepáticas. La infiltración celular de las regiones periportales era, no obstante, algo mayor que antes, y abundaban las cubiertas ovulares.

A los 170 días el aspecto de las alteraciones era el mismo, volviendo a aparecer cierto grado de fibrosis alrededor de los lobulillos en la región superior del órgano.

Las alteraciones hepáticas más extensas pudimos observarlas a los 195 días después de la inoculación experimental, sin que por otra parte fueran distintas a las ya descritas, y sin que de aquí en adelante siguieran progresando. La fibrosis perilobulillar era siempre menos notable hacia la convexidad superior de la víscera. Después de este período el tejido conjuntivo de la periferia de los seudotubérculos reemplazaba a las células epitelioides.

En una rata sacrificada 271 días después de esquistosomizada notamos cierta proliferación de los conductos biliares, pero solamente en algunos parajes a lo largo del borde inferior de los lóbulos y hasta cierta distancia por encima de él. Esto notóse especialmente en el tejido fibroso que separaba unas de otras las porciones dilatadas de las venas, y en donde había desaparecido casi por completo el parenquima hepático.

*Bazo:*

El peso de la víscera no era tan distinto del normal que pudiera llamar la atención macroscópicamente; lo único notable era la pigmentación, la cual se pudo apreciar por primera vez en la rata de 60 días de inoculada, cuya pulpa era de tono azul oscuro o morado, que contrastaba con el color rojo intenso que tiene normalmente.

Separamos un solo corte a todo lo largo del centro de la víscera para preparaciones microscópicas. No hicimos cortes en serie.

Ya a los 10 días comenzaba a aumentar la actividad de los folículos linfoides, y a los 12 las células reticulares de la pulpa y las marginales de los senos se destacaban más que de ordinario. Estas alteraciones, sin embargo, eran muy leves y no se las pudo notar en todos los animales.

El pigmento hizo su aparición al trigésimo día, situándose en forma de finas partículas dentro de los macrófagos y células reticulares de la pulpa. Inicióse la congestión de los senos en el animal de 40 días y, en este mismo, el pigmento iba extendiéndose hasta la parte central de los folículos, hiperplásicos ya. De aquí en adelante no se observó más que congestión, cierta disminución en el número de células de la pulpa, hiperplasia de los folículos linfoides (frecuentemente compuestos por linfocitos grandes y medianos) y aumento progresivo de la pigmentación pulpar y folicular (Lám. 52). Las alteraciones patológicas no parecían aumentar progresivamente, pero pudiera ser que esto no dependiera tanto del tiempo de infestación del animal como del grado de intensidad de la misma.

A los 271 días, máximo período de esquistosomización de toda la serie, la congestión y dilatación de los senos era más notable que antes, y el pigmento, abundantísimo, formaba grandes acúmulos intracelulares. Los folículos, no obstante, no acusaban el menor grado de hiperplasia.

Debemos hacer constar que no encontramos huevecillos ni seudotubérculos en los tejidos esplénicos, así como tampoco vermes en los vasos sanguíneos intraesplénicos.

*Tracto gastrointestinal:*

A los 8 días después de la inoculación observamos 8 ó 10 petequias hemorrágicas de color rojo brillante, uniformemente distribuidas por toda la mucosa del estómago. En la rata de 9 días sólo encontramos una petequia. No había ninguna otra alteración macroscópica en el estómago, y el intestino, delgado y grueso, permaneció indemne durante todo el curso de nuestras experimentaciones. El aspecto histológico resultó igualmente sin interés.

*Estómago:*

Infiltración eosinófila leve de la porción basal de la mucosa, y de la submucosa. Notóse esto a los 20 días de la inoculación, y volvimos a apreciarlo en otras 8 ratas después de 40 días, pero nunca constatamos la presencia de vermes ni huevecillos.

*Intestino:*

Nada anormal, aparte de alguna leve infiltración eosinófila de la mucosa; tampoco aparecieron vermes ni huevecillos en ninguna preparación.

*Riñones:*

No hubo nunca en estos órganos petequias hemorrágicas, ni vermes, ni huevecillos. Ninguna de las alteraciones renales macroscópicas observadas en estos animales podía clasificarse como propiamente esquistosomiásica.

A las 36 horas de la infestación notamos en un nódulo linfático en el hilio de un riñón, pelotones de macrófagos repletos de hematíes, así como también hematíes libres en el seno periférico. Esto fué observado también en el animal de 4 días.

