



-MINISTERIO DE EDUCACION DE LA NACION-

-UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA-

-FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS-

"ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA REAC

CION DE DICK"

Tesis para optar al título de DOCTOR

EN MEDICINA presentada por

REGINO VICENTE ALVAREZ

PADRINO DE TESIS

Prof. Doctor HERMINIO LUIS ZATTI

- AÑO 1951 -



MINISTERIO DE EDUCACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

RECTOR:

Profesor Dr. Luis Irigoyen

VICERRECTOR:

Dr. Pedro Guillermo Paternosto

SECRETARIO GENERAL INTERINO:

Don Victoriano Luaces

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:

Don Rafael G. Rosa

CONTADOR GENERAL: Horacio J. Blake

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

Prof. Dr. Rodolfo Rossi

Prof. Dr. José F. Molfino

Prof. Dr. Pedro Guillermo Paternosto

Prof. Dr. Carlos Maria Harispe

Prof. Dr. Horis del Prete

Prof. Dr. Benito Pérez

Prof. Dr. Eugenio Mordeglija

Prof. Silvio Mangariello

Prof. Arturo Cambours Ocampo

Ingeniero Carlos Pascali

Ing. Agr. René R. E. Thiery

Dr. Obdulio F. Ferrari

Ing. Agr. José María Castiglione



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

DECANO:

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

Vice DECANO:

Prof. Dr. Diego M. Argüello

SECRETARIO:

Prof. Dr. Flavio J. Briasco

Oficial Mayor a cargo de la Prosecretaría:

Sr. Rafael Lafuente

.....

CONSEJO DIRECTIVO

Prof. Dr. Alberto Gazeón

Prof. Dr. Inocencio F. Canestri

Prof. Dr. Roberto Gandolfo Herrera

Prof. Dr. Julio R. A. Obiglio

Prof. Dr. Rómulo R. Lambre

Prof. Dr. Victor A. E. Bach

Prof. Dr. Victorio Nacif

Prof. Dr. Enrique A. Votta

Prof. Dr. Herminio Luis M. Zatti

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

Dr. Rophille Francisco

Dr. Greco Nicolas V.

Dr. Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

Dr. Argüello Diego M. - Cl. Oftalmologica

Dr. Baldasarre Enrique C.-F.F.y T.Terapéutica

Dr. Bianchi Andres C. -Anatomía y F. Patológicas

Dr. Caero José A. - Patología Quirúrgica

Dr. Canestri Inocencio F. -Medicina Operatoria

Dr. Carratalá Rogelio F.- Toxicología

Dr. Carreño Carlos V. -Higiene y Medicina Social

Dr. Cervini Pascual R. -Cl. Pediatría y Puericultura

Dr. Corazzi Eduardo S.- Patología Medica Ia.

Dr. Christmann Federico E.B. -Cl. Quirúrgica IIa.

Dr. D'Ovidio Francisco R. E.-P.y Cl.de la Tuberculosis

Dr. Errecart Pedro L. - Cl.Otorrinolaringológica

Dr. Floriani Carlos- Parasitología

Dr. Gandolfo Herrera Roberto I.- Cl. Ginecológica

Dr. Gascón Alberto.- Fisiología y Psicología

Dr. Girardi Valentín C. Ortopedia y Traumatología

Dr. González Hernán D. -Cl. de E.Infec. y P.Tropical

Dr. Irigoyen Luis - Embriología e H. Normal

Dr. Lambre Rómulo R.- Anatomía Ia. .

Dr. Echave Dionisio - Física Biologica

Dr. Loudet Osvaldo - Cl.Psiquiátrica

Dr. Lyonet Julio H.- Anatomía IIa.



Dr. Maciel Crespo Fidel A.-S.y Cl. Propedéutica

Dr. Manso Soto Alberto E. - Microbiología

Dr. Martínez Diego J.J. - Patología Médica IIa.

Dr. Mazzei Egidio S. - Cl. Médica IIa.

Dr. Montenegro Antonio - Cl. Genitourrológica

Dr. Monteverde Victorio- Cl. Obstétrica

Dr. Obiglio Julio R. A. - Medicina Legal

Dr. Othaz Ernesto L. -Cl. Dermatosifilográfica

Dr. Rivas Carlos I. - Cl. Quirúrgica Ia.

Dr. Rossi Rodolfo- Cl. Médica Ia.

Dr. Sepich Marcelino J. Cl. - Cl. Neurológica

Dr. Uslenghi José P. -Radiología y Fisioterapia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Aguilar Giraldes Delio J. - C. Ped. y Puericultura
Dr. Acevedo Benigno S. - Química Biológica
Dr. Andrieu Luciano M. - Cl. Médica Ia.
Dr. Baranni Luis Teodoro. - Cl. Demartosifilográfica
Dr. Bach Víctor Eduardo A. - Cl. Quirúrgica Ia.
Dr. Baglietto Luis A. - Medicina Operatoria
Dr. Baila Mario Raúl - Cl. Médica IIa.
Dr. Bellingi José - Pa tología y Cl. de la Tuberculosis
Dr. Bigatti Alberto - Cl. Dermatosifilográfica
Dr. Bria sco Flavio J. - Cl. Pediátrica y Puericultura
Dr. Calzatta Raúl V. - Semiología y Cl. Propedéutica
Dr. Ca rri Enrique L. - Parasitología
Dr. Cartelli Natalio - Cl. Genitourológica
Dr. Castillo Odena Isidro - Ortopedia y Traumatología
Dr. Ciafardo Roberto - Cl. Psiquiátrica
Dr. Conti Alcides L. - Cl. Dermatosifilográfica
Dr. Correa Bustos Horacio - Cl. Oftalmológica
Dr. Curcio Francis co I. - Cl. Neurológica
Dr. Chescotta Néstor A. - Anatomía Ia.
Dr. Del Lago Héctor - Ortopedia y Traumatología
Dr. De Lena Rogelio E.E. - Higiene y Medicina Social
Dr. Dragonetti Arturo R. - Higiene y Medicina Social
Dr. Dussaut Alejandro - Medicina Operatoria
Dr. Dobric Beltrán Leonardo L. - Pat. y Cl.de la Tuberculosis
Dr. Fernández Audicio Julio César - Cl. Ginecológica



PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Fuertes Federico - Cl. de Enf. Infec. y P. Tropical
Dr. Garibotto Román C. - Patología Médica IIa.
Dr. Garcia Olivera Miguel Angel - Medicina Legal
Dr. Giglio Irma C.de - Cl. Oftalmológica
Dr. Giroto Rodolfo - Cl. Genitourológica
Dr. Gotuso Guillermo O. - Cl. Neurológica
Dr. Guixá Héctor Lucio - Cl. Obstétrica
Dr. Gorostarzu Carlos María C. - Anatomía IIa.
Dr. Ingratta Ricardo N. - Cl. Obstétrica
Dr. Imbriano Aldo Enrique - Fisiología Psicología
Dr. Lascano Eduardo Florencio - Anatomía y F. Patológicas
Dr. Logascio Juan - Patología Médica Ia.
Dr. Loza Julio César - Higiene y Medicina Social
Dr. Lozano Federico S. - Cl. Médica Ia.
Dr. Mainetti José María - Cl. Quirúrgica Ia.
Dr. Manguel Mauricio - Cl. Médica IIa.
Dr. Marini Luis C. - Microbiología
Dr. Martínez Joaquín D.A. - Semiología y Cl. Propedéutica
Dr. Matusevich José - Cl. Otorrinolaringológica
Dr. Meilij Elías - Pat. Cl. de la Tuberculosis
Dr. Michelini Raúl T. - Cl. Quirúrgica IIa.
Dr. Morano Brandi José F. - Cl. Pediatría y Puericultura
Dr. Moreda Julio M. - Radiología y Fisioterapia
Dr. Nacif Victorio - Radiología y Fisioterapia
Dr. Naveiro Rodolfo - Patología Quirúrgica
Dr. Negrete Daniel Hugo - Patología Médica
Dr. Pereira Roberto F. - Cl. Oftalmológica



PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Prieto Elías Herberto - Embriología e H.Normal
Dr. Prini Abel - Cl. Otorrinolaringológica
Dr. Penní Raul A. - Cl. Quirúrgica Ia.
Dr. Polizza Amleto - Medicina Operatoria
Dr. Ruera Juan - Patología Médica Ia.
Dr. Sánchez Héctor J. - Patología Quirúrgica
Dr. Taylor Gorostiaga Diego J.J. -Cl. Obstétrica
Dr. Torres Manuel M. del C.- Cl. Obstétrica
Dr. Trinca Saul E. - Cl. Quirúrgica IIa.
Dr. Tau Ramon -Semiología y Clinica Propedéutica
Dr. Tosi Bruno- Cl. Oftalmológica
Dr. Tropeano Antonio - Microbiología
Dr. Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
Dr. Vanni Edmundo O. F. U. -S. y Cl. Propedéutica
Dr. Vazquez Pedro C. - Patología Medica IIa.
Dr. Votta Enrique A. - Patología Quirúrgica
Dr. Zabudovich Salomón - Cl. Médica IIa.
Dr. Zatti Herminio L.M. - Cl. de E. Inf. y P. Tropical
Dr. Rosselli Julio- Cl. Pediatría y Puericultura
Dr. Schaposnik Fidel - Cl. Medica IIa
Dr. Caino HéctorVicente N. -Cl. Medica Ia.
Dr. Cabarro Arturo -Cl. Medica Ia.
Dr. Martini Juan Livio- Cl. Obstétrica



A MIS PADRES





ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA REACCION DE DICK

El primero de febrero de 1924 los doctores George F. Dick y Gladys Dick publicaron en el J.A.M.A. Ed. Esp. bajo el titulo de "Cutirreacción para determinar la susceptibilidad a la escarlatina", la culminación de sus trabajos comenzados en 1923 con la obtención experimental de la enfermedad en voluntarios.

El conocimiento de una reacción semejante para la difteria fué un argumento a favor de la etiología estreptocócica de la escarlatina, sobre la que no se pusieron de acuerdo durante muchos años investigadores de todos los países y que aun hoy, siendo aceptada por la mayoría, no lo es por todos, por lo menos en lo que se refiere a si el estreptococo escarlatinoso es una raza específica o si cualquiera de los hemolíticos con capacidad para formar toxina eritrogénica, es capaz de producir el síndrome, siendo esta propiedad variable en determinadas circunstancias aun experimentales.-

El coco obtenido por los Dick de la garganta de un escarlatinoso, ya habia sido aislado por Klein (1876) siendo el primero en llamar la atención sobre la presencia de micrococcos en las úlceras faringeadas de escarlatinosos.- Litten (1882) lo aisla luego de una artritis purulenta en un enfermo de escarlatina, pero es Rosembach (1884) el que le da el nombre de "streptococcus", al verlo desarrollarse formando cadenas.-

Fué hallado también en las amígdalas de enfermos por Loeffler, Heubner y Bahrt (1884), los que no le atri-



buyen importancia en la causalidad de la enfermedad .
Un año después (1885) y en necropsias de escarlatinosos, Crooke, Von Frankel y Freudenberg, lo hallan en el bazo, riñón e hígado.-

Klein, continuando investigaciones anteriores, lo encuentra en la sangre de enfermos y lo llama "Streptococcus scarlatinae"; esto no impide que en los años siguientes Lenhartz, Raskin, Bayles, Pearce, etc. no lo acepten y lo confundan unos con el de la erisipela y otros con el Streptococcus pyogenes.

