

CATEDRA DE ENFERMEDADES TROPICALES

(Curso de 1917)

Lecciones sobre
la verruga peruana o "enfermedad de Carrion"

POR EL DR. JULIAN ARCE,

Catedrático de Enfermedades Tropicales, Médico del Hospital « Dos de Mayo »
Miembro de la Academia Nacional de Medicina, Fellow of the Royal Sanitary
Institute (London), Miembro Correspondiente Extranjero de la
Academia Nacional de Medicina de Caracas (Venezuela).

Señores:

La verruga maligna, es, como su nombre lo indica, la forma hipertóxica, violenta y casi siempre fatal, de la verruga peruana o enfermedad de Carrión. Individualizada por primera vez en 1870, cuando grasó epidémicamente en los campamentos de los trabajadores del ferrocarril a la Oroya, ubicados en las quebradas comprendidas entre Chosica y Matucana, fue designada entonces con el nombre de *fiebre de la Oroya*, para distinguirla de la malaria, la verruga eruptiva, la tifoidea y demás enfermedades que, junto con ella, reinaron en dichas regiones. Mas tarde, en 1885, el resultado inesperado de la experiencia memorable de Carrión, vino a demostrar la unidad etiológica de la fiebre de la Oroya y de la verruga eruptiva, hipótesis sostenida por el doctor ESPINAL en 1871. Partiendo de esta adquisición importantísima, que permitió la diferenciación de las dos formas de la verruga peruana y su diagnóstico clínico, se hicieron numerosas observaciones y trabajos, hasta el año 1898 en que

apareció la obra clásica del doctor ERNESTO ODRIUZOLA, quien dió a la fiebre de la Oroya la denominación de *fiebre grave de Carrion*. Finalmente, nuestros estudios sobre la hematología de la verruga peruana, juzgada en relación con los síntomas y las lesiones, con la marcha, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, de esa enfermedad en sus dos formas, nos llevaron a proponer el término de *anemia grave de Carrion*, o mejor todavía, de *verruga maligna*, para la antigua fiebre de la Oroya y el de *verruga benigna* para la forma eruptiva franca.

Incubación.—No existen datos precisos acerca del período de incubación de la verruga maligna y se supone que su duración oscila, como el de la forma benigna, entre 14 y 40 días. En el caso de Carrion, los primeros síntomas aparecieron 21 días después de la inoculación del virus.

Síntomas.—A diferencia de la forma benigna, cuyo principio es casi siempre lento é impreciso, la verruga maligna se inicia en la generalidad de los enfermos, violenta y bruscamente, con mal-estar general, escalofríos, fiebre alta de 39°5 a 40° C., cefalalgia frontal intensísima, sed ardiente, anorexia, náuseas, dolores articulares, musculares y óseos, que se exacerban con los movimientos, raquialgia, calambres, abatimiento e insomnio tenáz. En algunos casos, estos síntomas violentos son precedidos, durante uno o dos días, de malestar, descomposición del cuerpo, inapetencia, cefalalgia y dolores articulares mas o menos vagos. La fiebre inicial, que marca ostensiblemente el principio de la enfermedad, se hace en seguida continua remitente, destacándose en el cuadro clínico por su violencia y rebeldía al tratamiento, lo que explica la importancia excesiva que se ha dado a ese síntoma, puramente reaccional y defensivo del organismo humano, en el desarrollo y carácter de la verrugamaligna y que ha dado origen a que se la designe primero con el nombre de fiebre de la Oroya y mas tarde con el de fiebre grave de Carrion. Pero, bien pronto se impone a la atención del médico el síntoma verdaderamente característico y patognomónico de esta forma de la verruga, al que debe su malignidad y que está constituido por la *anemia*.

En efecto, desde los primeros días de la enfermedad, muy probablemente desde que esta se inicia, se observa, a la vez que el abatimiento y debilidad intensa del paciente, visible palidez de sus tegumentos, que hace contraste con la violencia de la fiebre y que, acentuándose progresiva y rápidamente, llega a ser en corto tiempo el síntoma mas culminante del proceso morboso. En este estado que es, por lo general, el que presentan los enfermos cuando vienen a asistir en los hospitales, su aspecto es muy singular, tanto por la pali-

dez de su fisonomía que impresiona desde el primer momento, como por la expresión de intranquilidad, de vaguedad y de angustia que revelan incesantemente. La piel y las mucosas parecen exangües; la primera, tiene el color de la cera, está seca, árida y marchita, los pabellones auriculares, han perdido por completo el tinte sonrosado que presentan en el estado normal cuando se les ve a través de la luz; la piel de la superficie palmar de las manos, blanca, amarillenta, está retraída y enjuta, como si hubiese perdido sus jugos, y en efecto, picándola, apenas deja escurrir pequeñísima cantidad de sangre acuosa, casi descolorida, que tiñe de rosado el algodón. Las mucosas, sin arborizaciones vasculares visibles, presentan un color blanco mate, uniforme; los labios, las encías, la lengua, toda la mucosa oral, ha perdido completamente su color rojo característico. Un ligero tinte subictérico, mas perceptible en las conjuntivas, acompaña la palidez general.

El enfermo, sufre de agitación incesante, cambia a cada instante de posición en la cama, pero sin levantar la cabeza, porque entonces le sobreviene vértigo acompañado de náuseas; su postración y debilidad son tan grandes que aun en el decúbito, siente mareos de cabeza «como si estuviese borracho». Cuando se le hace sentar experimenta angustias indecibles y si no se tiene el cuidado de sostenerlo, se deja caer pesada y violentamente. El examen médico, el simple interrogatorio, lo fatiga y anonada, la memoria flaquea y hay sub-delirio mas o menos marcado. Rehuye la luz, así como la conversación y las visitas, cerrando los ojos como si durmiese. Acusa sed intensa, inapetencia, ansiedad epigástrica, náuseas y vómito; en la mayoría de los casos hay constipación, en otros diarrea, provocada frecuentemente por el uso de purgantes, y en otros, en fin, alternan la constipación y la diarrea. Hay dísnea intensa, las alas de la nariz se mueven rápidamente. El corazón late con violencia, sacudiendo la pared torácica y aún la abdominal, simulando en este caso latidos epigástricos; los esfuerzos, los movimientos, exarcean estos síntomas, así como la dísnea, dependientes, sin duda, en parte, de la insuficiencia del miocardio; el tamaño del corazón parece disminuído, localizándose la punta en el 4.º espacio intercostal izquierdo, por encima del mamelón; hay taquicardia considerable, que no guarda relación con la temperatura; los gruesos vasos del cuello laten violentamente y el latido aórtico sacude con fuerza el hoyo supra-esternal. A la palpación, se percibe *thrill* sistólico en la región precordial, así como en la aorta y gruesos vasos arteriales. La auscultación, revela la existencia de un soplo sistólico intenso, correspondiente al *thrill* cardiovascular; hay además, ruido de torno en la yugular. El soplo vascular, atormenta incesan-

temente los oídos del enfermo y aumenta su intranquilidad e insomnio. El pulso es pequeño, blando y depresible. El sueño, difícil de conciliar, es agitado y con frecuentes interrupciones.

El hígado, está ligeramente aumentado de volúmen y sensible a la presión; el bazo, es inaccesible a la palpación en los casos no complicados; los ganglios linfáticos se hallan infartados. . .

A las manifestaciones clínicas de la anemia, tan violentas en su marcha y tan profundas en su intensidad, que dejan en la memoria del observador un recuerdo imborrable, corresponden alteraciones importantes del organismo, que se radican especialmente en la sangre y los órganos hemopoiéticos. En efecto, la sangre, cuya cantidad ha disminuído apreciablemente—como lo demuestran, en primer lugar, la palidez de la piel y de las mucosas durante la vida y el aspecto exangüe de los tejidos y órganos internos comprobados en el cadáver; en segundo lugar, la pequeñez y blandura del pulso, que se hacen cada vez mayores a medida que progresa la anemia; y finalmente, la dificultad con que fluye la sangre de las picaduras de la piel, que es preciso exprimir con fuerza para conseguir algunas gotitas—presenta, además, oligocromemia y oligocitemia. La disminución de la hemoglobina, que constituye el verdadero exponente de la intensidad de la anemia, es, en efecto, sumamente considerable, quedando reducida en ocasiones a la décima parte de la cantidad normal. Pero, esta disminución no es siempre paralela, ni mayor que la de los glóbulos rojos, sino mas bien menor, de donde resulta que en esa anemia grave de la verruga maligna, el valor globular está, generalmente, aumentado, como sucede en las anemias perniciosas. La oligocitemia, es, asimismo, intensa, y aunque no se ha dado todavía el caso de que llegue a las cifras observadas en la anemia de Biermer (143,000 eritrocitos por mm. c. QUINCKE), en cambio, se produce violentamente y sin remisiones, como no ocurre en ninguna otra enfermedad. Así, en la malaria aguda, la pérdida de glóbulos rojos, después de una ataque de tres o cuatro días de duración, puede llegar, según DIONISI, hasta 2.000,000 por mm. c. y aun hasta 1.000,000 en el trascurso de 24 horas, pero viene en seguida la reacción. En los casos de paroxismos malaricos repetidos, el mismo autor ha observado que la disminución de los eritrocitos va siendo cada vez menor, a medida que se suceden los ataques, hasta que cesa por completo y, finalmente, empiezan aquellos elementos a aumentar de número, no obstante la repetición o recurrencia de los paroxismos febriles. CRAIG, que ignora, sin duda, lo que pasa en la verruga maligna, afirma que no hay enfermedad en que la destrucción de los glóbulos rojos sea mas rápida que en la malaria y cita, entre otros ejemplos, el de un enfermo de malaria

maligna, que después de un ataque pernicioso de cinco días, mas o menos, de duración, presentó, pocas horas antes de la muerte, una reducción extraordinaria de los eritrocitos, que apenas numeraban 860,000 por mm. c. Pero, estos son casos excepcionales, pues CRAIG manifiesta, en seguida, que la reducción de los glóbulos rojos que sigue a cada paroxismo es transitoria y que si bien se observa siempre que esa disminución es marcada en los primeros días de una infección inicial, se observa, igualmente, cuando persiste la enfermedad, que una vez que ha llegado la anemia a cierto grado ya no hay más reducciones y mas bien el número de los eritrocitos tiende a quedar estacionario, cualquiera que sea el tiempo que dure la malaria.