Entre los 7 y 15 días, inclusive, empezó a notarse algún asa capilar de los glomérulos enormemente distendida por la presencia de parásitos jóvenes (Lám. 53). A veces el revestimiento endotelial y epitelial de estas asas acusaba agrandamiento de las células y picnosis de sus núcleos. En una ocasión unos pocos eosinófilos habían invadido la vecindad del glomérulo. A los 12 días notóse que las células de la cápsula de un glomérulo habían empezado a proliferar cerca de un capilar obstruído, habiéndose formado una pequeña prominencia que se extendía por dentro de la cápsula. Las asas capilares de algún que otro glomérulo estaban colapsadas y contenían pequeña cantidad de una substancia fibrinoide de color rosado. Estos mismos glomérulos habían sido invadidos por leucocitos fragmentados, en escaso número. A los 10 días encontramos uno que otro túbulo atrofiado y deformado, muy cerca de un glomérulo cuyas asas capilares estaban colapsadas. Algunos hematíes habían penetrado dentro de la luz de uno de estos túbulos, el cual contenía también un esquistosómulo. En el estroma intertubular de este paraje se notaba escasa infiltración eosinófila. Las

células epiteliales de un túbulo, en otro foco semejante al que acabamos de describir, aparecían agrandadas y pálidas, probablemente por degeneración grasosa. Pudimos observar uno o dos esquistosómulos situados dentro de capilares en el estroma intertubular de la corteza del órgano (Lám. 54). A los 15 días una de las asas de un glomérulo isquémico estaba adherida a la cápsula. Todavía a los 20 días podía observarse un esquistosómulo dentro de un asa capilar glomerular muy distendida, y en el estroma renal aparecían dos o tres pequeños focos de infiltración con eosinófilos e histiocitos.

Después de los 20 días de esquistosomización ya no aparecen más parásitos en los riñones. De cuando en cuando puede verse algún glomérulo atrofiado, pero no podríamos atribuirlo al paso de los vermes, pues aparecen también en las ratas utilizadas como testigos en esta experimentación.

#### *Páncreas:*

No hay alteraciones macroscópicas en este órgano. En la rata de 12 días de esquistosomizada se observó al microscopio un capilar pancreático de paredes algo necrosadas, y dentro del vaso aparecían los hematíes aglutinados. Próximo a este sitio había un foco de reacción con células histioides y eosinófilos. A los 195 días observóse un foco similar, pero los vasos capilares estaban intactos. Nunca observamos óvulos esquistosómicos ni seudotubérculos.

#### *Timo:*

Debajo de la cápsula, sobre la cara anterior de la víscera, había algunas petequias hemorrágicas en la rata de 60 horas de inoculada, así como también en las de 8 y 13 días.

Microscópicamente, pudo observarse la existencia de focos diminutos de extravasación sanguínea en los animales anteriores y en la rata que llevaba 3 días esquistosomizada, pero nunca aparecieron parásitos ni reacción celular alguna.

*Glándulas suprarrenales y submaxilares, vejiga urinaria, genitales internos, esófago, ganglios linfáticos cervicales profundos:*

Ninguno de estos órganos presentó alteración histológica alguna que pudiera atribuirse a la infestación esquistosomiásica.

*Resumen de las alteraciones anatomopatológicas en la rata albina.*

*Primer período:*

Los linfáticos superficiales que drenan la puerta de entrada de la infestación esquistosomiásica reaccionan al paso del parásito con hemorragias más o menos abundantes e infiltrándose de eosinófilos y de macrófagos que acuden a los senos ganglionares, pero sólo rara vez manifiestan una reacción inflamatoria aguda como sucede en los conejos.

Los pulmones reaccionan ante los parásitos invasores igual que en el conejo, con focos congestivos de la pared alveolar, que se engruesa a consecuencia de la proliferación endotelial e infiltración celular, y con pequeñas hemorragias dentro de los alveolos. A más de eso, alguna vez se desarrollan grandes células sincitiales y células gigantes de cuerpo extraño en derredor de los parásitos que han emigrado a los acini.

En el hígado, aunque los parásitos no aparecieron hasta los 9 días de esquistosomizado el animal, ya antes de esa fecha se habían observado (a los 8 días) grupos de células redondas en los sinusoides. La infiltración con células redondas y eosinófilos empezó a los 9 días en las cercanías de ciertos vasos que no alojaban parásitos. A los 15 días aparecieron gránulos finos de pigmento negruzco en las células de Kupffer situadas cerca de los espacios periportales y, a los 20 días, en los fagocitos cercanos a las venas portales. A los 30 días, antes del comienzo de la oviposición, hace su aparición una fibrosis moderada en la región portal. A los 20 y 30 días había pequeños focos de necrosis de las células hepáticas. Y a los 40 días de la esquistosomización las venas del borde inferior de la víscera estaban dilatadas.

En el bazo se inicia una leve hiperplasia de los folículos linfáticos después de los 12 días, y la pigmentación de las células reticulares y macrófagos da comienzo a los 30.

