

LA CRÓNICA MÉDICA

AÑO XXVI. LIMA, 15 DE NOVIEMBRE DE 1909 N° 501

INSTITUTO DE HIGIENE DE LA CIUDAD DE LIMA

Sobre la Hematología y la Etiología de la Enfermedad de Carrión

POIC

JULIO C. GASTIABURU
Director de la Sección Bacteriológica

RAUL REBAGLIATI
Subdirector de la Sección Bacteriológica

El presente trabajo es sólo una nota preliminar al resultado de una serie de investigaciones que, sobre la enfermedad de Carrión, venimos practicando en el Instituto Municipal de Higiene; y, aunque las conclusiones que más adelante exponemos no tienen un carácter definitivo, hemos juzgado conveniente darlas á conocer, pues hemos observado particularidades de la sangre verrucosa que, creemos, tienen alguna importancia.

El estudio de la sangre, en la Enfermedad de Carrión, tiene especial interés, ya sea considerándola desde el punto de vista de las alteraciones que sufre bajo la influencia del germen verrucógeno, ó ya investigando el germen mismo, pues, es probable que sea este tejido el que albergue al agente específico de la enfermedad.

Es, en efecto, la anemia más ó menos intensa síntoma constante en las diversas formas clínicas de la Verruga y, especialmente, en la forma conocida con el nombre de Fiebre grave de Carrión, en la que, unida á la fiebre, resume, por decirlo así, todo el cuadro nosológico.

Es por esto que la mayor parte de los estudios hechos sobre la Enfermedad de Carrión se han dirigido hacia la sangre, determinando las modificaciones de sus elementos figurados, así como las alteraciones del suero sanguíneo.

Los glóbulos rojos son los elementos de la sangre que presentan mayores modificaciones referentes á su número, su estructura, su composición química, etc.

De estas diversas alteraciones, unas de las que nos ofrecen fenómenos más sugestivos, son las relativas á las modificaciones que sufre el protoplasma, estudio que hemos efectuado merced al empleo del método de la *Coloración vital*, cuya técnica, modificada por el doctor Ugo Biffi, es la siguiente: (1)

(1) U. Biffi. Cause d'errore in alcune indagini ematologiche e nei relativi apprezzamenti.

“Se toma un trozo de papel de filtro delgado, de forma cuadrangular y se le dobla varias veces hasta reducirlo á una especie de librito cuadrado de 2 ó 3 cm. de lado y 4 á 5 mm. de espesor; se baña después el lomo de este librito con dos ó tres gotas de azul de metileno borácico de Gosio (2). Se deja que el líquido impregne bien el papel y luego; tomando el librito por la parte blanca, se pasa rápidamente y, sin presionar mucho, la parte coloreada, sobre la superficie de algunos vidrios cubre-objetos grandes, cuadrados, perfectamente planos, extendidos sobre un trozo de papel blanco, liso.

“Para practicar la coloración vital, se hace adherir la pequeña gota de sangre, extraída con las precauciones conocidas, al centro del vidrio coloreado, y se presiona inmediatamente con otro vidrio igual, pero incoloro”.

Examinando la sangre, según este procedimiento, aparecen los hematíes, ya con su color normal, amarillo ó ligeramente anaranjado, ya tomando un color azul claro. Este fenómeno es debido, según nosotros, á la alteración más ó menos profunda que sufren los glóbulos, siendo aquellos cuya hemoglobina ha sido más alterada, los que, por presentar un estroma, por decirlo así, neutrófilo, por el hecho mismo de esta alteración, toman el color, mientras que los otros, en los que la modificación de la hemoglobina no ha sido tan intensa, conservan su acidofilia y, por consiguiente, no toman el azul, que es colorante básico.

Según la intensidad de esta desglobulización, se observa lo siguiente:

En el interior de los hematíes, sobre todo en aquellos que se presentan azulados, notamos unos cuerpos de forma granulosa, teñidos en azul intenso y, frecuentemente dispuestos en agrupaciones. El número de estas granulaciones es variable, así, mientras en algunos glóbulos existe un grupo de solo tres ó cuatro elementos, en otros el número es tan elevado, que pueden ocupar la mitad ó las dos terceras partes del glóbulo.

