

El esquistosoma de Manson en la esquistosomiasis experimental con ratas blancas normales sometidas a una alimentación deficiente de vitamina A*

Por C. KRAKOWER, W. A. HOFFMAN y J. H. AXTMAYER

De los Departamentos de Anatomía Patológica, Zoología Médica y Departamento de Química de la Escuela de Medicina Tropical de San Juan, Puerto Rico

EN LA ESQUISTOSOMIASIS MANSÓNICA experimental con ratas blancas, el esquistosoma alcanza su madurez y, por lo general, termina su ciclo vital en el hígado. Solamente algunos pocos vermes emigran a las venas mesentéricas más grandes y rara vez alcanzan las venas de la pared intestinal. Los huevecillos, a lo que parece, no pasan a las heces fecales, pues no se les encuentra a pesar de numerosos exámenes coprológicos.

En el ser humano, que es el huésped normal del esquistosoma, encuéntranse los vermes principalmente en la vena porta, en las venas mesentéricas y en las paredes intestinales, apareciendo los huevecillos en las heces fecales.

No hay razones que expliquen la evidente diferencia que existe entre las infestaciones provocadas en las ratas y las infestaciones espontáneas en el hombre. Quizás se deba en parte a la pequeñez de las venas mesentéricas o a otros factores de naturaleza fisicoquímica que impiden la migración de los vermes hacia el intestino. Ya discutiremos más adelante hasta qué punto la permanencia obligada de los parásitos en el hígado es perjudicial para la vida de los mismos, y esperaremos a observar lo que ocurre en las infestaciones experimentales en animales de mayor tamaño, donde los vermes emigran hacia las venas mesentéricas.

Los resultados de nuestras observaciones del curso de la esquistosomiasis experimental en las ratas blancas parecen tan interesantes que ello nos ha inducido a presentar esta comunicación.

Procedimiento de investigación. Hemos utilizado ratas blancas de las que vienen criándose en nuestros laboratorios desde hace varios años. Escogímos lotes de ratas de 28 días de nacidas y las sometímos a la ración alimenticia siguiente, privada de vitamina A:

Caseína	18 por ciento
Almidón	68 " "
Levadura	10 " "
Mezcla de sales de Osborne y Mendel	4 " "
1 c.c. de viosterol por cada quilogramo de alimento	

A las ratas infestadas utilizadas como testigos se les suministraba una dieta de "Purina" ("Purina dog chow" = alimentación especial para perros), pesando cada uno de los animales semanalmente y anotando la cantidad de ingesta consumida.

Para poder comparar los efectos producidos por la alimentación carente o deficiente de vitamina A, la mitad del lote de animales alimentados sin vitamina A eran esquistosomizados tan pronto comenzaban a perder peso, dejando la otra mitad como testigos. En cuatro lotes de los seis esquistosomizados, y a los animales testigos, no se les suplementó la alimentación con aceite de hígado de bacalao (Véanse tablas 1 a 4). A los de los dos últimos lotes se les adicionó a la comida, una vez al día, una sola gota de aceite de hígado de bacalao (v. tablas 5 y 6). Las edades de los animales sometidos a alimentación normal, en el momento de esquistosomizarlos, fluctuaban entre 42 y 71 días; las de los animales sometidos a alimentación carente o deficiente de vitamina A, entre 7 y 108 días, excepto uno de ellos que tenía 131 días de nacido.

Lotes más o menos iguales de ratas sometidas a alimentación normal y privada de vitamina A fueron esquistosomizadas al mismo tiempo de la manera siguiente:

Para poder reunir un buen número de cercarias infestantes acabadas de salir de los caracoles (especie *Australorbis glabratus: Planorbis guadeloupensis*) poníamos en agua una muestra de materia fecal que contuviera muchos huevecillos, obtenida de un enfermo esquistosomásico; la batíamos bien, pasándola después por un cedazo de malla fina, dejándola reposar en un recipiente grande de cristal. Separábamos el líquido dejándolo sedimentar nuevamente en vasos cónicos, sifoneábamos el líquido sobrenadante y poníamos el sedimento en una bandeja grande de fondo plano, añadiendo agua limpia y varios cientos de caracoles. Al cabo de cinco semanas los caracoles eliminaban gran cantidad de cercarias. El día que íbamos a esquistosomizar los caracoles los sacábamos del acuario a eso de las ocho y media de la mañana, los lavábamos en agua corriente y los deposi-

* Recibido en Redacción el 14 de marzo de 1940.

tábamos en un receptáculo de dos litros de capacidad, lleno de agua de lluvia. No podíamos utilizar agua de la cañería porque suele estar muy cargada de cloro, que es perjudicial tanto para los caracoles como para las cercarias. Exponíamos entonces los receptáculos con los caracoles a la acción de la luz solar, y a eso de una y media a dos de la tarde la eliminación de las cercarias había llegado al máximo. Ese era el momento de sacar los caracoles, poniendo el agua con las cercarias en un vaso bien limpio, dejando siempre unos 100 c.c. del fondo, donde quedaban algunos caracolillos, partículas de moco y excreta, y algunas que otras cercarias poco activas. Si al sacar el agua pasaba alguna porcioncilla de excreta, se la sacaba en el acto con una pipeta, dejando sólo agua transparente donde aparecían suspendidas las cercarias. Agitábamos el líquido con una varilla de cristal en caso de que no se movieran, para distribuir así uniformemente la suspensión. Procedíase entonces a sacar 1.5 c.c. del líquido con una pipeta de calibre uniforme de 5 mm. Esta pipeta había que calibrarla cada día que se la usaba, quitándole la perilla de goma y llenándola a toda capacidad, y entonces cuatro muestras de soluciones de agua deberían medir 6 c.c. en un cilindro graduado de 10 c.c. Tomada la muestra de agua cargada de cercarias se la depositaba en un platillo de cristal de Siracusa con fondo cuadruplicado como el de una platina de recuento de glóbulos. Para matar las cercarias basta añadir al agua una gota de una solución concentrada de ácido clorhídrico. Se procede a contarlas con el microscopio binocular de Greenough. Cuéntanse las cercarias depositadas en el fondo de tres muestras diferentes y se calcula el promedio de cercarias por centímetro cúbico. Calcúlase después el número de centímetros cúbicos necesarios para obtener la cantidad de cercarias requeridas para infestar cada animal. Mídese luego la cantidad de líquido en que están suspendidas las cercarias en un vaso graduado de 100 c.c. recogiendo el líquido con un tubo largo de cristal de calibre uniforme, provisto de pera de goma. El líquido debe ser agitado al medirlo para evitar que algunas cercarias se queden adheridas a las paredes del recipiente, y se deposita en un vaso pequeño de cristal, preparando tantos vasos como animales vayan a infestarse, más uno extra que queda para servir de control después de matar las cercarias, contarlas y comprobar si el número era el que se había calculado. Debemos advertir que después, en el curso de nuestros experimentos, en lugar de medir las cercarias suspendidas en el líquido con un tubo graduado, utilizamos tubos graduados de centrifugar de 50 c.c., simplificando así la operación, y evitando que dis-

minuyese el número de las cercarias por las que se quedaban pegadas a las paredes del tubo de medición y del vaso graduado, pues el líquido de cada tubo de centrifugación se usaba directamente para infestar al animal.

Esta operación consistía en poner cada rata en un recipiente con agua de lluvia cuyo nivel llegaba hasta los costados del animal; derramar en el agua el contenido del tubo de centrifugar (o del vaso) previa agitación, sobre el agua del recipiente, y dejar la rata dentro del mismo por espacio de una hora más o menos.

Desde luego, que el número de cercarias a cuyo contacto sometemos la piel del animal no es más que aproximado. Cuando utilizábamos vasillos con la dosis infestante, comprábamos un error de menos de 10 por ciento de la cantidad de cercarias calculada. Con los tubos de centrifugación el error era menos de 5 por ciento. Las causas de estos errores en los cálculos se debían (1) a que las cercarias vivas se adherían a la pipeta graduada cuando medíamos por primera vez 1.5 c.c., (2) a la longitud de la pipeta grande cuando pasábamos el líquido de un recipiente al vaso pequeño, y, por último (3) a que las cercarias después de muertas también se pegaban a los recipientes en todas estas operaciones. Repitiendo varias veces los recuentos hemos calculado que el número de cercarias, vivas o muertas, que se quedan pegadas al cristal de los aparatos, puede ser, aproximadamente, unas trescientas. Piérdense además (4) algunas de las cercarias que nunca penetran en la piel del animal de experimentación. Su número es difícil de calcular, pues una vez puesto el animal sobre el líquido infestante, éste se torna turbio con la orina y los excrementos. No obstante, del examen de las muestras de líquidos infestantes que habían quedado algo más transparentes, se puede calcular que 10 por ciento de los parásitos no atraviesan la piel del animal.

Una vez esquistosomizados los animales, tanto los sometidos a alimentación carente de vitamina A como los testigos eran sacrificados a intervalos variables de tiempo. Lo más que vive un animal privado de vitamina A es 69 días después de esquistosomizado, aunque se le suministre una gota de aceite de hígado de bacalao. Los sometidos a la alimentación normal sobrevivían un máximo de 115 días después de esquistosomizados.

A todos los animales se les sacrificó cloroformándolos y disecándolos en el acto. Para poder recobrar en el animal sacrificado y previamente esquistosomizado el mayor número posible de cercarias, seguimos el procedimiento siguiente: Primero había que evitar la

pérdida de sangre del corazón y de los intestinos, y para ello ligábamos la vena cava un poco por encima del nivel de los riñones, poniendo después otras dos ligaduras, una en la cava, inmediatamente por encima del diafragma, y la otra cerca de la aurícula derecha. La vena porta se la liga cerca del hilio y en el extremo distal cerca del duodeno. Pónese también una sola ligadura alrededor de la porción distal del colon, de suerte que comprenda el mesocolon y las venas gruesas que irrigan esta región, y liganse los vasos más pequeños alrededor del esófago cerca del cardias y el ligamento gastrohepático. Al cortar entre las dos ligaduras en la porción supra-diafragmática de la cava inferior, en la misma forma que la vena porta y la cava inferior, por debajo de los riñones, puede sacarse todo el hígado con una porción del diafragma, sin que se pierda ninguna sangre. Pésase el hígado sobre papel parafinado, se examina después de seccionado y se recoge la sangre depositada sobre el papel en un recipiente con solución salina, dentro del cual se pone también la víscera. Todo el tracto gastrointestinal con el bazo y páncreas se sacan en masa, sin que salga sangre de las venas mesentéricas. Examínanse éstas con lente binocular, a la luz natural o bajo lámpara eléctrica, contándose el número de vermes y anotando su localización. Sácase entonces el bazo, se secciona, se pone la mitad en líquido fijador y la otra mitad se examina con microscopio de disección de Greenough. Después de examinar el mesenterio, el páncreas y el tubo gastrointestinal practícanse cortes en todas estas vísceras.

La sangre del corazón se recoge con una pipeta en un platillo de Petri con solución salina normal. Para ello se introduce la punta de la pipetilla dentro de la luz de la vena cava superior y de la arteria pulmonar, absorbiendo la mayor cantidad de sangre posible, y se la deposita en un platillo de Petri con solución salina normal, se secciona después el corazón, se quitan los coágulos que hubiere depositados y se les pone en el platillo.

La tráquea, el corazón y los pulmones se disecan juntos y se les deposita en otro platillo con solución salina. Procédese entonces a pesar el corazón y depositarlo en líquido fijador. La tráquea hay que cortarla por encima de la bifurcación. Los pulmones se les secciona y se les pesa dentro del mismo platillo con la solución salina, teniendo cuidado de separar antes unas pequeñas porciones de los lóbulos en el líquido fijador, dejando el resto de las vísceras y la sangre, para examinarlas después bajo el microscopio de disección.

Toda la sangre depositada en las cavidades peritoneal y torácica,

que fluye al seccionar la región inferior de la cava descendente y la superior de la cava ascendente, se pone en un platillo con solución salina, se lavan entonces las cavidades con la misma solución salina y se la pone también en el mismo platillo.

Prosíguese disecando de la manera habitual, teniendo cuidado de pesar los riñones al sacarlos, separando algún fragmento junto con porciones de otros órganos, para examinarlos después con el microscopio de disección. Las muestras de tejidos seccionados de todos los órganos se dejan fijando en líquido de Zenker o en formol Zenker para después practicar cortes en serie y teñirlos para examen. Debemos advertir que no habiendo preparado nosotros cortes en serie del hígado en los primeros animales sometidos a experimentación, tuvimos que esquistosomizar un lote de animales sometidos a dieta normal y otro de animales privados de vitamina A, para sacrificarlos después y completar la investigación. Practicamos numerosos cortes del hígado y de otros órganos, fijándolos en líquido de Zenker y en solución de formalina al 10 por ciento, para cortarlos y finalmente teñirlos con hematoxilina-eosina, o con otros tintes.