Ahora bien, en la verruga maligna, la destrucción o reducción de los glóbulos rojos no solo es violenta y considerable, sino también inexorablemente progresiva, acentuándose día por día, hora por hora, puede decirse, hasta que, agotadas las energías vitales, se hace imposible la continuación de la existencia

Así, en Daniel A. Carrion, la anemia que sobrevino consecutivamente a la inoculación del virus verrucoso, fué tan intensa, que el 17º día de la enfermedad, 60 horas antes de la terminación fatal, los glóbulos rojos habían descendido a 1.080,000 por mm. c. Los ejemplos siguientes demuestran, asimismo, la virulencia inusitada y persistente de la anemia verrucosa grave:

	día de la enfermedad	eritrocitos	leucocitos	
1.E.M.—	18º	1.200,000	8,000	murió
2.M.M.—	11º	1.300,000	3,200	„
3.J.R.—	30º	1.520,000	13,000	curó
4.T.M.—	15º	1.015,000	6,950	„
„ „	23º	785,000	10,800	murió
5.W.S.—	15º	772,697	18,603	„
6.F.F.—	23º	500,000 *	64,800	„

(* aproximadamente)

Este último enfermo, que falleció al 27º día, había sufrido, antes de contraer la verruga maligna, de malaria crónica y anemia, habiéndose encontrado en la autopsia, entre otras lesiones, gran número de ulceraciones pequeñas y redondeadas, en el intestino grueso, semejantes a las de la disentería amibiana y, además, algunos tricocéfalos.

Esta reducción rápida, intensa y progresiva, de los eritrocitos en la verruga maligna, no tiene pues paralelo en la patología humana.

Los leucocitos, en cambio, están por lo general aumentados, tanto relativa como absolutamente, con incremento, también absoluto y relativo, de los mononucleares. Conviene, sin embargo, tener presente a este respecto, que son muy comunes las complicaciones en la verruga maligna y que la cifra leucocitaria puede entonces ser influenciada por la intervención de agentes extraños al de aquella enfermedad. Así, en el caso N.º3, complicaba la infección verrucosa una septicemia similtífica y en el N.º6, cuya historia completa referiremos mas tarde, había evidentemente un proceso patológico complejo. Es preciso, pues, revisar con el mayor cuidado este punto importante de la hematología de la verruga maligna, descartando todas las causas susceptibles de alterar el equilibrio leucocitario.

A las alteraciones de cantidad, se agregan, precozmente, alteraciones de calidad de los glóbulos rojos. En efecto, todos los casos presentan, invariablemente, poiquilocitosis, anisocitosis, anisocromia, policromatofilia, eritrocitos granulosos, megaloblastos, normoblastos y microblastos (que presentan también poiquilocitosis y policromatofilia), cuerpos endoglobulares de Barton y partículas o restos nucleares de diversas formas.

Se ha observado, además, en algunos casos, como en el N.º 6 ya citado, la aglutinación espontánea de los glóbulos rojos, que comprobó, en dicho enfermo, nuestro colega Dr. R. REBAGLIATI.

La resistencia globular investigada por MONGE en dos casos, dió el siguiente resultado: hemolisis inicial = 0.50, es decir, ligeramente disminuída.

En un enfermo que tenemos actualmente en observación, la resistencia globular se ha encontrado notablemente aumentada como puede verse en seguida:

Temperatura.—37°5 C.

Glóbulos rojos.....	1.720,000
„ blancos	12,000

Fórmula leucocitaria

Polinucleares neutrófilos	45 %
„ eosinófilos	2 „
Formas de transición.....	12 „
Mononucleares grandes.....	17 „

Mononucleares medianos.....	12%
Linfocitos	12 „

Formas anormales y diversas alteraciones

Megaloblastos	8 „
Microblastos	5 „
Normoblastos	2 „

Se encuentra elementos endoglobulares de Barton en 44% de los glóbulos rojos, predominando la forma cocoide; anillos de Cabot; granulaciones azurófilas. Anisocitosis, poiquilocitosis y policromatofilia bien marcada.

Hemoglobina=4.90--Valor globular aumentado en 0.09

Hemolisis inicial=0.32. (1)

Los glóbulos blancos, presentan, igualmente, alteraciones y formas anormales, que han sido estudiadas y descritas por MONGE; entre las primeras señala, este investigador, la basofilia y vacuolización del protoplasma, la presencia de granulaciones azurófilas, los fenómenos de estallamiento y la coloración imperfecta de los núcleos; entre las segundas, el mielocito basófilo homogéneo y las células de Turck.

La fiebre, acompaña los progresos de la anemia, pero sin sujetarse a un tipo definido, como lo demuestran las gráficas Nos. 2, 3 y 4, en las que se puede ver el carácter completamente irregular de la curva térmica, que solo parece ser influenciada por la regeneración de la sangre y la aparición simultánea o inmediata del brote verrucoso franco.

Aún en el principio de la enfermedad, se marca esa irregularidad y variabilidad del tipo febril, pues al paso que unos enfermos aseguran que la fiebre nos los ha abandonado desde que se inició, otros afirman que, durante los primeros días, la fiebre era intermitente cotidiana, comenzando hacia el medio día o la tarde, con escalofríos y malestar seguidos de elevación de la temperatura, que alcanzaba su máximum en la noche, para terminar en las primeras horas de la mañana con diaforesis más o menos abundante, sin que estos paroxismos periódicos fuesen modificados por la quinina.

Con la fiebre, que cuando alcanza los límites de la hipertermia precipita el desenlace fatal de la enfermedad, persisten la cefalalgia intensa, los dolores articulares, musculares y óseos (especialmente localizados en el cuerpo de los huesos largos), las náuseas, que la sola vista de los alimentos provoca y el vómito tenaz in-

(1) Análisis practicado por el Sr. J. A. Monteverde, del laboratorio del Hospital «Dos de Mayo».

coercible, que tortura y agota al enfermo. Provocado por la ingestión de los alimentos o de las bebidas, cualesquiera que ellos sean, el vómito es igualmente espontáneo y se acompaña de vértigo y aún de síncope, cuando se pretende levantar o incorporar al paciente; este vómito es sin duda de origen gástrico y a la vez cerebral. La lengua está pálida, completamente descolorida, tan blanca como los dientes, ancha, húmeda, algunas veces seca, mas o menos saburrosa en el centro y trémula. El enfermo acusa sed inextinguible y cuando se la mitiga con algunos tragos de líquido, este es devuelto casi inmediatamente por el vómito. La ansiedad epigástrica aumenta y los esfuerzos violentos y repetidos de las arcadas y vómitos, provocan sensibilidad dolorosa del epigastrio e hipocondrios. El vientre se mantiene blando y puede haber constipación o diarrea. La orina, es escasa, concentrada, febril.

No es raro que se presenten hemorragias, siendo las más frecuentes la epistaxis, cuya intensidad puede requerir el taponamiento, y las petequias, que pueden ser el principio del brote. En efecto, en la mayoría, sinó en todos los casos de verruga maligna que no sucumben demasiado rápidamente, se observa, en medio de la gravedad y acuidad de los síntomas descritos, el esfuerzo eruptivo del organismo, bajo la forma de pequeños puntos hemorrágicos o petequias, o de botones diminutos, que aparecen en la piel o las mucosas y que pueden definirse en los días siguientes como verrugas miliare típicas. Pero este conato de erupción o brote incipiente, no progresa, sino más bien retrograda y desaparece, cuando su aparición, como es lo general, no coincide con la regeneración de la sangre, el descenso de la temperatura y la mejoría general y paralela de todos los síntomas.

Pueden observarse, igualmente, edemas, ya localizados en los miembros inferiores, o en veces generalizados hasta constituir el anasarca.

La marcha fatal de la enfermedad, que es casi la regla durante las epidemias, continúa inexorable a pesar de la *vis medicatrix* y de los esfuerzos del médico, que escollan por completo ante la malignidad característica del proceso. La desglobulización roja cada vez mayor; la perversión profunda de la hemopoiesis, evidenciada por las alteraciones y formas anormales de las células sanguíneas; los trastornos nutritivos generales y la impregnación tóxica de los tejidos que origina la sangre empobrecida, deficiente y alterada, que los irriga; las degeneraciones viscerales consecutivas; las incapacidades funcionales e insuficiencias secretorias endocrinas, etc., etc., todo concurre a intensificar los síntomas y acelerar el desenlace funesto.