Es, igualmente, variable, la dimensión de estas granulaciones, pudiéndose las observar tan pequeñas y finas como las granulaciones de los plasmodios de la malaria, hasta granos del tamaño 1,5 μ á 2 μ . Es notable el hecho de no existir jamás, en una misma muestra de sangre, glóbulos que contengan granulaciones de diferentes tamaños; antes bien, su uniformidad es uno de sus caracteres.

Estos cuerpos son, por regla general, inmóviles; sólo en raras ocasiones hemos podido comprobar algún movimiento.

La interpretación que de ellas hacemos es muy simple, pues, en nuestro concepto, no son otra cosa que degeneraciones de los hematíes efectuadas á expensas de su materia colorante, de la misma naturaleza que aquellas que los autores describen con el nombre de *granulaciones basófilas*. Esta manera de ver esta abonada por el hecho, de cuya observación ya hemos hecho referencia, de que son los glóbulos más degenerados, es decir, aquellos que se presentan ligeramente azulados, en los que existen en mayor número.

(2) Su composición es la siguiente:

Azul de metileno (Medicinalblau de Höchst).....	3 gr.
Bórax.....	5 „
Agua destilada.....	100 cc.

(Las soluciones antiguas ó que han permanecido algunos al termóstato á 37° C, coloran mejor).

Hemos notado relación entre la abundancia de estos cuerpos y la intensidad de la anemia. Es así que en las formas apiréticas, con erupción, en que la anemia no es muy intensa, la proporción de hematíes degenerados es escaso, mientras que en la Fiebre grave de Carrión, donde este síntoma es tan intenso, existen en número mayor.

No es, por cierto, una novedad la constatación de esta degeneración, pues ha sido notada por los que, hasta hoy, se han ocupado, incluso uno de nosotros (Gastiaburú), de la hematología de la Verruga, pero sí lo es el hecho de su estudio por el empleo de la coloración vital, método que, por su sensibilidad, permite, mejor que ningún otro, estudiarla con detalle.

En efecto, estudiando la sangre verrucosa, desde este punto de vista, con los procedimientos habituales, nos permitimos decir que no se tiene idea del fenómeno. Así, en los casos de Verruga en que la cifra de glóbulos rojos dista poco de la normal, empleando dichos procedimientos, es muy escaso el número de hematíes atacados que pueden apreciarse, en tanto que con el método que hemos empleado, el número de elementos en que se muestra el fenómeno es más considerable.

Además, hemos podido comprobar, empleando este procedimiento, que cuando la disminución en el número de los hematíes es muy considerable, como sucede en la Fiebre grave, la degeneración ataca á las dos terceras partes del número total de glóbulos, hecho que no hubiera sido posible establecer recurriendo á los otros métodos, y que, bien apreciado, nos puede explicar la razón de la gravedad y mortalidad abrumadora que dichos casos presentan, pues, á la profunda intoxicación, fiebre elevada y constante y notable anemia, se une otra causa, de gran valor, y es el estado especial de degeneración de los hematíes, los que, en estas condiciones, apenas si llenan las importantes funciones á que están destinados.

Heimos aplicado la coloración vital al estudio de la sangre en otras enfermedades—paludismo, fiebre tifoidea, etc. Sintetizando nuestras observaciones creemos poder decir que en toda enfermedad en la que la cifra de los hematíes disminuye, estos elementos degeneran, estando esta degeneración directamente ligada á la intensidad de la anemia; así, en las formas prolongadas de malaria el número de glóbulos degenerados es grande. Y haciendo una comparación de estos diversos estados infecciosos con la Enfermedad de Carrión, es esta enfermedad donde los hematíes presentan en más alto grado la degeneración globular.