Desde los 7 días hasta los 20 estuvieron apareciendo esquistosómulos en los capilares de glomérulos renales. A veces esto ocasionaba un pequeño agrandamiento de las células epiteliales y endoteliales de las asas capilares y en los parajes próximos de la cápsula glomerular. Los túbulos renales cercanos a los glomérulos isquémicos aparecían colap-

sados, al parecer lesionados por el paso de los parásitos. Uno de éstos se encontró dentro de un túbulo.

*Segundo período:*

Este no es de tanto relieve en la rata como en el conejo.

Los pulmones albergaban vermes adultos en las arterias pulmonares, pero no tantos como en el conejo, y sin que los vasos estuviesen tan dilatados, ni tan deterioradas las paredes vasculares. Después de los 60 días de la inoculación aparecían con alguna frecuencia vermes necrosados en los grandes vasos y en los alveolos pulmonares, donde se les veía rodeados por células epitelioides o por eosinófilos, o por ambos. Los óvulos esquistosómicos no aparecieron en esta víscera hasta los 90 días. Rodeando los huevecillos incrustados en los capilares alveolares se congregaban células redondas, eosinófilos e histiocitos, pero sin que se formasen seudotubérculos.

En la rata de 40 días hallamos un solo óvulo en el hígado; pero en gran cantidad no se volvieron a encontrar hasta los 90 días. La fibrosis, no obstante, era ya bastante notable y, al igual que en el conejo, progresaba del borde de la víscera hacia la convexidad superior. Las dilataciones venosas nunca tuvieron el mismo relieve que en los conejos, pero sus caracteres eran los mismos. Las endoflebitis no fueron intensas, y nunca se observaron formaciones poliposas de la íntima. Completan más tarde el aspecto de las lesiones esquistosomíasicas en la rata albina, la formación de seudotubérculos alrededor de los huevecillos y la infiltración mucho más intensa de las regiones periportales con células redondas y eosinófilos, así como también la pigmentación intensa de las células de Kupffer. Las alteraciones de la histología hepática permanecieron estacionadas después de transcurridos 195 días de la esquistosomización experimental.

En el bazo, la dilatación y congestión de los senos, la pigmentación de las células reticuloendoteliales de la pulpa y folículos esplénicos, y la hiperplasia de estos últimos siguen en progreso hasta 170 días después de la inoculación. Desde ahí en adelante, ya lo único notable es el progresivo aumento de la pigmentación.

En los riñones no se encontraron huevecillos esquistosómicos, y las leves alteraciones del primer período de infesta-



ción desaparecen completamente, no apareciendo durante el segundo período nada de particular.

El tracto gastrointestinal permanece absolutamente indemne durante todo el período experimental.

#### ANÁLISIS Y COMENTARIOS

Las observaciones que hemos logrado acumular sobre la ruta migratoria de los esquistosomas, desde la puerta de entrada hasta que alcanzan las ramas intrahepáticas de la vena porta, corroboran en lo fundamental las conclusiones de Faust, Jones y Hoffman (*l. c.*), no obstante haber utilizado nosotros métodos de experimentación absolutamente distintos a los de estos autores.

La ruta migratoria del parásito es exclusivamente intravascular: bien por los linfáticos, desde la piel a los ganglios correspondientes de la región, bien a lo largo de los vasos sanguíneos hasta llegar al pulmón. Indudablemente, la gran mayoría de los vermes logra abrirse paso a través de los ganglios, pues por rareza se les encuentra en estado de desintegración alojados en los tejidos ganglionares. Los esquistosómulos parten de los ganglios arrastrados por la linfa y, siempre que no encuentren un obstáculo insuperable a su paso, podrán finalmente alcanzar la vena subclavia y encajonarse hacia el pulmón.

A juzgar por la extremada rareza con que hemos descubierto los vermes alojados en el interior de los vasos sanguíneos del dermis, parece muy probable que su trayectoria, hasta llegar a los pulmones, haya sido preferentemente a todo lo largo de la vía linfática.

Una vez en el pulmón, los parásitos continúan situados dentro de los vasos y sólo por excepción invaden los acini, donde se desintegran y son devorados por fagocitos y células gigantes. En su travesía por los vasos sanguíneos pueden ocasionar la obstrucción de algún que otro capilar alveolar, pero la mayoría se abre paso arrastrada por la corriente circulatoria que la transporta al ventrículo izquierdo del corazón y la reparte después por todo el organismo del animal parasitado. No hemos podido en modo alguno comprobar el aserto de Narabayashi<sup>11</sup> y Sueyasu<sup>12</sup> referente al *S. japonicum*, de que los esquistosómulos conquistan el

hígado pasando directamente a través de los tejidos pulmonares, la pleura y el diafragma.

