



Patogenia  
de la  
Fiebre perniciosa  
Fésis  
de  
Manuel Y. García  
para optar el grado de Bachiller  
= en Medicina =

Lima: - 1886.

Señor Decano.

Señores Catedráticos;

Permitidme que antes de exponer el objeto y fundamento de la tesis que me propongo sostener, os haga una doble y franca confesion. De un lado me siento enorgullecido y lleno de la mas completa satisfaccion al ver que vuestros esfuerzos en la ardua, pero honrosa mision que desempeñais, en pro de la juventud estudiosa y de la sociedad toda, casi nunca deja de producir opimos frutos. La nueva generacion ha contraido para con vosotros una inmensa deuda de gratitud: ella tuvo sed de ciencia y vosotros se la habeis dado; necesitaba de un guia seguro y experto que la condujera con acierto por entre los mil escollos del saber y vosotros habeis cumplido ese sagrado magisterio con una abnegacion y un desinteres siempre crecientes. Es por ello que os digo que mi satisfaccion y mi placer son grandes; me conceptuo feliz al considerar que he sido vuestro discipulo.

Meas por otra parte no puedo menos que manifestaros el temor y la desconfianza que abrigo por mis escasas fuerzas, por mi poca o ninguna suficiencia. Excusad, pues, los defectos de que adolece el imperfecto trabajo que someto a vuestra consideracion, y creed que no ha dependido de mi voluntad el evi-

los.

No todos los autores están de acuerdo cuando se trata de saber cuales de las manifestaciones del paludismo deben llevar el nombre de fiebres perniciosas.

Nielly en su tratado de patología exótica no describe sino formas simples y complicadas. Pacelli y Colini admiten las fiebres perniciosas, pero en su descripción comprenden todas las formas graves del paludismo. Griesinger trata en capítulos separados de las formas graves y perniciosas, pero no expresa claramente esta distinción. Solo Taccoud, en su tratado de patología, hace esta diferencia de una manera clara y terminante.

Para estudiar la patogenia de las fiebres perniciosas precisare si cuales de las manifestaciones del paludismo se les debe conservar este nombre.

El paludismo determina, en los sujetos que ataca, fenómenos agudos de intoxicación y fenómenos crónicos ligados a lesiones secundarias de los órganos, a la caquecia. De aquí una primera distinción entre la intoxicación aguda y la crónica; la primera será la única de la que me ocupe.

Ella se revela por accesos inter-

que pueden ser normales o anormales, y por fiebres remitentes o subcontinuas. De estas dos formas, la primera, no entraña jamás peligro próximo mientras recorre su marcha normal; y cualquiera que sea la intensidad del acceso, si conserva sus caracteres típicos no termina nunca por la muerte. En este caso la gravedad no se revela sino por la tenacidad de la afección y sobre todo por la aparición de la caquexia.

Las formas subcontinuas pueden hacerse graves hasta comprometer la vida, sin pasar por la caquexia y sin perder por esto sus caracteres normales; aquí la gravedad tiene por causas, las condiciones individuales del enfermo, que puede ser débil o estar debilitado por una enfermedad anterior, o sea un accidente fortuito sin relación con la fiebre palúdica. La gravedad está en relación estrecha con la marcha ascendente de la enfermedad.

Ni la marcha clínica ni la interpretación de los fenómenos observados permiten separar semejantes formas de las otras enfermedades graves, nada permite que se les conserve el nombre de perniciosas con el carácter de insidioso y repentino que llevarán consigo.

En el curso de las manifestaciones ordinarias del paludismo agudo, ya se trate de fiebres intermitentes o subcontinuas, se ve aparecer rápidamente o estallar de golpe un fenómeno anormal, de intensidad considerable y que amenaza inmediatamente la vida: unas veces es un delirio ~~anómico~~,

otras veces son convulsiones, ó bien el enfermo cae en el coma, en un estado algido ó sincopal, etc.; todos estos fenómenos adquieren pronto una gravedad estremada, sobrevienen al enfermo en estado de salud aparente ó durante los estadios de un acceso que parece evolucionar normalmente. Algunas veces los fenómenos se calman, todo entra en orden, y el enfermo no se queja sino de un estado de laxitud y fatiga; pero no siempre sucede así, las mas de las veces, el sintoma amenazador se instala, por decirlo así, en el enfermo, y la rapidez que señaló su invasión no preside sino muy rara vez á su desaparición.