Como aplicación práctica de estas investigaciones, creemos que el examen de una muestra de sangre verrucosa, por medio de este método, permite hacer el pronóstico del caso; así, un enfermo en cuya sangre el 50% de sus hematíes se observen degenerados, conducirá á un mal pronóstico, y, aunque otros procedimientos, tales como la numeración globular sistemada, ó la observación de las modificaciones leucocitarias también pueden prestarnos el mismo servicio, aquel tiene la ventaja sobre estos, de su simplicidad y gran rapidez.

Otro fenómeno constante y que ofrece gran interés en ciertos estados de la Enfermedad de Carrión, (fiebre grave) es la aparición de hematíes nucleados, fenómeno que le dá á este estado una fisonomía especial y contribuyendo así á hacer de la fiebre grave de Carrión un complejo patológico.

Como bien se sabe, este estado no es constante, pues hay enfermos en los cuales no se presenta y en lo que se refiere á su aparición tampoco existe una regla conocida, pues en cualquiera época de la enfermedad puede producirse.

En un trabajo que sobre la bacteriología de la enfermedad presentaron á esta Sociedad los doctores Biffi, Tamayo y el que habla considerábamos á la fiebre grave, producida por la acción combinada del germen que aisló de la sangre de los verrucosos el doctor Barton y al que lo considerábamos como un para-tífico y del germen específico de la verruga. Decíamos también, que para que dicho bacilo contribuyese á producir el síndrome, era necesario la infección verrucosa previa. Esta manera de concebir la fiebre grave de Carrión, la fundábamos en la presencia constante en la sangre verrucosa de dichos enfermos, de los mencionados gérmenes para-tífico dotados de gran virulencia, como lo probaron las inoculaciones practicadas sobre los animales de laboratorio y á los que mataban en corto tiempo, sin grandes alteraciones de los diversos órganos, produciendo verdaderas septicemias.

Comparábamos el papel del bacilo de Barton, al que juega el germen de Sanarilli en la fiebre amarilla, en la que evidentemente tiene acción patógena, pero que no la puede ejercer sino á condición de la infección previa, por el germen específico de la fiebre amarilla.

Considerábamos á la fiebre grave de Carrión, como el para-tifus de los verrucosos.

En este estado especial, como ya hemos dicho la existencia de hemotíes nucleados es un fenómeno constante y guarda absoluta relación con la intensidad, siendo mayor su número, mientras más intensa sea la anemia, mayor es la cantidad de hematíes nucleados existentes en el torrente circulatorio. Varía algo la calidad de ellos, así en unos casos dominan los normoblastos y en otros los megaloblastos están en mayor proporción.

Tanto en los normoblastos como en los megaloblastos se observan divisiones del núcleo.

✓ De una manera general, podemos decir que la anemia en la fiebre grave de Carrión presenta reacción normoblástica, y la reacción megaloblástica se observa en el menor número de casos lo que demostraría en estos enfermos el retorno de la médula ósea al estado embrionario.

✓ Creemos que la fiebre grave de Carrión debe colocarse, según los hechos que acabamos de referir entre las anemias perniciosas progresivas.

Estos dos modos como reacciona la sangre en este estado especial de la verruga nos puede servir como un signo de pronóstico aplicando los conceptos de Grawitz, diciendo que cuando en la fiebre grave de Carrión se observa la reacción megaloblástica el pronóstico debe ser malo, pues esta reacción indica la insuficiencia de la regeneración de la sangre por los normoblastos, teniendo que poner la médula en juego sus elementos de reserva, los megaloblastos.

Estudiando el sérum sanguíneo en la Enfermedad de Carrión se ha observado que posee propiedades aglutinantes para los hematíes de la sangre humana, este fenómeno puesto en evidencia por el doctor Ugo Biffi ha sido estudiado por nosotros con mayor detalle y de las observaciones practicadas creemos poder decir que el poder aglutinante del sérum de los verrucosos varía en los diversos estados de la Verruga, siendo mayor en la fiebre grave de Carrión,

en los otros estados de la verruga las variaciones son pocas, alcanzando el máximum en los períodos febriles.

Hemos podido constatar además que el sérum de los verrucosos febriles, presentan autoglutinianas, reservamos para un estudio posterior el detalle de este fenómeno.