La agitación y angustia del paciente alcanzan su *máximum*, sobrevienen entonces delirio, contracciones fibrilares, sobresalto de tendones, carpología y por fin, el coma y la muerte, con temperatura subfebril o aún sub-normal. Los enfermos de verruga maligna no complicada, sucumben pues, más o menos, como los sujetos que mueren víctimas de hemorragias copiosísimas.

Pero, en algunos casos, que desgraciadamente son la excepción, la médula ósea readquiere su capacidad funcional, a la vez que se atenúan gradualmente los síntomas, desciende la temperatura, la piel perspira con frecuencia y por último, se desarrolla el brote verrucoso característico. Desaparecen entonces de la sangre los cuerpos endoglobulares de Barton, los megaloblastos, microblastos y normoblastos, aumentan el número de los eritrocitos y la hemoglobina y disminuyen las alteraciones globulares, demostrando así que el impulso hemopolético regenerador, que seguía una dirección patológica, enteramente inútil, ha readquirido la dirección normal. Los leucocitos embrionarios o ancestrales, disminuyen primero para desaparecer después, como sucede con las formas rojas correspondientes y la leucocitosis desciende, más y más, con los progresos de la mejoría, llegando a los límites de la leucopenia, con tendencia firme y marcada a la inversión de la fórmula leucocitaria, como en la verruga benigna, es decir, al predominio de los mononucleares. El estado general del enfermo, cambia notablemente; desaparecen las náuseas y vómitos y con ellos la ansiedad epigástrica, los vértigos, el insomnio, la agitación e intranquilidad de los días anteriores; renace el apetito y bien pronto, si la mejoría continúa, vuelven las fuerzas perdidas y el paciente manifiesta deseos de levantarse. La erupción, sigue su curso normal, precedida y acompañada de edemas locales y no diferenciándose, clínica ni anatómicamente, de la que se observa en la forma benigna. Todo lo que se puede anotar es que, en la verruga maligna, el brote no evoluciona, por lo general, en la apirexia completa, persistiendo el estado subfebril más o menos acentuado.

La convalecencia, es pues lenta y delicada, por la fragilidad en que queda el organismo después de los trastornos violentos experimentados, sobre todo en la médula ósea, que es su órgano de defensa más importante y esencial. De aquí, la frecuencia de las complicaciones que ocurren en esta forma de la enfermedad de Carrión, no sólo durante su período más agudo, sino también en la convalecencia, cuando la mejoría progresiva y general del enfermo, la regeneración sanguínea y el brote franco y vigoroso, hacían concebir esperanzas de un restablecimiento próximo

y definitivo, que con frecuencia resultan, desgraciadamente, defraudadas.

Aunque la marcha de la verruga maligna es esencial e invariablemente grave, hay casos en que, sin perder esa característica, las manifestaciones clínicas no son tan violentas, atenuándose la acuidad de los síntomas principales, que persisten, sin embargo, porque ellos dependen en su mayoría, sinó en su totalidad, del carácter agudo y pernicioso de la anemia, que constituye en todo caso el *substratum* anatomo-clínico, *sine qua non*, de la verruga maligna. No hay, ni puede haber por consiguiente, como quiere STRONG, casos de *fiebre de la Oroya benigna*, que presentan únicamente elevación de la temperatura, sin la «anemia de forma rápida y muy perniciosa» que, al decir de ese investigador, caracteriza a la *fiebre de la Oroya perniciosa*. Este aserto de STRONG carece, en efecto, de fundamento sólido, pues no cuenta en su apoyo sino con una sola observación de verruga maligna, auténtica y perfectamente comprobada. Sugestionado por sus trabajos de laboratorio, muy importantes sin duda, pero interpretados exageradamente, supone, que basta la simple presencia de los elementos endoglobulares de Barton, que son en su concepto protozoarios parásitos específicos, para calificar de fiebre de la Oroya el proceso patológico y como aquellos existen no solo en la sangre de los enfermos que presentan el cuadro clínico, clásico, de esa pirexia, es decir, de la verruga maligna, sino también en la de sujetos febriles, que se hallan en el período pre-eruptivo o eruptivo de la verruga benigna, califica estos casos de «fiebre de la Oroya benigna complicada con la verruga peruana». Pero, hay más aún; se ha observado que dichos elementos pueden presentarse también en la sangre de verrucosos apiréticos, de manera que, siguiendo el raciocinio de STRONG, hay que aceptar, igualmente, la existencia de casos de fiebre de la Oroya, sin pirexia, aunque complicados con la verruga peruana. Estas afirmaciones apriorísticas, están en abierta pugna con las enseñanzas de la clínica, de la anatomía patológica y de la epidemiología de la enfermedad de Carrión, que demuestran, sin lugar a duda, que la verruga maligna, cualquiera que sea su marcha y terminación, está constituida fisiopatológicamente por la perversión de la hemopoiesis, que se revela en la sangre por el cuadro de la anemia perniciosa, invariablemente presente en todos los casos, lo que no sucede jamás en la verruga benigna, no obstante la unidad etiológica de ambas y la existencia, tanto en una como en otra, de los elementos endoglobulares de Barton.

La *duración* de la verruga maligna, varía con la marcha y terminación del proceso morbosos. Así, en los casos sobreagudos, la muerte sobreviene, por lo general, hacia los 20 o 25 días; pero, cuando los síntomas sufren modificaciones más o menos favorables y el brote verrucoso muestra cierta tendencia a generalizarse, el desenlace fatal, que entonces puede ser provocado por alguna complicación, tiene lugar, en la mayoría de los casos, entre 60 y 70 días, contados a partir del principio de la enfermedad; por último, en los casos que curan, la duración depende de la evolución y número de los brotes verrucosos, que, como en la verruga benigna, pueden prolongarse varios meses.

Complicaciones.—La malaria, ya sea aguda o crónica, puede coexistir con la verruga maligna, pero esta complicación no es tan frecuente como en el caso de la forma benigna, quizá debido al menor tiempo de residencia de los sujetos, que, en el primer caso, son atacados por el virus verrucoso poco después de su llegada al foco endemo-epidémico, antes de haber contraído la malaria.

La complicación más importante y más común de la verruga maligna, es la producida por infecciones bacterianas, especialmente del grupo tifo-coli, que agravan el pronóstico, haciendo casi inevitable la terminación fatal.

Entre las bacterias de ese grupo, ocupa lugar preferente el bacilo aislado y descrito por BARTON el año 1899, en la sangre de enfermos verrucosos febriles de ambas formas y que desempeña respecto de la enfermedad de Carrión, el mismo papel que el bacilo de Sañarelli juega respecto de la fiebre amarilla. Habitantes normales del intestino, a cuya flora pertenecen, dichas bacterias adquieren, en ciertas condiciones del terreno y de las defensas orgánicas, aptitudes patógenas e invasoras que les permiten infectar la sangre, determinando septicemias, cuya gravedad depende del grado de la virulencia adquirida y del estado del organismo en el momento que inician su intervención. Cuando esta ocurre durante el período más agudo de la verruga maligna, es muy difícil descubrirla, porque sus primeras manifestaciones no se destacan claramente entre las que son propias de aquella enfermedad; pero, bien pronto, la intensificación de la fiebre, la sequedad, enrojecimiento y fuliginosidades de la lengua, encías y labios, la epístaxis, el meteorismo del vientre acompañado de diarrea e infarto del hígado y sobretodo del bazo, el delirio, etc., revelan la existencia de un estado tifoide ataxo-adinámico o adinámico, asociado al cuadro clínico y a las alteraciones hematológicas de la verruga maligna. Cuando la infección simil-tífica sobreviene durante la declinación de la enfermedad, en pleno brote verrucoso, su principio se marca

por trastornos gastro-intestinales y elevación violenta de la temperatura, seguida rápidamente de síntomas tifoïdes alarmantes, que, no obstante su gravedad, no influyen sensiblemente en el estado de la sangre, o mejor dicho de la función hemopoiética existente. Solo la fórmula leucocitaria se modifica, con el aumento marcado de los polinucleares, a la vez que se produce una leucocitosis mas o menos intensa. En ambos casos, el cultivo de la sangre demostrará la existencia de la bacteria productora de la complicación septicémica. La erupción, como es natural, detiene sus progresos y pierde, por lo menos en parte, el estado vigoroso y florido que tenía.