Retomado el problema por Bergé (1895), lo analiza y llega a la conclusión de que realmente existe un estreptococo con caracteres propios, el que localizado en la garganta de los enfermos difunde sus toxinas, las que serían responsables de las manifestaciones generales que caracterizan a la enfermedad.-

En 1900 Baginsky y Sommerfeld lo investigan y lo hallan formando largas cadenas en 700 casos y Hektoen (1903) confirma su hallazgo en la sangre en el 12% de los casos de escarlatina, no encontrando relación entre su presencia en la misma y el pronóstico de cada caso.

Pero son muchos los que se niegan a aceptar su especificidad, en especial las escuelas europeas entre ellas la Francesa y Rumana. Jochmann en 1905 no la encuentra ni en la sangre ni te-

jidos de enfermos fallecidos de una forma maligna de dicha enfermedad.

Morfología

La morfología es variable aunque por lo general el estreptococo escarlatinoso se presenta formando cadenas de cocos esféricos de 0,5 a 1 micrón de diámetro. En los tejidos y productos patológicos estas son cortas, de 4 a 10 elementos, y en cultivos líquidos forman cadenas largas de 20 a 25 elementos. (Dopter y Sacquépée).

Generalmente carecen de cápsula, pero según Seastone (1934), la poseen frecuentemente en cultivos de dos a dos y media horas en caldo con cepas recién aisladas, sin que su presencia se relacione con la virulencia. Toma el Gram, no esporula y por lo general es inmóvil aunque han sido descritas algunas formas móviles y ciliadas (Topley y Wilson).

Según Vincent, su morfología varía con el pH, siendo más largas las cadenas en medio ácido que en medio alcalino. En cultivos sólidos las cadenas son más cortas y las formas arracimadas más abundantes.

En la clasificación morfológica, Kurth hizo del *Str. conglomeratus*, el agente patógeno de la escarlatina, pero siendo tan variable su aspecto de acuerdo al medio, pH, envejecimiento temperatura, aire no puede aceptarse como criterio

Ramsine y luego Hauduroy y Lesbré dicen haber encontrado formas filtrables a la bujía Chamberland L3.

Cultivos

En los medios corrientes de cultivo el estreptococo germina con dificultad, al ser aislado por primera vez pero al adaptarse al medio lo hace con facilidad .

La temperatura óptima es de 37 grados Celsius, no desarrolla por encima de 46 grados C. ;lo hace pobremente a menos de 20 grados, no siendo ya cultivable por debajo de 10 grados. Son aerobios y anaerobios facultativos. (topley y Wilson I)

Según Philibert se favorece su desarrollo con cierto grado de humedad y un pH entre 5,5 y 8, siendo su óptimo, 6,2 y 7 , aunque parece que en medio ligeramente acidificado, disminuye su virulencia. La glutamina para Fildes y Gladstone (1939) es necesaria para su desarrollo. Zingher (1924) cree que los cultivos preferibles para obtener la toxina de Dick son: el medio de agar-sangre de Dick o caldo-sangre al 5% de William.

Luego de 5 días de incubación en el termotato a 37 grados se extrae el cultivo, se agrega ácido fénico al 1 en 50 , se deja en reposo y finalmente se decanta.

Propiedades biológicas

El estreptococo escarlatinoso es sensible a la acidez, desecación y a la luz. Muere a 58 grados en una hora y a 100 grados en 10 segundos. Es muy sensible a la acción de los antisépticos.-

Reacciones bioquímicas

A pesar de haberse aislado y cultivado el estreptococo, reconocida su presencia constante en las amígdalas de los enfermos y haberlo aislado de sus complicaciones, no podía aseverarse que fuese el agente etiológico de la escarlatina, por lo que después de los trabajos de Gordon (1902-1905) autores como Andrewes y Horder (1906) Floyd y Wolbach (1914) , Lyall (1914), Broadhurst (1915), Holman(1916) y otros trataron de emplear como criterio diferencial las propiedades fermentativas frente a diversos glúcidos. Actualmente se las considera fracasadas como criterio diferencial primario y solo prestan utilidad para diferenciar especies y tipos muy relacionados . (Topley y Wilson).-

Podemos decir que el estreptococo escarlatinoso, produce ácidos sin desprender gases al desdoblar la glucosa, la lactosa, la sacarosa y a veces el manitol .-

No fermenta la insulina ni la rafinosa. Edward

P. R. (1932-1933) ,Minet (1935) encuentran que fermentan la trehalosa pero no el sorbitol.-

Keogh y Simmons(1940) Han propuesto reconocerlo por la fermentación del almidón , manitol y celobiosa, encontrando resultados superponibles a los que se obtienen con la clasificación serológica .-

Aglutinación y estructura antigénica

Desde los trabajos de Moser en 1902 , en los que comunica que los estreptococos aislados de escarlatinosos eran aglutinados por un suero (de caballo inmunizado) que no aglutinaba a otros estreptococos hemolíticos, se los ha tratado de clasificar de acuerdo con su aglutinación específica.-

Ese mismo año Meyer obtiene resultados semejantes y Ross iwall y Schick los confirman en 1905.

Pero no todos estaban de acuerdo, pues Neufeld (1903), Aronson (1903), Hasenkopf y Salge (1903) , aseguraron que el suero obtenido con una cepa se muestra preventivo contra todas.-

Sin embargo Moser y Von Pirquet (1902) habían ratificado los trabajos de Moser; Weaner observaba que la aglutinación de estreptococos escarlatinosos por el suero específico es intensa, siendolo mucho menos para otras variedades de estreptococos.

Basandose en resultados semejantes Marmorek funda su trípode del unicismo, Cantacuzene y Bonciu (1926) comunican poder transmitir a un estreptococo cualquiera el poder de ser aglutinado por sueros escarlatinosos, lo que es confirmado por Martín y

Zoeller.-

Las investigaciones se multiplican y así Dochez, Avery y Lancefield (1919) demuestran que todos los estreptococos aislados de casos de escarlatina formaban un grupo serológico único, específico y que el suero era también específico en la inoculación experimental.

En 1924 Stevens y Dochez dan un nuevo impulso a estos estudios con su demostración por medio de la aglutinación cruzada.

Estudios más detallados de Griffith(1926, 1927,1935) , Mac Lachlan y Mackie (1928), han demostrado un alto grado de heterogeneidad antigénica entre los Str. hemolíticos, creyendo que no hay un tipo especial al que pueda aplicarse el nombre de Str. scarlatinae o Str. pyogenes v. scarlatinae, aunque algunos tipos están más frecuentemente asociados que otros a la infección escarlatinosa .

Griffith en particular por aglutinación sobre placa aisló 27 tipos de estr. pyogenes de los cuales 23 fueron colocados luego en el grupo A.

Burgers(1930), después de cientos de investigaciones cree que no se puede hacer biológicamente una diferenciación incontrovertible entre los estreptococos escarlatinosos y los de otros orígenes.

Siguiendo otro camino, Lancefield (1928-1933) , extrajo los antígenos tipo específico de los cocos

por ácido caliente y los identificó con la reacción de precipitación, hubo pocas discrepancias con Griffith concordando en la mayor parte.

De 8096 cepas revisadas por Schwentker, Janney y Gordon (1934), 7995 pertenecían al grupo A; 2 al grupo B; 39 al grupo C; 21 al grupo G y 39 a grupos no determinados (99% grupo A).

El hallazgo de C y G según Topley y Wilson no debe extrañar pues no son raros en la garganta normal.

De acuerdo con los trabajos de Lancefield (1940-43), Swift y colab. (1943), Zitle (1943), Elliott (1943), Krumwiede (1943), parece demostrado que dos antígenos separados toman parte en la tipo especificidad de las razas del grupo A.

El antígeno M, es una proteína y se halla en las colonias mucoides o mate, siendo más abundantes en cepas patógenas recién aisladas.

El anticuerpo para M parece ser la causa de la precipitino-reacción de tal antígeno en la precipitación tipo específica e interviene en la protección. Pudiendo ser destruido por digestión péptica o trípica.

El antígeno T es de naturaleza indeterminada; como el M, se halla en las colonias mucoides o mate pero a diferencia de aquél, se encuentra también en las colonias brillantes, degeneradas de astr. avirulentos, en la que es la única causa de la aglutinación tipo específica; aunque lo sea en menor grado en las variantes mates.

No interviene en la protección y es posible obtener

lo puro. Los antígenos M y T, casi siempre se encuentran juntos, pero en algunos tipos faltan algunos de ellos o convive con otro tipo, de aquí - las posibles discrepancias en las pruebas de aglutinación o precipitación.

A veces posee nucleoproteínas no específicas que le son comunes con el neumococo y otras variedades de streptococos.

Acerca de las proteínas Y no específica, se sabe muy poco, siendo escaso su valor para el estudio antigénico

Inoculación Experimental

Entre los estudios realizados para confirmar al estreptococo hemolítico como agente de la escarlatina y aislar así un tipo al que pudiere clasificarse como estreptococo escarlatinoso, la inoculación experimental ocupa sin lugar a dudas un lugar muy importante, aunque Zlatogoroff (1925) sin presentar pruebas y sin poder negar la existencia constante de Strep. en los escarlatinosos, anuncia la teoría de que éste no sería el agente patógeno sino sólo el portador de un factor activante filtrable que sería el verdadero causante de la enfermedad; esto no puede ser aceptado y se considera hoy al Streptococo como el único agente etiológico de la escarlatina.

Según Topley y Wilson la inoculación de los animales corrientes de laboratorio con cultivos de Streptococos hemolíticos procedentes de cualquier origen demostraron que el conejo, el cobayo y el ratón, difieren en su resistencia a estas especies microbianas y que el tipo de infección producido varía con la virulencia de la cepa inoculada y la vía de inoculación, pero no hay indicación alguna de lesiones evidentes y que demostraran tener relación con la escarlatina humana.

En 1911 Landsteiner, Levaditi y Prasek, produjeron escarlatina en monos por pincelación de las garganta con exudados de las fauces de enfermos escarlatinosos.

Recogido el Streptococo de estos animales, dejó de producir la enfermedad en otros monos; Schleissver 1909, había reproducido una enfermedad análoga a la escarlatina en monos, espolvoreando su garganta con cultivo de streptococos hemolíticos.

En 1914, Krumwiede, Nicoll y Pratt, observaron el caso de un trabajador de laboratorio que al absorber una suspensión de estreptococos vivos enfermó de escarlatina después de un período de incubación de tres días.

Dick y Dick 1921 intentaron reproducir la escarlatina en un grupo de voluntarios inculando en sus gargantas gérmenes aislados de pacientes escarlatinosos incluyendo entre ellos el estreptococo hemolítico; ninguno padeció la enfermedad típica aun

que algunos padecieron amigdalitis.

Dochez y Sherman (1922) haciendo la inoculación subcutánea de cobayos con estreptococos en agar, les produjeron fiebre, erupción eritematosa y mas tarde descamación. Dochez inoculó también cerdos y perros. En 1923 Dick y Dick usando una cepa de estreptococos aislados del dedo de una enfermera que padecía una escarlatina quirúrgica inocularon la garganta de cinco voluntarios con un cultivo de ese germen y obtuvieron en un ataque típico de escarlatina, en otro, una faringitis con fiebre y sin rash, no reaccionando los otros tres sujetos.

Nicolle, Conseil y Durand (1926), obtienen la escarlatina con un tipo de estreptococo que no fermentaba la manita luego de cuatro pasajes en medio de cultivo.