En nuestras autopsias encontramos pocos signos macroscópicos de esta amplia diseminación parasitaria. Suponíamos que habríamos de descubrir numerosas hemorragias petequiales señalando el tránsito del parásito por diversos órganos y tejidos, tal como sucede en los pulmones; pero no fué así. Las únicas vísceras, aparte los pulmones, en que observamos hemorragias petequiales durante la fase migratoria del parásito, fueron el timo, el estómago y el hígado, debiendo advertir que, a pesar de haber examinado cuidadosamente una serie de cortes de la primera de dichas vísceras, no pudimos comprobar que las pequeñas hemorragias existentes se debieran al paso de los vermes. Por eso creemos que debe tenerse mucho cuidado al interpretar la significación de las pequeñas hemorragias, pues pueden a menudo reconocer otras causas, además de la obstrucción capilar parasitaria.

Encontramos, sin embargo, en el miocardio y el riñón de los conejos, ligeras lesiones, posiblemente provocadas por los vermes. Y como, además de eso, descubrimos esquistosómulo alojados en las asas capilares de los glomérulos renales de conejos y ratas, sin haber casi nunca producido extravasaciones sanguíneas, hemos de aceptar, sin ningún género de duda, que los vermes viajan por todo el organismo del huésped que los alberga, después que han salido del ventrículo izquierdo. Faust, Jones y Hoffman (*l. c.*) fueron los primeros que lograron comprobar este hecho experimentalmente. Según parece, la elasticidad de las paredes capilares y del cuerpo del parásito joven permiten casi siempre el tránsito de éste, sin que se altere la integridad de los tejidos, excepto en los pulmones, cuya estructura histológica más laxa facilita la ruptura capilar.

No hemos podido comprobar al detalle el itinerario que siguen los vermes hasta irrumpir en la vena porta. Nos inclinamos a creer, de acuerdo con Miyagawa y Takemoto<sup>13</sup>, Faust y Meleney<sup>14</sup>, que los parásitos viajan pasando del lado arterial al venoso de la circulación capilar, en todos los órganos cuyas venas son tributarias del sistema de la porta.

La localización y el carácter de las alteraciones acaecidas durante la primera etapa infestiva dependen del camino reco-

rrido por el esquistosómulo durante su migración, y parecen coincidir con los siguientes factores: (a) obstrucción de capilares por los vermes jóvenes, (b) eliminación de ciertas sustancias (toxinas o productos metabólicos) por los vermes vivos, (c) absorción de los productos de descomposición de los vermes muertos y (d) fijación del pigmento segregado en el tubo digestivo de los vermes, donde se ha formado a expensas de la sangre ingurgitada.

La primera reacción que provocan las cercarias en la piel y en los ganglios linfáticos es una fugaz infiltración pseudoeosinófila. De momento, se nos ocurrió pensar que esta infiltración leucocitaria podría deberse a las bacterias que acarreasen las cercarias a su paso y no a la presencia de éstas, pero, al teñir los cortes microscópicos de la piel y tejidos linfáticos con Gram y Giemsa, no pudimos descubrir ningún microorganismo.

Los esquistosómulos obstruyen los capilares y provocan la rotura de sus túnicas, lo que da lugar a la producción de pequeñas hemorragias; pero la obstrucción suele ser pasajera y los parásitos continúan su trayectoria. Si se introducen en los acini, actúan como cuerpos extraños, acuden fagocitos que se acumulan en torno de ellos y se forman después células gigantes rudimentarias. Su presencia en el hígado determina la infiltración eosinófila y de células redondas en los espacios de Kiernan, la multiplicación de células de Kupffer en los puntos obstruidos de los sinusoides y la endoflebitis poliposa de las venas portales del conejo.

La infiltración celular de la íntima de las venas portales intrahepáticas y de los espacios circundantes, así como también la fibrosis del tejido propio del órgano, logran extenderse hasta parajes del mismo donde no hemos podido descubrir ni huevecillos ni parásitos. Estas alteraciones nótanse ya mucho antes de que haya comenzado la oviposición, y la explicación para que esto acontezca sería la existencia de una sustancia intraparasitaria que al ser eliminada circularía libremente en la sangre. Esto también podría ser la génesis de la actividad de las células reticuloendoteliales en el bazo, aún antes de que haya éste empezado a pigmentarse.

Pasados 30 días de la inoculación experimental comienzan a verificarse ciertas alteraciones en los tejidos, que parecen entonces depender de estas causas: (a) presencia de vermes

adultos dentro de los vasos sanguíneos, (b) eliminación progresivamente en aumento de pigmento elaborado por los parásitos, (c) oviposición por los vermes y (d) acción tóxica de ciertas sustancias liberadas por los vermes vivos y de los productos de desintegración de los muertos.