He aquí, dos ejemplos demostrativos de lo que acabamos de exponer. El 26 de abril de 1912, ingresó en nuestro servicio del hospital «Dos de Mayo», el enfermo A. V., de 18 años de edad, jornalero, procedente de Matucana, donde reina endemo-epidémicamente la verruga peruana y en cuyo lugar fué examinado por los doctores GRAÑA, RIBEYRO y GASTIABURU, quienes diagnosticaron fiebre grave de Carrión. Refiere V., que su enfermedad había comenzado 14 días antes, con escalofríos, fiebre, dolor de cabeza y pérdida del apetito; que a pesar de eso no hizo cama en los primeros días, resistiéndose con valor al malestar que sentía; que tomó después un purgante de aceite ricino, que le produjo dos cámaras; y en fin, que lo que le había mortificado más desde que cayó enfermo, es el dolor de cabeza, cuya intensidad adquiría proporciones insufribles cuando se sentaba. Al exámen encontramos todos los síntomas de la anemia grave de Carrión, de forma, al parecer, sobreañuda. La temperatura era elevada y durante los siete días de nuestra observación, presentó el tipo de oscilaciones ascendentes, hasta alcanzar 40° C., la víspera del fallecimiento. El exámen de la sangre practicado el 30, dió el siguiente resultado: 2.400,000 glóbulos rojos; 10,000 leucocitos, con aumento marcado de los mononucleares; normo y megaloblastos; elementos endoglobulares de Barton. El 1º de mayo, se le inyectó por la vía endovenosa, 0.3 grms. de salvarsan; reapareció la diarrea (desde las 3 h. p.m. hasta las 10 h. p.m., hizo diez cámaras copiosas); en la noche tuvo epístaxis. El Dr. R. E. RIBEYRO, practicó el hemocultivo con resultado positivo, demostrando la presencia de un diplococo en la sangre. El 2, el enfermo estaba delirante, la diarrea había disminuido y habían desaparecido de la sangre los elementos o cuerpos de Barton. El 3, se le inyectó 50.000,000 de diplócocos muertos, vacuna autógena. La orina contenía albúmina y el análisis espectral acusaba gruesa raya de urobilina. El bazo, que desde el día anterior era palpable, había aumentado de volumen. El 4, lo encontramos pre-

agónico, con 39°6 de temperatura, taquicardia intensísima y estertores crepitantes y roncantes diseminados en ambos pulmones. La sangre tomada esa mañana, pocas horas antes de la muerte, dió 1.570,000 glóbulos rojos; 16,000 leucocitos (40% de polinucleares); eritroblastos, en sus tres formas; elementos endoglobulares de Barton; y valor globular aumentado—Autopsia: Pulmones congestionados. Corazón grasoso, peso 280 gramos. Estómago e intestinos congestionados. Hígado hipertrofiado y friable, peso 2,200 gramos. Bazo aumentado de volumen, de consistencia blanda, peso 500 gramos. Riñones, peso medio 220 grámos. En este caso, de marcha tan violenta y maligna, que no ha permitido la aparición de un solo botón verrucoso, cuyos síntomas y lesiones no correspondían en su totalidad a los que caracterizan la anemia grave de Carrión y cuya sangre contenía, además del germen verrucógeno invisible, un diplococo de contaminación secundaria; la causa principal de la muerte fué, sin duda, la verruga maligna, porque las alteraciones de la sangre que constituyen y caracterizan esa malignidad, persistieron hasta el fin, demostrando la actividad hipervirulenta del germen verrucoso, ayudado por la participación nociva del diplococo, encontrado en la sangre, que ha podido complicar y aumentar la gravedad, pero de ningún modo constituir la por sí solo.

El enfermo T. M., de 21 años, carpintero, procedente de San Gerónimo, quebrada verrucógena de Santa Eulalia, ingresó en nuestra sala el 19 de agosto de 1912, presentando el cuadro clínico de la anemia grave de Carrión, en su período más agudo y violento. La enfermedad había comenzado 8 días antes, después de haber bebido algunas copas de licor, con calofrío, fiebre y dolor de cabeza intensísimo; la fiebre se hizo en seguida continua, acompañándose en los últimos días de dolor en las piernas y pies. Cuando examinamos a M., no faltaba ninguno de los síntomas propios de la verruga maligna, en su máximo de intensidad, y el estado del enfermo nos pareció tan grave, que creímos que no sobreviviría muchos días. El 23, se sembró la sangre en caldo, con resultado negativo. El 24, la sangre contenía 2.000,110 glóbulos rojos y dos días después, el 26, sólo había 1.015,000 por mm. c., marcándose el tipo megaloblástico de la anemia, así como el número considerable de elementos endoglobulares de Barton. El 27, inyectamos por la vía endovenosa 0,3 grms. de salvarsán; el enfermo tenía, entonces, sobresalto de tendones, que hizo muy difícil la colocación de la aguja en la vena, agitación, náuseas, tendencia a la diarrea y además algunas bulas y pústulas de ectima, en las regiones lumbar y glútea derechas; se sembró nuevamente la sangre en caldo, con resultado negativo. El 29, se agregó el delirio a los síntomas indi-

cados, pero la sangre ya no contenía desde el día anterior elementos endoglobulares de Barton, aunque la cifra de glóbulos rojos continuaba descendiendo y persistían las alteraciones globulares, así como los eritroblastos, de los cuales los megaloblastos adquirían progresivamente mayores proporciones (928.8 por mm c.). El 31, se practicó la segunda inyección endovenosa de salvarsán (0,2 grms.) El 4 de setiembre, apareció una verruguita en la frente; se hizo la tercera siembra de sangre en caldo, con resultado siempre negativo. El día anterior, los glóbulos rojos habían descendido a 785,000 por mm. c., cifra mínima en el curso de la enfermedad. El 7, se descubrió una escara al nivel del trocánter derecho y se practicó la tercera y última inyección de salvarsán (0.3 grms). El 8, aparecieron granulomas verrucosos miliares en el antebrazo derecho; la cifra de los megaloblastos era casi igual a la de los normoblastos: 235.46 y 272.06 por mm. c., respectivamente. El 9, desaparecieron los megaloblastos. El 11, el estado del enfermo era alentador; estaba tranquilo, podía levantar la cabeza sin dificultad y sin experimentar vértigo, tenía apetito, no había diarrea y, finalmente, la erupción miliar continuaba aumentando y presentaba cierto vigor.

La fiebre (gráfica N^o. 3), durante los cinco primeros días de su permanencia en el hospital, fué moderada, con oscilaciones diarias de un grado, llegando casi a la apirexia el sexto día (37°2), para reascender después, gradualmente, hasta 40°1 el duodécimo día, manteniéndose casi en platillo, entre 39° y 40°, durante siete días y bajando en seguida, por oscilaciones descendentes, hasta alcanzar la normal, el 11 de setiembre, es decir, en seis días. Posteriormente, se reprodujo esta curva termométrica, pero en menor grado, no pasando en ningún momento de 38°5, hasta que sobrevino una violenta complicación con hipertermia, que produjo la muerte del enfermo.

La erupción verrucosa continuó desarrollándose con actividad, afectando las formas miliar y nodular y coincidiendo la aparición de los primeros nódulos dérmicos dolorosos, con el principio del segundo ciclo febril. La erupción no se limitó a la piel de la cara y miembros, sino que invadió también la mucosa bucal, mostrándose roja, florida y persistente, hasta sangrar algunos botones. Al mismo tiempo la sangre se regeneró por completo, desapareciendo primero y muy al principio los elementos de Barton, en seguida los megaloblastos, luego los micro y normoblastos y tendiendo a la desaparición las demás alteraciones de menor importancia. Los glóbulos rojos alcanzaron el 30 de setiembre, la cifra de 2.700,000 y los blancos 7,000 por mm. c., con predominio de los mononucleares. El estado general había cambiado igualmente por comple-

to; el enfermo tenía buen apetito, dormía bien, ya no tenía la palidez casi cadáverica de los primeros días y pedía insistentemente que le permitiéramos levantarse.

Desgraciadamente, el 29 de setiembre, día de ingreso del público, cometió el enfermo la imprudencia de comer bizcochos y fruta que le había llevado su familia y el 30, al conocer este hecho y en vista de que el vientre no funcionaba bien, prescribimos una enema que produjo buen efecto. El 1º de octubre, continuó el vientre cerrado y el 2, encontramos que la temperatura había subido violentamente a 39º, precedida de malestar y dolores al cuerpo; por primera vez en el curso de la enfermedad, percibimos el bazo. Los días 3 y 4, la fiebre llegó a 40º, al mismo tiempo que el enfermo presentaba síntomas tifoïdes alarmantes; en efecto, la lengua estaba roja y seca, había sed intensa, tos, las conjuntivas intensamente inyectadas, la piel seca y urente, el bazo infartado y duro, el pulso muy frecuente y la respiración acelerada. Los granulomas del primer brote miliar, se hallaban en el período de regresión y descamación. Los glóbulos rojos habían descendido ligeramente a 2.550,000, los blancos tendían a aumentar y la fórmula leucocitaria había cambiado, iniciándose polinucleosis; pero, no había absolutamente señal de nuevas alteraciones de la sangre, distintas de las cuantitativas que acabo de indicar. El 5, la temperatura alcanzó su más alta cifra: 40º7, acompañada de subdelirio; sembrada la sangre en caldo, se obtuvo un cultivo abundantísimo de un bacilo similtífico, que formaba película en la superficie del líquido; la sangre contenía 2.360,000 eritrocitos y 10,900 leucocitos por m m. c., 76% de polinucleares; había basofilia puntiforme, más frecuente que en los días anteriores; no había eritroblastos, ni elementos endoglobulares de Barton; el valor globular estaba disminuído. En los días 6 y 7, la temperatura osciló entre 39º y 40º, pero el estado general era cada vez más grave. En efecto, el enfermo tenía todo el aspecto del tífico: la lengua roja y seca, se hallaba cubierta, así como las encías y los labios, de fuliginosidades y de sangre proveniente de las verrugas de la boca; había agitación y delirio, contestando, sin embargo, correctamente, las preguntas que se le hacían; tenía, en fín, sobresalto de tendones y diarrea. El último exámen de la sangre, practicado el día 6, víspera del fallecimiento, dió el siguiente resultado: 2.230,000 glóbulos rojos y 10,000 glóbulos blancos por m m c., 75% de polinucleares, valor globular aumentado; las mismas alteraciones globulares del día anterior e igual ausencia de eritroblastos y de elementos endoglobulares de Barton. La erupción verrucosa que, como hemos dicho, se hallaba bastante avanzada cuando sobrevino la infección similtífica terminal, no

sufrió, sin embargo, sensiblemente, los efectos de esta y aunque no tenía la vivacidad de antes, cosa por lo demás muy natural, no se marchitó, ni menos se ocultó, pudiendo comprobarse en la autopsia su extensión y grado de desarrollo.

