

RESISTENCIA GLOBULAR Y PALUDISMO

por LUIS NETTER, Jefe del Laboratorio de Marrakech.

I

Técnica—Durante el estío de 1917 hemos medido en el Hospital de Marrakech la resistencia globular de 61 individuos sanos o enfermos y deducido de estas observaciones algunas notas que nos han parecido dignas de interés. Nuestras observaciones se han hecho en individuos de razas diferentes: europeos, algerianos, marroquíes negros; los unos, sanos, nos han suministrado el tipo normal de la resistencia; los otros, palúdicos en estados diversos, han presentado modificaciones de la resistencia globular, debidas no solamente a la enfermedad, sino también a la terapéutica química. Sin embargo, antes de exponer los resultados obtenidos, es indispensable precisar la técnica que hemos empleado en el curso de nuestras averiguaciones.

Hemos practicado únicamente la medida de la resistencia globular tomando sangre venosa tal como se presenta a la salida de los vasos, renunciando por el momento a las manipulaciones bastante numerosas que necesita el aislamiento del plasma; hemos operado pues con la sangre total, reservándonos comparar en los experimentos ulteriores los resultados presentes con los suministrados por hematias sin plasma o líquido.

Nuestra técnica ha sido un poco diferente de aquella que hemos visto emplear de una manera

general (Vaquez y Ribierre, Chauffard y Troisier); hemos modificado el método de la siguiente manera: después de haber pesado 50 gramos de cloruro de sodio puro y seco, hemos hecho disolver esta cantidad de sal en 500 a 600 centímetros cúbicos de agua destilada filtrada; terminada la disolución (hay que esperar algún tiempo para dejar acabar la contracción del volumen), hemos añadido agua destilada para completar exactamente 1,000 centímetros cúbicos. Partiendo de esta solución madre se han preparado aquellas destinadas a nuestros experimentos y cuya concentración era progresivamente creciente. En doce frascos químicamente limpios y secos hemos introducido doce soluciones normales a partir desde 2,25 hasta 50 por 1,000, vertiendo en una probeta graduada de 200 centímetros cúbicos 9 centímetros cúbicos de solución madre al 50 por 1,000, con 191 centímetros cúbicos de agua destilada (solución al 2,5 por 1,000), y así cada vez aumentando un centímetro cúbico la solución madre y disminuyendo en un tanto la de agua destilada; nuestras soluciones eran dosificadas así por porciones de 0,25 por 1,000, lo que nos pareció suficiente. Cada una de ellas fue después introducida en un frasco provisto de un tapón hermético para evitar las evaporaciones; después de cada preparación se lavó la probeta tres veces en agua destilada. La esterilización nos ha parecido inútil. Por fin hemos verificado el examen de nuestras dosificaciones por medio del nitrato de plata y del cromato de potasa como indicador.

Para la averiguación de la resistencia glo-

bular hemos secado y esterilizado varias series de doce tubos de hemolisis llevando una escala fotométrica de 2 centímetros cúbicos. En estos tubos colocados en un portatubos vertíamos sucesivamente 2 centímetros cúbicos de cada una de las soluciones, arreglados en el orden de concentración creciente; después practicábamos una punción en la vena del codo y dejábamos caer directamente una gota de sangre en cada tubo; por fin se agitaban los tubos para asegurar la mezcla, y se veía la escala al cabo de una hora.

La observación de los resultados ha permitido clasificarlos en cuatro categorías de apreciación, lo que nos ha parecido necesario y suficiente; representaremos pues por el signo H0 la ausencia total de hemolisis en el primer tubo donde ella se halla, y por el signo H3 el aspecto del último tubo en el cual la hemolisis es todavía completa. Para las tintas intermedias H2 representará una hemolisis bastante intensa para que la coloración del líquido de la superficie sea todavía francamente rosada, y H1 corresponde a una hemolisis suficientemente débil para que este líquido no muestre sino un matiz amarillo. Contrario a la costumbre hemos anotado todas nuestras cifras al 1,000.

II

Resistencia globular y paludismo—De las observaciones que hemos recogido, 21 son de sujetos normales y 37 son de palúdicos. Las primeras demuestran que los europeos, los judíos, y los marroquíes de raza blanca presentan en Marrakech una resistencia globular normal,

es decir, comprendida entre H3 igual al 3 por 1,000 y H0 igual al 4,5 por 1,000. Los marroquíes de sangre negra y los negros tienen una resistencia más elevada; particularmente los negros del Senegal y del Sudán, sanos y vigorosos, han dado para H0 la cifra notable del 3,75 por 1,000. Es esta quizás una de las razones de la inmunidad verdadera de que gozan las tropas negras en relación con el paludismo marroquí.