Toyoda y otros (1931) consiguieron reproducir la escarlatina en tres voluntarios, sembrando sus gargantas con estreptococos hemolíticos aislados de pacientes escarlatinosos.

Se acepta que no se producen todos los inoculados por ser una minoría los receptivos en cualquier núcleo de población, lo que es confirmado por el resultado de la reacción de Dick.

Toxinas

Con los trabajos de Roger Chantemesse y Marmorek y luego de Manfredi y Traversa, comienza el estudio de las toxinas estreptococicas.

Estos autores aislaron de cultivos líquidos de estreptococo, por medio de la filtración, distintos productos considerados como exotoxinas, aunque se mostraron poco activos experimentalmente para los animales de laboratorio.

Luego Lingenshein comunicó que la toxicidad de los cuerpos bacterianos lisados, considerados como endotoxinas, era muy escasa, aunque mas tarde Bonome y Bombici, por procedimientos especiales, demuestran su presencia.

Hasta ahora han podido caracterizarse del estreptococo y sus productos de secreción las siguientes toxinas :

a) Hemolisina estreptococica

Los estudios se inician con Marmorek (1895) que observa que algunas cepas de estreptococos podian lizar los glóbulos rojos in vivo e in vitro, obteniendo Besredka en 1901 filtrados hemoliticos de estreptococos cultivados en suero de conejo calentado. Esta cualidad fué propuesta por Schottmuller(1903) como criterio diferencial al observar que algunas cepas producian zonas claras de lisis cuando germinaban en las placas de agar- sangre mientras que otras se rodeaban de una zona de decoloracion verdosa; propo-

miendo para los primeros el nombre de Str. hemolíticos y para los segundos Str. viridans.

Mandelbaum (1907) hace notar la importancia del examen microscópico de las colonias formadas en placas de agar - sangre y describe a las de tipo hemolítico rodeadas de una zona clara de hemólisis y a las de tipo viridans con una zona decolorada de globulos no hemolizados, situadas junto a la colonia y otra mas externa de hemólisis donde no habia mas que zonas corpusculares.

Brown aseveró que los Strep. que producen hemólisis en las placas de agar- sangre dan una hemolisina filtrable cuando germinan en caldo-suero de conejo comunicando MacLeod en el mismo año que esta toxina se inactivaba completamente a 55 grados durante 30 minutos.

Smith y Brown en (1915) y Brown (1919) , hacen un analisis de todas las clasificaciones asi como de los factores que determinan y modifican el aspecto de las colonias, reglando la técnica de la interpretación y Brown asimila las razas hemoliticas de Smith y Brown, ala estreptococo hemolitico de Schottmuller y las Hemoliticas alfa las considera aunque no exactamente superponibles al str. Viridans del mismo autor. Los factores que determinan la aparición de hemolisinas son estudiados por Meade y Robinson (1920) y De Kruif e Ireland (1920) entre ellos el

suero de conejo, que parece imprescindible para su producción. Estos últimos autores encuentran también que el líquido del filtrado alcanza al máximo de potencia hemolítica, incubando el cultivo - durante ocho horas a treinta y siete grados C para decreter luego rápidamente.

Neill y Mallory (1926), han visto que la estreptolisina era fácilmente oxidable al aire a temperatura relativamente baja y reversibles para la acción de determinados agentes químicos, mostrándose activa en la forma reducida, a 55 grados C la inactivación ya era irreversible.

Todd y Todd y Hewitt (1932), proponen medios de cultivos para obtener potentes filtrados hemolíticos; unos con extracto de levadura y otros con dextrosa, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio.

Weld (1935) ha obtenido estreptolisina por extracción de los cocos con suero la que es fatal para el ratón a las dosis de 0,1 cc.

Todd (1938-39) ha demostrado la producción de dos clases de hemolisina, una lisina la O es termolábil a la temperatura ordinaria y oxidable, siendo reversible esta oxidación; en la heladera permanece estable durante años.

La lisina S produce hemólisis más lentamente y sólo es antegénica cuando está presente en el organismo.

La lisina O es formada por las cepas A, C y G (humanas); la lisina S parece formada por cepas de todos los grupos pero el tipo de lisina producido es grupo específico.

Fuller y Maxted (1939), Coburn y Pauli (1941), Colebrook y Colab (1942), estudiaron los efectos de la aerobiosis y anaerobiosis, de las catálisis, de los azúcares reductores y la temperatura en la producción de hemolisina alfa y beta.

Herbert y Todd (1944) han encontrado cepas de *Str.* que producían sólo hemolisinas S y otras sólo O.

La titulación por los métodos corrientes es impracticable debido a la extrema labilidad de las mismas.

b) Leucocicina

El primero en demostrarla fué Van der Velde (1894) que le puso el nombre. Neisser y Wechsberg (1901) la observaron in vitro, pues los filtrados al matar el leucocito le impiden reducir el azul de metileno.

Nakayama (1920), Thannon y MacLeod (1920) han llegado a la conclusión que es termolábil y de la misma categoría de la hemolisina estreptocócica, creyéndolo los segundos que es idéntica a ésta, pero Nakayama las considera distinta; lo apoyan Evans (1931) y Gay y Oran (1933) quienes aseguran que su termolabilidad es relativa y soporta el calentamiento a 70 grados C durante 30' - Todd en 1942 cree que es igual a la estreptolisina O.

C) Fibrinolisisina

Tillet y Garner (1933) describen una sustancia que disuelve la fibrina.

Tillet , Edwards y Garner(1934),Tillet(1935) la hallan casi constantemente en las razas de Str. hemolítico del grupo A, al igual que Lancefield y Hare (1935) .-

Hare (1935), Hare, Maxted (1935) Colebrook, Maxted y Johns (1935) , quienes agregan que es formada tambien por las razas de los grupos C. y G. que producen colonias mate. Disuelve la fibrina humana y no la del conejo ; actua también sobre el fibr inogeno del hombre impidiendo la formación de fibrina.-

Garner y Tillet (1934), la han obtenido parcialmente purificada y parece que conserva su actividad a 100 grados durante 50 minutos . No hidroliza la caseína , la gelatina ni la peptona.

D) Factor de extensión

Fue descrito por Durán y Reynals(1933) quienes encontraron que aumenta la permeabilidad de la piel para la tinta china y para las celulas bacterianas. Sobre ella han trabajado también Chain y Duthie(1939) Meyer y Palmer (1936), Kendall Heidel Berger y Dawson (1937).

Kass y Seastone (1944),Hirst (1941), Lancefield (1941), Crowley (1944), Humphrey (1944), ~~discuten~~



si está en la cápsula , si protege al germen, si favorece la invasión de los tejidos y la relación de la cápsula, virulencia y secreción de hialuronidasa, pero todo ello necesita nuevos estudios.-

Toxina Eritrogénica o Escarlatinosa

Schultz y Charlton demostraron en 1918 la acción local del suero de los escarlatinosos, sobre los que se encuentran en pleno periodo de erupción. Encontraron que la inyección intradérmica local de 1 c.c. de dicho suero producía una zona de blanqueamiento y pensaron que debía existir en él sustancia s neutralizantes de las toxinas que producían el exantema.-

Luego se demostró que este fenómeno al que se dió el nombre de sus descubridores, se producía también con suero de sujeto normal pero no con el de un enfermo de escarlatina en el acmé de su enfermedad .-

Algunos autores no creyeron que fuera un fenómeno de interacción toxina - antitoxina, pensando que podría deberse a la desaparición durante el ataque de escarlatina de alguna sustancia presente en el suero normal ; pero Mair (1923) encuentra en un niño cuyo suero daba reacción de Schultz y Charlton, negativa antes de enfermar que se había hecho positiva durante la convalecencia, encuentra también que el suero de los niños sin antecedentes de escarlatina daban la reacción negativa en un por-

centaje superior con respecto a los adultos afirmando , que el fenómeno de extinción era producido por antitoxinas presentes en el suero, que neutralizan las toxinas a nivel de la piel y dedujo que la erupción y probablemente otros hechos del síndrome escarlatinoso eran de origen tóxico .

Dochez (1925) confirmó estos trabajos encontrando que el 60% de los sueros normales daban este fenómeno .

Basados en el fenómeno de Schultz y Charlton los Dick (1924) investigan la existencia de exotoxinas en los estr. escarlatinosos .Siembran en tubos de agar-sangre, dicho germen y una vez desarrollado el cultivo lo filtran, inyectando dicho filtrado por via intradérmica a sujetos sanos.

Observan que en el lugar de la inyección , en el 40% de los casos, se produce una pápula eritematosa dolorosa, de un diametro algo mayor de 1 cm. , que paulatinamente desaparece; en el 60% restante, no se produce, como tampoco lo hace en los convalecientes de escarlatina.-

Los Dick lo interpretan en los casos positivos como efecto de la toxina escarlatinosa inyectada; en los negativos no se produce debido a la neutralización por la antitoxina presente en el organismo.

Esta toxina fué llamada "toxina eritrogénica"



ca o "escarlatinoso", en razón de que, inyectada por vía intramuscular a sujetos sensibles, (Dick positivos) produce un cuadro agudo parecido al de la escarlatina, con eritema generalizado, acompañado de fiebre y malestar (falsa escarlatina) cuya intensidad está en relación con la cantidad de dosis cutáneas inyectadas, por lo que no puede aceptarse que el eritema sea una manifestación de tipo anafiláctico como lo creía Dabney (1924).

Por otra parte los sujetos que presentaron falsa escarlatina, fueron luego siempre Dick negativos.

La toxina aislada por Dick de los cultivos de este germen y con la cual se efectúa la reacción, puede prepararse según Zingher (1924) cultivándolos en agar-sangre (Dick) o caldo sangre 5% (William). Luego de 5 días de incubación se extrae el cultivo del termostato y se agrega ácido fénico 1 en 50; se deja en reposo y luego se decanta. Puede purificarse la toxina, eliminando las proteínas por el método de Hunton; 20% de cloruro de sodio y 1% de ácido acético, filtrar y dializar con lo que casi se duplica el volumen; posee la mitad de toxicidad y 50 mg. de nitrógeno por ciento; contra 850 mg. del principio.-

Esta toxina es resistente al calor, resistiendo 96 grados durante 45 minutos para destruirla (Burton Weir 1944).

20

Según Hunttoom , la toxina de Dick es una protei-
na des truble por la tripsina; no es globulina si-
no que p recipita con la albumina . Es antigenica
originand o una antitoxina que da neutralización
es pecífica (Todd, Laurent y Hill-1933).

Es tóxica para el conejo inyectada por via intra-
ve nosa; su dosis letal mínima (D.L.M.) es muy ele-
vada; 5 a 10 c.c. del filtrado no concentrado .

Puede concentrar se y purificarse parcialmente
por varios métodos, pero la D. L . M. continua re-
lativamente elevada , 0,1 a 1 c.c. ;La purificacion es
desde luego muy incompleta (Hartle y 1928).

Esta toxina es neutralizada in vivo e in vitro
por el suero de convalesciente o por el suero ob-
tenido de caballo inmunizado (Zingher).

A esta sustancia extraida de los cultivos de
estreptococos, Burgers (1930) no la considera como
toxina pues no le e ncuentra las características de ta-
tal.

El testigo se prepara con toxina eritrogénica
al 1 en 100 , calentada a ebullición durante una hora
y luego se diluye al 1 en 1000 , en baño maria,
lo que no afecta a las proteínas .

No debe emplearse la toxina más suero de con-
valesciente o de sujeto Dick negativo , pues está
demos trado que no solo neutraliza la toxina sino
ademas el efecto local de la proteina estreptococica
no observandose entonces la reacción o apareciendo



re cien después de 48 horas .