La infiltración celular de los espacios de Kiernan y la endoflebitis poliposa en las ramas portales intrahepáticas principian a manifestarse cuando el parásito es aún joven, pero no adquieren su máximo desarrollo hasta que el verme llega a su madurez sexual. Como estas alteraciones histológicas son siempre más ostensibles hacia el borde inferior de la víscera, que es donde los vermes son más abundantes, y como han comenzado a producirse antes de la expulsión de los huevecillos, no cabe duda que se deben a los mismos vermes, quizás a alguna sustancia que ellos eliminan.

La localización de numerosos parásitos en las venas portales del borde inferior hepático y en las arterias pulmonares ocasiona su dilatación, la cual se acentúa con la inflamación que siempre la precede y acompaña, con el consiguiente adelgazamiento de la túnica muscular y la rotura de las fibras elásticas.

Lo más probable es que los vermes adultos que aparecen situados dentro de las arterias pulmonares, hayan llegado allí recorriendo los sinusoides y venas eferentes hepáticas dilatadas, más bien que por las anastomosis venosas de la pelvis existentes entre el plexo hemorroidal inferior y la vena cava inferior.

Parece también probable que los esquistosomas sean capaces de alojarse en los pulmones y alcanzar allí su madurez sexual, pues en algunas ocasiones los hemos visto en los vasos pulmonares mucho tiempo antes de que pudiéramos notar la dilatación de las venas portales y los sinusoides. Los que logramos observar en estas condiciones tenían un aspecto informe y de escaso desarrollo, muy diferente del de los que se alojaban en las venas portales y mesentéricas del mismo animal hospedador. Debemos, sin embargo, hacer constar que el número de esquistosomas encontrados en esta forma dentro del pulmón fué algo escaso.

Los esquistosomas vivos, jóvenes o adultos, provocan principalmente en los tejidos una reacción de células redondas (linfocitos, células plasmáticas) y eosinófilos. Si los vermes

adultos han fenecido, la reacción predominante suele ser eosinófila e histiocítica, con proliferación abundante de células epitelioides que circundan completamente los restos necróticos. Véanse también, aunque no con frecuencia, células epitelioides en torno a parásitos adultos todavía con vitalidad, y, muy rara vez, en derredor de vermes jóvenes. Los eosinófilos son muy numerosos en las lesiones esquistosomíacas de todas las vísceras después que han pasado 30 a 40 días de la inoculación, o sea, después que el verme ha alcanzado su pleno desarrollo.

Cuando los huevecillos esquistosómicos se implantan en los tejidos, comienzan por provocar una leve infiltración de linfocitos, células plasmáticas y algunos pocos eosinófilos, tras lo cual aparecen células gigantes de cuerpo extraño y, por último, pueden acudir células epitelioides que, acumulándose en torno al ovulillo, dan lugar a la formación del seudotubérculo. Estos no se observan con mucha frecuencia, a no ser en el intestino, y la reacción celular próxima al huevecillo no tenía generalmente mucho relieve. Esto último lo observamos especialmente en el hígado. Parece ser que en la rata y el conejo esquistosomizados, los embriones del verme mueren poco después de puesto el huevecillo, pues en todas las vísceras, a no ser en el intestino, la mayoría de las cápsulas ovulares que encontrábamos estaban vacías. Esto nos hace pensar que, de todo el huevecillo, es el embrión y no la cubierta lo que determina la formación del seudotubérculo, y esta es la razón por la cual, en todos los exámenes que hemos practicado, apenas hemos logrado observar más de una reacción de células gigantes de cuerpo extraño en torno a las cubiertas ovulares. Por lo visto, en el cuerpo de los esquistosomas, así en los embriones como en los vermes jóvenes o adultos, debe existir una substancia citotrópica que tiene la propiedad de estimular la neoformación de células epitelioides.

No conocemos aún suficientemente el papel que desempeña el huevecillo esquistosómico en la patogénesis de la fibrosis hepática. Alrededor de ciertos seudotubérculos que se desarrollan en el hígado se produce siempre cierto grado de proliferación de tejido conjuntivo fibroso, pero esta fibrosis suele difundirse por los espacios periportales, contengan o no huevecillos; y es de notarse que en los tejidos pulmonar

e intestinal nunca observamos proliferación fibrosa en derredor de éstos. Lo cual nos lleva a suponer que, si hay unas sustancias tóxicas que estimulan la infiltración celular en determinados parajes hepáticos, ello basta para generar la cirrosis, sin que la irritación provocada por la implantación del huevecillo, en los animales por nosotros estudiados, tenga mayor importancia. Para poder aclarar este problema habría que recurrir a la infestación experimental con vermes de un solo sexo.