Las observaciones hechas en los palúdicos hacen resaltar de una manera evidente que «en el curso de la fiebre de primera invasión y durante los accesos benignos del paludismo primario o secundario se aumenta sensiblemente la resistencia globular.» Esta afirmación no puede tener valor sino dentro de los límites nosológicos donde hemos quedado forzosamente; por el momento no puede aplicarse a los accesos perniciosos, algidos, delirantes o comatosos, ni a otras formas graves de la malaria, en vista de que durante los dos meses que han durado nuestras averiguaciones en Marrakech, no hemos observado caso alguno.

De las 37 observaciones se refieren 9 al paludismo de primera invasión. Hé aquí una tomada a la casualidad, cuyo resumen publicamos:

Observación número 24—B—(Teófilo), treinta y cinco años, artillero colonial, nacido en Loudeac. Nunca ha estado enfermo, ni durante su servicio militar, ni después de la movilización, aunque ha servido en Salónica hasta marzo de 1917 y en Marruecos hasta este día. Entró al Hospital de Marrakech el 1º de agosto

a causa de un acceso febril sobrevenido bruscamente el 31 de julio, a las dos de la tarde, con calofrío intenso. Temperatura axilar, (véase la curva). Resistencia globular el 2 de agosto, quince horas antes de todo tratamiento químico: $H_3=2,75$, $H_2=3$, $H_1=3,25$ y $3,50$ H casi nula $=3,75$, $H_0=4$. Examen microscópico: un círculo de *falciparum* joven por cada campo de inmersión. Los días 2, 3 y 4 de agosto, inyección diaria de 3 gramos de quinina (clorhidrato básico). Resistencia globular el 5 de agosto: $H_3=2,5$, $H_2=2,75$ y 3 , $H_1=3,25$ y $3,5$, $H_0=3,75$. En el microscopio: hematozoario $=0$. Resistencia globular el 13 de agosto: $H_3=3$, $H_2=3,25$ y $3,5$, $H_1=3,75$ y 4 , $H_0=4,25$.

Esta observación típica como las otras ocho que sería superfluo publicar aquí, demuestran claramente la elevación de la resistencia globular determinada por la fiebre de primera invasión.

Un fenómeno idéntico se produce en el curso de accesos acaecidos en enfermos que ya habían sufrido ataques anteriores.

De manera cualquiera que sea la variedad del acceso, es acompañado siempre de hiperresistencia. Hé aquí ahora dentro de cuáles límites ha variado en nuestras treinta y siete observaciones; el valor más débil registrado para H_3 ha sido 2,25 (observación 49); se trataba de un territorial de cuarenta y un años en pleno acceso tropical, con 7 a 8 esquizontes jóvenes de *falciparum* por campo de inmersión. Sin embargo es más frecuente ver la hemolise total producirse

hasta la tasa del 3 por 1,000, inclusivamente, como para una sangre normal: para el resto se debe decir que es muchas veces bastante delicado precisar en qué tubo se termina la hemolise completa. Al contrario, nada es más fácil que distinguir el primer tubo donde la hemolise es nula; en este último caso es la precisión absoluta. Hé aquí además entre qué límites varía HOH° , en el momento del acceso, ante la quinoterapia: la resistencia más fuerte ha sido $\text{HOH}^\circ=3,50$ en la observación número 49 que nos haya suministrado la cifra más baja para H3. La resistencia más débil ha sido $\text{HO}=4,25$ (observación 45), durante un ligero acceso de poca duración, donde la temperatura se había elevado a 40 grados durante dos horas más o menos (en el microscopio, muy escasos esquizontes de tercera benigna).

La hiperresistencia globular en el curso de los accesos de paludismo nos parece pues un hecho establecido; ¿pero cual es su duración y de dónde resulta que su grado varía según los individuos? Dar una contestación precisa a la primera pregunta no parece ser cosa fácil; es cierto que la hiperresistencia no principia sino poco tiempo antes de la aparición de la fiebre, porque en un caso (observación 13) donde habíamos medido y encontrado normal la resistencia globular, dos días antes, la hemolise fue nula en un tubo de más, el día del acceso a las nueve de la mañana, con una temperatura de $40^\circ,4$. A las tres de la tarde desapareció la fiebre, y al día siguiente por la mañana sin haberse instituido ningún tratamiento quínico, había reco-

brado la resistencia globular su valor primitivo; durante el acme se encontraba un esquizonte joven de terciana benigna en el campo microscópico.

El aumento de la resistencia particular al acceso parece pues de corta duración en ausencia del tratamiento específico. Pero no es raro después de un acceso comprobar regresos incompletos a la resistencia normal, y se nota todavía cierto grado de hiperresistencia durante varios días aun sin la menor intervención terapéutica. En estos casos siempre había gametes en la sangre periférica.