Se ha tratado, según Dopter y Sacquépee de evitar la pseudo reacción, lo que haría innecesario el uso de testigos, empleando para ello medios especiales de cultivo como el de Douglas y Aldersof o medios con placenta de Debré y Lamy.

Titulación de la toxina eritrogénica

Una de las mayores dificultades de la reacción de Dick , es la valoración de la toxina eritrogénica.

La dosis cutánea (D.C. , skin test), se define como la menor cantidad de toxina que en la mayoría de las personas sensibles determinan una reacción local cutánea de no menos de 10mm. de diámetro en el término de 24 horas .

Esta dosis, de hecho , con frecuencia, corresponde aproximadamente a 0,2 c.c. de una dilución al 1% de un cultivo tóxico, sirviendo como toxina tipo pudiendo ser utilizada en la titulación de toxinas en el brazo de un Dick positivo ; esta dilución permanece estable varias semanas.

No obstante , es casi imposible medirla con exactitud, porque no es cierto que un lote cualquiera de hombres sea igualmente sensible, aun cuando la reacción sea positiva a determinada dilución y también porque es difícil obtener un número suficiente de individuos sensibles a los que se les pueda prac-



ticar la reacción (James Joe y Swayer 1929, O'Brien 1930, Kolchin 1940).

Se ha logrado provocar la reacción cutánea en algunos animales pero es mucho menos intensa que en el hombre y algunos son absolutamente resistentes.

Kirkbride y Wheeler 1926 han descrito reacciones cutáneas características en la cabra y Ando Kurachi (1930) en los cerdos; pero estos hallazgos no han sido en general confirmados; mas esperanzas parece ofrecer la prueba de Parish y Okell (1927) en los conejos.

Fraser y Plummer (1930) la titulan en la piel de conejos y Chinchillas y parece que con algunas modificaciones se pueden obtener resultados concordantes con la prueba cutánea humana.

Parece ofrecer buenas perspectivas la titulación con antígeno constante por el método de floculación usando antitoxina específica obtenida por inmunización activa (Rane y Wyman 1937).

Veldee (1931-1933) Preparó un antígeno formulado (Dick), en 1934 dice que es relativamente inactivo y por otra parte la toxina eritrogénica, a diferencia de la diftérica, es bastante inocua.

Se ha utilizado la toxina como vacuna para obtener inmunidad y está comprobado que los Dick positivos pueden negativizarse, aunque esta inmunidad es solo antitóxica y no desde luego antimicrobiana.

-23-
FEB 1930

Según Benson (1928) son necesarias 20.000 D.C. iniciando con 500 D.C. en los Dick fuertemente positivos y con 1000 D.C. en los debilmente positivos; hace inyecciones semanales, aumentando 2 a 5 veces la dosis en cada inyección sucesiva durante el tratamiento que dura de 3 a 4 semanas.

Los Dick (1929) recomiendan dosis mayores, comenzando con 500 D.C. para llegar en total a 1.000.000 D.C.

Kolchion y Kleyn (1941) dan de 9 a 19 inyecciones totalizando de 20.000 a 338.000 D.C. para virar la reacción de Dick de positivo a negativo.

Toyoda y col. (1930) informan que la escarlatina se produce en la proporción de 1% en completas inmunizaciones; 18,1 por mil cuando solo lo estaban parcialmente y 62,5 por mil entre los testigos inmunizados.

Los Dick, 1929, entre 11.584 personas del publico y 1191 enfermeros inmunizados no observan ninguna escarlatina.

Cerwicksthanck, en 1936, encuentra que entre los naturalmente Dick negativos, el porcentaje de frecuencia de enfermedad es 0, llega a 2,8 en Dick negativos por inmunización, a 15 en positivos después de la vacunación y a 25 en positivos no inmunizados.

•

En Rusia, Korsehun Sparow y Movannis (1928), utilizan una vacuna con 1.000 millones de estreptococos muertos por formol y 2.000 D.C. de la toxina de Dick por c.c.; su estadística sobre 40.000 niños así tratados, revela una mortalidad de 0% y una morbilidad muy inferior a las de los no vacunados.

REACCION DE DICK

Después de la conocida experiencia de los esposos Dick, los que en un testigo Dick positivo 1 - en 1.000 hicieron la cutirreacción con la mezcla a volúmenes iguales de suero de convaleciente y filtrado tóxico diluido al 1 por 100 y como testigo el mismo filtrado en partes iguales con suero fisiológico e incubados 30 minutos, obteniendo en el primer caso siempre negativa la reacción, la que realizaron cinco veces empleando sueros y sujetos Dick positivos distintos, y siempre positiva en el segundo caso y luego que en dos enfermeras Dick positivas obtuvieron la negativización dos días después de inyectarles a cada una 10 centímetros cúbicos de suero de convaleciente, pareció demostrada la relación específica de la reacción de Dick con la escarlatina.- Pero pronto se plantearon discrepancias marcadas en la interpretación de su valor como índice de susceptibilidad o inmunidad a la escarlatina.-

Estas discrepancias como lo hacen notar Bazan, Grosso y Conforte (1941) planteaban en realidad el problema etiológico de la enfermedad.- Este problema puede ser encarado desde dos puntos de vista: el primero salvo algunas divergencias que por otra parte son habituales en los problemas biológicos, se refiere a la receptividad para la escarlatina en --

los individuos sanos y aquí es donde la mayoría de los autores están de acuerdo; el segundo donde las opiniones parecen irreconciliables se refiere al comportamiento de la reacción durante la escarlatina.-

Es probable que muchos de estos resultados dispares y hasta francamente opuestos se deban por lo menos en parte a la diferencia de técnica y toxinas empleadas, por lo que para que los resultados sean comparables, debe reglarse la primera y emplear se filtrados tóxicos de potencia constante.-

La mayoría de los autores dosifican la toxina a inyectar en centímetros cúbicos, en especial los americanos y así Zingher (1924) da 0,1 como -- equivalente a una dosis cutánea (D.C.).- Topley y Wilson hallan la equivalencia en 0,2 centímetros cúbicos, dosis que también utilizan Bazan, Grosso y Conforte (1941) aunque dicen que después puede elevarse a 0,3 centímetros cúbicos para la toxina del Instituto Bacteriológico Nacional.- Esta dosificación en centímetros cúbicos está supeditada en realidad a la potencia tóxica del filtrado y los métodos y dificultades de titulación ya hemos mencionado.-

De acuerdo con la mayoría de los autores, debe usarse una dosis cutánea (D.C.) la que será inyectada por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo derecho.-

El testigo será inyectado en igual cantidad - en la cara anterior del antebrazo izquierdo, control que nunca debe omitirse (Burton y Weir 1944).

Topley y Wilson encuentran que la reacción de Dick tiene en general un significado semejante a la de Schick para la difteria, pero dan las siguientes diferencias: la reacción de la piel a la toxina eritrogénica es mucho más rápida que a la toxina diftérica y para Zingher (1924) la primera actúa sobre los capilares y la segunda sobre las células destruyéndolas.-

INTERPRETACION

La interpretación es semejante a la reacción de Schick y los resultados pueden ser cuatro: positiva, combinada positiva, negativa y pseudo reacción.-

Reacción Positiva. Se manifiesta por una pápula eritematosa, que de acuerdo con todos los autores comienza a aparecer entre las cuatro y seis horas de la inyección intradérmica, y aumenta gradualmente para llegar al máximo entre las doce y veinticuatro horas; entonces se presenta como una máculo-pápula, rojiza, brillante, caliente y edematizada, de un tamaño de un centímetro de diámetro que puede llegar a dos o tres centímetros y rodeada de una zona eritematosa.- A las cuarenta y ocho horas comienza a palidecer, para persistir como pequeña zona amarillenta hasta iniciarse la descamación entre los siete y diez días.-

Topley y Wilson creen que la reacción puede ser ya invisible al tercer día.- La reacción testigo no manifiesta ningún signo.-

Reacción combinada positiva. Es considerada como positiva, pero en ella intervienen el fenómeno de la hipersensibilidad a las proteínas del caldo y además el fenómeno específico de la reacción. La lectura se hará teniendo en cuenta la diferencia que existe entre la prueba y el testigo, siendo siempre mas intensa la reacción a nivel de la prueba aunque el grado de intensidad puede ser variable (Zingher 1924).

Pseudo reacción. Es producida en los casos en que el sujeto inyectado es sensible a las proteínas del caldo-toxina apareciendo un eritema local en los puntos en que se han efectuado ambas inyecciones.

En la mayoría de los casos se debe a fenómenos de hipersensibilidad o al empleo de toxinas pocas purificadas.

Las pseudo reacción cuando se observa menos intensa que la positiva verdadera y desaparece más lentamente; a este respecto las relaciones de tiempo en las reacciones positivas y pseudo positivas son inversas a las de la prueba de Schick por lo cual debe ajustarse convenientemente el tiempo de lectura en la reacción de Dick.

Los pseudo reactores son inmunes a la esca

latina y su suero sanguíneo revela propiedades antitóxicas semejantes a las observadas en los reactores negativos, convalecientes de escarlatina.

Esta pseudo reacción puede deberse a hipersensibilidad a las proteínas autolizadas del Streptococo hemolítico, y se inhibe agregando a la toxina diluída un 25% de suero de convaleciente o de sujeto Dick negativo; en cambio cuando la hipersensibilidad es debida a las proteínas del caldo, hay que atribuirle al suero de equino, sangre de carnero, extracto de bovino y la peptona que enriquecen el medio.

Reacción Negativa. Ninguna de las dos inyecciones acusa fenómenos inflamatorios por lo que la mayoría de los autores creen que dichos autores son inmunes a la escarlatina.

Así podemos afirmar que salvo el caso de niños muy pequeños, tanto una reacción negativa como una pseudo-reacción, indican la presencia de antitoxina en circulación o en los tejidos; está demostrado por la titulación de la antitoxina y porque la Schultz y Charlton es positiva.

La reacción de Dick en los sujetos Normales.