Las modificaciones histológicas que tienen su asiento en el hígado de las ratas albinas y conejos esquistosomizados experimentalmente no presentan todas las características de la cirrosis verdadera: la destrucción de células hepáticas es muy moderada; la formación de pseudolobulillos no es muy notable, y los conductos biliares no han proliferado gran cosa. A más de eso, el proceso se inicia en el borde inferior, ascendiendo hacia la cúpula.

Las transformaciones histológicas que produce la infestación esquistosomíasis experimental en el intestino del conejo se reducen a la formación de pseudotubérculos e infiltración eosinófila. No obstante la existencia de bastantes huevecillos, no se producen en el intestino focos inflamatorios agudos, no se forma tejido de granulación, ni se fibrosa la submucosa, ni se ulcera la mucosa, todo lo cual ocurre en la esquistosomiasis del hombre y del mono. Según parece, los huevecillos esquistosómicos no son capaces de atravesar la mucosa intestinal del conejo. En la rata albina nunca hemos hallado huevecillos ni vermes incrustados en las paredes intestinales, a pesar de haber examinado numerosos cortes preparados en 15 ó 20 porciones de diferentes regiones intestinales de cada uno de nuestros animales. Quizás esto sea debido a que en la rata albina los esquistosomas mansónicos adultos no siempre seleccionan para poner sus huevecillos las radículas mesentéricas, y que la vena porta y sus ramas intrahepáticas pueden a veces ser el albergue preferido. Sabemos que algunos autores, como Lutz (*l. c.*), Brumpt<sup>15</sup>, y otros, han descrito la deposición ovular en las paredes del intestino de esta especie, pero no podemos explicar la discrepancia entre sus hallazgos y los nuestros.

Nuestras observaciones, recogidas en exámenes cuidadosos de los cortes microscópicos de tejido hepático e intes-

tino delgado, nos parecen sumamente importantes para la comprensión del modo cómo los huevecillos atraviesan las paredes vasculares hasta incrustarse en los tejidos. En primer lugar, parece ser que el huevecillo, o su cubierta, se adosa o adhiere al revestimiento endotelial de los capilares y venillas, después de lo cual el endotelio se extiende por encima de él hasta cubrirlo totalmente. Quedan así los huevecillos inmovilizados y aislados de la circulación, pero situados aún dentro de la membrana basal del capilar. Acuden a poco unos cuantos leucocitos en torno al óvulo y se desarrollan en seguida las células gigantes. La segunda fase de este proceso no hemos podido observarla directamente, pero debe consistir en la ruptura de la membrana basal del capilar por la presión que contra sus paredes ejerce el huevecillo, tal como aparece en la Lám. 41, ayudándose de la espícula y favorecido por la reacción inflamatoria antes descrita. El huevecillo actúa, pues, según nuestras observaciones, pasivamente. Esto explica el mecanismo de penetración de los huevecillos de ciertas especies esquistosómicas (del *S. japonicum*, p. ej.) que tienen una espícula muy poco pronunciada y prácticamente inútil para los fines de la perforación de las paredes vasculares.

No existen datos anatomopatológicos detallados referentes a la etapa de migración parasitaria en el hombre y en el mono, pero no habiendo grandes diferencias entre la circulación sanguínea y linfática del hombre y el mono por una parte, y la del conejo y la rata por la otra, es de suponerse que la ruta seguida por el parásito no sea muy diferente en unas y otras especies zoológicas, y quizá si las lesiones en el hombre y en el mono durante este período sean similares, en sus caracteres generales y en su localización, a las que acabamos de describir.

Pons y Hoffman<sup>16</sup>, Girges<sup>17, 18</sup> y otros han descrito en los casos humanos de la enfermedad un período agudo, febril, acompañado de eosinofilia, que suele durar días, y aún semanas, y que comienza 40 ó 50 días después de la contracción del parasitismo. Este número de días (40 ó 50), precisamente, señala la adquisición por el parásito de su madurez sexual y el comienzo de la oviposición. Notamos en nuestros animales experimentales que, en esta época, cuando los vermes llegan a su pleno desarrollo físico, aparecen

muchos muertos y en proceso de desintegración. Al mismo tiempo, mueren muchos de los embriones que van siendo depositados en los tejidos, y también se desintegran y son absorbidos. Parécenos que la absorción, por parte del huésped ya sensibilizado, de productos de desintegración de vermes y embriones, así como las alteraciones inflamatorias producidas por los huevecillos, podrían ser la causa del período de fiebre y eosinofilia. Faust, Jones y Hoffman (*l. c.*) explican la eosinofilia por ellos constatada en algunos de sus animales experimentales, como causada por la reacción local que los huevecillos provocan en los tejidos, pero no creen que el verme adulto intervenga en ello, ni mencionan la posibilidad de absorción por el huésped, ya sensibilizado, de productos resultantes de la desintegración de vermes y embriones.