La resistencia globular es todavía variable según la densidad de la sangre en hematozoarios y según la variedad del hematozoario. Así, en la observación 40, donde encontramos en el primer examen varios esquizontes de *falciparum* por campo microscópico, se ha elevado el límite de la hemolisis nula al 3, 5 por 1,000 ante la quinina. Por regla general determina el parásito de la tropical un crecimiento de la resistencia más grande que aquel de la terciana benigna. Es efectivamente raro encontrar en el curso de los accesos debidos a la pululación del *plasmodium vivax* un valor de H0H0 inferior a 4, mientras que la tasa de 3,75 es la que se encuentra muchas veces en la fiebre de *falciparum*. Una sola vez, en la observación 58, hemos encontrado para H0H0 la cifra de 4,25, el 29 de agosto, a las tres de la tarde, mientras que la temperatura axilar del enfermo se elevaba a 40,9 grados y que el microscopio mostraba 3 a 4 esquizontes adultos o rosáceos por campo. Este

hombre recibió 2,40 gramos de quinina en inyección intramuscular, el 20, el 21 y el 22 de agosto, lo que no impidió que un acceso nuevo se presentara el 23, menos intenso, es verdad, pero en el curso del cual las hematias parasíticas estaban todavía bastante numerosas. Esto prueba que hay una excepción para cada regla y que ciertos organismos presentan reacciones humorales a las cuales no se pueden dar sino interpretaciones aventuradas.

Finalmente, hemos observado que la presencia de gametes en la sangre periférica mantiene casi siempre la resistencia globular a una tasa sensiblemente más elevada que la normal. Hemos comprobado el hecho varias veces (observaciones 48, 49, 55, etc.), pero no es constante (observación 13).

Parece que el examen de nuestra observación nos autoriza a formular una hipótesis. A priori se podría imaginar que en frente del enemigo globulocida las hematias todavía no parasitadas resisten y que la hiperresistencia sería solamente un testimonio, una manifestación de esta reacción de defensa. En cuanto al mecanismo íntimo que la produce, es ciertamente complejo, pero hay sin embargo derecho a suponer que las antihemolisinas contenidas en el plasma y en los órganos hemopoiéticos participen de las transformaciones que hacen el glóbulo rojo provisionalmente refractario al parásito y menos sensible a la hemolisis hipotónica.

¿Puede prácticamente la clínica sacar algún beneficio de la medida de la resistencia globular? Esta operación es tan sencilla que todo mé-

dico familiarizado con la punción venosa es capaz de ejecutarla, si tiene a la mano soluciones bien y cuidadosamente dosificadas. En nuestra opinión es recomendable, si se vacila en instituir un tratamiento químico esterilizante, en presencia de una fiebre de primera invasión o de un acceso de carácter clínico insuficientemente preciso, con una investigación negativa del hematozoario, recurrir a los datos que suministra la resistencia globular. Si ésta es elevada, si se encuentra para H₀H₀ un valor de 4 o de 3,75, es muy probable que se trata del paludismo y que la quinoterapia se impone sin demora.

III

Quinoterapia y resistencia globular.—Si se examinan ambas curvas con las observaciones arriba indicadas, se puede fácilmente comprobar que «las inyecciones intramusculares de clorhidrato básico de quinina, hechas en el momento de los accesos y en los primeros días que siguen, determinan un refuerzo manifiesto de la resistencia globular.» Esta acción es particularmente electiva en el momento de los períodos febriles, cuando los parásitos intraglobulares pululan. Es mucho más franca con dosis elevadas que con dosis débiles; con 1 gramo 20 el aumento es mínimo; con 1 gramo 60 a 2 gramos, o 2 gramos 40 se hace evidente. Pero es con las dosis diarias de 3 gramos de clorhidrato básico de quinina, inyectadas de una sola vez, como se observan las más fuertes hiperresistencias. Estas dosis se han dado durante tres días consecutivos, en el Hospital de Marrakech, si-