Los esposos Dick en su publicación original en 1924, hallaron en 16 personas con historia de escarlatina a los que les practicaron la reacción, 15 negativos y 1 positivo, aunque la historia de este último era dudosa.- Entre 72 personas sin his

toria de dicha enfermedad encontraron 35 negativas, 7 ligeramente positivas, 17 positivas y 13 fuertemente positivas; en la suma total de ambos grupos encuentran un 43% de positividad.- Entre los fuertemente positivos, 2 enfermaron de escarlatina y - en la convalecencia se negativizaron.-

En el mismo año Zingher encontró que 7 Dick-positivos habían contraído la enfermedad y ninguno de los negativos.-

Halla que la madre y los lactantes tienen una inmunidad muy semejante aunque los últimos reaccionan más debilmente por su limitada capacidad reaccional ante los estímulos inflamatorios.- Las criaturas retienen la inmunidad hasta los cinco o seis meses y luego la pierden paulatinamente antes del año.-

Por grupos de edad, encuentra que la positividad que alcanza al 44,8 % entre los 0 y 6 meses, aumenta hasta alcanzar entre 1 y 2 años el índice mas alto con 70,7 % para descender luego a 17,9 % después de los 20 años.- Entre los escolares el porcentaje mas elevado pertenece a hijos de familias acomodadas, 83%, con respecto a los niños de barrios pobres, 22,07 %.-

Entre los estudiantes y enfermeras el porcentaje de positivos en E.E.U.U. es muy elevado, - lo que es atribuido por Zingher a que provienen - en su mayoría de ambientes rurales.-

En total en su estadística de 4570 casas,-

encuentra 1543 Dick-positivos y 3027 Dick-negativos es decir 34,4 % de positividad.- Saca como conclusión que mediante la reacción de Dick se puede determinar la susceptibilidad e inmunidad a la escarlatina.-

Branch y Edwards (1924), sobre 80 sujetos sin historia de escarlatina, halla un 40% de Dick-positivo; las edades oscilaban entre 6 y 13 años.-

El porcentaje de 66% de reacciones positivas concuerda aproximadamente con la de Schick que llegó al 62%.-

Damianovich y Gazia (1928) practican la reacción de Dick a 120 lactantes y 30 madres que no habían padecido escarlatina, estando todos libres de infecciones agudas.- Entre 0 y 12 meses de edad, los positivos alcanzan a 35,55 %, y entre 1 y 2 años a 66,66 %.- Las madres y los lactantes entre 0 y 3 meses concuerdan en su positividad, siendo las cifras de 13,33 y 13,77 % respectivamente.-

Miravent y Chiodi (1929) en más de dos mil reacciones hallan un 30% de positivos que desglosan así: en 700 niños del Asilo de Riglos, de 2 a 14 años, hallan 30,8% de positivos.- Entre 89 enfermeras de los hospitales Muñoz y de Niños 28% positivos y en 200 adultos sin discriminación 35% positivos.-

Toyoda (1929), en 305 reacciones practicadas encuentra un 86% de Dick positivos.- Peacock,-

Bigler y Werner (1939), en 500 niños con historia de escarlatina, entre 1 y 5 años de edad, hallan 46 % positivos.-

Molinelli (1929), sobre 469 personas en la Escuela de Mecánica de la Armada, observa el 83,5 % negativos.-

La reacción de Dick en los enfermos y convalescientes de escarlatina.-

En los enfermos.- Así como la mayoría de los autores están de acuerdo en el valor de la reacción de Dick, en el diagnóstico de inmunidad o susceptibilidad a la escarlatina, no sucede lo mismo cuando se trata de establecer el valor de la reacción en el curso de la enfermedad y en la convalecencia donde las opiniones parecen irreconciliables.-

Así Zingher (1924), encuentra que entre el primero y quinto día de la enfermedad, la reacción fué positiva en los 141 pacientes comprobados.-

De 27 pacientes con escarlatina Dick-positivos al ingreso, encuentra a todos negativos de los 4 a 10 días de iniciada la enfermedad; comprueba anticuerpos en la sangre y reacción de Schultz y Charlton positiva.-

Lami y Debre (1927), encuentran 67% negativos en la primera semana y Joe en el mismo año, sobre 103 casos que oscilan entre el primero y tercer día, halla el 95 % positivos.-

Mc Entee (1927), en 42 casos, 78,6% positivos entre el primero y cuarto día de la enfermedad, elevándose este porcentaje en la estadística de Benson y Simpson (1927), al 100% sobre 50 casos de positividad en los primeros días.-

Lees (1927), en 48 reacciones solo halla 68,8% positivos; cifras completamente opuestas halla Silcock; 92 a 94 % negativos en los primeros días.

Toyoda y colaboradores (1929), en 305 sujetos que enfermaron de escarlatina sabían que el 14% de los mismos eran Dick-negativos poco antes de ocurrir la infección.- En el mismo año Brown sobre 69 enfermos, cita que el 73,5% fueron positivos entre el primero y segundo día y Gibbons (1934) en 160 sujetos halla cifras semejantes, 74%.-

Gasul y Rhoads (1935), en 273 casos, mencionan 72,9% negativos en el momento de su admisión al Hospital.-

Bazan, Grosso y Conforte (1941), en 200 sujetos, 65 % negativos en la primera semana de enfermedad; piensan que puede ser un mínimo de defensa vencido por la infección masiva u otras circunstancias y deducen que la Dick-negativa no siempre significa inmunidad.- Miravent y Chiodi que opinan puede ser cuestión de cepas o cantidad inyectada.-

Invaldi (1942), entre 150 niños, 87 mujeres y 62 varones, hallan 80,1% negativos desde el comien

zo de la enfermedad, los que siguen luego negativos en la convalecencia.- En los positivos el virage hacia la negativización se hace en el 50% de los casos en la tercera semana.-

Press y Litvack (1941). Entre 1384 enfermos hallan a la mayoría Dick-negativos en los tres primeros días.-

Reisman y Berkow, utilizando dos grupos de toxinas distintas, hallan en el primer grupo que comprenden 200 casos, 67% positivos y en el segundo grupo que son 253 casos, 33% positivos; en conjunto 435 casos con un 48,9 % de positividad.-

Algunos autores comunican haber observado que entre el 1 y 15% de escarlatina que eran negativos se vuelven positivos en el curso de la enfermedad o en la convalecencia; esto es muy difícil de explicar y no es aceptado por la mayoría.-

En algunos enfermos a los que se les hizo la reacción de Dick algunos días antes de enfermar se presenta un fenómeno que ha sido denominado "Fenómeno de toxi-extinción de Zoeller" y que consiste en la falta de rash en el sitio donde se hizo la inyección.- Fué publicado por Goodall en (1936) que lo considera como inmunización local.- Huss no lo cree así pues dice que la escarlatina a veces respeta areas de piel donde hubo lesiones dérmicas, inyecciones de suero, vacunas etc.-

En la convalecencia.- Zingher en 1924 encontraba a la reacción de Dick como una ayuda para el diagnóstico de la escarlatina.- Una reacción fuertemente positiva al comienzo de la enfermedad y de nuevo tardía en la convalecencia milita, decía, en contra del diagnóstico de escarlatina; si es negativa en los dos primeros días, dudar del diagnóstico.- Encontraba que el virage de positiva a negativa se presentaba entre 6 y 10 días después de desaparecido el exantema.- En 170 casos de escarlatinas, 158 o sea el 93% se negativizaron en la convalecencia, habiendo dudas diagnósticas en los otros doce pacientes.-

En la convalecencia pueden producirse reacciones positivas con toxinas menos diluídas (1 en 100), por lo tanto deben hacerse estudios comparativos para fijar la dilución tipo de toxina.-

Los Dick (1924) encuentran en la convalecencia de 65 enfermos de escarlatina 62 negativos y 3 ligeramente positivos es decir el 95% negativos. Branch y Edwards (1924) encuentran 100% negativos en la convalecencia.-

Okell y Parish (1932) hallan el 18% de positivos en la convalecencia, entre 3 y 12 semanas después de la enfermedad, y notan que muchas personas que han padecido escarlatina en las primeras edades de la vida y que casi con toda certeza son inmunes, dan reacción positiva.-

Gibbens en 1934 entre 160 sujetos que han te

nido escarlatina sólo halla un 7% de Dick-positivos.-

Freudenber (1941) encontró que de 236 niños entre 0 y 10 años, sólo el 38% eran Dick-negativos y que de 67 niños entre 10 y 16 años los Dick-negativos llegaban al 63%. - La asociación de la inmunidad con una reacción de Dick negativa fué demostrada claramente en la frecuencia de un segundo ataque en 1200 niños de los cuales los comprobados con la prueba de Dick constituían una parte.- De los segundos ataques observados, 18 ocurrieron en el grupo de 0 a 10 años de edad, donde el porcentaje de negativos era mucho menor, y solamente en uno de los niños mayores.-

Cantacuzéne encontraba que no guardaba relación la recidiva de escarlatina, 1,5% de los casos con los sujetos Dick-positivos luego de haber tenido dicha enfermedad, los que alcanzaban del 25 a 30%. -

Topley y Wilson cotejando cifras de varios autores encuentran que la proporción de casos que eran Dick-negativos durante las primeras fases de la enfermedad oscila entre el 23 y el 59% y la de reacciones negativas en la convalecencia de 82,3 a 91,7%. -

Este porcentaje de Dick positivos que globalmente comprende alrededor del 10%, hace que la reacción sea poco útil en el diagnóstico retrospectivo de la escarlatina y en este virage no influyen ni

la edad, ni el sexo ni la gravedad y solo la nefritis parece mantener la positividad un tiempo algo mayor.-

Enfermedad Tóxico-Bacteriana

Prima facie resulta difícil aceptar una inmunidad permanente para la escarlatina, siendo su agente etiológico un estreptococo, pues ninguna otra variedad de este germen la produce.- Pero si se la considera como una enfermedad tóxico-bacteriana, siendo la infección localizada en amígdalas, otras mucosas y heridas traumáticas o quirúrgicas desde donde se difunden las toxinas origen de los síntomas generales, en especial del exantema, resulta fácil aceptar esta inmunidad como preferentemente antitóxica y no antimicrobiana, lo que además explicaría la presencia de complicaciones secundarias en convalescientes y aun en Dick-negativos.-

Schwentker y colab. (1934 y Kidd (1944), encuentran que en la sensibilidad a la infección estreptocócica de garganta parece no haber diferencia entre los reactores Dick-negativos y Dick-positivos.-

Surgiría como conclusión lógica, por los datos que actualmente poseemos, que es mucho menos probable que contraigan la escarlatina los reactores Dick-negativos que los Dick-positivos, pero hay que considerar que las excepciones en la prueba de Dick son más frecuentes que en la prueba de Schick para la difteria.-

Zingher suponía ya en 1924 que a falta de inmunidad general, los Dick positivos que no contraían la escarlatina tenían resistencia local a nivel del nasofárinx, la que podría ser rota por un resfriado o un traumatismo y también que algunos Dick negativos contraen ~~la~~ enfermedad porque razas distintas de estreptococos producen variedades distintas de toxinas.- Hobson (1936) y Stebbins y colab. (1937) confirman en general estos resultados y encuentran a ambos tipos de reactores igualmente propensos a hacerse portadores asintomáticos.-

Queda sin explicar la comprobación realizada por Zoeller y por Ando y colab. (1929) de que los pieles rojas y los sujetos de raza amarilla son casi inmunes a la escarlatina y además Dick-negativos sin poseer antitoxina en su suero .-

Esto ha sido atribuido a un estado de energía de la piel, pero como se les ha encontrado Schick y Mantoux positivas no puede aceptarse y Bazan, Grosso y Conforte, creen que la energía sería específica para la escarlatina.-

NUESTRA CASUISTICA

El material humano empleado en este trabajo pertenece al Pabellón de Infecciosas del Hospital San Juan de Dios, que dirige el Profesor doctor HERMI-NIO L. ZATTI y corresponde en su mayoría a enfermos que fueron internados por hallarse afectados de procesos infecciosos diversos, casi todos agudos, a los que se les practicó la reacción de Dick a su ingreso al Hospital, con algunas excepciones constituidas por enfermos de tétanos y estreptodermia generalizada en los que el estado general o local aconsejaba su postergación hasta la evolución favorable de la enfermedad.-

La toxina utilizada nos la proporciona el Instituto Bacteriológico Malbrán y la técnica de la cutirreacción es la habitual, cuyas normas generales ya hemos precisado y que se halla de acuerdo con la que utilizan la mayoría de los autores.- La lectura de la reacción la hacemos a las veinticuatro horas, clasificando a los sujetos como negativos o positivos, englobando entre los primeros a los pseudo reactivos y entre los segundos a los combinados positivos.-