Para determinar el número de esquistosomas vivos y muertos existentes en el hígado, en la sangre y en otros órganos que examinábamos en fresco, tuvimos que elaborar un método práctico (W. A. Hoffman), pues no bastaba inyectar con un líquido el hígado o los pulmones para hacer salir todos los parásitos, especialmente los alojados en los pequeños vasos sanguíneos, ni tampoco salían los parásitos muertos, porque éstos se encontraban fijos en los tejidos. En lugar de exprimir el órgano como se hace con los músculos de los cerdos parasitados con *Trichinella spiralis*, sacábamos el hígado (donde se aloja la mayoría de los esquistosomas) del recipiente con solución salina y lo depositábamos en un platillo grande de cultivo. Lo segmentábamos y lo apretábamos con un cristal grueso, añadiendo una pequeña cantidad de solución salina para ayudar a que los vermes se desprendiesen del tejido. Los vermes que iban saliendo se recogían con una pipeta y se les ponía en un vaso con solución salina. Volvíamos a segmentar nuevamente los trozos de la víscera poniéndolos entonces en un vaso cónico de sedimentación bien limpio. Lavábamos el platillo varias veces con abundante solución salina para desprender los parásitos o partículas de hígado adheridas y echábamos el líquido en el vaso de sedimentación. Poníamos cada partícula de hígado entre dos cristales grandes (de los que se usan en el aparato de proyecciones) y la examinábamos con el microscopio binocular de Greenough (objetivo de 40 mm., ocular 10 X), ilumi-

nando la preparación por trasparencia con una lámpara universal de Spencer reflejada en el espejo cóncavo, con lo cual podíamos observar los menores detalles. De tiempo en tiempo apretábamos entre sí los cristales de la preparación, lo que permitía hacerla más delgada y transparente; moviéndola en todas direcciones podíamos examinar minuciosamente todo el campo. Después de examinar todas las partículas, pipeteábamos el sedimento en el fondo del vaso cónico y lo examinábamos en la misma forma, entre dos cristales grandes. Como todos los vermes caen al fondo, no es necesario examinar el líquido sobrenadante. Alguna vez recogíamos los vermes sueltos en el sedimento y los añadíamos a los que íbamos coleccionando en un cristal de reloj. Procurábamos examinar con todo cuidado los recipientes donde habían estado colocadas las vísceras, la sangre del corazón y el agua con que se habían lavado las cavidades peritoneal y pulmonar. Igual procedimiento se seguía al examinar los coágulos sanguíneos y las partículas sólidas. Los líquidos se examinaban directamente, o derramándolos sobre portaobjetos grandes, bajo el microscopio. Hasta las ligaduras eran también examinadas directamente o por transiluminación. Los parásitos en la sangre del corazón y los pulmones se contaban separadamente sin que se nos escapara ninguno. Pero todos los parásitos libres procedentes de otras vísceras se ponían en el cristal de reloj, fijándolos en solución saturada de bichloruro de mercurio con 2 por ciento de ácido acético durante una noche, conservándolos después en alcohol al 70 por ciento, para proceder más tarde a su recuento y estudio.

Los esquistosomas que salen del hígado después de seccionarlo y comprimirlo, y los existentes en los vasos portales extrahepáticos y en el corazón suelen estar vivos casi siempre. Los que quedan alojados en el tejido hepático suelen presentar diferentes grados de vitalidad; en cambio, los de los pulmones, aparecieron muertos en su mayoría. Cuando se les encuentra vivos dentro de los tejidos conservan generalmente sus movimientos y presentan una cutícula blancuzca cuya silueta se dibuja claramente sobre los tejidos circundantes, sin ningún punto de adherencia. El contenido cecal es generalmente de color negruzco, moviéndose de un lado para otro por la acción muscular del intestino. Aparecen a veces los parásitos de manera muy distinta, sin que se distingan apenas los movimientos del contenido cecal, y más o menos adheridos a los tejidos viscerales del animal hospedador. Cuando el esquistosomo está muerto aparece rodeado por un área de reacción típica, gruesa, de color gris azulado, que se diferencia y distingue muy bien de la zona gris

verdosa existente en torno de los huevecillos esquistosómicos. En ocasiones, la silueta de la cutícula no está bien dibujada, apareciendo desgajada, en proceso de desintegración. El cuerpo del parásito es opaco, de aspecto gris pizarroso, y su contenido cecal es entonces de color pardo, no negro como cuando está vivo, pero la forma del intestino se conserva igual. Según progresan los cambios degenerativos del parásito va desapareciendo su forma, hasta que sólo puede identificarse poco más que el pigmento cecal. Al contar los parásitos no hemos incluido como tales los grumos de pigmento observados, a no ser que estuviesen unidos a algún resto de la estructura del esquistosomo. No creemos que hayamos dejado pasar sin ser notado ningún parásito porque estuviese mezclado con los tejidos, pues entre los millares que hemos examinado, no hemos visto uno solo sin que le acompañase el contenido pigmentario cecal, lo cual constituye el medio más seguro y más rápido de distinguirlos, usando el procedimiento que hemos diseñado.

El método, no obstante, tiene algunas desventajas. Las preparaciones no sirven para ser fotografiadas, porque para observar los tejidos hay que comprimirlos entre cristales demasiado gruesos. Una vez aplastados los tejidos tampoco sirven para incluirlos en parafina y preparar cortes. A pesar de todo, aunque este procedimiento no descarta completamente la observación de cortes microscópicos, sino que la complementa, éstos deben ser hechos y observados en serie, pues uno solo no basta para dar una idea completa del aspecto de los tejidos examinados. En las preparaciones hechas por compresión carecen de los detalles de los cortes microscópicos, pero revelan muchos más que con la simple observación macroscópica. Cuando se trata de animales pequeños esquistosomizados (como los ratoncillos) nuestro método sirve para pesquisar todos o casi todos los esquistosomas incluidos en los tejidos, que puede ser de gran utilidad para los anatomiopatólogos.

El número de animales comprendido en nuestra investigación es muy pequeño y no nos permite dictaminar si la esquistosomiasis mansónica influía en alguna forma sobre la salud de los animales sometidos a una alimentación deficiente o carente de vitamina A y poder establecer una comparación con los animales no esquistosomizados. No pudimos notar diferencia alguna en las curvas de peso ni en la duración de la vida entre los animales, esquistosomizados o no, sometidos a la alimentación deficiente o carente de vitamina, ni tampoco pudimos observar alteraciones anatómicas de cierto relieve entre unos y otros.

En los primeros lotes de animales que esquistosomizamos con cantidades más pequeñas de cercarias, los resultados fueron más o menos los mismos, pero no tan sorprendentes como los observados en esta investigación, en que hemos usado cantidades grandes para esquistosomizar los animales. Nuestras primeras observaciones en esta materia no figuran en esta comunicación.

Basta con las tablas que presentamos para notar los resultados tan diferentes observados en dos lotes de animales. En los sometidos a una alimentación ordinaria, la destrucción de los parásitos se inicia tan pronto éstos llegan al hígado, progresando hasta llegar al máximo entre la quinta y séptima semana de la esquistosomización. De ahí en adelante declina generalmente de manera progresiva el número de vermes en el hígado hasta llegar a 16. (Cifra mínima, observada en dos casos: animal Núm. 153, al cabo de 85 días, y Núm. 166, a los 115 días.) Al calcular, aproximadamente, el número de vermes fallecidos, las cifras eran cada vez menores, debido principalmente a que ya se habían reabsorbido las lesiones ocasionadas por su destrucción, sobre todo en las últimas etapas de la infestación, y también a la dificultad de distinguir el número de vermes destruidos en una zona de reacción tisular, en un mismo paraje dentro de un vaso, que puede haber sido considerable. Sólo hemos visto un caso que se separa de la regla general: el animal Núm. 119, en el que a los 29 días después de esquistosomizado sólo aparecieron 4 vermes muertos de los 401.

Por el contrario, los animales con alimentación complementaria o no, pero sin vitamina A, hubo, con sólo una excepción, o completa ausencia de parásitos muertos, o muy pocos muertos o destruidos, aún después de pasados 42 días de haber sido esquistosomizados. En el animal Núm. 145, a cuya alimentación se le había añadido una gota de aceite de hígado de bacalao 18 días antes de sacrificarlo, aparecieron 66 parásitos muertos de los 824, a los 42 días después de la esquistosomización. Entre los animales cuya alimentación había sido complementada una vez, y que sobrevivieron más de 42 días, en el Núm. 151, a los 57 días de infestado contamos 29 muertos de los 710 vermes que hospedaba. El ratoncillo Núm. 155, a los 63 días de infestado, calculamos 100 parásitos muertos en el hígado y 273 vivos, pero en los pulmones había unos 124, muchos de los cuales probablemente habían fallecido. En el Núm. 157, al cabo de 69 días de esquistosomizado, encontramos 70 vermes muertos de un total de 622. Como se ve, aún en los últimos períodos la destrucción parasitaria es bastante moderada.

La diferencia entre los dos lotes de animales sometidos a alimentación distinta fué tan notable, que aún no sabiendo de antemano la clase de alimentación de un animal determinado, podía asegurarse con precisión a qué lote pertenecía por el número de parásitos vivos o muertos que íbamos encontrando.

En los animales que reciben una alimentación normal la destrucción de los vermes es masiva; por eso en los sometidos a alimentación deficiente de vitamina A el número de parásitos vivos es casi siempre mucho mayor, y da la impresión de que los vermes llegan y maduran en mucha más cantidad en el hígado de estos animales. Es difícil calcular el número de parásitos muertos o destruidos, porque (1) en los primeros estudios de la infestación, los esquistosómulos son autolizados rápidamente sin provocar gran reacción, dejando muy escaso residuo pigmentario; (2) aún en las zonas limitadas de reacción, con pigmentación parasitaria o en que aparezcan siluetas cecales, resulta difícil determinar su número, y además (3) la resolución de las lesiones provocadas por los vermes desintegrados ocurre con relativa rapidez. A pesar de todo, si calculamos el porcentaje del número total aproximado de vermes (vivos o muertos) correspondiente a la cantidad de cercarias que se han puesto en contacto con el animal, obtenemos los datos siguientes: En los animales sometidos a alimentación deficiente o carente de vitamina A, los parásitos muertos o destruidos alcanzan un máximo de 24 por ciento y un mínimo de 5.5 por ciento. En los alimentados con la dieta ordinaria el máximo es de 15.8 por ciento a los 24 días después de la esquistosomización, y el mínimo, de 1.19 por ciento al cabo de 108 días. Si tomamos el promedio de todos los porcentajes durante los primeros 42 días del experimento (en que el cálculo de mortalidad parasitaria puede ser más aproximado), en los animales con alimentación ordinaria, el promedio es de 11.09 por ciento, y en los de alimentación carente o deficiente, de 11.33 por ciento. Esto significaría que, por término medio, un número aproximadamente igual de cercarias (11 por ciento del total) alcanzan el hígado y llegan a su madurez en esta víscera, en todos los animales, sea cualquiera la alimentación a que hayan estado sometidos. El número mayor de cercarias, que en última instancia, podría llegar al hígado, en estos experimentos, no debió pasar de 24 por ciento. Este escaso tanto por ciento se debe a la incapacidad de algunas cercarias para penetrar bajo la piel y a su destrucción en ésta y durante todo el largo y complicado trayecto que han de recorrer antes de llegar al hígado.

Otro de los fenómenos interesantes observados es la longitud de

la trayectoria recorrida por los parásitos después de salir del hígado. Al número mayor de parásitos vivos encontrados en los animales carentes o deficientes de vitamina A, durante las últimas etapas de la esquistosomiasis, corresponde un número mayor de vermes en las regiones extrahepáticas.* Así por ejemplo: en la sangre del corazón derecho aparecieron ocho, en uno de los ratoncillos con alimentación deficiente en vitamina A (el Núm. 151) a los 47 días después de esquistosomizado; cuarenta en otro (Núm. 157), a los 59 días, y diecisiete en un tercero (Núm. 155), a los 63 días. En cambio, en los animales a dieta normal, alguna vez que otra encontrábamos uno o varios vermes en la sangre cardíaca, y el número mayor que logramos observar una vez fué siete (Núm. 156), al cabo de 64 días de infestado.

En los pulmones observamos 146 parásitos en un animal con alimentación deficiente en vitamina A (Núm. 157), después de 69 días de esquistosomizado, y 124 en otro (Núm. 155), a los 63 días. Durante las últimas etapas de la infestación de los animales alimentados con dieta normal, encontrábamos siempre de 15 a 57 parásitos en ambas vísceras pulmonares, muchos de los cuales probablemente habían fallecido. Un dato más que hace suponer que los pulmones no ofrecen seguridad para la vida de los parásitos es la escasez de huevecillos aparecidos en estas vísceras.

La migración limitada hacia las venas mesentéricas se verifica precozmente en el curso de la infestación, apareciendo asimismo mayor número de parásitos en los animales con alimentación deficiente en vitamina A, principalmente en la gran vena mesentérica superior que parte del ángulo ileocecal, y, alguna vez, en la vena esplénica. El número mayor de vermes fué 85 aproximadamente, en el animal con alimentación deficiente (Núm. 157), al cabo de 57 días.