Autopsia.—Erupción verrucosa miliar y nodular en las extremidades, especialmente en los antebrazos y las manos; verrugitas miliares en la mucosa de la boca, faringe y laringe. Congestión intensa y general de los tejidos y órganos; vasos ingurgitados; hígado y bazo, hipertrofiados; médula diafisaria de la tibia y del húmero, roja; infarto ganglionar general.

En este caso, la verruga maligna evolucionó, al parecer, completamente sola, hasta llegar a la erupción verrucosa, franca, florida y permanente, a la vez que las manifestaciones clínicas y el exámen diario de la sangre, patentizaban, armónica y paralelamente, las diversas fases de la lucha y la victoria final del organismo, si es que se acepta como signo de evolución feliz, el establecimiento definitivo de la erupción verrucosa. Pero, sobreviene durante ese período de declinación favorable, una complicación similitífica de forma septicémica, violenta, comprobada por el hemocultivo, y entonces, el organismo, que apenas se rehacía de los profundos quebrantos producidos por la infección verrucosa maligna, no pudo reaccionar eficazmente contra el nuevo enemigo que lo atacaba y que determinó, sin duda, la muerte, puesto que no volvieron a presentarse en ningún momento, las manifestaciones características de la anemia grave de Carrión.

La verruga maligna, como la benigna, se complica igualmente con pleuresías acompañadas de derrame, así como con ascitis y aún anasarca. La relación posible de estos trastornos con el proceso eruptivo próximo a realizarse o ya iniciado, es un punto muy importante que merece investigarse.

Finalmente, la verruga maligna, que deteriora tan gravemente el organismo humano, despierta y estimula los procesos morbosos anteriores y latentes, como la tuberculosis, por ejemplo, facilitando su evolución fatal.

Anatomía patológica.—El cadáver de los individuos víctimas de la verruga maligna, exenta de complicaciones, presenta los caracteres siguientes: emaciación marcada; la piel y mucosas extraordinariamente anémicas, tienen el color de la cera y en su superficie pueden o no encontrarse tumores verrucosos. Abiertas las cavidades, se observa que todos los tejidos y órganos están prácticamente exangües; la incisión de la piel y tejido celular subcutáneo, apenas da una pequeña cantidad de sangre: los pulmones, están casi blancos; el corazón, flácido y blando; el estómago e intes-

tinios, igualmente pálidos; el hígado, aumentado de volúmen; el bazo, de tamaño normal o disminuido, blando y más o menos friable; los riñones, anémicos; la médula ósea diafisaria, transformada en roja; todos los ganglios externos e internos, marcadamente hipertrofiados; puede haber, en fin, edema de la piel y derrames serosos. Haciendo secciones pequeñas del hígado y del bazo y colocándolas primero en una solución de ferrocianuro de potasio al 5%, durante 5 minutos y después en otra de ácido clorhídrico al 1% (Reacción de Perl), se observa que toman rápidamente el color azul de Prusia, revelador de la existencia de depósitos de hemosiderina en esos órganos, provenientes del exceso de hierro derivado de la hemoglobina, cuando la intensidad de la hemolisis sobrepasa la capacidad transformadora de la glándula hepática, en virtud de la cual se convierte aquella en pigmentos biliares.

Cuando la verruga maligna se ha complicado con alguna otra infección, las lesiones que presenta el cadáver se complican igualmente, observándose entonces congestiones más o menos localizadas, que contrastan con la palidez intensa general, y alteraciones viscerales diversas, como la esplenomegalia, por ejemplo, en los casos de malaria crónica concomitante. La septicemia similitífica, que complica tan frecuentemente a la verruga maligna, determina asimismo congestiones, sobre todo del tubo digestivo, con tumefacción de los folículos cerrados y de las placas de Payer, hipertrofia del bazo, etc. En un caso observado por mí y cuya autopsia fué practicada por el profesor STRONG, se encontró hemorragias puntiformes y difusas en la conjuntiva del párpado inferior, así como en la grasa subcutánea; algunas petequias debajo de las pleuras y del pericardio visceral; había además en el intestino grueso, numerosas ulceraciones superficiales más o menos redondeadas y pequeñas, semejantes a las que produce la *entamoeba histolytica*. Los antecedentes de este sujeto y la historia clínica de su enfermedad, autorizan a pensar que la verruga maligna estuvo asociada a algún otro proceso morboso.

La histopatología de esta forma de la enfermedad de Carrión, no ha sido estudiada hasta hoy, sistemáticamente, es decir, investigando las lesiones que corresponden única y exclusivamente al agente patógeno específico, libre de colaboradores extraños, que vienen con tanta frecuencia a complicar el proceso verrucoso maligno, multiplicando y confundiendo las alteraciones anatómicas que en tales casos se encuentran en el cadáver, como sucede, por ejemplo, cuando sobreviene la septicemia similitífica o cuando la verruga maligna se produce en sujetos portadores de lesiones agudas o crónicas, más o menos avanzadas, causadas por otros gérme-

nes v. g. el de la malaria, conviviente con el de la enfermedad de Carrión, y que se encuentran asimismo en la autopsia de esos casos. De aquí, que se halla atribuido al germen verrucoso lesiones que, sin duda, no le pertenecen, como las esplenomegalias enormes (bazos de más de 1 k. de peso), descritas por algunos investigadores en la anatomía patológica de la verruga peruana. STRONG, señala en el hígado áreas extensas de necrosis del tipo central, que principian alrededor de las venas hepáticas y que, según ese autor, demuestran la acción de una toxina existente en la sangre y que causa esas y otras alteraciones patológicas. Dice, asimismo, que el bazo presenta «numerosos infartos», lesión ya descrita por HERCELLES. En la médula ósea, ha encontrado STRONG, igualmente, «evidencia extraordinaria de fagocitosis por los leucocitos endoteliales, de glóbulos rojos en diversos estados de desarrollo y de polinucleares, así como producción aumentada de normoblastos». «Parece probable, agrega, que esta fagocitosis extensa, comprobada en el hígado, bazo y médula ósea, es también una indicación de la acción de una sustancia tóxica, que ha producido cambios químicos o daño en las células fagocitadas». STRONG, confirma pues las investigaciones anteriores de CARVALLO (C. J.), sintetizadas en los siguientes términos: «Existen en los verrucosos, dos grandes clases o variedades de lesiones de la médula ósea: 1a. modificaciones a distancia, en relación con la defensa del organismo, causada por la acción estimulante del proceso morbozo sobre la médula ósea; 2a. verdaderas lesiones tisulares, debidas a la acción de las toxinas verrucosas». Y refiriéndose a las alteraciones encontradas en la verruga maligna, señala las siguientes: «Proliferación celular intensa, médula en reacción mieloide, normoblástica y neutrofilica, alteración en relación con el papel defensivo del organismo. Lesiones de esclerosis del retículo conjuntivo y de los vasos arteriales, debidas quizás, a la acción de las toxinas del germen patógeno».

En los ganglios linfáticos, según STRONG, el cuadro patológico más extraordinario y que llama inmediatamente la atención, es la presencia de células endoteliales grandes, tumefactas, en diversos estados de degeneración, ya libres en la luz de los vasos sanguíneos, ya adheridas a sus paredes, muchas de las cuales se hallan distendidas por elementos redondeados y en forma de varillas, que representan la fase multiplicadora de la evolución del parásito: *Bartonella bacilliformis*, que se realiza en el interior de esas células.

La histopatología de la sangre ha sido en cambio bien estudiada, como lo demuestran las numerosas alteraciones y formas anormales de las células sanguíneas descritas hasta el presente y que hemos señalado en la sintomatología. El exámen hematoló-

gico, verdadera biopsia de la médula ósea, que debe practicarse, si es posible, diariamente, suministra los datos más importantes y exactos sobre la capacidad funcional, así como sobre el estado y marcha de las lesiones de ese órgano hematopoiético, cuya degeneración magaloblástica aguda, producida por la acción electiva y específica del germen verrucoso, es, en nuestro sentir, la causa principal de los trastornos graves que caracterizan a la verruga maligna.