Estas son las únicas formas que merecen el nombre de perniciosas; sin embargo para que haya fiebre perniciosa no es suficiente que exista accidente brusco y repentino, tal por ej. como la aparición de una parálisis limitada ó una afasia simple, es necesario que el accidente lleve consigo un peligro próximo; si este no existe el acceso podrá ser anormal, podrá llamarse larvado, pero no pernicioso.

# Patogenia de la Fiebre perniciosa.

Antes de entrar en el estudio de la patogenia de las fiebres perniciosas hare una rápida exposicion de la naturaleza del paludismo indispensable para la interpretacion de dichas fiebres.

Dejando las teorías antiguas, me ocupare solo de la parasitaria.

Propuesta hace muchos años, aunque como hipotética parece haber obtenido hoy una confirmacion científica.

Desde 1849, Mitchell atribuía la enfermedad á esporas de mucedineas que él encontró en los esputos de los enfermos. En 1866, Salisbury creía encontrar el contagio en células de palmeas (alga gemiasma). Hallier, en 1867, Schurtz en 1868, creían encontrar en las oscilariaceas. Lanzi y Ferrisi, en 1865 describían el *bacteridium brunneum*. Mas recientemente en 1879 y en 1880, Tommasi Crudeli y Klebs, reprodujeron en el conejo los caracteres de la malaria, encontrando en el suelo infecto, en la sangre de los febricitantes y en la de los animales. en ~~experiencia~~

protoorganismos en bastoncillos cortos y rectos susceptibles de cultura en un medio orgánico, a los que dieron el nombre de *Bacillus malariae*. Mc. Archiafava y Ceutori en 1881 corroboraron estas conclusiones, descubriendo formas semejantes en la sangre y tejidos de personas muertas de fiebre perniciosa; pero según Duclaux que ha hecho el estudio crítico de los trabajos de Tommasi Crudeli y Klebs, no se debe admitir como un verdadero microbio específico de la malaria los protoorganismos descritos por estos autores, por cuanto sus investigaciones no han sido hechas con el rigor que tenemos derecho de exigir.

En 1881, Laveran descubre un nuevo parásito, diferente del de Tommasi Crudeli y Klebs. Se trata ya de elementos pigmentados, considerados hasta aquí como leucocitos melánicos, elementos que circulan con la sangre y que pueden encontrarse en todos los órganos, presentándose en mayor número en los vasos del bazo y del hígado, en los individuos muertos de fiebre perniciosa. Para Laveran son hematozoarios que se aproximan a las s-cilariáceas, especiales al paludismo y que desaparecen en los individuos que toman sulfato de quinina.

Estos elementos son esféricos, del diámetro de los hemáticos por término medio, contienen pigmento rojo; los unos son inmóviles, primero esféricos después muy variados en su forma; los otros dotados de movimiento, esféricos y sin apéndice en el estado de reposo, esféricos y provistos de filamentos muy finos dis-



tribuidos simétricamente ó emanando de un solo punto en el estado de movimiento; estos cuerpos son transparentes, y en su interior, los granos de pigmento afectan una disposición en corona; en fin los filamentos periféricos se desprenden algunas veces de los cuerpos esféricos pigmentados, y después de esta separación continúan agitándose libremente en medio de los glóbulos rojos.

Aunque las experiencias de Laveran no han sido todavía plenamente confirmadas, se puede admitir hoy día como probable la existencia del microbio específico del paludismo, y presentir algunas de las leyes de su desarrollo.

El ciclo vital del parásito parece realizarse por completo en el organismo humano; por que se encuentran no solo filamentos, sino filamentos llenos de esporas; pero se sabe que las esporas tienen una vida meros activa, y si el bacilo juega algun papel en la fiebre su transformación en esporas producirá un periodo de remisión, y de allí probablemente el caracter intermitente de las fiebres palúdicas.