Ni el sexo, ni la edad del animal en el momento de esquistosomizarlo, parecen tener la menor influencia en la aparición de vermes en ninguno de los lotes de ratoncillos. Tampoco al peso de los animales al ser infestados pudo hallársele la menor relación con el número

* A pesar de una pesquisa microscópica minuciosísima, no hemos podido observar anastomosis directas entre las venas portales y hepáticas en la víscera hepática. Las observaciones que hemos verificado de la esquistosomiasis experimental en los cobayos, nos inclinan a pensar que la migración de los esquistosomas al corazón y los pulmones se debe a las anastomosis del sistema de la porta, que se desarrollan e hipertrofian conforme aumenta la presión dentro de la circulación provocada por la destrucción parasitaria y a la reacción que se produce alrededor de los huevecillos en las paredes de las venas portales intrahepáticas. Esta tesis habrá de ser objeto de una comunicación.

de vermes aparecidos más tarde, aunque, desde luego, esto no quiere decir que los animales más grandes y corpulentos alojasen menos parásitos que los más chicos, ni viceversa.

Notóse, por otra parte, notable variación en el tamaño de los vermes encontrados en los animales sometidos a alimentación deficiente de vitamina A, sobre todo en los sacrificados del vigésimo primero al vigésimo segundo día de la esquistosomización. Esto constituyó una regla general y, con sólo dos excepciones, no pudo observarse en los vermes aparecidos en los animales con dieta normal.

Las alteraciones macroscópicas y microscópicas del hígado confirman en todas sus partes las observaciones anteriores.

Véase lo que ocurre en los animales esquistosomizados.

Animales con alimentación normal. No hay lesiones macroscópicas hepáticas antes del 24º día después de la esquistosomización. De los 24 a los 28 días sólo pueden observarse lesiones muy leves, consistentes en una ligera pigmentación pizarrosa en los bordes de la víscera, en ocasiones acompañada de atrofia, y una manchita amarilla, de silueta oblonga, señalando el sitio de las lesiones primeras provocadas alrededor de los vermes destruidos. El aspecto de los cortes revela alguna vez en los lóbulos cierto grado de fibrosis y algunas pequeñas lesiones, discretamente diseminadas, de color blanco o amarillento, o una leve zona de reacción, de forma irregular y de color gris, cercana a algún vaso portal grande.

Pasados 28 días y alrededor de los 32, las alteraciones patológicas son ya más acentuadas. La superficie externa del hígado, sobre todo en la cara ventral del lóbulo izquierdo y en los lóbulos accesorios derecho e izquierdo observan unas depresiones lineales, estrelladas y poligonales. Estas últimas quedan a veces divididas por cicatrices lineales, de color pizarra o gris, junto con unas pintas amarillas, sobre todo en las áreas estrelladas o poligonales más anchas. A pesar de su trayectoria irregular, los pliegues lineales parecen deberse a las lesiones que envuelven en casi toda su extensión las divisiones subcapsulares de la vena porta. Hay que recordar que los vermes llegados a la madurez pueden ensanchar considerablemente la luz del vaso, dentro del cual pueden morir uno o varios parásitos. Además, la superficie externa del hígado, sobre todo las caras ventrales del lóbulo izquierdo, aparece hipertrófica, con algunas concavidades, frecuentemente pigmentadas, que le dan una apariencia pizarrosa, que se extiende hasta los bordes del órgano. Estos son afilados o de superficie continua. Las lesiones son confluentes y se notan con más frecuencia en el lóbulo izquierdo y a lo

largo del borde del lóbulo accesorio izquierdo. Las lesiones marginales se caracterizan por la atrofia y delgadez, más o menos pigmentadas desde un color gris opaco hasta el gris oscuro de pizarra, con punteado o moteado color naranja, y muchas áreas ásperas color amarillo. Estas son de forma redondeada, oblongas o irregulares y están situadas en el mismo borde o por debajo del borde. De cuando en vez puede observarse un nódulo aislado, sin alteraciones periféricas, o un vasillo marginal talangiectásico en la cara dorsal, junto a las lesiones de los bordes donde el parenquima hepático presenta un aspecto levemente ondulado. En los cortes de la superficie del órgano obsérvanse lesiones subcapsulares y aún más profundas, en forma lineal o triangular, frecuentemente rodeadas por zonas de infiltración. Debe notarse que mientras las lesiones subcapsulares y marginales se destacan muy bien al exterior, haciéndonos suponer que sólo existen en la periferia, al cortar el órgano véñse muchas otras en la profundidad y en el centro del parenquima. Los cortes de las lesiones marginales pueden revelar, simplemente, la delgadez atrófica del órgano, cubierta o no por una pigmentación grisienta, o todo el borde puede quedar transformado en tejido homogéneo de color amarillo. Alguna vez se observan estrías de color gris blancuzco, que irradian en ángulos rectos desde un vasillo sanguíneo prominente, situado por debajo del borde. En estos primeros períodos, al cortar los vasos portales grandes, brotan de ellos muchos vermes. Los lóbulos hepáticos que aparecen más frecuente y profundamente lesionados son los accesorios, derecho e izquierdo, y los papiliformes. Los lóbulos derecho y caudal no suelen estar muy lesionados.

Después de 42 días de la esquistosomización hasta el final del período experimental, nótanse ya signos evidentes de oviposición y regresión progresiva de las lesiones. La superficie externa del hígado tornase suave, según va desapareciendo en gran parte su aspecto azulado con la regresión de la hipertrofia parenquimatosa lobular. La ondulación submarginal puede, no obstante, persistir hasta los últimos períodos. La pigmentación, sin embargo, ha aumentado. Las siluetas lobulares de línea interrumpida y de color gris, frecuentemente adquieren un aspecto pizarroso. Los surcos lineales interrumpidos, más superficiales, desaparecen; en cambio, los profundos existen todavía, pero son ahora menos profundos y más pequeños. Las áreas amarillentas, que señalan el sitio de absorción de los parásitos, sobre todo en el paraje más ancho de los surcos cicatriciales, han desaparecido, dejando a veces una huella blancuzca, que denota una lesión esclerósica después de haber sido destruido el parásito, o

un punteado finísimo, como de punta de alfiler, de aspecto sarampionoso, que frecuentemente indica la reacción local en torno a los huevecillos. Las lesiones de los bordes experimentan también ciertas transformaciones. Los bordes delgados tornanse más gruesos, con alguna que otra muesca profunda, aunque puede ocurrir una transición brusca en dirección a las zonas más gruesas debajo del órgano, reduciéndose notablemente el número de vermes vivos en las fases últimas de la esquistosomización, y muchas de las lesiones que anteriormente existían en los bordes han desaparecido. Las lesiones marginales, todavía activas o de reciente actividad, donde aún existen parásitos vivos o ha poco destruidos, están intensamente pigmentadas, en ocasiones de color negruzco, junto a otras de aspecto reticular, de color gris negruzco, entremezcladas con islotes rojos de tejido hepático ya regenerado. Aparece también algún que otro nódulo amarillo, pero con más frecuencia obsérvanse manchas blancuzcas grandes, o estrías gris claro de antiguas lesiones ya regeneradas, o en proceso de regeneración. A más de esto, abundan más o menos unos pequeños puntos blancos que señalan el sitio de la oviposición. Estos últimos pueden aparecer también a más profundidad dentro del tejido hepático normal, y algunos pocos diseminados en áreas no cicatrizadas completamente. Los vasillos terminales marginales, vistos por transparencia, aparecen ensanchados y envueltos en tejido denso y pigmentado. Rara vez puede observarse alguna venilla varicosa de color rojo oscuro, con algún verme próximo a brotar.

Los cortes de la víscera en estas últimas etapas, en ocasiones revelan cierta acentuación de la fibrosis lobular, con gránulos blancos diseminados o lesiones lineales de color gris blancuzco. No existe la pigmentación general que hemos observado en las últimas etapas de la esquistosomización en los animales privados de vitamina A, aunque, a veces, obsérvanse áreas de pigmentación en torno a las venas. Tanto las lesiones de los bordes hepáticos como las estrías cicatriciales externas (menos frecuentes) presentan en el corte un aspecto gris más homogéneo, alguna vez de color más oscuro, con un leve punteado blanco, o estrías del mismo color. A veces también, alrededor de ciertos espacios de la vena porta, obsérvase una especie de mosaico en relieve de color verde, donde quedan incluidas algunas áreas lagunares de color rojo, que son las venas con la circulación interrumpida. En los cortes de los grandes vasos salen muy pocos vermes.

Animales con alimentación deficiente en vitamina A. En los animales

sometidos a una alimentación deficiente en vitamina A, por el contrario, el hígado no presenta alteraciones patológicas en las cuatro primeras semanas, excepto cierto grado de pigmentación, no siempre presente. Después de la cuarta, hasta la sexta semana, aparecen en la superficie unos espacios anchos, de aspecto suave, de color caoba, frecuentemente asociados con una reticulación lobular de color negruzco, en la cara dorsal principalmente. Pueden también aparecer, pero no siempre, algunas pequeñas lesiones diseminadas, redondeadas, de color amarillo. Esto obsérvase con más frecuencia en los animales sometidos a una alimentación complementaria. Aparte de la ondulación de los bordes, no hay otras señales de tejido cicatricial, ni excavaciones o huellas, ni aspecto pizarroso. Los cortes de la víscera demuestran que debajo de las zonas color caoba se ven otras bien delineadas de pigmentación gris, más acentuadas en las proximidades de la circulación portal. Las lesiones son escasas, pero puede haber algunos pequeños espacios moteados de blanco, o pequeños nódulos del mismo color, sobre todo en los bordes de la víscera, que son en realidad los pasajes de los vasos de la circulación portal donde están acumulados los parásitos. Al cortar las venas portales brotan numerosos vermes. En la sexta semana la oviposición aparece manifiesta en las numerosas manchitas blancas, en los cortes y, además de la ingurgitación de los vasos portales, se ven a veces líneas verticales de color blanco y pequeños gránulos del mismo color. Los bordes pueden aparecer claros, cuando se les observa por transparencia, y con la silueta, definida claramente, de los vermes que se acumulan en los vasos portales. Durante la séptima y octava semana las lesiones ocupan principalmente los bordes de la víscera y consisten en espacios nodulares, pequeños o de algún tamaño, cuadrados o redondeados, de color oscuro o amarillo, con bastante pigmentación marginal y con aspecto eruptivo (sarampionoso). La atrofia, la reticulación fibrosa y la irregularidad de los bordes en las vísceras de los animales sometidos a dieta normal, no se ven ahora casi nunca. Los nódulos grandes y toscos representan el sitio donde los vermes están en proceso de destrucción en torno a los vasos portales, y la exagerada proliferación fibroblástica. Las lesiones nodulares más pequeñas son las provocadas por algún verme ya destruido o la reacción fibroblástica en torno a los acúmulos de huevecillos. Los cortes de la víscera en este período tienen generalmente un color gris sucio, con pigmentación parda, o casi de color negro de pizarra, junto a una reticulación irregular de color gris, en la que abundan pequeñas manchas blancas. Véngase además algunas

áreas amarillas de contorno gris. Al cortar los vasos brotan pocos vermes.

El conducto biliar aparece frecuentemente muy ingurgitado, lleno de una sustancia amarilla, blanda, floculenta, y, en ocasiones, sus paredes están muy engrosadas, edematosas y vascularizadas, cuya alteración se prolonga hasta los tejidos pancreáticos próximos.

Anatomía microscópica en el hígado de los animales esquistosomizados. Animales con alimentación normal. A los 18 días hay una infiltración celular irregular de los vasillos portales, principalmente en las ramificaciones más pequeñas, y, por lo general, de tipo eosinófilo. En los grandes espacios portales existe muy poca infiltración celular, pero hay un poco de edema. Como quiera que en estas primeras etapas los parásitos emigran rápidamente hacia la superficie de los cortes y se sumergen en el líquido de fijación, son muy pocos los que aparecen en las venas portales. Dos parásitos encontramos una vez atacuados en las venas sinusoidales. Parece como si, en esta etapa, al tratar de circular los parásitos a lo largo de los vasos sinusoidales hubieran ocasionado su ruptura, produciendo una hemorragia microscópica, terminando finalmente por quedar destruidos y absorbidos, dejando en su lugar un área de infiltración de células redondas, polinucleadas, heterófilos, eosinófilos y células hepáticas necróticas. Estas áreas encuéntranse con alguna frecuencia, sin resto alguno de parásito. Véngase también algunos focos de necrosis parenquimatosa con infiltración de polinucleados, sin signo alguno de pigmentos parasitarios. Con la excepción de algunas que otras células mitóticas como las que se ven en el tejido hepático normal, apenas hay signos de proliferación. Las células de Kupffer no suelen ser de gran tamaño ni aumentadas en número. Los esquistosómulos, en estas primeras etapas, probablemente emigran a través del hígado, produciéndose al mismo tiempo una reacción rápida en los vasos portales, con infiltración eosinofílica y leves signos de destrucción parasitaria. El pequeño tamaño de los vermes evita que queden anclados en los vasos periféricos de mayor calibre, aunque es probable que queden al fin destruidos si se aventuran en los vasillos sinusoides.