El segundo período de la enfermedad, tal como acabamos de describirlo para el conejo y la rata albina, es bastante diferente en algunos aspectos de la etapa correspondiente en el hombre, según hemos podido estudiarla en nuestro abundante material de autopsias y en el mono inoculado experimentalmente. La esquistosomiasis en el hombre produce alteraciones anatomopatológicas más intensas en los intestinos, el aspecto patológico del bazo tiene mayor relieve y la cirrosis hepática es de carácter distinto, sin que se limite preferentemente a ninguna región determinada de la víscera y sin que se acompañe de excesiva dilatación de las venas y vasos sinusoides.

Parécenos también muy posible que los huevecillos tengan relativamente mayor importancia en la patogénesis de las lesiones esquistosomíasicas humanas que en las especies inferiores que hemos hecho objeto de estudio. Aunque es natural, y ello no debe sorprendernos, que la reacción de las distintas especies de animales hospedadores sea también distinta ante la agresión del parásito, faltaría demostrar que estas diferencias, en lo que concierne a la esquistosomiasis humana, no puedan hasta cierto punto explicarse por el hecho de que nuestros animales de experimentación fueron sometidos a una sola inoculación de laboratorio, mientras que la especie humana contrae la enfermedad generalmente tras repetidas y espontáneas inoculaciones accidentales.



## SÍNTESIS Y CONCLUSIONES

1. La penetración de las cercarias mansónicas a través de la piel del conejo se verifica ordinariamente por entre los folículos pilosos; rara vez por dentro de los mismos.
2. Los parásitos jóvenes salen de la piel principalmente por la vía linfática.
3. La ruta que siguen los parásitos desde la puerta de entrada hasta localizarse por fin en las venas mesentéricas y portales es exclusivamente intravascular.
4. Los parásitos jóvenes son capaces de recorrer la circulación hepática, salir del hígado y pasar nuevamente al pulmón.
5. La primera reacción que experimenta el conejo ante la invasión esquistosómica es una infiltración pseudoeosinófila del corion y de los ganglios linfáticos.
6. Durante los primeros 10 días después de la inoculación en el laboratorio, el conejo experimenta una reacción general que se manifiesta por un aumento de la actividad granulocítica de la médula ósea y por ligera infiltración del bazo con pseudoeosinófilos (infarto esplénico agudo).
7. Las alteraciones patológicas durante el período migratorio de los esquistosómulos se asientan principalmente en los pulmones, el hígado y los riñones, y se deben en parte a la obstrucción de los capilares y al paso infrecuente de los parásitos fuera de los mismos, así como también a la expulsión en la corriente circulatoria de ciertas substancias nocivas elaboradas por los vermes.
8. Ninguna de las alteraciones histológicas provocadas por los esquistosómulos durante su etapa migratoria a través de las vísceras ocasiona lesiones permanentes, excepto, quizás, la atrofia de algún glomérulo renal.
9. La reacción celular ordinaria de los tejidos ante la presencia de los parásitos, jóvenes o adultos, y ante los huevecillos esquistosómicos, suele ser una infiltración de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Los eosinófilos adquieren mayor predominio después de 30 ó 40 días de la inoculación, y esto señala el momento en que los parásitos han llegado a su máximo desarrollo.
10. Los esquistosomas, vivos—jóvenes o adultos—o muertos, y los huevecillos son capaces de provocar la formación de

células epitelioides. Este tipo de reacción es característico en la vecindad de los parajes donde han fenecido vermes adultos.

11. El seudotubérculo comienza con una infiltración moderada de células redondas pequeñas y de eosinófilos, tras la cual se producen células gigantes de cuerpo extraño y células epitelioides, formándose luego tejido fibroso en la periferia.

12. La mayoría de las alteraciones anatomopatológicas que se observan durante el curso de la esquistosomización experimental, es el resultado de la simple presencia de los vermes, de las sustancias nocivas que expelen los parásitos (o que se producen al desintegrarse después de muerto) y de la expulsión del pigmento intraparasitario.

13. Los huevecillos del esquistosoma no desempeñan un papel muy importante en la evolución de las lesiones anatomopatológicas que se desarrollan en la esquistosomiasis experimental del conejo y la rata albina.

14. Los cambios histológicos observados en los conejos después que los vermes han alcanzado la madurez sexual, tienen asiento principalmente en el hígado, pulmones, intestino y ganglios mesentéricos. En la rata las alteraciones intestinales suelen ser nulas o escasas, predominando, en cambio, las hepáticas.