Los internados a los que les fué practicada la cutirreacción padecían de procesos de muy variada etiología, destacándose por su frecuencia 92 casos de alastrim, 30 de difteria, 27 de fiebre tifoidea, 29 con procesos agudos infecciosos de piel, casi -

todos ellos con estreptodermia, 24 con varicela, 18 con rubiola, 15 con escarlatina, 12 con anginas no diftéricas, 11 con sarampión, 7 con sífilis en período secundario, 7 con fiebre urliana y 45 con otras afecciones que engloban tuberculosis pulmonar, catarros estacionales, meningitis de variada etiología, tétanos, neumonitis, reacciones séricas, bruceosis etc.-

Teniendo en cuenta la incidencia de todos estos procesos en los enfermos a los que en su internación les fué practicada la cutirreacción de Dick, podemos decir, que no han tenido influencia en la positividad o negatividad de la prueba y así, en 32 enfermos de procesos infecciosos agudos cutáneos en su mayoría de etiología estreptocócica y en los que por el interrogatorio en sólo 2 de ellos existían antecedentes de haber padecido escarlatina, hallamos en los 30 sin antecedentes, que 27 eran Dick negativos y sólo 3 positivos, es decir un 90% negativo.- Los 2 restantes con antecedentes eran Dick negativos.- Al comparar estos porcentajes con 90 enfermos de alastrim de los cuales 86 no tenían antecedentes de escarlatina y de los que 77 eran Dick negativos y 9 positivos, es decir 89,53% negativos, se observa que las cifras son semejantes.-

Los 4 enfermos de alastrim con antecedentes de escarlatina resultaron negativos.-

Si tomamos en consideración la edad de los su

jetos a su ingreso al servicio, vemos que varía entre 15 y 80 años, con gran predominio de sujetos jóvenes, menores de 40 años.- Se han practicado en total cutirreacciones; en los que no tenían antecedentes de escarlatina que fueron 285, resultaron 249 Dick negativos y 36 Dick positivos, es decir 87,36% negativos.- Entre los que tienen antecedentes de escarlatina, que suman 22 sujetos, los Dick negativos fueron 19 y los positivos 3, es decir 86,36% negativos; hacemos notar que en los 3 casos positivos los antecedentes de enfermedad eran dudosos y todos se hallaban internados afectados de difteria.-

De acuerdo con la edad que tenían cuando padecieron escarlatina podemos agruparlos en 5 casos entre los 2 y 5 años, 6 casos entre los 6 y 10 años, 5 casos entre 11 y 15 años, 3 casos entre 16 y 20 años, los que dieron cutirreacción negativa.- Los 3 positivos habían escarlatina a los 4, 9 y 20 años.

Por grupos de edad

Si los agrupamos de acuerdo con la edad a su ingreso encontramos que entre 15 y 20 años había 79 sin antecedentes, y 4 con antecedentes de escarlatina, entre 21 y 25 años, 49 y 5; entre 26 y 30, 52 y 2; entre 31 y 40, 53 y 6; entre 41 y 50, 22 y 2; y con más de 51 años 30 y 2 respectivamente.-

E D A D										
15 a 20		21 a 25		26 a 30		31 a 40		41 a 50		+51
S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S C
72	7	41	8	45	8	43	10	20	2	28 2

S: Sin antecedentes de escarlatina.-

C: Con antecedentes de escarlatina.-

Sujetos sin antecedentes de escarlatina

Entre los sujetos que en el interrogatorio manifestaron no haber padecido escarlatina, agrupados de acuerdo con la edad que tenían en el momento de hacerles la cutirreacción, los resultados obtenidos fueron los siguientes: entre los 15 y 20 años, los Dick negativos -- fueron 72 y los positivos 7; de 21 a 25 años, 41 y 8; -- de 26 a 30 años, 45 y 8; de 31 a 40 años, 43 y 10; de -- 41 a 50 años, 20 y 2 y de más de 51 años, 28 y 2; sumados dan un total de 249 Dick negativos y 36 positivos, -- 87,36 % negativos.-

E D A D						
	15 a 20	21 a 25	26 a 30	31 a 40	41 a 50	≥ 51
N	72	41	45	43	20	28
P	7	8	8	10	2	2

Si tomamos en consideración el sexo 126 eran del sexo masculino y 23 del femenino, no en contrando di-

ferencias sensibles en los porcentajes de negatividad o positividad entre ambos sexos.-

Sujetos con antecedentes de escarlatina

Considerando los sujetos con antecedentes de es carlatina obtenidos en el interrogatorio y considerándolos por grupos de edades, los resultados obtenidos fueron los siguientes: entre los 15 y 20 años, 3 negativos y 1 positivo; entre los 21 y 25 años, 5 negativos y 0 positivos, entre 26 y 30 años, 2 negativos y 1 positivo; entre 31 y 40 años, 5 negativos y 1 positivo, entre 41 y 50 años, 2 negativos y 0 positivo y más de 51 año, 2 negativos y 0 positivos.- En total entre 22 sujetos constatados, los -- resultados obtenidos son 19 negativos y 3 Dick positivos, es decir 86,6% negativos, aunque como ya lo hicimos notar los antecedentes de los 3 positivos son dudosos.-

E D A D							
	11 a 20	21 a 25	26 a 30	31 a 40	41 a 50	±	51
N	3	5	2	5	2		2
P	1	-	1	1	-		-

Si tomamos en consideración el sexo de los- 36 Dick positivos, 23 pertenecen al sexo masculino y 13 al femenino.-

Sujetos enfermos de escarlatina al ser interna-
dos.-

De los 15 enfermos de escarlatina, a 13 se les hizo la cutirreacción de Dick en la convalecencia, resultando todos negativos.- Considerando la edad en el momento de su enfermedad, 9 sujetos tenían entre 15 y 20 años, 2 entre 21 y 25 años y los tres tenían 26 años, 38 y 49 respectivamente.-

-.-.-C-.-.-

CONCLUSIONES

- 1ro. Se le practicó la cutirreacción de Dick a 322 pacientes internados, empleando la toxina es-carlatinosa proporcionada por el Instituto -- Bacteriológico Carlos Malbran y con la técnica habitual.-
- 2do. Los enfermos a los que se les practicó la reacción padecieron diversas enfermedades infecciosas, no influyendo en los porcentajes positivos o negativos de la cutirreacción ni aún en los casos en que la afección era producida por estreptococos.-
- 3ro. La edad tiene influencia en dicha reacción en lo que respecta a la disminución del porcentaje de positivos a medida que aumenta la edad, pensando que se han inmunizado con infecciones inaparentes clínicamente.- Esta disminución se produce francamente después de los 40 años.-
- 4to. Nuestro porcentaje de 87,36% de reacciones negativas en los sujetos sin antecedentes de - - - - -escarlatina, está muy por encima de las cifras que dan habitualmente los autores, que es alrededor del 60% de Dick negativos; pensamos que esta diferencia se debe al factor edad de los sujetos sometidos a la experiencia, pues en - - - - -nuestras observaciones la reacción se practicó a individuos de más de 15 años de edad.-



- 5to. Creemos que el sexo no tiene influencia en la positividad o negatividad de la reacción.-
- 6to. En los sujetos con antecedentes de escarlatina, nuestro porcentaje de 86,6% de negatividad, es semejante al 87,36% que hallamos en los que no tenían antecedentes de dicha enfermedad.- Dicha cifra puede ser influenciada por lo reducido del número de sujetos y en el antecedente dudoso que presentan algunos con respecto a la escarlatina.-
- 7mo. En los sujetos con antecedentes de escarlatina, no nos permite sacar conclusiones con respecto al sexo.-
- 8vo. En los enfermos internados con escarlatina, el porcentaje de 100% de resultados negativos se acerca a la cifra de los autores americanos, en especial de Zingher y no de los europeos - que encuentran alrededor del 10% de positividad durante la convalecencia.-
- 9no. La edad de nuestros enfermos de escarlatina oscilo entre 15 y 49 años, quienes acusaron el 100% de negatividad durante la convalecencia inmediata, no habiendo sido posible la repetición de la prueba durante la convalecencia alejada.-

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aronson H. Citado por Dochez y Sherman(No.43).
- 2) Ando K. Nishimura H. Ozaki K. On the natural immunity to Scarlet fever of the Japanese and Chinese residing in South Manchuria Jour. Immunol. No. 17 pag. 473. Año 1929.
- 3) Ando K. Kuranchi K. Citado por Topley y Wilson tomo II (No.167).
- 4) Barzizza C.M. Manso Soto A. Microbiología tomo I pag.313 a 343.Año 1941.Edicion 2a.
- 5) Baginsky A y Sommerfield.P. Citado por Foix Ch. et Mallein Et. (No.57).
- 6) Bazan F. Grosso A. Conforte A. Comportamiento de la reaccion de Dick en el curso de la escarlatina.La Prensa Medica Argentina tomo I, No. 3 pag. 163 .Año Enero de 1941.
- 7) Benson W T.Simpson G W. Citado por Invaldi A (No. 78).
- 8) Benson W T. Citado por Topley y Wilson.(No.167).
- 9) Berge. La Pathogenie de la Scarlatina Tesis de Paris 1895 . J.A.M.A. No. 69 pag 2139.Año 1917.
- 10) Besredka A. Citado por Topley y Wilson tomo I. No. 167.
- 11) Blake F G. Trask J D.(jr) and Lynch J F. Tratamiento de la escarlatina con suero antiestreptocócico escarlatinoso. J.A.M.A. Ed. Esp. Vol 11. No. 6. pag 389.Año 1924.



- 12) Bonome. Bombici. Citado por Dopter y Sacquépée.
(No.44).
- 13) Branch Ch F. Edwards F G. Relacion de la reaccion de Dick con la escarlatina. J.A.M.A. Ed. Esp. pag 605. Vol 11. Año 1924.
- 14) Broadhurst J. Citado por Topley y Wilson tomo I. (No.167).
- 15) Brown J H. Citado por Invaldi.(No.78).
- 16) Brown J H. The Use of Blood Agar for the Study of Streptococci.-Monograph No.9 of the Rockefeller Institute for Medical Research. New York.
- 17) Burton A H G. Weir J H. Dick test control Med Officer. pag 61, No. 72. Año 1944.
- 18) Bürgers J. Sobre el agente causal de la escarlatina. Semana Medica. pag 511, No.7. Año 1930.
- 19) Cantacuzene J. Citado por Dopter y Sacquépée.
(No. 44).
- 20) Cantacuzene J. Citado por Invaldi.(No.78).
- 21) Cantacuzene J. Bonciu O. Modifications subies par des streptocoques d'origine non scarlatineuse au contact de produits scarlatineux filtrés. La Presse Medicale. pag 664, No. 42. Año 1926.
- 22) Coburn A E. Pauli R H. Interaction of host and bacterium in development of communicability by Streptococcus haemolyticus. Journ. Exp Med. pag 551. No. 73. Año 1941.
- 23) Colebrook L. and colab. Infection by non-hae-

- molytic group A Streptococci. Lancet. pag 30, tomo II. Año 1942.
- 24) Colebrook L. Maxted W R. and Johns A M. Presence of haemolytic and other streptococci on human skin. J. Path and Bact. pag 521, No. 41 . Año 1935.
 - 25) Crooke. Von Frankel y Freudenberg. Citados por Barzizza y Manso Soto .(No. 4).
 - 26) Crowley N. Hyaluronidase production by haemolytic streptococci of human origin. Jour Path and Bact. pag 27, No. 1. tomo 56. Año 1944.
 - 27) Cruickshank R. Active Immunization against Scarlet fever. Tr. Roy. Med. Chir. Glasgow. pag 101. No. 30 . Año 1936.
 - 28) Channon H A. and McLeod J W. On the importance of thermo-labile streptococcal toxin with special reference to its cytolytic effect on leucocytes. Jour. Path and Bact. pag 283. No. 32 Año 1929.
 - 29) Chain E. y Duthie E S. Citados por Topley y Wilson tomo I. (No. 167)
 - 30) Dabney V. Es la escarlatina una anafilaxia estreptocócica? J. A. M. A. Ed Esp. pag 465, No. 11 Año 1924.
 - 31) Damianovich J. y Gazia H R. Contribución al estudio de la reacción de Dick en los lactantes. La Semana Médica. pag 1033, No. 30. Año 1928.
 - 32) Debré R. Lamy M. Bonnet H. La réaction de Dick sa valeur du point de vue de l'immunité -