Solo nos resta describir los elementos endoglobulares de Barton, que juegan, sin duda, un papel importantísimo en la enfermedad de Carrión. Dichos elementos se presentan bajo la forma de varillas o de cuerpos redondeados que, en las preparaciones de sangre fresca, miden, las primeras de 1.5 a 2.5 micrones de longitud y los segundos de 0.5 a 1 micron de diámetro. Se tiñen fácilmente con los colorantes usuales, apareciendo entonces las varillas o bastoncitos «colocados unos a continuación de los otros, en forma de filamentos rectos o incurvados, o formando líneas más o menos quebradas, polígonos incompletos, etc., ya se agrupan o distribuyen irregular y confusamente en el interior de los glóbulos rojos. En algunas preparaciones, parece que los bastoncillos tuviesen tendencia a ocupar la periferia de los glóbulos y en estos casos suele verse uno que otro de ellos parcial y aún totalmente fuera de las células» (BARTON). Se presentan, igualmente, formando cadenas de tres, cuatro y cinco elementos. Las extremidades de las varillas se tiñen, por lo general, con más intensidad. Algunas veces, dice STRONG, ciertas varillas aisladas presentan un gránulo rojo oscuro o purpurino, quizá de naturaleza cromatínica, que hace el efecto de un abultamiento en una de las extremidades, al paso que el resto de la varilla presenta un tinte más azulado, en ocasiones ligeramente más oscuro, en el extremo opuesto a aquel en que se halla el gránulo. Otros bastoncitos pueden estar completamente azules o tener en cada extremo un gránulo fuertemente teñido. Estos gránulos, dan algunas veces, a las formas en cadena, el aspecto de rosarios». Las formas redondeadas, algunas de las cuales son ligeramente ovales, se presentan aisladas o por pares o en grupos, que sugieren, según STRONG, una división anterior.

El número de los elementos de Barton contenidos en los glóbulos rojos, varía en límites considerables, habiendo podido contar ese investigador hasta veinte y aún más en algunos eritrocitos, en tanto que en otros solo había unos cuantos. El número de glóbulos rojos que presentan esos elementos varía, también, sobretudo, según la marcha de la enfermedad. Así, en los casos de marcha rápida y fatal, casi todos los eritrocitos y aun algunos eritro-

blastos contienen un número mas o menos grande de dichos elementos. En los casos que curan, disminuyen con la mejoría, siendo muy raros, hasta desaparecer, durante el periodo eruptivo.

¿En qué momento de la verruga maligna, aparecen en la sangre los elementos de Barton? ¿Su aparición primero, su aumento y desaparición después, según el curso del proceso morboso, tienen alguna relación con las formas anormales y las diversas alteraciones globulares, que, junto con dichos elementos, constituyen el cuadro hematológico característico de la verruga maligna? La investigación de estas dos cuestiones es de la mayor importancia práctica, porque aparte de los datos precisos que nos suministraría sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, de esta forma de la enfermedad de Carrión, contribuiría, sin duda, eficazmente, a la dilucidación de la verdadera naturaleza de los cuerpos endoglobulares de Barton, que, a pesar de los notables estudios de STRONG y sus colaboradores, permanece todavía indeterminada. Lo único que, al presente, podemos afirmar, fundándonos en la observación clínica, es que los citados cuerpos existen en la verruga benigna, antes y durante la erupción, aunque en número escaso y de modo inconstante, al contrario de lo que ocurre en la verruga maligna, donde existen constantemente y en número considerable. Además, hemos podido observar, que en los casos de esta última forma que han curado o mejorado bajo la influencia de las inyecciones endovenosas de salvarsán, las modificaciones favorables de la sangre se han iniciado con la desaparición de los elementos de Barton, seguida de la de los eritroblastos y demás formas y alteraciones globulares.

Para el profesor STRONG, en efecto, los tantas veces citados elementos endoglobulares de Barton, son protozoarios parásitos de los glóbulos rojos y de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, muy cercanos de los que forman el género *Lympho-haemocytozoa*, creado recientemente por MEYER. Funda su opinión, de modo especial, en las observaciones siguientes practicadas sobre la sangre fresca de dos individuos verrucosos (verruga benigna uno y maligna el otro). «Dichos organismos, dice STRONG, eran muy numerosos en las preparaciones (se refiere al caso de verruga maligna) y se presentan bajo la forma de cuerpos redondeados y también alargados como varillas y aún como espirilos. Los cuerpos redondeados, si bien no poseen movimientos brownianos, se mueven sin embargo en los glóbulos rojos y cambian frecuentemente su posición relativa, unos respecto de otros. . . . Los cuerpos como varillas, no son todos rectos, habiendo algunos incurvados y otros casi en forma de espirilos. En un glóbulo fué posible observar,

durante una hora y cuarto, dos cuerpos redondeados y una varilla. Esta última, tenía movimiento oscilatorio claro, cambiando libremente su posición en el protoplasma de la célula, en tanto que los dos cuerpos redondeados cambiaban también de sitio, pero en mucha menor extensión. En veces, el bastoncito tenía movimiento ondulatorio definido, haciendo, al parecer, tentativas para escapar de la periferia del glóbulo, pues se movía del centro hacia el borde de esta célula. Durante un período de la observación, uno de los polos de la varilla tomó el aspecto de un palo de tambor y en un momento en que la extremidad redondeada de este pareció tocar uno de los cuerpos redondeados, se produjo inmediatamente un movimiento vibratorio vivísimo en toda la varilla, cuya otra extremidad chicoteaba atrás y adelante; en seguida, se la vió otra vez libre. Media hora más tarde, dicha varilla había disminuido mucho de tamaño, presentando, más o menos, la mitad de su longitud anterior y en sus dos polos una terminación ligeramente abultada. Gradualmente disminuyeron sus movimientos, no hubo más oscilación, a la vez que se hacía más y más difícil verla; en veces parecía como si cambiase su profundidad en el cuerpo globular. Continuando la observación por media hora más, no se notó ninguna otra alteración en la célula, siendo ya muy difícil distinguir los cuerpos endoglobulares. . . . Los cuerpos redondeados parecen consistir de un espacio como vacuola, en cuyo interior hay una área pequeña, del tamaño de un punto y menos traslúcida. En las preparaciones teñidas, se observa una masa compacta, diminuta, puntiforme, de cromatina, contenida en un espacio como vacuola, que representa en su conjunto, evidentemente, un protocarión del tipo más pequeño. El estudio de los cuerpos baciliformes, demuestra, que cuando se calienta la laminilla antes de tomar la sangre y se examina la preparación inmediatamente, aquellos presentan movimiento oscilatorio en el interior del glóbulo rojo. Al parecer, dichos bastoncitos o varillas, tienen estructura protoplasmática blanda y cuando se mueven, los bordes longitudinales limitantes no quedan como líneas rectas, presentando esos organismos la apariencia de ser más anchos en unos puntos que en otros. En las preparaciones de sangre fresca, ofrecen frecuentemente en sus extremidades el aspecto de cuentas de rosario. Su movimiento es enteramente distinto del que se conoce con el nombre de pedesis, pues es una oscilación del protoplasma mismo. En ocasiones, ese organismo recorre toda la circunferencia del glóbulo rojo. En algunas de las preparaciones que se tomaron sobre láminas frías, el movimiento de esos cuerpos o no fué visible o se suspendió después de uno o dos minutos».

Estudiando el desarrollo de los elementos endoglobulares de Barton en las células endoteliales, dice STRONG: «El carácter histológico más extraordinario que presentan los ganglios linfáticos (en la fiebre de la Oroya), es la presencia de células endoteliales grandes, hinchadas, ya libres en la luz del vaso sanguíneo, ya todavía adheridas a la pared de éste. En algunos casos, se vé una sola célula endotelial tan distendida, que casi obstruye la luz del vaso. La distension de esas células es debida al gran número de cuerpos redondeados y en forma de varilla que contienen, encontrándose muchas de ellas en diversos grados de degeneración. En preparaciones (*frottis*) tomadas de ganglios linfáticos y teñidas según el método de Giemsa, se observa que la células endoteliales contienen cuerpos redondeados de citoplasma azulado y con pequeños gránulos de cromatina, cuyo número varía, habiendo cuerpos que solo contienen un gránulo, otros dos, cuatro, o muchos más. En veces, la célula está distendida por masas redondeadas o esferas de tamaño perfectamente uniforme, cada una de las cuales encierra un número definido de puntos diminutos de cromatina. En otras células, parece que esas esferas se han fragmentado en gran número de elementos pequeños, cada uno de los cuales contiene un gránulo de cromatina; dichos elementos se alargan y aparecen, finalmente, como varillas definidas, en uno de cuyos extremos hay una partícula pequeñísima de cromatina. Este último aspecto es particularmente claro, cuando la esfera se rompe y las varillas quedan libres. Si se compara estos elementos que tienen la forma de varillas, y que la ruptura de las células endoteliales ha puesto en libertad, con los bastoncitos que se encuentran en el interior de los glóbulos rojos vecinos, se vé que presentan idéntico carácter; además, son completamente similares a las formas ya observadas en las células sanguíneas de la circulación periférica. Parece muy probable, que los bastoncitos que escapan de las esferas, constituyen gametocitos, más bien que merozoitos, que han penetrado subsecuentemente en los eritrocitos; y concuerdan con esa idea, los movimientos de los parásitos, que hemos observado y descrito, en los glóbulos rojos en las preparaciones de sangre fresca. Resulta de lo expuesto, que los fenómenos observados en las células endoteliales de los ganglios linfáticos procedentes de casos de fiebre de la Oroya, se asemejan considerablemente a los descritos y reproducidos por GONDER en su descripción del ciclo vital del *Lympho-hemocytosoon parvum* (antes *Pirosoma parvum*)».