A los 28 días notamos mayor regularidad en la distribución de los eosinófilos en los espacios portales, abundando bastante en los vasos de mediano tamaño, muy poco en los más pequeños y moderadamente en los más grandes. Cuando el tamaño de los parásitos va siendo mayor y el engrosamiento de las paredes vasculares dificulta su migración, obsérvase con más frecuencia algún que otro verme cortado trasversal o tangencialmente dentro de un vaso, principal-

mente en las venas portales de mediano tamaño. En los vasos portales más grandes, los vermes escapan con celeridad. Quizás ello se deba a que los vasos portales periféricos al agrandarse, como también sus colaterales, por la destrucción parasitaria, continúan recibiendo los parásitos procedentes de los vasos principales. El número de vermes en éstos va, pues, siendo menor conforme avanza la migración hacia la periferia donde son destruidos en cantidades cada vez más grandes. En muchos casos existe notable hipertrofia endotelial, de aspecto casi columnar, y una leve o moderada infiltración eosinofílica subendotelial. Las lesiones que indican la destrucción parasitaria aparecen a la vista. Consisten en infiltraciones eosinofílicas intravasculares, con muy pocas células heterófilas y algún que otro pedazo desgajado de la cutícula parasitaria, resto de algún verme, en rápido proceso de desintegración auto y heterolítica. Tanto en esta etapa como en las más avanzadas, la cutícula constituye la porción del verme que tarda más en desintegrarse y desaparecer. Los vasos "colaterales" portales* en estos sitios, están en gran parte trombosados y llenos de eosinófilos, los cuales invaden y oscurecen las paredes vasculares. Otras veces las lesiones destructivas provocadas por el parásito son esencialmente proliferativas, con fibroblastos jóvenes, monocitos grandes y células gigantes rodeando los vestigios de la cutícula parasitaria. Al mismo tiempo que estas lesiones observan con cierta frecuencia zonas centrales hialinas de necrosis, o áreas en que las células hepáticas han desaparecido (autolizadas) en gran parte, dejando en su lugar una trama vascular infiltrada de eosinófilos y células redondas. Los bordes, sobre todo los contiguos a los parásitos destruidos, aparecen atróficos, o bien ha desaparecido el parenquima, quedando en su lugar una infiltración celular (eosinofílica principalmente) y condensación reticular. En algún que otro paraje véanse focos subcapsulares de monocitos, células redondas y eosinófilos de infiltración, con signos o no de fibrosis temprana. Alrededor del centro lobular y de las venas hepáticas existe también cierto grado de infiltración, quedando aún una cantidad mínima de pigmento parasitario, incrustado principalmente en los monocitos dentro de los espacios portales, o en las células de Kupffer situadas hacia la periferia de los lóbulos, abundando, a veces, mucho más en

* Este término ("colaterales") está usado aquí por conveniencia de la exposición, queriendo referirnos a los vasos ensanchados de los canales vasculares que rodean la vena porta central, y que representan las anastomosis entre la porta y el plexo arterial hepático del espacio portal, las cuales, por lo general, apenas se notan en el hígado de las ratas normales.

las cicatrices subcapsulares o marginales recientes. La regeneración y proliferación de las células hepáticas es aún muy escasa.

A los 35 días observan ya signos evidentes de destrucción parasitaria en gran escala, que se caracteriza asimismo por una reacción tromboexudativa o, con más frecuencia, proliferativa. Esta última puede ser la última fase del proceso exudativo, o un fenómeno local en el trayecto del vaso ocupado por el parásito. Observando, bajo el microscopio de disección, tejido hepático fresco, resulta evidente que el verme no queda destruido totalmente sino en parte: una porción puede quedar aprisionada en un vaso, y el resto permanece aún libre y bien conservado. En otras palabras: puede ser que exista una reacción trombótica eosinófila bien definida en torno a un sector del verme, y en cambio, en otro sobreviene la hialinización lentamente, seguida o no, simultáneamente, de reacción proliferante de fibroblastos y monocitos. Por otra parte, la reacción tromboexudativa no sólo determina la muerte del parásito, sino que, al quedar éste fijo en el vaso portal, prodúcese una reacción perivasicular mucho mayor, que puede extenderse fuera de los límites del endotelio, dando lugar a la formación de un trombo intravascular, quedando el parásito emparedado en la luz del vaso. Observan también ahora, con más frecuencia, varios vermes en proceso de destrucción dentro de un mismo segmento vascular. Alguna vez, a lo largo de una vena portal periférica ensanchada, pueden encontrarse vermes necróticos en la porción distante y vermes vivos en la porción central; estos últimos separados de los otros por una cápsula de tejido endotelial regenerado o por un trombo fibrinoso. Una vez destruido el segmento con los vermes necróticos, queda completamente invadido por eosinófilos, quedando únicamente partículas cuticulares o subcuticulares. En torno a éstas congréganse grandes histiocitos vacuolares de color pálido y células gigantes polinucleadas, y en la periferia proliferan en grado variable monocitos y fibroblastos. Hasta en las lesiones exclusivamente proliferativas agrúpanse frecuentemente eosinófilos necróticos en la parte central, y en lesiones de carácter exudativo más marcado aparecen zonas de necrosis con desintegración de los eosinófilos y fagocitosis de los residuos por los monocitos. En ocasiones, estas alteraciones de carácter reactivo se limitan a los amplios espacios portales; otras, sobre todo en las ramas vasculares más pequeñas, unas zonas anchas o estrechas del tejido hepático circundante participan en la reacción, bien atrofiándose como resultado de la compresión producida por la infiltración celular del área portal, bien hialinizándose o necrosán-

dose. En los espacios comprendidos entre las células atróficas o necróticas del hígado, o donde las células han desaparecido, protúrcese una infiltración de monocitos y fibroblastos, o de eosinófilos y células redondas. Esta reacción se extiende frecuentemente hasta la cápsula externa. Los conductos biliares en las áreas portales agrupadas aumentan de extensión y las células que los tapizan son grandes y pálidas, alguna que otra mitósica.

En el sitio que ocupaba una sola vena portal vense ahora vasos colaterales engrosados, los cuales frecuentemente rodean el centro proliferativo o exudativo de una lesión parasitaria en proceso de organización. A veces, sobre todo en las lesiones exudativas, obsérvanse una o más colaterales trombosadas, llenas de eosinófilos. Los tabiques que separan estos vasos colaterales son gruesos, repletos de células, principalmente eosinófilos, como en el resto del espacio celular.

En esta etapa hay ya trazas de lesiones organizadas sin vestigio parasitario alguno. Estas aparecen en forma de uno o varios nódulos, formados por fibroblastos, con muy escasas fibras colágenas, monocitos vacuolados que contienen grasa, alguna que otra célula gigante gruesa y, con frecuencia, grandes depósitos de pigmento parasitario. Los mismos tipos de necrosis parenquimatosa que hemos descrito en el hígado, a los 28 días de la esquistosomización, obsérvanse ahora, acompañados de pequeñas hemorragias, vasos sinusoidales trombosados con fibrina o con eosinófilos y una fagocitosis muy intensa por células de Kupffer e histiocitos. Estas lesiones necróticas son en parte debidas a la oclusión de la vena porta central por la reacción provocada por el parásito y por la trombosis de los vasos colaterales.

Existe además un notable proceso proliferativo y regenerativo, como lo demuestran las numerosas células mitósicas observadas. Es evidente que las células hepáticas cerca de los espacios portales, que han tomado parte en la destrucción de los parásitos, están en proceso activo de regeneración. Los procesos proliferativos independientes de los de regeneración, obsérvanse mejor por debajo de la cápsula hepática, que aparece elevada por células pálidas y de gran tamaño, y le dan el característico aspecto lobulado o pizarroso. Sigue al mismo tiempo que las venas hepáticas y portales que alcanzan la cápsula la hacen arrugarse, debido a la infiltración celular y, finalmente, por haber aumentado el tejido conjuntivo fibrilar. Existen, a más de todo eso, surcos cicatriciales, irregulares, fibrilares, que parten de los espacios portales (generalmente de los sitios donde se

han destruido parásitos) en dirección hacia las venas hepáticas centrales. Las huellas cicatriciales, al igual que las venas hepáticas, están infiltradas por numerosos eosinófilos, algunas células redondas y monocitos contenido gránulos de pigmento, y, en ocasiones, glóbulos de grasa. Estas cicatrices dibujan la silueta de lóbulos irregulares, los cuales causan alteraciones en la disposición de los cordones y las venas centrales.

Los bordes del órgano están muy atrofiados, con pérdida de tejido hepático, condensación reticular e infiltración celular, que corresponden a las lesiones provocadas por los parásitos en el extremo submarginal o marginal de las venas portales. Alrededor de los vermes destruidos hay grandes depósitos de pigmento, y otros más pequeños en las cicatrices fibrilares, y en algún que otro paraje aparecen células de Kupffer hipertrofiadas junto a los segmentos de las venas portales comprendidas en la lesión. Las células—monocitos y fibroblastos—que participan en la reacción proliferativa provocada por los parásitos, están muy infiltradas de grasa.

A los 42 días no hay apenas otras alteraciones que las ya descritas a los 35 días. Algunos huevos recientemente puestos están rodeados por células gigantes y monocitos; en ocasiones, estas mismas células están dentro de la cubierta ovular. Obsérvanse eosinófilos desintegrados en áreas cerca de los vasos portales y en zonas de organización en torno a los parásitos muertos, abundando a veces con más frecuencia, en estos mismos sitios, linfocitos y algunas células plasmáticas. Prosigue aún la destrucción de los vermes, si bien ahora las lesiones más antiguas son más frecuentes, apareciendo perfectamente limitadas y mejor dibujadas, formadas por pequeños nódulos de fibroblastos y monocitos, llenos unos o ambos de glóbulos de grasa y abundante pigmento parasitario. Los eosinófilos, que al principio aparecían dentro de la zona de organización, se han desintegrado, terminando por desaparecer, y los fibroblastos han quedado reducidos en número y tamaño. En los cortes horizontales, las lesiones más antiguas aparecen de forma oval o cilíndrica. Hay, por lo general, mayor concentración de pigmento parasitario; pero poco evidente en las células de Kupffer y en las cicatrices radiadas, que son ahora más gruesas y fibrilares. Los lóbulos son más grandes, con las células del parenquima hepático más compactas, regeneradas y dispuestas con regularidad. Los parásitos de aspecto viable están comprimidos dentro de las gruesas paredes de las venas portales. Véanse también más vermes en las venillas portales que estuvieron comprendidas dentro de lesiones anteriores, así como también las lesiones activas

de organización en torno a vermes muertos. Alguna vez se observa un trombo fibrinoso que separa los vermes vivos de los ya feneecidos.

A los 50 y 56 días nótase que las venas portales están engrosadas, sobre todo en la porción periférica: bien un solo vaso central del espacio portal, o varios, formando un nudo angiomatoide. En estos últimos obsérvanse a veces muchos parásitos viables, y, en los primeros, nódulos recientes de origen parasitario. Las infiltraciones difusas eosinofílicas de las primeras etapas han desaparecido en gran parte, en ocasiones completamente, habiendo ciertos parajes virtualmente normales. Existe, no obstante, cierta difusión perilobular o seudolobular de tejido fibroso. Las lesiones de los bordes tienen gran cantidad de tejido cicatricial, o presentan una condensación reticular, regenerativa del tejido hepático lobular, o también con aspecto reticular, y algunas células hepáticas diseminadas e infiltración de eosinófilos y células redondas. Véense con frecuencia huevecillos, sobre todo en los bordes y en la periferia cerca de la cápsula, o dentro de las espesas áreas portales que bordean las venas ingurgitadas. En estos últimos parajes, se ven a menudo los huevecillos que han sido depositados por los vermes existentes, amontonados dentro de las venas portales, aumentando su deformidad. Tan pronto como los huevos salen del parásito, quedan separados de la circulación, aislados como un cuerpo extraño y cubiertos por una capa endotelial, provocando, en ocasiones, una trombosis eosinofílica. La reacción en torno a los huevecillos es muy variable; a veces da lugar a una gran proliferación fibroblástica, o de monocitos y células gigantes.

Encuéntranse con alguna frecuencia vermes en proceso reciente de transformación hialina o necrótica. En torno de ellos provocan una reacción tisular, estrictamente intravascular y principalmente proliferativa.

La distribución del pigmento es muy parecida a la de los primeros estadios, o sea, de tipo focal, o localizada en los grandes surcos radiados cicatriciales, en los espacios portales anteriormente invadidos y junto a las células de Kupffer, lo cual se debe a que los parásitos, al quedar destruidos, dejaron en libertad el pigmento. No existe aquí una distribución pigmentaria uniforme dentro de las células de Kupffer, tal como sucede en la esquistosomiasis humana, pues en los animales esquistosomizados son muy pocos los vermes que parasitan las venas portales y mesentéricas.

Desde los 63 días en adelante comienzan los cambios regresivos, como puede apreciarse por el examen macroscópico de los tejidos.