Aunque el doctor Ugo Biffi comprobó en algunos enfermos de verruga que el suero de ellos no tenía poder hemolítico, para los hematíes de la sangre humana, hoy ampliando las observaciones creemos poder decir que en ningún estado de la Enfermedad de Carrión el sérum sanguíneo es hemolítico. Este hecho es de gran significación, pues para explicar la anemia más ó menos intensa que acompaña á los diversos estados de la verruga habría que invocar ó la existencia de un parásito endoglobular ó que el sérum sanguíneo fuese hemolítico.

Antes de referir nuestras últimas observaciones sobre la sangre verrucosa, hemos creído necesario exponer el estado de los conocimientos sobre la etiología de la "Enfermedad de Carrión".

Como es sabido de todos, hace algunos años nuestro estimable colega y amigo, el doctor Barton leyó en esta Sociedad un importante trabajo sobre el microorganismo de la Verruga, en dicho estudio expuso el resultado de sus investigaciones, de las cuales deducía que el germen específico de la "Enfermedad de Carrión" era un bacilo, del que dió algunos caracteres morfológicos y culturales, así como el resultado de algunas inoculaciones experimentales, sobre perros y sobre una mula. Posteriormente los doctores Biffi, Tamayo y el que habla presentamos á la consideración de esta Sociedad un estudio sobre dicho germen en el que emitimos las siguientes conclusiones:

1^a El bacilo de Barton no es el agente patógeno de la Enfermedad de Carrión.

2^a El bacilo de Barton, es un germen de contaminación secundaria que en el transcurso de la verruga y favorecido por ella, da lugar á una enfermedad de fisonomía clínica tifoide, que constituye la Fiebre grave de Carrión.

Estas conclusiones fundadas en pruebas de orden bacteriológico y experimental, están apoyadas por consideraciones epidemiológicas y clínicas que hacen de la verruga, una enfermedad cuyo agente específico esté colocado fuera del campo de las bacterias, incluyéndolo probablemente entre los protozoos.

En otro estudio que sobre dicho germen llevamos á cabo el doctor Tamayo y el que habla, concluimos que debía considerarse al bacilo con un para-tífico y pudimos comprobar además que no era una sola y misma especie la que podía desarrollarse en la sangre de los verrucosos, así, hemos llegado á diferenciar hasta siete especies distintas de para-tíficos.

Finalmente en octubre de 1905, el doctor Barton hizo la descripción de unos elementos endoglobulares en la sangre de dos enfermos de "fiebre anemizante maligna" semejante en su morfología á bacilos y á los que atribuía caracteres bacterianos.

En su concepto dichas bacterias serían la causa de un estado patológico muy semejante á la verruga, en el síndrome fiebre grave de Carrión y cuyas características principales serían anemia intensa y fiebre continua.

En 1906 el doctor Tamayo leyó un importante trabajo sobre las formas atenuadas y crónicas de la Enfermedad de Carrión, y

ocupándose de los elementos citados en el párrafo anterior los consideraba como degeneraciones de los glóbulos rojos, consecutiva á la anemia creciente é intensa de la enfermedad; abonándolos este modo de pensar un estudio del profesor Theobald sobre una hemogregarinea, parásito de la sangre del Jerboa, en dicha comunicación el profesor Theobald señalaba en el interior de los eritrocitos unos cuerpos baciloides semejantes á los descritos por el doctor Barton y que examinados por el profesor Laveran, en París, los consideraba como degeneraciones de los eritrocitos.

Desde luego hay algo sobre lo que creemos no es posible dudar y es que no se trata de gérmenes bacterianos, puesto que ni los hechos observados ni los conocimientos que sobre las bacterias poseemos, nos permiten concebir el que una bacteria pueda vivir parásita de los eritrocitos y sólo de ellos, pues los elementos de que tratamos no hemos podido observarlos libres en el plasma sanguíneo.

Tampoco se les puede considerar como alteraciones de los glóbulos rojos, pues aparte de que no existen degeneraciones de los hematíes de semejante aspecto, la manera de comportarse con los reactivos colorantes indican claramente poseer reacciones diferentes; sin contar con que sólo se les observaría en la verruga, así en algunas anemias distintas de la verruga en las que los hemos buscado no nos ha sido posible encontrarlos.