Diagnóstico.—El diagnóstico de la verruga maligna es fácil, con el auxilio del laboratorio. En efecto, si un individuo procedente de una zona verrucógena, presenta anemia febril, de marcha

violenta y grave, y examinada su sangre, se encuentra el cuadro hematológico que caracteriza a las anemias perniciosas, es decir, *el tipo megaloblástico y el valor globular aumentado, asociado a la presencia de los elementos endoglobulares de Barton*, se puede formular, categóricamente, el diagnóstico de verruga maligna. Más aún, el dato de la procedencia del enfermo, no es indispensable para llegar a esa conclusión, porque, en primer lugar, la geografía de la enfermedad de Carrión está todavía incompleta, existiendo sin duda, regiones infectadas cuya ubicación ignoramos y de las que puede proceder el paciente; y en segundo lugar, solo la anemia grave de la verruga maligna, presenta los caracteres hematológicos indicados y que no se han encontrado hasta hoy en ninguna otra enfermedad. Esta diferencia de calidad, entre la anemia que acompaña a la verruga benigna, que es de carácter igualmente benigno o simple y la que singulariza a la forma maligna, que es de carácter pernicioso y con elementos endoglobulares de Barton, más o menos numerosos, no solo marca su separación, sino también, establece o define, el fundamento esencial de su diagnóstico.

Para nosotros, en efecto, no basta la simple comprobación de esos elementos en la sangre de un enfermo, para formular el diagnóstico de verruga maligna, como lo hacen algunos de nuestros colegas, desde que no es raro encontrar dichos cuerpos en la forma benigna. Ahora bien, como no conocemos todavía cuales son y en que orden aparecen o se suceden las diversas alteraciones de la sangre, durante los primeros días de la enfermedad, hasta que constituyen, por su conjunto, el cuadro hematológico complejo del proceso en su completo desarrollo, que es cuando observamos, generalmente, a los enfermos en los hospitales, es sumamente importante investigar ese punto, que puede permitirnos establecer el diagnóstico y por consiguiente el tratamiento, con más oportunidad y eficacia.

Pero, cuando no se cuenta con los útiles necesarios para practicar el análisis de la sangre, el diagnóstico puede ser muy difícil, sobre todo en los casos de verruga benigna, ya sea pura o complicada, que evoluciona durante el período pré-eruptivo, con fiebre y anemia acentuadas, acompañadas, si existe alguna complicación, de síntomas más o menos graves. Con todo, la intensidad y marcha progresiva de la anemia, que se impone como el síntoma más culminante, el estado general del enfermo, grave desde los primeros días, su aspecto *sui generis*, la aparición precoz de la anemia cerebral, del vértigo, náuseas, vómitos, etc., permiten hacer el diagnóstico diferencial.

Más, no basta llegar a la comprobación de la verruga maligna, sino que es indispensable investigar, al mismo tiempo, si existe o

no algún otro proceso morboso anterior o coetáneo con aquella, y por último, observar con el mayor cuidado la marcha de la enfermedad para descubrir, oportunamente, las infecciones similtíficas, que con tanta frecuencia complican y agravan la verruga maligna. En estos casos, el concurso del laboratorio es de valor inestimable para comprobar el diagnóstico clínico, por medio de los hemocultivos y reacciones serológicas. Debe tenerse presente, asimismo, la posibilidad de las otras complicaciones que hemos señalado anteriormente y a las que debemos agregar las producidas por los parásitos intestinales, cuya presencia debe siempre investigarse.

Pronóstico.—El pronóstico de la verruga maligna, es, como su nombre lo indica, sumamente grave. La mortalidad es elevadísima, sobre todo durante las epidemias, en que casi todos los enfermos sucumben, especialmente aquellos que son extraños a las localidades endémicas. Esa malignidad es todavía mayor, si cabe, cuando la septicemia similtífica interviene como complicación, aún en los casos en que la regeneración sanguínea y el brote verrucoso, lozano y franco, autorizan a considerarlos en el principio de la convalecencia.

Sin embargo, aún en esa situación desesperada, el organismo humano es capaz de reaccionar con eficacia y hacer su curación, como lo demuestra el ejemplo siguiente:

El 10 de abril de 1912, ingresó en nuestra sala el enfermo J. R., de 13 años de edad, estudiante, procedente de Matucana, presentando el cuadro clínico de la verruga maligna. Según su relación, la enfermedad se había iniciado un mes antes en dicho lugar, con dolor de cabeza, fiebre, inapetencia, hinchazón de los pies y dolores en las piernas y rodillas. Había sufrido también de diarrea, que después se ha repetido con frecuencia. Acusaba, además de los síntomas de la anemia grave de Carrión, cefalalgia intensa, debida probablemente a esa causa, pues cuando se le hacía sentar el dolor era intolerable; el hígado estaba ligeramente aumentado de volumen y el bazo muy hipertrofiado. El exámen de la sangre, practicado el 12, dió 1.520,000 glóbulos rojos y 13,000 leucocitos por mm.c., con predominio de los mononucleares; había elementos endoglobulares de Barton. El 14, se le inyectó por la vía endovenosa 0.3 grms. de salvarsán; el exámen de la sangre demostró una disminución de 40,000 glóbulos rojos, respecto de la cifra obtenida el día 12; persistían los cuerpos de Barton y había megaloblastos. La temperatura era moderada, no alcanzando a 39°C y con tendencia a descender. El 18, el enfermo estaba mejor, aunque persistía la diarrea; la temperatura era subfebril; se comprobó la aparición de un botoncito verrucoso en el labio inferior. Sembrada

la sangre en caldo dió un cultivo abundante de bacilo de Barton, con el cual preparó mi distinguido amigo doctor RAMON E. RIBEYRO, una vacuna en la proporción de 100.000,000 de bacilos por cm. c. El 19, se inyectó al enfermo 0,5 cm. c. de esa vacuna. El 20, apareció un botón verrucoso detrás de la apófisis mastoide izquierda; el 22, había ascitis y constipación intestinal; la temperatura subió violentamente a 39°3, con disnea y el estado general no era satisfactorio. El 24, la temperatura bajó a 36°7; se le hizo una inyección subcutánea de 1 cm. c. de la vacuna. Había tendencia a la constipación, lo que obligó a recurrir a enemas diarias de suero de Hayem. La temperatura siguió fluctuando diariamente entre 37° y 39°, hasta el 2 de mayo que se inició la apirexia definitiva.

El exámen de la sangre practicado el 23 de abril, dió el siguiente resultado: 1.420,000 glóbulos rojos y 13,500 leucocitos por mm. c.; predominio de los mononucleares; normoblastos y elementos endoglobulares. El 30, con un aumento de 90,000 glóbulos rojos, persistían aún los normoblastos aunque en menor número y habían desaparecido los elementos de Barton. El 1° de mayo, se inyectó al enfermo 0.2 grms. de salvarsan; el 4, apareció una verruga en la región superciliar izquierda y la sangre contenía: 1.880,000 glóbulos rojos y 12,700 leucocitos por mm. c., había eritroblastos y el valor globular estaba aumentado, pero no había elementos endoglobulares. El 7, hubo edema de los miembros inferiores, que desapareció al día siguiente, siendo reemplazado por un brote de granulaciones verrucosas miliares, que se extendía igualmente a los antebrazos y la espalda. La mejoría continuó después sin interrupción, aunque con cierta lentitud, relativamente a la recuperación de las fuerzas y al restablecimiento de la tasa normal de la sangre; la erupción continuó también evolucionando en forma discreta pero franca, persistente y viváz: El 24 de mayo, la sangre contenía 3.010,000 glóbulos rojos y 9,500 leucocitos por mm. c. y el 6 de junio, día en que el enfermo se retiró del hospital casi curado, el tenor globular fué el siguiente: 3.720,000 eritrocitos y 8,100 leucocitos por mm. c. Para dar una idea de la mejoría rápida del paciente, durante los últimos días de su permanencia en la sala, basta decir que del 29 de mayo el 3 de junio había ganado 3½ libras de peso.

El análisis frecuente de la sangre, permite predecir, con más exactitud, la evolución de la enfermedad, por las informaciones que suministra acerca del grado y curso de las alteraciones cuantitativas y cualitativas de ese humor, que reflejan, con toda fidelidad, el estado anatómico y funcional de la médula ósea, en cuyas intimidades se realiza, sin duda, el drama verrucoso. La gravedad del pronóstico, es tanto mayor, cuanto más intensas

son las alteraciones globulares, mayor el número de megaloblastos y más numerosos los eritrocitos que contienen elementos de Barton. La disminución primero y la desaparición después de estos cuerpos, seguida o precedida de la de los eritroblastos, con disminución marcada de las alteraciones citológicas y aumento progresivo de los glóbulos rojos, atenúan sensiblemente la gravedad del pronóstico, sobre todo cuando a la vez declinan todos los síntomas alarmantes y aparece francamente la erupción verrucosa.