Ha desaparecido en gran parte la hipertrofia lobular subcapsular y la infiltración de las venas hepáticas que le comunicaban a la superficie visceral su aspecto ondulado y pizarroso, quedando solamente en algunos parajes de los bordes. Los cortes en serie demuestran que los tejidos son casi normales, excepto en los espacios portales, donde, en algún que otro punto, aparecen muy pigmentados e infiltrados de células redondas y eosinófilos. Alguna vez aparecen nódulos pequeños pigmentados o hialinizados donde ha habido destrucción de parásitos, con éstasis de las venas colaterales, circundadas o no por un área seudolobulada o fibrósica. Estos tejidos próximos a las venas portales están, si acaso, levemente infiltrados de células redondas, con muy pocos eosinófilos, pero todavía están bastante engrosados, hialinizados y algo edematosos. En contraste con los parajes donde aún existen vermes vivos o recientemente destruidos, existe una pigmentación muy leve del espacio portal, o de las áreas *irregularares*, hialinizadas, con muy poca infiltración celular, que rodean las cicatrices. El pigmento es de dos tipos: de origen parasitario o de origen férrico, el cual da reacción azul Prusia. Frecuentemente, dentro de un mismo monocito, puede verse pigmento de las dos clases. Las células de Kupffer apenas están pigmentadas. La extensa difusión del pigmento parasitario parece indicar que ha sido transportado a otros órganos o a regiones distantes, o quizás a que en gran parte ha sido transformado metabólicamente, y convertido (?) en una sustancia parecida a la hemosiderina. En las regiones poco o muy pigmentadas donde ha habido destrucción de parásitos, existe también aumento considerable de pigmento férrico en estas últimas etapas, lo que probablemente no cuenta por completo en la organización del trombo o en la rotura de las células. En estas últimas etapas aparecen cada vez más venas ingurgitadas con parásitos vivos. Encuéntranse frecuentemente vermes hialinizados, necróticos, con numerosos monocitos y células gigantes en torno, y varios círculos concéntricos de fibroblastos con un retículo delgado o grueso en cada uno. No existe la fase exudativa de destrucción parasitaria como anteriormente. Cerca del área de organización dentro del espacio portal engrosado, puede existir infiltración celular más o menos intensa, principalmente linfocítica. Los vasos colaterales pueden estar o no ensanchados. Cerca de éstos existe con frecuencia bastante tejido cicatricial y condensación reticular que se extiende hasta la cápsula o hasta el mismo borde. Generalmente esta alteración va unida a una reacción regenerativa del tejido hepático que aparece multilobulado. Al paso que los parajes ya organizados,

donde ha habido destrucción parasitaria, los espacios cicatriciales van siendo más finos y delicados, con algún que otro eosinófilo o célula redonda, en los sitios donde la destrucción de parásitos sigue en actividad están frecuentemente infiltrados, tanto por eosinófilos como por células redondas.

Existen por lo general muchos huevecillos esquistosómicos aislados o agrupados, bien debajo de la cápsula, junto a una zona irregular, bastante ancha, de fibrosis hialina marginal, o, más frecuentemente, dentro de los espacios portales engrosados, que contienen venas engrosadas, o en proceso de organización. En torno de los huevecillos obsérvanse las mismas alteraciones que hemos descrito antes. Muy pocos contienen en su interior miracidios vivos. Las cápsulas ovulares están por lo común arrugadas, conteniendo monocitos, células gigantes y algunos eosinófilos, habiendo sido fagocitada la masa central celular. En torno a las cápsulas pueden existir algunos monocitos aplastados o células gigantes polinucleadas y células redondas o, sin que podamos explicarnos la razón, intensa reacción fibroblástica. En ciertos casos hay además, una eosinofilia notable en torno al huevo, que envuelve casi la masa celular interna. Muy pocas veces pudimos identificar algún trocito de cápsula ovular dentro de un pequeño nódulo hialinizado, que quizás representa las últimas fases de la reacción provocada por el huevo.

Animales sometidos a alimentación deficiente en vitamina A. Estudiamos al microscopio el hígado de este grupo de animales, a todos los cuales se le había suministrado, además de la dieta, una gota de aceite de hígado de bacalao. Los ratoncillos sacrificados entre los 18 y los 32 días de esquistosomizados, habían recibido la gota de aceite 5 ó 7 días después de la esquistosomización. Tras 35 a 65 días, cuando ya había sido sacrificado el último animal de este grupo, todos habían recibido alimentación suplementaria después de 32 días de haber sido esquistosomizados.

No se notan signos algunos de reacción a la presencia del parásito hasta después de 32 días, excepto cierto engrosamiento y edema del espacio portal, pero no hay infiltración celular a no ser algunos monocitos con pigmentación biliar. En los animales que presentaban engrosamiento de los conductos biliares con algunas partículas de cálculos blandos y amarillos dentro del lumen ensanchado, había también cierto grado de proliferación irregular en los mismos conductos y en los lóbulos contiguos. Pero muchas veces el conducto biliar común no estaba dilatado; los canalículos biliares más pequeños contenían frecuentemente una sustancia hialina acidófila,

o depósitos granulares y cristalinos, y alguna vez colonias bacterianas, pero sin signos de reacción inflamatoria concomitante. Cuando el conducto biliar común aparecía engrosado veíanse; sin embargo, colonias bacterianas, parajes necróticos en las paredes y ulceraciones de aspecto inflamatorio agudo y crónico.

Al sacrificar los animales, la mayoría de los parásitos emigraba hacia el líquido fijador. Los que morían espontáneamente eran autopsiados al poco rato, y podía entonces observarse cierto número de parásitos todavía inmaduros en las venas portales grandes y medianas, pero no muertos ni en proceso de desintegración.

Las células hepáticas presentaban cierto grado de atrofia y muy pocas aparecían mitóticas. Los vasos sinusoides eran anchos; las células de Kupffer no estaban hipertrofiadas ni en actividad; la pigmentación de origen parasitario era muy escasa.

A los 35 días las grandes venas portales están atestadas de parásitos, notándose a veces hipertrofia endotelial, engrosamiento moderado de la íntima e infiltración celular. En general, la infiltración portal por células redondas y eosinófilos es leve, pero en ocasiones suele ser algo intensa. Apenas hay signos de destrucción parasitaria. Unas veces encuéntrase un trombo en una colateral venosa de la porta, constituido principalmente por eosinófilos, o rara vez, una masa trombósica adherida a la pared ensanchada de la porción central del vaso portal, con parásitos de aspecto viable en su interior. (Observado en una sola ocasión.) Por rareza también, se observan zonas necróticas perivenosas. Las células de Kupffer están algo hipertrofiadas y contienen pigmento parasitario.

A los 42 días los espacios portales están enormemente engrosados y prominentes, lo que se debe mayormente a la gran infiltración de células redondas, aunque con escaso número de eosinófilos. En ciertas ocasiones hay asimismo proliferación fibroblástica algo intensa, pero sin vermes vivos o muertos. Los conductos biliares aparecen también rodeados de una intensa proliferación y a veces contienen colonias bacterianas. Véanse con frecuencia huevos depositados recientemente, sobre todo en los pequeños vasos portales, rodeados de células redondas, algunos eosinófilos y, a veces, de fibroblastos. Algunos huevos están invadidos interiormente por eosinófilos. Los vasos portales periféricos están a menudo algo dilatados, y alojan en su interior uno o varios vermes de aspecto viable. Pocas veces estos parásitos contienen colonias bacterianas en su intestino. Sólo hemos observado una lesión (posiblemente provocada por un verme muerto y destruido) circundada por capas concéntricas de fibroblas-

tos y algunas células gigantes polinucleadas. Persiste aún cierta hipertrofia endotelial moderada en las venas parasitadas. En cuanto al hígado, dondequiera se ven, a pesar de la atrofia, numerosas células mitóticas, las cuales aparecen también, aunque ocasionalmente, en el epitelio de los conductos biliares. Obsérvese asimismo la mitosis en las células de Kupffer, pero éstas están hipertrofiadas, aumentadas en número, con pigmento parasitario fagocitado, algunos residuos celulares y eritrocitos. Existen frecuentemente dentro de los sinusoides conglomerados de monocitos, algunas células redondas y variedad de polinucleados. Alguna que otra vez vense lesiones necróticas parenquimatosas.

A los 49 días las alteraciones más destacadas son los grandes nódulos fibroblásticos que en ocasiones se elevan por encima de la superficie de la cápsula externa. En el centro de los nódulos hay polinucleados necróticos, con algún que otro vestigio evidente del cuerpo de los parásitos. En torno a los parásitos muertos hay una exuberante, excesiva, proliferación fibroblástica característica (no acompañada de las reacciones regresivas que se notan en los animales sometidos a alimentación normal), así como falta de eosinófilos y dilatación de los plexos venosos colaterales en los espacios portales. Alrededor de estos nódulos se produce cierto grado de atrofia parenquimatosa. En raras ocasiones, en torno al parásito muerto, se produce una reacción trombótica esencial, frecuentemente provocada por polinucleados heterófilos. Raras veces se observan lesiones que indiquen las destrucciones parasitarias u ovulares que antes han tenido lugar, tales como pequeños nódulos fibrosos pigmentados o hialinos alrededor de los residuos de algún verme aislado. En general, las alteraciones son poco más o menos las mismas que a los 42 días, sin que existan fases mitóticas en las células parenquimatosas, con muy escasa hiperplasia de las células de Kupffer, poca infiltración de los espacios portales y leve hiperplasia de los conductos biliares.

A los 56 días obsérvense los mismos nódulos fibroblásticos que a los 49 días, pero en esta ocasión no sólo se ven alrededor de los cadáveres de parásitos sino de los huevecillos o en torno a ambos. Los huevecillos depositados más recientemente están cercados por monocitos y células redondas, o a veces, por polinucleados que llegan hasta invadir el interior de los huevecillos. El hígado presenta casi el mismo aspecto que a los 49 días, pero con abundante mitosis de las células del parenquima. Ni a los 49 ni a los 56 días pueden identi-

ficarse con claridad crecimientos de bacterias en el ciego de los parásitos vivos.

A los 65 días ya han ocurrido profundas alteraciones histológicas, entre las cuales la más destacada es el crecimiento sorprendente del número de bacilos cortos, al parecer grampositivos, que se ven en el ciego de los vermes. Los parásitos suelen estar diseminados; algunos contienen pocos bacilos; otros, tamaña cantidad que dilatan el ciego enormemente, hasta dejarle convertido en una leve cubierta extracecal. En los períodos avanzados los parásitos se desintegran y se rompen, dando salida a la masa de bacterias que queda pronto englobada por la infiltración de las células polinucleadas, lo cual produce pequeños abscesos pileflebíticos.

Los espacios portales están engrosados, generalmente algo infiltrados de células redondas, con células plasmáticas, algunos polinucleados y monocitos muy pigmentados. Rara vez se observa el espacio portal hialinizado. En los conductos biliares hay una abundante proliferación celular; algunos contienen grumos bacterianos, débris hialinos y, alguna vez, polinucleados. Además de los abscesos pileflebíticos, obsérvanse con frecuencia trombos de fibrina en las pequeñas venas portales, conteniendo o no polinucleados, en ocasiones cerca de un huevo depositado recientemente. Sólo vimos una vena hepática trombosada por una masa de polinucleados. Existen muchos huevecillos de postura reciente, pero hay también lesiones más antiguas de tipo nodular fibroblástico, igual que las observadas en los días 49 y 56, aunque más gruesas y avanzadas que en ningún período en los animales sometidos a alimentación normal. El hígado está notablemente atrofiado, con muchas células necróticas, pero no hay mitosis celular. Los sinusoides están infiltrados de células. Grupos de las de Kupffer, proliferadas e hipertróficas (nunca mitóticas), se ven con cierta frecuencia, generalmente muy pigmentadas, con numerosos hematíes fagocitados. Dentro de los sinusoides vense a menudo grumos de polinucleados heterófilos y, a veces, trombos fibrinosos. En las paredes de las venas hepáticas hay monocitos pigmentados. El pigmento en las células de Kupffer y en los espacios portales, casi siempre es de origen parasitario. No hay apenas pigmento férrico, lo cual ocurre también en las primeras etapas de los animales sometidos a alimentación deficiente en vitamina A. Tampoco se pudo comprobar la presencia de grasa en las células hepáticas, ni en los nódulos proliferativos, sino en pequeños grupos de monocitos grandes y pálidos de la vena porta.

En cuanto a los otros órganos, los pulmones son los que presentan

mayor interés. Los animales sometidos a alimentación normal alojan algunos pocos de vermes en estas vísceras; los sometidos a alimentación deficiente hospedan muchos más. Estos vermes yacen muertos dentro de las ramas grandes parahiliares de la arteria pulmonar, o se amontonan alargados dentro de los amplios y gruesos vasos periféricos. En los animales con dieta deficiente, en los que aparecen más parásitos, apenas se observa ninguna reacción tisular que indique su presencia, excepto cierta hipertrofia endotelial y, en los vasos más pequeños, alguna infiltración linfocítica perivasculares. En torno a los vermes muertos y desintegrados nótanse muchas lesiones, principalmente subpleurales y periféricas, que se pueden identificar macroscópicamente por su color gris con áreas centrales blanquecinas. Se parecen en todo a las del hígado en la misma clase de animales, y en cierto modo se deben al mismo proceso que produce la destrucción de los parásitos. A menudo aparecen vermes viables con el ciego lleno de grumos considerables de bacterias, pero nunca en la misma proporción en que los observamos en el hígado. Los parásitos mueren, por lo visto, mucho antes, y su muerte y destrucción produce los primeros abscesos intraarteriales, que subsecuentemente quedan circundados por proliferación fibroblástica, y una reacción histiocítica con infiltración linfocítica considerable. En ciertas ocasiones, cuando uno o varios vermes quedan destruidos en un paraje, otros mueren de resultas de la trombosis concomitante que se produce en el mismo vaso. Alguna que otra vez los vestigios necróticos de un parásito producen una ulceración en el lumen de un bronquiolo.