De modo pues que en último análisis tendríamos que, la sangre en la Enfermedad de Carrión presenta en el interior de los glóbulos rojos: unos elementos de forma especial (variable), que no puede considerárseles como degeneraciones de los hematíes, que por sus reacciones colorantes indican ser de sustancia viva y á los que no se les puede atribuir carácter bacteriano. Forzoso es pues concluir que probablemente se trata de algún protozoo que guarda íntima relación con la verruga y de la que talvez podría ser el agente productor.

En apoyo de esta opinión debemos hacer conocer una comunicación enviada al que habla por el Basset Smith (1).

Vamos ahora á dar cuenta de las observaciones hechas en la sangre verrucosa, estas comprenden el estudio de nueve casos de Enfermedad de Carrión, seis de fiebre grave, y tres de formas y apiréticas con vasta erupción en la piel.

En todos ellos hemos podido notar elementos endoglobulares de forma y dimensiones variables, generalmente filamentosos rectilíneos en algunos casos, encorvados en otros, ocupando posiciones variables sobre la superficie de los eritrocitos, así algunos se encuentran en el centro, en otros ocupan la periferia del glóbulo y entre estas dos posiciones, todas las variantes posibles, hemos podi-

(1) Esta comunicación se refiere al examen practicado por B. Smith Jefe del "Royal Naval Hospital" Gosport Inglaterra, sobre unas preparaciones de sangre pertenecientes á enfermos de fiebre grave de Carrión, en las que ha observado lo siguiente:

1. Anemia intensa, mostrando irregularidad en el tamaño, forma y policromatofilia de los glóbulos rojos.
2. Extraordinaria abundancia de glóbulos rojos nucleados, en mayor proporción los normoblastos, pero con algunos megaloblastos y microblastos, frecuente división del nucleo en roseta y algunas veces verdaderas mitosis.
3. Observación en muchos de los glóbulos rojos de filamentos especiales, diplocócos ó formas globulares, que parecen ser algo más que simples degeneraciones de los glóbulos rojos y sobre los cuales no es posible emitir opinión definitiva.

do notar igualmente elementos de mayor tamaño tanto estos como los anteriores ofrecen en muchos casos verdaderas ondulaciones, pero principalmente estas flexuosidades se observan en los elementos de mayor talla, el espesor de ellos es sensiblemente igual pues apenas si se nota que algunos elementos son mas gruesos que otros; Son diffeilmente coloreables por los procedimientos usuales de coloración de la sangre, Romanowsky, etc., el único procedimiento que nos ha dado resultados constantes y satisfactorios es de Giemsa, con este colorante se tiñen en violeta lo que en cierto demuestra que están constituidos por cromatina nuclear. El aspecto que presentan coloreados es variable, unos son perfectamente homogéneos, en tanto que otros ofrecen una estructura granulosa, semejando en algunos casos verdaderas cadenas de cocos, pero diferenciándose de estos que los elementos que la constituyen no son redondeados ni perfectamente iguales, sino que son algo ovoides y de tamaño variable.

Cuando se les examina con la coloración vital aparecen en azul rojizo, el aspecto que presentan examinados de este modo difiere poco del que presentan cuando se les colorea con el Giemsa, y esta estriba en que gran parte de los citados elementos aparecen ondeados, por lo demás en ambos casos no es posible distinguir diferencias protoplásmicas.

Estos elementos endoglobulares los hemos observado en los nueve casos de Enfermedad de Carrión, tenemos que advertir que en los casos de fiebre grave, es en donde los hemos notado en mayor cantidad y donde los hemos podido observar á diario durante el tiempo que ha trascurrido nuestra observación.

Respecto al número en que se encuentran en el interior de los eritrocitos, es variable, algunos glóbulos poseen solamente uno, pero generalmente poseen dos, sólo raramente hemos podido observar hasta cuatro elementos, hay que notar que si bien en los casos de fiebre grave se les observa con facilidad por su abundancia, en cambio en las formas apiréticas están en mucho menor proporción, pero un examen atento permite descubrirlos.