Tratamiento.—La diferencia sustantiva que separa las dos formas de la enfermedad de Carrión, está refrendada, no solo por la clínica y la anatomía patológica, sino también por la terapéutica. En efecto, si la verruga benigna evoluciona espontáneamente hacia la curación, es decir, hacia el brote franco y viváz, que revela el esfuerzo poderoso y feliz de la *vis medicatrix naturae*, que ha de culminar en la inmunización definitiva del organismo, la verruga maligna evoluciona, al contrario, hácia la terminación fatal, a pesar de las defensas orgánicas y de los tratamientos más enérgicos. Desde el momento en que ella se inicia, puede decirse que el organismo es atacado en sus funciones más importantes y privado de sus mejores elementos de defensa, como lo demuestra la fisiopatología clínica de la anemia grave de Carrión, pues al lado de la destrucción considerable y violenta de los glóbulos rojos, con todas las consecuencias serias que ella entraña, hay también, y quizás como causa principal de la anemia, perversión de la hemopoiesis eritroblástica medular, producida, a su vez, por la acción electiva, directa ó indirecta, del agente verrucógeno. La degeneración megaloblástica de la médula ósea, comprobada en la verruga maligna, significa, además, alteración grave del metabolismo general, por la participación preponderante que en este tienen los fermentos leucocitarios, y deterioro notable de la acción defensiva encomendada a aquel órgano vascular sanguíneo. Es tan aguda la marcha de esta forma de la verruga y tan deficiente e ineficaz, por lo general, la acción de la *vis medicatrix naturae*, que muchos enfermos sucumben cuando apenas se ha iniciado la erupción y algunos antes, dando lugar, en este último caso, a dudas y errores de diagnóstico. Todo esto explica el fracaso de los diversos tratamientos que se han puesto en práctica para combatir la enfermedad y la necesidad que existe de emprender nuevos rumbos, que permitan llegar a una terapéutica más eficaz.

Ahora bien, el ideal sería descubrir un agente terapéutico específico, como lo es, por ejemplo, la quinina, respecto de la malaria, y en ese sentido orientamos nuestras investigaciones el año 1910, cuando propusimos a la Academia Nacional de Medicina (sesión del

31 de Octubre), el empleo del *salvarsán* en el tratamiento de la enfermedad de Carrión y muy particularmente en el de su forma grave. Fundamos nuestra opinión en el concepto que teníamos y que tenemos hoy, de la naturaleza protozoaria del germen verrucoso y en la posibilidad de que el «606» de EHRlich-HATA tuviese acción tóxica sobre el, como la tiene sobre diversas especies de protozoarios patógenos. Creíamos, además, que su empleo, en el peor de los casos, no estaba contraindicado en la anemia grave de Carrión, tanto por que ya se había usado sin peligro en estados caquéuticos avanzados, como porque tratándose de un compuesto arsenical, su acción terapéutica estimulante sobre la hemopoiesis, sería siempre benéfica. En marzo de 1911, tuvimos la oportunidad de ensayar el salvarsan en un caso típico de verruga maligna, empleándolo prudencialmente en dosis moderadas y observamos que no detenía el proceso evolutivo de la enfermedad hacia la erupción, sino más bien lo favorecía, provocando la desaparición rápida de los elementos endoglobulares de Barton, seguida de la de los megaloblastos y por último del aumento progresivo de los eritrocitos, con mejoría general del enfermo y erupción verrucosa consecutiva. Es decir, que el salvarsán no actuó como agente terapéutico específico o medicamento etiológico, pero sí, evidentemente, como estimulador de la regeneración sanguínea fisiológica, volviendo a la normalidad la función eritroblástica medular, pervertida por la acción, probablemente tóxica, del germen verrucoso. Aunque el enfermo sucumbió durante el segundo brote eruptivo, el hecho significativo de que el carácter pernicioso de la anemia y los elementos de Barton, hubiesen desaparecido por completo desde 35 días antes de la muerte, demuestra que la terminación fatal no fué obra de la anemia grave de Carrión, que ya no existía, y, por consiguiente, que la acción favorable del salvarsán se había mantenido hasta el fin. Su empleo en la verruga maligna, estaba, pues, perfectamente justificado.

En 1912, repetimos el ensayo en cuatro enfermos y en todos observamos la misma acción rápida y eficaz del «606» sobre las alteraciones de la sangre, que habíamos comprobado en el primer caso. De los cinco enfermos así tratados, dos curaron y tres murieron, uno en plena erupción externa y al parecer también interna; en otro, la verruga maligna se complicó con distintas infecciones y abscesos múltiples; y en el último, la muerte fué producida por una septicemia similtífica, que sobrevino, aparentemente, por un desarreglo alimenticio, cuatro semanas después de haber desaparecido de la sangre las alteraciones propias de la anemia grave de Carrión, cuando el enfermo se hallaba en plena erupción miliar y no

dular y todo hacía esperar la curación definitiva. No considero entre estos casos, otros en que apenas hubo tiempo para practicar una inyección de salvarsán. De todos modos, nuestros resultados no autorizan a formular conclusiones definitivas y lo único que se puede decir es, que en la verruga maligna, como en las anemias perniciosas, el arsénico ejerce una acción terapéutica eficaz y segura, comparable a la del hierro en la clorosis, que debe aprovecharse, con tanta mayor razón cuanto que no siendo conocido el germen verrucoso, ni contándose con un agente curativo específico, la terapéutica debe inspirarse en la fisiopatología de la enfermedad, es decir, en las indicaciones funcionales, que, en la verruga maligna, radican esencialmente en el estado de la función hemopoiética.

En este orden de ideas, cabe el empleo de la opoterapia, por medio del extracto de médula osea, especialmente para asegurar los efectos favorables del tratamiento arsenical («606», «914»).

Es igualmente recomendable, el uso de la adrenalina y del suero fisiológico, para contrarrestar la insuficiencia suprarrenal y reanimar las energías desfallecientes.

Al lado de esta terapéutica farmacológica, destinada a satisfacer las indicaciones funcionales más importantes, tienen lugar preferente la alimentación y la higiene del enfermo, destinadas a reparar las pérdidas, prevenir las complicaciones y sostener al organismo en la cruenta lucha que sostiene, hasta alcanzar la victoria, es decir, la curación. La estimulación de la hemopoesis por el arsénico o por cualquiera otra preparación, requiere, como condición previa, la aptitud del organismo para responder a la incitación medicamentosa y aprovecharla en su defensa. Atender, pues, a la conservación y refuerzo de esa aptitud, mediante la alimentación adecuada, es indicación terapéutica fundamental en la verruga maligna, máxime si se considera que la anemia, en este caso, es debida, no sólo a la destrucción exagerada de los glóbulos rojos, sino también a la formación deficiente en cantidad y calidad de esos elementos. Ahora bien, las investigaciones recientes de WHIPPLE y HOOPER tienden a demostrar que la elaboración de la hemoglobina, está subordinada, entre otros factores, a los cuerpos resultantes del catabolismo de las sustancias proteicas del organismo, así como a la naturaleza de los alimentos, habiendo comprobado experimentalmente esos investigadores, que la carne regenera la sangre con mucha mayor rapidez que la leche y los hidrocarbonados. Aunque estas conclusiones, todavía provisionales, se refieren a la anemia simple provocada en perros, vale la pena tomarlas en consideración, a fin de coadyuvar con una dietética

apropiada, a los esfuerzos que hace el organismo para reaccionar y regenerar la sangre

Este capítulo del tratamiento de la verruga maligna, es digno de la mayor consideración, tanto porque pone a prueba los recursos y la sagacidad del médico que debe seleccionar los alimentos y adaptarlos a la tolerancia del enfermo, como porque, en mi concepto, la alimentación deficiente y de mala calidad que se dá a los enfermos en nuestros hospitales, les priva de los elementos reparadores que tanto necesitan y, lo que es más grave aún, determina muchas veces trastornos digestivos, que abren la puerta a las complicaciones similtíficas, constituyendo así factor no despreciable en la mortalidad aterradora que presenta esa forma de la enfermedad de Carrión.

En resumen, el tratamiento que preconizamos es el siguiente:

1º.—Inyecciones intravenosas de 0'2 a 0'3 grms. de neosalvarsán, cada 4 o 5 días, según los resultados del exámen diario de la sangre, no pasando de 3 a 4 dósís, que rara vez son necesarias, porque, generalmente, después de la primera inyección, se modifica el cuadro hematológico, lo que permite suspender, disminuir o alejar las dósís, según que las modificaciones favorables se mantengan o tiendan a desaparecer. Es demás advertir, que el uso del arsenobenzol exige el exámen previo y completo del enfermo;

2º.—Alimentación líquida o similíquida, suficientemente nutritiva y adaptable a la tolerancia del paciente, cada 3 o 4 horas. Bebidas gaseosas, poción Riviére, pequeñas cantidades de champagne, hielo, etc.;

3º.—Inyecciones subcutáneas o intravenosas de adrenalina, suero de Hayem, aceite alcanforado, etc., conforme a las indicaciones;

4º.—Asistencia esmerada del enfermo, en un local adecuado, y con buena ventilación. La enfermera deberá evitar que el paciente haga esfuerzos innecesarios y mantendrá el aseo más completo del enfermo y de todo lo que le rodea;

5º.—Régimen alimenticio muy cuidadoso y prudente, durante la mejoría y convalecencia; y

6º.—Abstenerse, en lo absoluto, de toda medicación espoliadora o deprimente, como los purgantes, diaforéticos, antitérmicos, etc. En ninguna enfermedad es más importante que en la verruga maligna, aquel sabio precepto del padre de la medicina, que dice: «El médico debe tener siempre presente, dos cosas: ser útil al enfermo o por lo menos no dañarle».