En el pulmón, se ven pocos huevecillos y en sus tejidos se produce muy poca reacción, la cual consiste principalmente en el acúmulo de algunas células gigantes, excepto en los animales de dieta deficiente, en los que, alrededor de los huevecillos, acuden grandes cantidades de monocitos y células redondas.

En los animales con alimentación deficiente en vitamina A obsérvese pigmento parasitario en el bazo, pudiéndosele identificar en los primeros estadios de la esquistosomización. Sigue ser muy abundante, debido al gran número de vermes existente en el hígado. En los últimos estadios de la esquistosomiasis, en los animales con alimentación normal, la pigmentación es muy notable. Macroscópicamente, esta pigmentación nótase mucho mejor dentro de los nódulos linfáticos, donde los folículos blancos normales tienen ahora un color gris de pizarra y aún más oscuro. Por lo que hemos observado, el pigmento se reconcentra mayormente dentro del retículo celular de

los folículos (sobre todo en la porción central) y muy poco en los monocitos de la pulpa repletos de hemosiderina.

Los tejidos de las venas mesentéricas en ningún momento presentan señales de reacción, aún cuando estén bastante parasitados.

Los nódulos linfáticos están siempre bastante agrandados, y también la cabeza del páncreas, que toca el extremo externo del conducto biliar común. Estos, histológicamente, presentan hiperplasia linfática, ensanchamiento de los senos, los cuales contienen muchos monocitos cargados de hemosiderina, pero sin pigmentación parasitaria definida.

Revisamos todos los cortes de la médula en el hueso femoral que hemos practicado en nuestros experimentos y las preparaciones de médula ósea, en portaobjetos teñidos con Wright, de todos los animales utilizados para el estudio de tejido hepático. No hemos practicado recuentos diferenciales. Pero es evidente que, en los sometidos a alimentación normal, después de la 5^a a la 7^a semana de haber sido esquistosomizados, la médula está muy cargada de glóbulos, con predominancia enorme de eosinófilos de todas clases. Despues de esa fecha la cantidad de eosinófilos desciende a la cifra normal. En los animales con dieta deficiente en vitamina A hay hipoplasia medular, con notable degeneración grasa. En ningún momento la eosinofilia adquiere gran intensidad.

DISCUSIÓN

Si tratásemos de sacar la consecuencia del hecho de que el número de vermes vivos, en las ratas sometidas a una alimentación normal, va disminuyendo progresivamente, tendríamos que recordar dos cosas. Primero: el hígado no constituye un medio ambiente favorable para los parásitos, lo que en parte se debe a ciertos factores de orden físico. La vena porta, excepto en su porción yuxtahepática, constituye un sistema de canales ramificados y estrechos, que se unen entre sí formando ángulos más o menos rectos, lo cual no facilita la libertad de movimientos de los parásitos, como la vena porta o las mesentéricas. Igual sucede en los ramúnculos más distantes de la arteria pulmonar. Segundo: según las observaciones practicadas por nosotros en los hígados acabados de disectar, durante las primeras etapas de la esquistosomización, los vermes salen libremente con la sangre emanada de los ramos más grandes de la vena porta en el momento de seccionar el hígado, y se sumergen en el líquido fijador. Cuando comprimíamos fragmentos del hígado entre dos portaobjetos grandes

de cristal grueso, salían aún más vermes vivos, algunos de los cuales eran vermes frescos, alojados en los ramúnculos de la vena porta, que quedaban libres al romperse los tejidos que los envolvían. Había aún otros parásitos viables, fijos total o parcialmente en las venas, como se demostró cuando utilizamos el microscopio de disección. De aquí que, por regla general, pudimos notar que, cuanto más tiempo había transcurrido después de esquistosomizado el animal, menos vermes brotaban espontáneamente de los cortes practicados en las zonas regadas por las venas portales mayores, y más parásitos quedaban aprisionados y más o menos inmovilizados en las estrechas venillas de la circulación periférica, habiendo aumentado también el número de vermes muertos o en proceso de desintegración.

Todos estos hechos han sido comprobados histológicamente. En las primeras fases, cuando los parásitos tienen poco tamaño y no han alcanzado la madurez, aparecían distribuidos con más uniformidad dentro de los ramúnculos venosos portales del hígado, provocando con su presencia una ligera reacción eosinofílica. En las etapas más avanzadas, en o después de los 35 días de la esquistosomización, los parásitos vivos y normales aparecían amontonados dentro de la vena porta en la región del hilio y en los ramúnculos y ramas venosas más grandes. En estos canales amplios venosos apenas existía reacción histológica perivenosa, y por rareza aparecían nódulos provocados por vermes muertos que pudieran ser identificados. El proceso destructivo, sin embargo, estaba localizado en los vasos periféricos de los bordes de la víscera, por debajo de los mismos o de la cápsula. Algunas de estas venas estaban ensanchadas de diámetro para poder acomodar los vermes que habían sido lanzados hacia la circulación periférica, por razones que no conocemos, fuera de su ruta normal de migración que es la de las venas mesentéricas. La reacción histológica en éstas puede ser muy leve. En ciertos casos, sin embargo, haya o no ensanchamiento de las venas, observábamos intensa eosinofilia e infiltración edematosas parietal y subendotelial que estrechaba la luz de los vasos e impedía el movimiento de los vermes. En tales circunstancias, no era raro encontrar un pequeño trombo de eosinófilos a un lado del vaso, sobre todo en el sitio donde la vena porta se bifurca, o comunica con algunos de los vasos de un plexo colateral engrosado. Esto, más tarde, servirá también para inmovilizar el parásito dentro de la vena. Hemos observado también, que la hipertrofia de la capa muscular de la vena porta periférica, igual que lo que sucede en las pequeñas arterias pulmonares, puede, al contraerse, entorpecer los movimientos parasitarios y forzarlos a diri-

girse a regiones distantes. De esto hemos deducido que, mientras el parásito permanece activo dentro de una vena grande, no corre peligro de perecer; pero en cuanto se aventura entre los pequeños vasos periféricos, lo probable es que quede total o parcialmente inmovilizado, constreñido principalmente por la reacción histológica perivasculares y endotelial (frecuentemente de naturaleza trombótica) que provoca su contacto prolongado contra las paredes vasculares. De ahí en adelante, el parásito inmovilizado actúa como un cuerpo extraño, contra el cual reacciona biológicamente y de manera progresiva el animal hospedador, antes y después que haya muerto el parásito. La infiltración celular perivasculares e intravasculares se agrava y aumenta la trombosis, lo que basta a veces para obstaculizar, comprimir y dislocar al verme. La invasión y disolución del cuerpo del verme por los eosinófilos pueden ocurrir aún antes de su muerte. Esta puede sobrevenir como conveniencia de su separación de la corriente sanguínea interrumpida por un trombo, la compresión del parásito y la invasión celular. En un mismo verme pueden observarse segmentos no inmovilizados que se insinúan dentro de otra región del mismo vaso, que después sufren una transformación hialina, desapareciendo finalmente, tras un lento proceso de proliferación y organización.

En los períodos más avanzados de la esquistosomización, después que han quedado destruidos muchos vermes, el número de los que quedan libres en las últimas ramificaciones de la porta es considerablemente reducido. Como resultado de esto, las venas ensanchadas, a veces varicosas, de la periferia de los espacios portales (donde mayor cantidad de vermes habían quedado destruidos), o del plexo colateral, acomodan en su interior más parásitos vivos, que pueden moverse libremente con toda holgura. La deposición constante de huevecillos dentro de estos vasos y la organización subsiguiente de las paredes vasculares hacen que la luz del vaso aparezca erizada de unas prominencias en forma de lengüetas dispuestas en hilera. Por consiguiente, los vermes pueden quedar destruidos nuevamente por varios mecanismos: (1) por el obstáculo que presentan los parajes más estrechos de los vasos, (2) por fijación cerca de un trombo provocado por el mismo verme o por un huevecillo, y (3) por quedar encerrado dentro de un trombo formado por otro parásito destruido recientemente. Este último mecanismo es también muy frecuente en las primeras etapas de la esquistosomización.

Parece, pues, que el mecanismo más importante por el que quedan destruidos los esquistosomas en las ratas sometidas a dieta normal, se

debe a la migración parasitaria dentro de los vasos estrechos de las ramificaciones portales o de las pequeñas arterias pulmonares. Si los vasos pueden distenderse hasta permitir la locomoción y movimientos del parásito sin que toque las paredes vasculares, el verme continúa viviendo y sólo queda destruido por otros mecanismos, tal como el de la oviposición, según hemos descrito antes. Generalmente estos vasos no pueden distenderse lo suficiente, sobre todo en las primeras etapas, y entonces el contacto parietal continuo provoca las reacciones ya descritas que lo inmovilizan, lo fijan y terminan por destruirlo. No podemos asegurar que exista ninguna precipitina inmunizante en la cutícula parasitaria, en la boca o el ciego, tal como aseguran haber observado Sarles y Taliaferro,¹ y Sarles² en las infestaciones de *Nippostrongylus muris*.

En los animales sometidos a alimentación carente o deficiente de vitamina A no observamos en realidad destrucción parasitaria dentro de los primeros 35 o 42 días después de la esquistosomización, sino (1) ausencia casi completa de reacción celular en torno a las venas portales parasitadas, (2) mayor facilidad para dilatarse en las venas portales periféricas, debido en parte a la causa anterior (1) y en parte como resultado de la atrofia del parenquima hepático producida por la deficiencia de vitamina A, y (3) mayor variedad de tamaño entre los parásitos, muchos de los cuales eran aún muy pequeños, sin haber llegado a la madurez. A esto se debe también el que los vermes apenas rozaban las paredes vasculares, provocando por tanto menos reacciones tisulares en el animal hospedador.

Desde los 42 días en adelante la destrucción parasitaria se producía por un doble mecanismo; uno de ellos relacionado con las alteraciones en los espacios portales. La parasitación constante, así como también el aumento progresivo del poder de reacción en el animal hospedador al que se le administraba una dosis complementaria de aceite de hígado de bacalao, producían su efecto en las venas portales, cuyas paredes se engrosaban y se infiltraban de linfocitos. Aunque en las ratas testigos sometidas a alimentación deficiente en vitamina A se producía cierto grado de cirrosis de los conductos biliares (al parecer debida a la proliferación del conducto biliar y a la infiltración linfocítica, secundaria a una ulceración inflamatoria del colédoco), ésta generalmente nunca alcanzaba las proporciones que en los animales esquistosomizados. A más de esto, los grandes depósitos de huevecillos y la exagerada reacción fibroblástica en torno de ellos, contribuían a reducir la luz del vaso. Como consecuencia, quedaba el vaso considerablemente estrechado en uno

o varios puntos, o se producía la trombosis por oviposición o por la irritación provocada por los parásitos, quedando entonces un número de vermes condenados a perecer. En el segundo mecanismo los vermes mueren a causa de la invasión bacteriana del ciego. La multiplicación bacteriana adquiere grandes proporciones, distendiendo el ciego y formando grandes quistes repletos de bacilos, que al romperse dejan en libertad la masa de bacterias que provoca entonces la formación de pileflebitis o abscesos intraarteriales en el tejido pulmonar. Esta invasión bacteriana del ciego de los parásitos se debe a la gran permeabilidad de sus paredes intestinales, según ha sido señalado por Verder³ y Lassen,⁴ y al aumento de la flora intestinal (Cramer,⁵ y Seidmon y Arnold⁶) en los animales con alimentación deficiente en vitamina A.

Como esta invasión bacteriana ocurre, al parecer, únicamente después de la 6^a semana de la esquistosomización, puede ser que dependa de varios factores: (1) grado de madurez del parásito, (2) intensidad de la bacteriemia en el animal hospedador, (3) especie microbiana, (4) efecto de la deficiencia vitamínica en el mismo parásito, (5) trastornos de la contractilidad del ciego de los parásitos (que quizás depende a su vez de la paresia o parálisis que produce la deficiencia vitamínica) y (6) cambios del pH. en el interior del ciego del verme, lo cual facilitaría el crecimiento y reproducción de las bacterias.

Las bacterias existentes en el ciego de los parásitos son, por lo que hemos podido observar, bacilos grampositivos, quizás *Lactobacillus acidophilus*, tan comunes en el intestino de las ratas. Sus propiedades ácidoresistentes quizás le permitan vivir en el ciego de los parásitos, suponiendo que éste sea un medio ácido, lo cual falta por demostrar. La transformación rápida que experimentan los glóbulos rojos dentro del ciego, donde su pigmento vira al color pardo oscuro, indicaría el alto grado de alcalinidad o acidez del medio.