guiendo el consejo del señor Médico Inspector Braun, en los casos de fiebre palúdica de primera invasión, en los sujetos de buena permeabilidad renal. Con este método nunca hemos observado más inconvenientes que con el de Abrami, quien inyecta la misma dosis diaria por dos veces. Sea lo que fuere, una inyección de 3 gramos de quinina eleva muy notablemente la resistencia globular al cabo de seis horas. El máximo se consigue el tercer día, seis horas después de la tercera inyección. Así concierne nuestra observación 60 a un legionario de veintiséis años, quien tenía un acceso de paludismo de *falciparum* el 23 de agosto de 1917. Resistencia globular el 23 de agosto: H3=3, H2=3,25 y 3,5, H1=3,75. H casi nula=4, H0=4,25. Recibe el 23, 24 y 25 de agosto a las nueve de la mañana 1 inyección de 3 gramos de clorhidrato básico de quinina=resistencia globular el 25 de agosto a las tres de la tarde: H3=2,75. H2=3. H1=3,25. H presenta casi nula=3,5. H0=3,75. En la observación 56, que se refiere al soldado V. (Luis), batallón de Africa, edad de veinticuatro años, la resistencia globular ha sido tomada seis horas después de la primera picadura de 3 gramos, hecha en el curso de un acceso de *falciparum*. Agosto 23 a las nueve y treinta de la mañana: resistencia globular antes de la inyección: H3=3. H2=3,25 y 3,5. H1=3,75. H0=4. Inyección de 3 gramos a las diez de la mañana. Agosto 23 a las cuatro de la tarde: temperatura, 39,9 grados: H3=2,75. H2=3 y 3,25. H1=3,5. H0=3,75. La primera inyección de 3 gramos parece además determinar una li-

gera recrudescencia de la fiebre, como si hubiera destrucción y eliminación en masa de los parásitos y de los elementos parasitarios.

La quinina administrada por la vía bucal sería mal soportada en semejantes dosis: las vías intramuscular o subcutánea son las únicas empleadas en estas circunstancias; pero si se examina la resistencia globular en los casos en que el tratamiento quínico ha sido prescrito en obleas, se nota también un refuerzo cuando las dosis diarias pasan de 1 gramo 50. Sin embargo son los efectos siempre menos intensos que con las inyecciones.

El refuerzo quínico de la resistencia globular dura poco si no se prosigue la impregnación con dosis diarias de un gramo por día durante el tiempo deseable; además, aunque se continúe la administración de esta cantidad del medicamento, no se puede impedir una caída relativa de la hiperresistencia y a veces el regreso a la normal. Efectivamente, a medida que es más lejano el momento del acceso, y sobre todo cuando los hematozoarios han desaparecido de la circulación periférica, la acción de la quinina sobre la resistencia globular se debilita progresivamente para volverse casi nula. Un gramo de quinina tomado diariamente por la vía bucal no impide algunos días después de la desaparición del estado febril, el regreso de la resistencia globular cerca a la normal. Nos hemos convencido todavía de esta manera de ver comprobando experimentalmente que la disolución de clorhidrato de quinina en pequeñas dosis (algunos miligramos) en 2 centímetros cúbicos

de diversas soluciones cloruradas, hipotónicas no cambiaba la tasa de la resistencia globular medida con estas soluciones, y que, por otra parte, las inyecciones de quinina intramusculares practicadas en un cordero sano no modificaban en absoluto su resistencia globular hipotónica. Ni *in vitro* ni *in vivo* se observa, si el organismo es sano, variación alguna de la resistencia bajo la influencia de la quinina.

Definitivamente parecen los hechos comprobar que la quinina refuerza muy claramente la resistencia globular cuando el hemotozooario pulula en la sangre; cuando el parásito ha desaparecido, no la modifica la quinina, cualquiera que sea la dosis administrada. La acción de este medicamento sobre la hematia es pues forzosamente indirecta y ligada a la existencia en la sangre de sustancias inmunizantes, antihemolíticas, cuya formación favorece la quinina y cuya actividad refuerza sin duda, realizando la destrucción en masa del parásito. Es pues por el intermediario de la fuerza parasiticida de la quinina como la resistencia globular se aumenta en el curso de la quinoterapia antipalúdica.

CONCLUSIÓN

Del conjunto de nuestras averiguaciones en Marrakech hemos podido concluir que el aumento de la resistencia globular es uno de los caracteres del acceso palúdico; de una manera general es esta hiperresistencia una función de la intensidad del acceso, de la variedad del hematozooario atacante y del terreno en el cual

evoluciona la enfermedad. A los grandes accesos corresponden fuertes resistencias: el *plasmodium vivax* determina habitualmente un refuerzo menor que el *falciparum*; finalmente, los viejos palúdicos adelgazados y anémicos suministran reacciones más débiles que los sujetos jóvenes en su primer ataque.

En cuanto a la quinoterapia fuerte practicada en los momentos de los accesos, refuerza todavía la hiperresistencia y prolonga su duración. Por desgracia no puede esta acción mantenerse por mucho tiempo, cualesquiera que sean las dosis empleadas. También habría razón para preguntar si no sería posible utilizar conjuntamente con la quinina o en los intervalos de este tratamiento, las propiedades antihemolíticas de ciertos medicamentos para mantener a una tasa bien elevada la resistencia globular, o para un fin solamente preventivo, o aun para actuar curativamente.