- vis-a-vis de la scarlatine. La Presse Medicale tomo I.No.22.pag 345. Año 1926.
- 33) Dick G F. and Dick G H. Experimental inoculations in Scarlet Fever. J.A.M.A. pag 782, No. 77. Año 1921
- 34) Dick G F. and Dick G H. La escarlatina experimental. J.A.M.A. Ed Esp. pag 551. No. 10. Año 1923.
- 35) Dick G F. and Dick G H. Cutirreacción para determinar la susceptibilidad a la escarlatina. J.A.M.A. Ed Esp. pag 178. V 11. Año 1924.
- 36) Dick G F. and Dick G H. La etiología de la escarlatina. J.A.M.A. Ed Esp. pag 236. V 11. Año 1924.
- 37) Dick G F. and Dick G H. La toxina de la escarlatina en la inmunización profiláctica. J.A.M.A. Ed Esp. pag 325. V 11. Año 1924.
- 38) Dick G F. and Dick G H. Antitoxina de la escarlatina. J.A.M.A. Ed Esp. pag 605. V 11. Año 1924.
- 39) Dick G F. and Dick G H. Método para reconocer los estreptococos escarlatinosos por medio de la toxicogenia específica. J.A.M.A. Ed Esp. Pag 141. No. 13. Año 1925.
- 40) Resultados con la cutirreacción para determinar la susceptibilidad a la escarlatina. J.A.M.A. Ed Es. pag 713. No. 13. Año 1925.
- 41) Dick G F. and Dick G H. Is there a Scarlet Fever toxoid ? J.A.M.A. pag 1363. No. 103. Año 1934.
- 42) Dochez A R. Avery O I. Lancefield R C. Biology of streptococcus; antigenic relations between strains

- of streptococcus hemolyticus. J. Exp. Med. pag.
179. No. 30. Año 1919.
- 43) Dochez A R. Sherman L. El significado del estrep-
tococo hemolítico en la escarlatina. J. A. M. A. Ed.
Esp. pag 324. V 11. Año 1924.
- 44) Dopter Ch. Sacquépée E. Manual de bacteriología.
pag 385. Tomo I. Ed. 5a. Año 1941.
- 45) Dochez A R. Citado por Topley y Wilson. (No. 167).
- 46) Dumitresco T. Le Phenomene d'extincion Schultze y
Charlton. La Presse Medicale. pag 626, tomo I. Año
1935.
- 47) Duran. Reynals F. Studies on a certain spreading
factor existing in bacteria and its significan-
ce for bacterial invasiveness. Jour. Exp. Med.
pag 161, No. 2. V 58. Año 1933.
- 48) Edward P R. The differentiation of hemolytic s-
treptococci of human and animal origin by group
precipitin tests. Jour Bact. pag 527, No. 5. V 27.
Año 1934.
- 49) Elliot S D. Type relationships amongst group A
Streptococci. Brit. J. Exper. Path. pag 159. No. 24
Año 1943.
- 50) Evans A C . The effect of hemolytic streptoco-
cci and their products on leucocytes. U. S. Publ.
Health Repts. pag 2539. No. 43. V 46. Año 1931.
- 51) Fildes P. Gladstone G P. Glutamine and growth
of bacteria . Brit. J. Exper. Path. pag 334, No.
20. Año 1939.

- 52) Floyd C. Wolbach S B. Citado por Topley y Wilson. Tomo primero.(No. 167)
- 53) Fraser F H. Plummer H. The titration of scarlatinal antitoxin by means of a skin test in - - chinchilla rabbits. British jour. Exp.Path. - pag.291, No.11. Año 1930.
- 54) Freudenberg F. Citado por Topley y Wilson. Tomo II.(No. 167)
- 55) Friedman E. Esserman A.L. Ginsburg M M. Citados por Topley y Wilson. Tomo II.(No. 167.)
- 56) Fry R M. Citado por Topley y Wilson. Tomo I (No.167)
- 57) Foix Ch.et Mallein Et. Le streptocoque de la scarlatina et la reaction de fixation. La - - Presse Medicale. Pag. 215. No. 25. Año 1910.
- 58) Fuller A T. Maxted W R. Type of group A haemolytic streptococcus which fails to form -- peroxide. Brit.J.Exp.Path. Pag. 177. Vol.20. Año 1939.
- 59) Garner R L. Tillett W S. Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic -- streptococci. Jour Exp.Mead. Pag. 239 y 255 No. 2. Vol.60. Año 1934.-
- 60) Gasul B M. Rhoads P S. Dick test and blood - agar cultures as aid in diagnosis of scarlet fever. Am.J.Dis.Child. Pag.603 No.49.Año 1935.
- 61) Gay F P.Oram F. Streptococcus leucocidin. Jour Immunol.Pag.501.No.6.Vol.25.Año 1933.



- 62) Gibbons. Citado por Bazan, Grosso y Conforte (No.6)
- 63) Goodall. Abnormal Dick reaction. Brit.J.Child. Dis. Pag. 207. NO.33.Año 1936.
- 64) Gordon M H. Citado por Dockey y Sherman(NO.43)
- 65) Griffith F. Types of hemolytic streptococci in relation to scarlet fever becon raport. Journ Hyg. Pag.385. NO.25.Año 1926.
- 66) Griffith F. Types of hemolytic streptococci in relation to scarlet fever becon raport. Journ Hyg. Pag.363. No.26. Año 1927.
- 67) Griffith F. Serological classification of Streptococcus pyogenes. J.Hyg. Pag. 23.No.35.Año 1927
- 68) Hasenknopf. Salge.En Dockey y Sherman.(No.43) Año 1903.
- 69) HareR. Classification of hemolytic streptococci from nose and throat of normal human beings by means of precipitin and biochemical tests. J. Path Bact. Pag.499.No.41. Año 1935.
- 70) Hare R. and Maxted W R. classification of haemolytic streptococci from stools of normal -- pregnant woman and of cases of scarlet fever by means of precipitin and biochemical tests. J.Path.Bat.Pag.513.No.41.Año 1935.
- 71) Hartley. Experiments on the purification and concentration of scarlet fever toxin. Brit. Jour. Exp. Path. Pag. 259. No.19.Año 1928
- 72) Haudurey. Lesbré. Citados por Dopter y Saquépée. (No.44)



- 73) Herbert D. Todd E W. The oxygen-stable haemolysin of group A haemolytic streptococci.- Streptolysin S. Brit.Jour. Exp.Path.Pag.242 No.6. Vol.25. Año 1944
- 74) Hirst G K. Effect of polysaccharide splitting enzyme on streptococcal infection. J.Exp.Med. Pag.493.No.73.Año 1941.
- 75) Hobson F.G. What is scarlet fever for clinician Lancet. Pag. 417. Tomo I.Año 1936.
- 76) Holman W L. "Streptococci" J.Med.Res.Pag.377 Tomo 34.Año 1916.
- 77) Huss. Citado P_or Bazan, Grosso y Conforte (No.6)
- 78) Invaldi A. La reacción de Dick en la escarlatina. El Día Médico. Pag.944.No.37.Tomo II. Año 1942.
- 79) James G R. Joe A. and Swyer R. Observation on the standardisation of scarler fever reagents Jour .Hyg.Pag. 347.No.29.Año 1929.-
- 80) Jochmann G. Citado por Dochez y Sherman (No.43)
- 81) Joe A. Citado por Invaldi (No.78)
- 82) Kass E H. Seastone M.D. The role of the mucoid Polysaccharide(Hyaluronic acid)in the virulense of group A Hemolytic Streptococci. J.Exp. Med.Pag. 319. Vol.79. Año 1944.
- 83) Kendall F.E.Heidelberger M.Dawson M.H.Serologically inactive polysaccharide elaborated by mucoid strains of group A hemolytic strepto-



coccus. J. Biol. Chem. Pag 61. Vol. 118. Año 1937
No. 84.

84) Keogh E W. Simmons R T. Cultural methods as aid
in type differentiation of group A haemolytic
streptococci. J. Path. Bact. Pag. 137. Tomo 50.
Año 1940.

85) Kirkbride M B. Wheeler M W. Studies of the to-
xins of the hemolytic streptococci associated
with scarlet fever. J. Immunol. Pag. 477. Vol. 11
Año 1926.-

86) Kirkbride M B. Wheeler M W. Further observations
on the toxins of hemolytic streptococci. J.
Immunol. Pag. 19 No. 13. Año 1927.

87) Klein. Citado por Foix, Ch. et Mallein Et.
(No. 57).

88) Kidd. Citado por Topley y Wilson. Tomo II.
(No. 167)

89) Kolchin B S. Difficulties encountered in test
for standardization of toxin used against scar
let fever. J. Lab. and Clin. Med. Pag. 762. Vol.
25. Año 1940.

90) Kolchin B S. and Klein I F. Immunity in scar
let fever; Dick reaction, circulating antito
xin and immunizing dose. J. Immunol. Pag. 429
Vol. 41. Año 1941.

91) Korschun, Sparow. Movannis. Citado por Barzizza
y Manso Soto (No. 4)

92) Kruif P H. de. Ireland P N. Citados por Topley y
Wilson. Tomo I (No. 167)



- 93) Krumwiede C. Nicoll M. Pratt J S. Citados por Topley y Wilson. Tomo I. (No. 167)
- 94) Krumwiede E. Comparison of value of agglutination and precipitin reactions in serological typing of group A streptococci. J. Bact. Pag. 117. Vol. 46. Año 1943.
- 95) Kurth. Citado por Barzizza y Manso Soto (No. 4)
- 96) Lamy. Debre. Citado por Bazan, Grosso y Conforte (No. 6)
- 97) Lancefield R C. Citado por Topley y Wilson Tomo I. (No. 97)
- 98) Lancefield R C. Type-specific antigens M and T of matt and gossy variants of group A hemolytic streptococci. Significance of M and T antigens in cross reaction between certain types of group A hemolytic streptococci. J. Exp. Med. Pag. 539. Vol. 71. Año 1940.
- 99) Lancefield R C. Studies on antigenic composition of group A hemolytic streptococci; effects of proteolytic enzymes on streptococcal cells. J. Exp. Med. Pag. 465. Vol. 78. Año 1943.
- 100) Lancefield R C. and Hare R. Serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient woman. J. Exp. Med. Pag. 335. Vol. 61. Año 1935.
- 101) Lancefield R C. and Stewart W A. Studies on the antigenic composition of group A hemolytic streptococci. J. Exp. Med. Pag. 79. Vol. 79. Año 1944