El estudio de estas cuestiones arroja alguna luz sobre las diferencias que se observan en la manera de reaccionar los animales sometidos a diferentes clases de alimentación ante las infestaciones helmínticas. Además de la falta de reacción eosinófila y celular contra la parasitización de las venas de la porta, en los primeros estadios de los animales esquistosomizados sometidos a una alimentación deficiente en vitamina A, nótanse también notables diferencias, durante las últimas etapas, en la manera como quedan destruidos los parásitos y sus huevecillos. En los animales con dieta normal, sobre todo hacia la 5^a y la 6^a semana, cuando la destrucción parasitaria

llega al máximo, la reacción y reparación se verificaban de una manera rápida y segura. Producíase entonces un trombo intravascular eosinofílico que desintegraba el parásito invasor, o una reacción proliferativa mucho más intensa y extensa. Durante esta última, los monocitos o células epiteliales y células gigantes neoformadas desempeñaban el papel más importante, disolviendo la cutícula y las partes hialinas necrosadas del verme. Al mismo tiempo que se verifican estas alteraciones hay señales evidentes, más o menos distintas, de necrosis lobular, hemorrágicas o no, con infiltración de eosinófilos y células redondas. Y mientras esto acaece, o algún tiempo después, los parajes donde han sido destruidos los parásitos se han transformado en pequeños nódulos o cilindros fibrosos, con algunos monocitos repletos de pigmento férrico y parasitario. Hay un proceso de regeneración activa y una excesiva proliferación del tejido hepático, que produce multilobulación alrededor de las delicadas cicatrices fibrilares. La hipertrofia subcapsular comunica a la superficie de la víscera hepática un aspecto pizarroso. Al poco tiempo estas alteraciones han regresado en gran parte, persistiendo solamente en algunos puntos donde existen parásitos viables o donde han sido depositados huevecillos. Los parásitos destruidos en estas etapas quedan a merced de los monocitos y alrededor se forma una capa de tejido colágeno algo grueso, pero bastante celular. Hemos observado pocos signos de reacción parenquimatosa o franca eosinofilia en estas primeras etapas.

En los animales sometidos a alimentación deficiente en vitamina A, sin embargo, además de los abscesos provocados por la invasión bacteriana que sufren los parásitos, cuya muerte se produce por otro mecanismo, la organización en torno a los vermes muertos se caracteriza por una enorme proliferación fibroblástica, que se extiende por los espacios portales y se acompaña de cantidades más o menos variables de linfocitos, polinucleados heterófilos, eosinófilos y monocitos, pero predominando siempre los fibroblastos. Estas áreas de reacción terminan formando grandes nódulos que se notan fácilmente con el simple examen macroscópico del hígado. Además de la excesiva proliferación fibroblástica, las lesiones tardan en regresar aún en los casos en que el parásito parece haber desaparecido completamente, digerido por las células, como lo demuestra la reducción del número y tamaño de los fibroblastos, existiendo al mismo tiempo menos fibras colágenas. Exactamente lo mismo se observa en las alteraciones pulmonares en torno de los parásitos muertos y de los huevecillos: proliferación excesiva y retardo de la regresión de las

alteraciones tisulares en comparación con lo que sucede en los animales con alimentación normal.

Por el contrario, en los animales con dieta deficiente en vitamina A, en comparación con los de alimentación normal, la regeneración de las células hepáticas es muy leve o moderada, sin gran exceso de proliferación; o sea: la deficiencia de vitamina A permite la proliferación fibroblástica, pero retarda la proliferación de las células de los tejidos de organización superior, como son las del parenquima hepático.

En los animales con alimentación deficiente en vitamina A no hay nada que demuestre que la fagocitosis pueda estar dificultada en algún modo. Se cree generalmente que la deficiencia en vitamina A dificulta o impide la función normal del sistema reticuloendotelial. En esta ocasión uno queda sorprendido por la gran actividad de las células de Kupffer, proliferadas e hipertróficas; y aún en el bazo, a pesar de la atrofia del tejido linfoide, las células reticulares de los folículos y los monocitos de la pulpa esplénica conservaban íntegra su actividad fagocítica.

En un excelente trabajo sobre los efectos de la nutrición y de las vitaminas en la resistencia a la infección, Clausen⁷ y Robertson⁸ han observado que cuando existe deficiencia en vitamina A no hay nada que indique falta de anticuerpos en la circulación, ni incapacidad de su producción, aunque, desde luego, suponen que debe estar notablemente reducido su número. Claro es que nosotros hemos experimentado aquí con un animal hospedador en condiciones anormales; pero las conclusiones que saquemos pudieran ser aplicables a los problemas de inmunidad en las infestaciones helmínticas en general, o por lo menos, a todo lo que se relacione con las condiciones alimenticias en que está el animal sometido a experimentación. En las infestaciones helmínticas, donde la inmunidad de los tejidos parece desempeñar un papel de mayor importancia, los efectos de una dieta normal comparada con una deficiente sirven para demostrar, desde el punto de vista histológico precisamente, de qué manera se produce una mayor resistencia en el animal sometido a dieta normal, que, por supuesto, habrá de calcularse en el decrecimiento del índice de supervivencia parasitaria. Para nosotros, el esclarecimiento del problema parece depender de varios factores: (1) grado de contacto que se establece entre el parásito invasor con los tejidos circundantes dentro del animal hospedador. Por ejemplo: el parásito toca menos en las paredes de los vasos grandes y de los conductos viscerales (conductos biliares, bronquios) que en los vasos pequeños, tales

como los intestinales, siempre que el parásito viva libremente en la circulación sanguínea; (2) clase de tejido con el cual se pone en contacto el parásito (p. ej.: intravascular o intersticial); (3) tiempo que dura el contacto; (4) tamaño del parásito; y (5) su grado de desarrollo y actividad muscular. Si se dan estos factores, sobre todo el de contacto prolongado del parásito con los tejidos del animal hospedador, la mayor resistencia que ofrecen los animales sometidos a alimentación normal débese a la pronta reacción celular que se desarrolla en torno del verme, inmovilizándolo, fijándolo y destruyéndolo. La migración parasitaria intravascular, las trombosis que provoca y quizás el espasmo muscular de los vasos, todo ello contribuye al mismo resultado. Igual sucede dentro de los conductos viscerales, donde influyen la naturaleza de los líquidos circulantes en ellos (p. ej.: su viscosidad) y el grado de contractilidad de la capa muscular. El tamaño del verme y su desarrollo muscular pueden permitirle escapar o no a las fuerzas que se le oponen. En los animales hospedadores bajo una dieta deficiente la reacción de defensa contra la invasión parasitaria es relativamente moderada y no basta para inmovilizar y sacrificar al verme invasor. Quizás otros factores, como la atrofia de los tejidos y, posiblemente, ciertos trastornos de la contractilidad muscular y de los conductos viscerales, permitan sobrevivir a mayor número de parásitos. En nuestros experimentos con animales con alimentación deficiente hemos visto que la infección bacteriana del mismo parásito contribuye también a la considerable mortalidad parasitaria. Este hecho, considerado superficialmente, podría hacer suponer mayor resistencia a la esquistosomiasis por parte del animal hospedador, cuando en realidad es, en este caso, todo lo contrario.

En la bibliografía médica que hemos consultado sobre los efectos de la deficiencia en vitamina A en las helmintiasis, Hiraishi,⁹ Nagoya,¹⁰ Ackert y otros,¹¹ Clapham,¹² McCoy,¹³ Foster y Cort,¹⁴ Ogura,¹⁵ Wright¹⁶ y Spindler¹⁷ han demostrado que la resistencia está disminuida en comparación con lo que ocurre en los animales testigos bajo dieta normal, lo cual está de acuerdo con nuestras observaciones. Pero estos autores no dan explicación de por qué sobreviven más parásitos en los animales sometidos a una alimentación deficiente e inadecuada. La explicación puede ser la que hemos apuntado antes.

Así, por ejemplo, Ackert y sus colaboradores dicen haber observado gran número de *Ascaridia lineata* en los pollitos sometidos a una dieta deficiente en vitamina A, con un promedio total correspon-

diente a cada animal, mucho mayor que en los animales testigos. Achan la causa de la existencia del mayor número de parásitos en los animales con dieta deficiente a la debilidad del peristaltismo intestinal. Pero es el caso que, según Ackert, la *Ascaridia lineata* en un período temprano de su desarrollo dentro de los pollos, se entierra en las paredes del duodeno. Este hecho parecen más importante, para explicar la diferencia en el número de parásitos, que la peristaltis intestinal. Por otra parte, Clapham observó que el contenido de vitamina A en la dieta no afecta directamente la resistencia de los pollos contra el *Heterakis gallinae*; pero este último parásito se desarrolla directamente en el lumen intestinal, sin pasar por una fase de incrustación en los tejidos. Los parásitos de la especie *Parascaris equorum*, que acostumbran a emigrar a través de los tejidos del animal hospedador antes de completar su desarrollo, suelen encontrarse vivos en mayor número y alcanzan su desarrollo mucho antes en los animales hospedadores cuanta menos vitamina se les suministra en la dieta. En cambio, Shaw¹⁸ no pudo comprobar que los carneros son más susceptibles a las infestaciones de tricocéfalos cuando se les somete a una dieta deficiente en vitamina A, pero el resultado de sus experimentos, verificados con dos animales solamente, no resiste la crítica.

A pesar de todo, no debe inferirse de lo expuesto que el factor vitamínico A basta por sí solo para explicar estas diferencias. En otras comunicaciones se asegura que existen varias clases de deficiencias dietéticas que pueden hacer disminuir la resistencia a los parasitismos en los animales hospedadores. Porter¹⁹ ha observado que las ratas alimentadas con leche solamente son menos resistentes a las infestaciones del *Nippostrongylus muris*, ya se trate de una primera o segunda infestación, o después de haber desarrollado cierta resistencia. Foster²⁰ asegura que existe una correlación inversa entre la anemia y la resistencia a la uncinariasis, entre los perros y los gatos. La resistencia al *Ancylostomum caninum* puede romperse si se sangra periódicamente al animal, o sometiéndolo a una dieta de leche exclusivamente, deficiente en sales de hierro.

Debemos añadir finalmente, que en una ocasión pusimos un ratoncillo a una dieta sin vitamina A, dándole una sola gota de aceite de hígado de bacalao los días 1°, 24° y 27° después de esquistosomizado. Antes de suministrarle la segunda y tercera dosis complementaria el peso había descendido a 75 gms. A pesar de ello, tres semanas más tarde había recobrado los 75 gms. de peso. Cuando fué sacrificado, al cabo de 49 días, el hígado tenía el mismo aspecto

macroscópico que el de los animales sometidos a alimentación deficiente en vitamina A. Sin embargo, existían alteraciones microscópicas de tipo mixto: atrofia de las células hepáticas y aún de los lobulillos regenerados dentro y alrededor del tejido cicatricial; el engrosamiento de los espacios portales se había acentuado, con proliferación en los conductos biliares; y la infiltración linfocítica era moderada, con presencia de bacterias dentro de los radículos biliares, semejante a lo que sucede en la mayoría de los animales sometidos a dieta deficiente de vitamina A. Por otra parte, existían muchas lesiones parasíticas destructivas recientemente regeneradas, con infiltración eosinofílica considerable, y tejido cicatricial difuso, tal como ocurre en los animales con alimentación normal.

Todo esto parece demostrar que, (1) si se administra cantidad suficiente de aceite de hígado de bacalao se consigue hacer aumentar rápidamente el peso del animal y el grado de destrucción parasitaria, produciéndose lesiones de tipo semejante a las de los animales con alimentación normal; (2) que a pesar de esto, no se logra estimular suficientemente la proliferación del tejido hepático, en la misma forma y extensión que ocurre en los animales testigos; y, finalmente (3), que la regeneración activa y la excesiva proliferación del parenquima hepático es esencialmente lo que determina en los animales testigos la acentuación de las lesiones de destrucción parasitaria, y a ello se debe el aspecto macroscópico tan característico de la víscera.

RESUMEN

1. Hemos infestado ratones blancos con cercarias de *Schistosoma mansoni*, manteniéndolos unas veces con una alimentación normal y otras a una dieta privada de vitamina A, suplementada o no con una gota de aceite de hígado de bacalao. No hemos tratado de determinar el efecto de ambos regímenes alimenticios durante el período de migración parasitaria desde la piel hasta el hígado.

2. En los ratones con alimentación normal aumentaba el número de parásitos destruidos en el hígado, llegando al máximo entre la 5^a y la 7^a semana después de la esquistosomización. De esa época en adelante los parásitos siguen siendo destruidos en el hígado y en los pulmones, hasta quedar pocos en estado viable al final del período experimental.

3. En los ratones sometidos a alimentación carente de vitamina A, la destrucción parasitaria era muy escasa o no existía. A pesar de añadir a la dieta una gota de aceite de hígado de bacalao, la cantidad

de parásitos destruidos era relativamente pequeña, hasta el final de la 6^a semana después de la esquistosomización del animal. De ahí en adelante comienza a aumentar la cifra de vermes muertos, pero todavía en menor cantidad que en los ratones con alimentación normal durante ese mismo tiempo.

4. Las razones que explican estas diferencias en la supervivencia parasitaria, que pudiéramos denominar resistencia a las infestaciones helmínticas, entre los animales sometidos a dos regímenes alimenticios distintos, van expuestas aquí con todo detalle, discutiendo el problema de la resistencia antihelmíntica en general, en relación con la clase de alimentación.

5. Si bien la deficiencia del factor vitamínico A en la alimentación permite la proliferación excesiva de ciertas células tales como los fibroblastos y los histiocitos, retarda, en cambio, la restauración de las lesiones formadas principalmente por esos elementos celulares, aún cuando el parásito muerto haya sido absorbido rápidamente como un cuerpo extraño. También está retardada la proliferación de células de estructura superior, tales como las del parenquima hepático, y no pueden regenerarse como es debido los tejidos viscerales.