Los eritrocitos en los que se observa dichos elementos ofrecen como particularidad que se tiñen ligeramente en azul y casi siempre ostentan granulaciones basófilas, este fenómeno se observa mejor cuando se observa la sangre con la coloración vital.

Tales son á grandes rasgos los caracteres que hemos podido apuntar sobre estos cuerpos que desde el primer momento que los vimos han llamado vivamente nuestra atención y sobre la naturaleza de los cuales no es posible pronunciarse definitivamente, pues aunque nos asisten fundadas sospechas de que pueda tratarse de seres vivos, extraños á los elementos normales de la sangre, sin embargo tienen por decirlo así caracteres ambiguos que aun reflexionando un poco no se acierta á resolver el problema.

Aceptada que fuese esta opinión nuestra, de que los elementos que hemos descrito fuesen protozoos, creemos que podría considerárseles en la sub-familia de la Spirochaetaceas de Migula.

Desde luego no tenemos la pretensión que así sea, puesto que no solamente no tenemos la evidencia de que se trata de seres vivos, sino caso de serlo, no podríamos afirmar que la forma con que se presenta en el interior de los hematíes sea la única que puedan tener, nos falta hacer el estudio de los órganos hematopoyéticos, en los que seguramente deben abundar. En otros términos desconocemos su ciclo evolutivo.

Sin embargo hemos creído conveniente emitir estas ideas por la semejanza que presentan los elementos en cuestión con parásitos pertenecientes á la sub-familia que hemos citado.

De todo lo expuesto vamos á emitir las siguientes conclusiones, que como ya se ha dicho al principio de la presente exposición, no tienen un carácter definitivo.

1ª Existe en el interior de los hematíes de los enfermos de ve-ruga (en sus diversos estados), unos elementos de forma y tamaño variable, filamentos más ó menos rectilíneos, en algunos casos con ondulaciones marcadas.

2ª Dichos elementos por su aspecto, así como por sus reacciones colorantes parecen seres vivos; extraños á los elementos normales de la sangre.

3ª Probablemente se trata de un protozoo, y al que podrá considerársele como el germen patógeno de la Enfermedad de Carrion.

DE NUESTROS CANJES

Profilaxis del Paludismo

POR EL

DR. NICOLÁS LOZANO

Relator

Jefe de la sección Sanidad Interna en el Departamento Nacional de Higiene, médico del Hospital "Teodoro Alvarez"

(Continuación)

Los límites de la endemia en la Argentina, aunque aparentemente enormes, no lo son tanto si se considera que se encuentra muy diseminada en toda la zona atacada, y sobre todo si se compara la superficie total del país que es de 2.950.520 kilómetros cuadrados, con la superficie de las provincias y territorios donde se la ha observado, que es de 396,507 k. c. con una población calculada de 667.450 habitantes.

Existe únicamente en los valles bajos, en las proximidades de los ríos, arroyos, grandes esteros, lagunas, etc.; las partes montañosas están libres. Arriba de 2.000 metros sobre el nivel del mar es muy difícil encontrar focos. Debe considerarse igualmente que los territorios del Chaco, Misiones y Formosa que forman 273,122 k. c. están aún casi desiertos, pues los núcleos de población se reducen á las capitales respectivas y algunas colonias de pocos años de existencia. El Chaco con 136,635 k. c. posee aproximadamente 13,400 habitantes; Formosa con 107,258 k. c. 5,985 habitantes y Misiones con 29,229 k. c. 37,147 habitantes.

En las provincias del Norte hay lo mismo altos valles entre montañas elevadas y altiplanicies completamente indemnes. Por esta razón no puede hacerse un cálculo exacto del total de la población que vive en regiones de endemia, porque sobre la suma general habría que descontar la de aquellos puntos. Esta tarea, así como la adquisición de multitud de datos y detalles se efectuará á medida que se perfeccione la organización sanitaria que se ha establecido y