- 
- 102) Landsteiner K. Levaditi C. Prasek E. Citados por
Topley y Wilson. Tomo II (No.167)
- 103) Jeess H D. Citados por Invaldi (No.78)
- 104) Senhartz. Raskin. Bayles Pearce. Citados por
Barzizza y Manso Soto. (No.4)
- 105) Lingelsheim. Citados por Dopter y Sacquépée
(No.44).
- 106) Litten. Citado por Barzizza y Manso Soto.
No.4.
- 107). Lyall H W. Citados por Topley y Wilson. Tomo I
(No.167)
- 108) Loeffler. Heubner. Bahrt. Citados por Barzizza
y Manso Soto (No.4)
- 109) Mc Lachlan D G S. Mackie T J. The preparation
of "purified" toxin from blood-boiullon cultu
res of streptococcus scarlatinae. Brit. Jour.
Exp. Path. Pag.41 No 7. Año 1926
- 110) Mc Lachlan D GS. Mackie T J. A serological
studie of the haemolytic streptococci asso-
ciated with scarlatine. Jour. Hyg. Pag.225.
Vol.27. Año 1928.
- 111) Mc. Leod J W. Citados por Topley y Wilson.
Tomo II. (No.167)
- 112) Mc. Entee. Citados por Invaldi (No.78)
- 113) Mair W. An immunity reaction in scarlet fever
Lancet. Pag.1390. Tomo II. Año 1923.
- 114) Mandelbaum M. Citado por Topley Y Wilson. To-
mo I (No.167). Año 1907.●

- 115) Manfredi.Traversa. Citados por Dopter y Sacquépée (No. 44)
- 116) Marmorek A. Le streptocoque et le serum antis treptococcique. Ann de L'Inst Pasteur.Pag.592 Vol.9.Año 1895.
- 117) Marmorek A.Citado por Dopter y Sacquépée (No 44.)
- 118) Meader P D. y Robinson G H. Citados por Topley y Wilson. Tomo E (No.167)
- 119) Meyer. Citado por Dochez y Sherman (No.43)
- 120) Minett F C.Differentiation of str.pyogenes from man and animals by sorbitol trehalose test.J. Path and Bath. Pag.357.Vol.40.Año 1935.
- 121) Miravent J M.Chiodi E. La reacción de Dick.Su valor practico y sus relaciones con la inmuni dad en la escarlatina. La Semana Médica. Pag. 1515.No.24.Año 1929.
- 122) Molinelli E A. Resultados de la reacción de Dick en la Escuela Mecánicade la Armada. La Semana Médica. Pag.1875.No.52.Año 1929
- 123) Moser. Citados por Foix Ch.et Mallein Et. (No.57)
- 124) Moser y Von Pirquet. Citados por Foix Ch. et Mallein Et. (No.57)
- 125) Miravent J M.Chiodi E. La toxina escarlatinosa su preparación y su empleo en inmunología. La Semana Médica. Pag.9. No.27. Vol.II.Año 1929
- 126) Nakayama. Citado por Topley y Wilson (No.167)

- 127) Neill J N. Mallory T B. Studies on the oxidacion and reduction of immunological substances. Streptolisin. J. Exp. Med. Pag. 241. Vol. 44. Año 1926.
- 128) Neisser M. Wechsberg F. Citados por Topley y Wilson. (No. 167). Tomo I.
- 129) Neufeld F. Citado por Topley y Wilson. Tomo II (No. 167)
- 130) Nicolle Ch. Conseil G. Durand P. L'Agent de la scarlatine. La presse Medicale. Pag. 615. No. 39 Año 1926.
- 131) Niven C F. (Jr) Smiley K L. Sherman J L. Hydrolysis of arginine by streptococci. J. Bact. Pag. 651. Vol. 43. Año 1942.-
- 132) O'Brien R A. The titration of scarlet fever toxin. Jour Hyg. Pag. 357. Vol. 29. Año 1930.
- 133) Okell C C. y Parish H J. La reacción de Dick en la escarlatina. J. A. M. A. E. E. Pag. 764. No. 11 - Año 1925.
- 134) Okell C C. y Parish H J. Citados por Bazan, - Grosso y Conforte. (No. 6)
- 135) Parish. Okell. The titration of scarlet fever antitoxin in rabbits. Lancet. Pag. 71. Vol. 212. Tomo II. Año 1927.
- 136) Peacocks. S. Bigler J A. Werner M. Scarlet fever hemolytic, streptococcic cultures and Dick - tests in children's hospital. Am. J. Dis. Child Pag. 759. Vol. 57. Año 1939.
- 137) Philibert. Citado por Dopter y Sacquépée. (No. 44)

- 138) Press E. Litvak A. M. Schultz-Charlton and Dick
test in scarlet fever. Arch. of Pediatr. Pag. 194
Vol. 58. Año 1941
- 139) Ramsine. Citado por Dopter y Sacquépée (No. 44)
- 140) Rane L. Wyman L. Hemolytic streptococcus toxins
and antitoxins, titration by flocculation reac
tion. J. Immunol. Pag. 321. Vol. 32. Año 1937. 0
- 141) Reisman. Berkow. Citado por Dopter y Sacquépée.
(No. 44.)
- 142) Roger. Chantemesse. Marmorek. Citado por Barzi
zza y Manso Soto. (No. 4.)
- 143) Rosembach F J. Citado por Topley y Wilson.
Tomo I. (No. 167)
- 144) Rosen P S. Karobicina L A. Toxina escarlatina
para la reacción de Dick. J. A. M. A. E. E. Pag. 483
Vol. 14. Año 1925.
- 145) Rossiwall. Schick. Citado por Dochez y Sherman.
(No. 43).
- 146) Schleissever M F. Recherches Bactériologiques
et serologiques concernant la scarlatine. La-
Presse Medicale. Pag 581. No. 65. Año 1909.
- 147) Schottmuller H. Citado por Barzizza y Manso
Soto (No. 4).
- 148) Schultz-Charlton . Citado por Dumitresco (No. 46).
- 149) Schwentker F F. Janney J H. Gordon J E. Cita-
do por Topley y Wilson. Tomo II. (No. 167)
- 150) Seastone C V. Capsules in young cultures of
Streptococcus hemolyticus. Jour Bact. Pag 481.



No.5.Vol.28. Año 1934.-

- 151) Silcock. Citado por Bazan, Grosso y Conforte. (No.6)
- 152) Smith T. Brown J H.Citado por Brown (No.16)
- 153) Stibbins E L.Ingraham H S.Reed E A. Citado por Topley y Wilson. Tomo II. (No.167)
- 154) Stevens F.A. Dochez A R.Studies on biology of streptococcus agglutination and absorption of agglutining with streptococcus scarlatinal.J. Exp.Med. Pag.253. Vol.40. Año 1924.-
- 155) Stewart W A. Lancefield R C.Wilson A T.Swift A F. Studies on the antigenic composition of group A hemolytic streptococci. J. Exp. Med. Pag. 99.Vol.79.Año 1944
- 156) Swift H F.Wilson A T. Lancefield R C. Typing group A hemolytic streptococci by M precipiting reaction in capillary pipettes. J. Exp.Med. Pag. 127.Vol.78. Año 1943.
- 157) Thannon. Mac Leod. Citado por Dopter y Sacquépée. (No.44)
- 158) Tillett W S. Garner R L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. Jour Exp.Med. Pag. 485. No.4. Vol. 58. Año 1933
- 159) Edwards L B. y Garner R L. The fibrinolytic - activity of hemolytic streptococci. Jour.Clin. Inves.Pag. 47. No. 1. Vol. 13 .Año 1934.
- 160) Tillett W S. Fibrinolytic activity of hemolytic streptococci in relation to source of strains

and to cultural reactions. J. Bact. Pag.11.Vol. 29. Año 1935.-

- 161) Tonina T A. La reacción de Dick entre los escolares débiles.- La Semana Médica. Pag. 253.Tomo I. Año 1928.-
- 162) Todd E W. Antigenic streptococcal hemolysin.- Jour. Exp.Med.Pag. 267. No.2. Vol.55.Año 1932
- 163) Todd E W. y Hewitt L F. A new culture medium for the production of antigenic streptococcal hemolysin. Jour. Path. and Bact. Pag.973. No. 6. Vol. 35. Año 1932.-
- 164) Todd E W. Differentiation of 2 distinct serological varieties of streptolysin; streptolysin O and streptolysin S. J.Path.and Bact. Pag.423. Vol.47. Año 1938.-
- 165) Todd E W. Streptolysins of various group and types of haemolytic streptococci; serological investigation.- J.Hyg. Pag. 1. Vol.39.Año - 1939.-
- 166) Todd E W. Leucocidin of group A hemolytic streptococci. Brit.J.Exp. Path. Pag.136.Vol. 23. Año 1942
- 167) Todd E W, Laurent L J M.and Hill Gray N. An examination of the relationship between streptococcal antitoxin and antistreptolysin.- Jour. Path. and Bact.Pag. 201. No.2.Vol.36.- Año 1933.-
- 168) Topley W C, Wilson G S and Miles A A.



- Bacteriología e inmunidad "Escarlatina" Pag.-
1444. Tomo II. Ed. II. Año 1949.-
- Bacteriología e inmunidad "Estreptococo" Pag.
550. Tomo I. Ed. II. Año 1949.-
- 169) Toyoda T., Moriwaki J., Futagi I, and Hoshiza
ki M.- Experimental research on Etiology of
scarlet fever.- Darien Manchuria.- Año 1929.
- 170) Toyoda T., Futagi J. y Okamoto M.- Practical -
value of immunization against scarlet fever-
with streptococcus toxin. Jour Infect Dis.
Pag. 219. Vol. 46. Año 1930.-
- 171) Toyoda T., Moriwaki J. and Futagi J. Does the
Dick reaction with streptococcus toxin indica
te susceptibility to scarlet fever? Jour. Infect.
Dis. Pag. 186. Vol. 46. Año 1930
- 172) Toyoda T.- Defect of the Dick test and its re
medy.- Jour. Infect. Dis. Pag. 196. Vol. 46. Año
1930.
- 173) Velde H Van der. Citado por Topley y Wilson.
Tomo I. (No. 167)
- 174) Veldee M V. Preparation of a scarlet fever -
streptococcus toxoid and its use in active im
munization. U.S. Publ. Health Repts. Pag. 549. No.
21. Vol. 48. Año 1933.
- 175) Vincent.- Citado por Barzizza y Manso Soto (No. 4)
- 176) Watson R F. y Lancefield R C. Studies on the
antigenic composition of group A hemolytic -
streptococci.- J. Exp. Med. Pag. 89. Vol. 79. Año -
1944.-



- 177) Weld J T. Further studies with toxic serum extracts of hemolytic streptococcus.- J.Exp.Med. Pag.473. Vol.61. Año 1935.-
- 178) Zingher A. La reacción de Dick en los sujetos normales y en los casos agudos y convalecientes de escarlatina.- Resultado de la inmunización con la toxina escarlatínica.- J.A.M.A. - E.E. Pag.432.Vol.83;Año 1924.-
- 179) Zittle C.A. Antigenic structure of hemolytic streptococci of Lancefield group A, separation of protein and nucleic acid of type-specific M-substance and some chemical and serological properties of purified type-specific protein. J.Immunol. Pag.31.Vol.43.Año 1942.-
- 180) Zlatogoroff S.Etiología de la escarlatina.- J.A.M.A.- E.E. Pag. 349. Vol.14. Año 1925.-
- 181) Zoeller C. Réaction de Dick et intradermo - vaccination.- La Presse Medicale.- Pag.52 - No.4. Tomo I.- Año 1926.-

-----O-----
[Handwritten signature]

Sou 78 faja
[Signature]



[Signature]
DR. FLAVIO J. BRUSCO
SECRETARIO

4/1/52