6. Calculamos que al esquistosomizar experimentalmente los animales, entre el número total de cercarias que se ponen en contacto con la piel del animal sólo 24 por ciento (promedio de 11%) todo lo más, llegan hasta el hígado. Muchas cercarias no pueden penetrar bajo la piel, y las que lo hacen perecen en los complicados caminos que tienen que recorrer.

7. Hemos empleado para nuestras investigaciones, con ligeras modificaciones, el mismo método que se usa para la *Trichinella spiralis*, que puede ser adoptado para determinar la presencia de vermes vivos o muertos en otra clase de helmintiasis.

RECONOCIMIENTO

Queremos consignar nuestro reconocimiento a Don José L. Janer, ayudante del Departamento de Zoología Médica, por la ayuda técnica que nos prestó en la ejecución de estos experimentos.

R. L. trad.

APÉNDICE

TABLA 1

Seis ratas expuestas al contacto con 3,900-4,000 cercarias mansónicas

(Tres animales alimentados con dieta normal y 3 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Edad en el momento de la esquistosomización	Días transcurridos desde la esquistosomización hasta que se sacrifica el animal	Días de privación de vitamina A hasta que se sacrifica el animal	Alimentación suplementaria	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado				
							Corazón	Pulmón	Mesenterio	Hígado	Vivos	Muertos	Número total de vermes vivos	Número total de vermes muertos	Número total de vermes
66	F	Sin vitamina A	83	28	83	0	0	1	2	330	1	333	1	334	8.45
67	M	Normal	42	29	—	—	2	0	12	382	171	396	171	567	14.35
153	M	Normal	42	85	—	—	0	9	0	16	45	16	54	70	1.77
162	M	Normal	42	108	—	—	0	10	3	21	13	24	23	47	1.19

* Dos ratas con alimentación privada de vitamina A murieron a los 17 y 21 días, respectivamente, después de esquistosomizadas. Cálculo aproximado del número de cercarias utilizadas, 3,900, pero en el recuento resultaron 3,916.

TABLA 2

Diez ratas expuestas al contacto con 3,700-3,800 cercarias mansónicas

(Cinco animales con alimentación normal y 5 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Edad en el momento de la esquistosomización	Días transcurridos desde la esquistosomización hasta que se sacrifica el animal	Días de privación de vitamina A hasta que se sacrifica el animal	Alimentación suplementaria	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado				
							Corazón	Pulmón	Mesenterio	Hígado	Vivos	Muertos	Número total de vermes vivos	Número total de vermes muertos	Número total de vermes
69	M	Sin vitamina A	131	29	132	0	0	0	25	541	2	566	2	568	15.15
70	M	Sin vitamina A	84	30	86	0	0	0	3	235	0	238	0	238	6.34
93	M	Sin vitamina A	106	42	120	0	0	0	0	381	0	381	0	381	10.15
72	F	Normal	43	32	—	—	0	2	2	199	366	201	368	569	15.17
86	M	Normal	43	39	—	—	2	1	4	178	387	184	368	574	15.25
94	F	Normal	42	42	—	—	0	1	0	104	208	105	208	313	8.34
149	M	Normal	42	79	—	—	0	22	5	150	192	155	214	369	9.84
163	M	Normal	43	108	—	—	0	34	4	83	25	87	59	146	3.89

* Dos ratas con alimentación privada de vitamina A murieron a los 3 y 29 días, respectivamente, después de esquistosomizadas. Cálculo aproximado del número de cercarias utilizadas: 3,630, pero en el recuento resultaron 3,760.

TABLA 3

Quince ratas expuestas al contacto con 3,900-4,100 cercarias mansónicas
(Siete animales con alimentación normal y 8 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Edad en el momento de la esquistosomización	Días transcurridos desde la esquistosomización hasta que se sacrifica el animal	Días de privación de vitamina A hasta que se sacrifica el animal	Alimentación suplementaria	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado			Porcentaje del total de vermes en proporción con el número de cercarias utilizadas	
							Corazón	Pulmones	Mesenterio	Hígado	Vivos	Muertos	Número total de vermes vivos	Número total de vermes muertos	Número total de vermes
71†	F	Sin vitamina A	107	29	108	0	0	0	13	197	10	210	10	220	5.5
73	M	Sin vitamina A	108	30	110	0	0	0	0	531	4	531	4	535	13.37
80	M	Sin vitamina A	107	34	113	0	0	0	5	372	0	377	0	377	9.42
81	F	Sin vitamina A	105	34	111	0	0	0	0	210	24	210	24	234	5.85
82	F	Sin vitamina A	108	35	115	0	0	0	8	356	0	364	0	364	9.10
95	F	Sin vitamina A	105	41	118	0	0	0	0	245	1	245	1	246	6.15
98	F	Sin vitamina A	108	42	122	0	0	0	0	267	0	267	0	267	6.67

TABLA 3 (Continúa)

Número	Sexo	Alimentación	Edad en el momento de la esquistosomización	Días transcurridos desde la esquistosomización hasta que se sacrifica el animal	Días de privación de vitamina A hasta que se sacrifica el animal	Alimentación suplementaria	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado			Porcentaje del total de vermes en proporción con el número de cercarias utilizadas	
							Corazón	Pulmones	Mesenterio	Hígado	Vivos	Muertos	Número total de vermes vivos	Número total de vermes muertos	Número total de vermes
78	F	Normal	45	33	—	—	0	2	3	245	177	251	177	428	10.70
84	F	Normal	44	36	—	—	0	0	0	186	189	186	189	375	9.37
91	M	Normal	44	39	—	—	0	2	0	111	221	113	221	334	8.35
96	M	Normal	44	41	—	—	0	0	0	99	92	99	92	191	4.77
104	F	Normal	45	47	—	—	1	0	4	120	298	125	298	423	10.57
148	M	Normal	44	76	—	—	0	10	0	55	73	55	83	138	3.45
164	F	Normal	45	107	—	—	0	3	0	28	29	28	32	60	1.50

* Una rata de las privadas de vitamina A murió a los 35 días después de esquistosomizada; al autopsiarla no contamos el número de vermes ni su distribución. Cálculo aproximado del número de cercarias utilizadas: 3,900-4,100, pero en el recuento resultaron 4,092.

† Murió espontáneamente y fué autopsiada al momento.

TABLA 4

Catorce ratas expuestas al contacto con 3,900-4,100 cercarias mansónicas

(Seis animales con alimentación normal y 8 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Edad en el momento de la esquistosomización	Días transcurridos desde la esquistosomización hasta que se sacrifica el animal	Días de privación de vitamina A hasta que se sacrifica el animal	Alimentación suplementaria	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado			Porcentaje del total de vermes en proporción con el número de cercarias utilizadas	
							Corazón	Pulmones	Mesenterio	Hígado	Vivos	Muertos	Número total de vermes vivos	Número total de vermes muertos	Número total de vermes
83†	M	Sin vitamina A	106	15	93	0	0	0	0	218	0	218	0	218	5.45
99	M	Sin vitamina A	125	23	120	0	0	0	5	523	0	528	0	528	13.20
121	M	Sin vitamina A	75	36	83	0	1	2	15	605	1	623	1	624	15.60
101	M	Normal	65	24	—	—	0	0	5	443	184	448	184	632	15.80
123	M	Normal	65	37	—	—	0	1	1	208	342	210	342	552	13.80
137	M	Normal	65	43	—	—	0	1	0	134	244	134	245	379	9.47
154	F	Normal	65	63	—	—	3	17	5	89	75	97	92	189	4.72
161	M	Normal	65	84	—	—	0	57	0	122	114	122	171	293	7.32
165	M	Normal	64	111	—	—	1	14	1	47	56	49	70	119	2.97

* Cinco ratas de las de alimentación carente de vitamina A murieron a los 10, 13, 14, 19 y 29 días, respectivamente, después de la esquistosomización, pero no pudimos hacer el recuento del número de vermes, ni su distribución. Cálculo aproximado de las cercarias utilizadas: 3,875, pero en el recuento resultaron 4,042.

† Moribunda en el momento de ser sacrificada.

TABLA 5

Doce ratas expuestas al contacto con 3,500-3,600 cercarias mansónicas

(Seis con alimentación normal y 6 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Edad en el momento de la esquistosomización	Días transcurridos desde la esquistosomización hasta que se sacrifica el animal	Días de privación de vitamina A hasta que se sacrifica el animal	Alimentación suplementaria	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado			Porcentaje del total de vermes en proporción con el número de cercarias utilizadas	
							Corazón	Pulmones	Mesenterio	Hígado	Vivos	Muertos	Número total de vermes vivos	Número total de vermes muertos	Número total de vermes
107	M	Sin vitamina A	77	27	76	1 gota de a.h.b. 2 días antes de sacrificarla†	0	0	0	244	6	244	6	250	7.04
109	M	Sin vitamina A	77	28	77	1 gota de a.h.b. 3 días antes de sacrificarla	0	0	13	446	35	459	35	494	13.91
138	M	Sin vitamina A	77	42	91	1 gota de a.h.b. 17 días antes de sacrificarla	0	1	1	322	5	323	6	329	9.26
151	F	Sin vitamina A	77	57	106	1 gota de a.h.b. 32 días antes de sacrificarla	8	18	85	570	29	672	38	710	20.00
157	M	Sin vitamina A	77	69	118	1 gota de a.h.b. 44 días antes de sacrificarla	40	146	0	367	70	480	142	622	17.52
110	M	Normal	67	28	—	—	0	0	3	268	83	271	83	354	9.97
134	F	Normal	66	40	—	—	0	0	3	201	335	204	335	539	15.18
140	F	Normal	67	43	—	—	0	0	0	112	311	112	311	423	11.91
150	F	Normal	66	56	—	—	0	6	2	77	153	79	159	238	6.70
158	F	Normal	67 (?)	70	—	—	0	20	0	32	80	42	90	132	3.71
166	M	Normal	(?)	115	—	—	0	0	0	16	32	16	32	48	1.35

* Una rata con alimentación privada de vitamina A murió a los 24 días de ser esquistosomizada; no practicamos recuento parasitario. Cálculo aproximado del número de cercarias: 3,570; pero en el momento del recuento resultaron 3,569.

† a.h.b. = aceite de hígado de bacalao.

Esquistosomiasis experimental

Dicéciesis ratas expuestas al contacto con 3,800-4,000 cercarias mansónicas
(Ocho con alimentación normal y 8 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado							
			Corazón		Pulmones		Hígado		Número total de errores	Número total de errores muertos				
			Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos						
103	M	Sin vitamina A	102	20	94	0	0	0	380	0	380	0	9.74	
111	M	Sin vitamina A	88	25	85	1 gota de a.h.b. 1 día antes de sacrificiarla [†]	0	0	267	1	269	1	270	6.92
117	F	Sin vitamina A	102	28	102	1 gota de a.h.b. 4 días antes de sacrificiarla	0	0	694	8	694	8	702	18.00
118	F	Sin vitamina A	88	28	88	1 gota de a.h.b. 4 días antes de sacrificiarla	0	0	434	0	435	0	435	11.15
125	F	Sin vitamina A	88	32	92	1 gota de a.h.b. 8 días antes de sacrificiarla	0	0	801	0	801	0	801	20.53
128	F	Sin vitamina A	102	34	108	1 gota de a.h.b. 10 días antes de sacrificiarla	0	0	936	0	936	0	936	24.00

TABLA 6

Dicéciesis ratas expuestas al contacto con 3,800-4,000 cercarias mansónicas
(Ocho con alimentación normal y 8 con alimentación privada de vitamina A)*

Número	Sexo	Alimentación	Distribución de los vermes				Cálculo aproximado								
			Corazón		Pulmones		Hígado		Número total de errores	Número total de errores muertos					
			Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos							
145	F	Sin vitamina A	102	42	116	1 gota de a.h.b. 18 días antes de sacrificiarla	0	0	8	750	66	758	66	824	21.12
155	F	Sin vitamina A	88	63	123	1 gota de a.h.b. 39 días antes de sacrificiarla	16	124	2	273	100	295	220	515	13.20
102	M	Normal	71	19	—	—	0	0	0	351	56	351	56	407	10.43
114	F	Normal	71	26	—	—	0	0	8	120	17	128	17	145	3.71
119	M	Normal	71	29	—	—	0	0	1	396	4	397	4	401	10.28
127	F	Normal	71	33	—	—	0	0	3	332	130	335	130	465	11.92
144	M	Normal	71	41	—	—	0	3	5	231	227	238	228	466	11.95
147 [†]	F	Normal	71	49	—	—	0	2	3	89	84	92	86	178	4.56
156 [†]	F	Normal	71	64	—	—	7	30	0	135	126	142	156	298	7.64
167	F	Normal	71	112	—	—	0	15	1	35	36	51	36	51	87

* Cálculo aproximado de las cercarias utilizadas, 3,800-4,000, pero en el recuento resultaron 3,792.

[†] a.h.b. = aceite de hígado de bacalao.

[†] Aparecieron prematuros después de esquistosomizadas. Ambas parieron: una, dos y, la otra, 7 crías, las cuales fueron sacrificadas, pero no encontramos esquistosomas en el hígado de ninguna de ellas.

Esquistosomiasis experimental