15. En el conejo la infestación esquistosomiásica afecta mayormente los vasos sanguíneos, que se dilatan enormemente, desarrollándose en sus túnicas endarteritis y endoflebitis poliposas y produciéndose alrededor de los vermes muertos una gran reacción epitelioides.

16. El bazo reacciona de una manera general a la invasión parasitaria y a la fijación pigmentaria.

17. La localización de los vermes adultos en las ramas de las arterias pulmonares puede, quizás, ser el término de un viaje que han realizado después de salir del hígado, pasando por las venas intrahepáticas dilatadas, los sinusoides y las eferentes.

18. Los esquistosómulos son capaces de albergarse en los pulmones y madurar allí, aunque imperfectamente.

19. La fibrosis hepática parece causada, en primer lugar, por la presencia misma de los parásitos y por las sustancias que éstos expelen y, sólo secundariamente, por la fijación de huevecillos en los tejidos.

20. El paso de los huevecillos al través de las paredes de los capilares y su incrustación en los tejidos parece verificarse así: (a) adherencia del huevecillo al revestimiento endotelial del capilar; (b) inmovilización y aislamiento de la corriente circulatoria por una capa endotelial que lo recubre y (c) ruptura de la membrana basal del capilar por la presión que sobre ella ejerce el huevo espiculado y por efecto de la reacción inflamatoria que allí se provoca.

21. La esquistosomiasis experimental en el conejo y la rata albina difiere bastante del aspecto que presenta la enfermedad en la especie humana. No podemos asegurar que las diferencias observadas por nosotros hayan podido depender de que nuestras investigaciones fueron ejecutadas esquistosomizando los animales con una sola inoculación de laboratorio, mientras que el hombre contrae generalmente la enfermedad tras múltiples exposiciones a la infestación. Queda en pie este problema, así como otros varios que dejamos apuntados, para futuras experimentaciones.

\*

\* \*

*No podemos cerrar este trabajo sin consignar aquí nuestro afectuoso reconocimiento al Profesor de Parasitología, Dr. William A. Hoffman, y a su ayudante, don José L. Janer, por habernos auxiliado en la tarea de inocular los animales que utilizamos en nuestro estudio.*

*R. L. trad.*

*Julio 30, 1937.*

## BIBLIOGRAFIA

1. FAUST, E. C., JONES, C. A. and HOFFMAN, W. A.: P. R. Jour. Pub. Health & Trop. Med. 10: 133. 1934.
2. LEIPER, R. T.: Researches on Egyptian Bilharziosis. London, 1918.
3. ITURBE, J.: Quelques observations sur les cercaires de la vallée de Caracas. (Première partie.) Laboratorio Iturbe, Caracas, 1919.
4. LUTZ, A.: Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 11: 121. 1919. (Portuguese text); 11: 109. 1919. (English translation.)
5. MANSON-BAHR, P. and FAIRLEY, N. H.: Parasitology. 12: 33. 1920.
6. FAIRLEY, N. H.: Jour. Path. & Bact. 23: 289. 1920.
7. LAMBERT, R. A. and BURKE, A. M. B.: P. R. Rev. Pub. Health & Trop. Med. 3: 403. 1928.
8. LAMBERT, R. A.: Bol. de la Asoc. Méd. de P. R. 21: 15. 1928.
9. BRUMPT, E.: Ann. de Parasit. Humaine et Comparée. 8: 298. 1930.
10. BRUMPT, E. and CHEVALLIER, P.: Ann. de Parasit. Humaine et Comparée. 9: 15. 1931.
11. NARABAYASHI, H.: Chugai Iji Shinshi (Internat. Med. News) No. 828. Kyoto Igakkai Zasshi (Jour. Kyoto Med. Assoc.) 12 (No. 1) (Japanese text). 1915.
12. SUEYASU, Y.: Kyoto Igakkai Zasshi (Jour. Kyoto Med. Assoc.) 17 (No. 1) (Japanese text) pp. 43-60. 1920.
13. MIYAGAWA, Y. and TAKEMOTO, S.: Jour. Path. & Bact. 24: 168. 1921.
14. FAUST, E. C. and MELENEY, H. E.: Studies on Schistosomiasis Japonica. Am. Jour. Hyg., Monogr. Ser. No. 3. 1924.
15. BRUMPT, E.: Ann. de Parasit. Humaine et Comparée. 8: 263. 1930.
16. PONS, J. A. and HOFFMAN, W. A.: P. R. Jour. Pub. Health & Trop. Med. 9: 1. 1933.
17. GIRGES, R.: P. R. Jour. Pub. Health & Trop. Med. 8: 99. 1933.
18. GIRGES, R.: Schistosomiasis (Bilharziosis). London, 1934.