Así se puede reconstituir la historia del desarrollo del parásito: durante el calofrio hay multiplicación rápida de los bacilos, encontrándoseles en la sangre con sus formas adultas, el parásito sigue su evolución rápida, y desde la aparición del segundo estadio, los bacilos son reemplazados por las esporas; estas se acumulan en



ciertos órganos donde esperar la ocacion de una nueva putulacion. La destruccion globular se produce durante el estado bacilar, lo que explica la melanemia que se manifiesta desde el principio del acceso; las esporas desaparecen de la sangre al mismo tiempo que las granulaciones pigmentarias, como filtradas y retenidas en diversos órganos. — Dos leyes resumen estos caracteres: putulacion intermitente extraordinariamente rápida en el punto de partida visceral, y segundo evolucion igualmente rápida en la sangre y trasformacion de los bacilos adultos en esporas inactivas.

Falta saber si la accion del parásito sobre los tejidos es directa, ó si se ejerce por el intermedio de una diástasa desarrollada en la sangre bajo la influencia del bacilo, capaz de actuar sin intervencion de los seres que le dan origen y producir por si misma alteraciones orgánicas. Duclaux, supone que así sea, y que la disolucion de los hematies es debida á que la materia albuminosa del glóbulo es atacada por una diástasa análoga á la que obra en la putrefaccion. Esta hipótesis aun no está confirmada, necesita nuevas pruebas.

Despues de esta sucinta exposicion de la naturaleza del paludismo voy á ocuparme de la patogenia de las fiebres perniciosas.

Forti atribuia los sintomas perniciosos á dos estados distintos de la economia; el <sup>de</sup> colicua-  
cion y el de coagulacion. Brussaís y Meillot

explicaban, el primero por su gastro-enteritis, el segundo por su irritación cerebro-espinal específica. Burdel, dice: que la fiebre palúdica es una neurosis del sistema ganglionar, y la fiebre perniciosa su más alta expresión. Boudin afirma: que la diversidad de tipos clínicos depende de la cantidad del veneno absorbido, y que cuando la absorción llega al máximo estaba la fiebre perniciosa. Estas y otras, más ó menos hipotéticas, fueron las teorías por las que se explicaban las distintas manifestaciones del paludismo, hasta que Frerichs llamó la atención hacia la melanemia, ya conocida por los trabajos de Meckel, y fundó su teoría, según la que las fiebres perniciosas son debidas á embolias capilares de naturaleza pigmentaria.

No entrare en la descripción de la melanemia observada en los enfermos, ni en la de la melanosis que se descubre en las autópsias, pues son conocidas. ¿Pero de donde procede el pigmento? ¿Cual es su modo de formación, y sobre todo que papel desempeña en la patogenia de las fiebres perniciosas?

No se puede poner en duda que el pigmento representa los glóbulos rojos, cuya destrucción rápida está probada por los curiosos cálculos de Kelsch. Este modo de ver, no está en oposición con la nueva teoría de Laveran, puesto que al describir los esporulos pigmentados, como quistes de oscilareas, no niega por esto el origen hemático del pigmento contenido en su interior.

Pero donde y como se opera la transformacion de los glóbulos rojos en pigmento? Para los que primero se ocuparon de la cuestion, como Frerichs, es el bazo el foco donde se forma la materia melánica y excepcionalmente otros órganos, como el hígado. Las causas de la destruccion globular en el parénquima del bazo, son para Frerichs, la estancacion de la sangre por hiperemia en las lagunas pulpaes, los focos hemorrágicos, y talvez la composicion ácida del líquido esplénico. El pigmento pasaria, segun Frerichs, del bazo á la vena porta, deteniendose una parte en los capilares del hígado, siendo arrastrado el resto al dominio de la circulacion general.

Hooy dia la opinion de Kelsch, es la mas generalmente admitida; para él la melanemia es primitiva, y la melanosis esplénica secundaria; el pigmento se forma en la sangre depositandose posteriormente en los órganos. En las autopsias que ha hecho de los sujetos muertos de fiebre perniciosa, nunca ha encontrado en la pulpa esplénica focos extensos, hemorrágicos ú otros, susceptibles de proveer, con tanta profusion, la sangre, de granulaciones negras. Por otra parte en sujetos muertos en los primeros accesos de una fiebre perniciosa, ha encontrado poco pigmento en el bazo, aunque la sangre contuviese en gran cantidad; por el contrario despues de la desaparicion completa de la melanemia, cuando el sujeto ha muerto de una complicacion, ha encontrado una melanosis intensa del bazo,

del hígado y de la médula huesosa.

La teoría de Kelsch parece, pues, la más probable, sin negar por esto el papel que Frerichs hace jugar al bazo.

Respecto al mecanismo de la destrucción de los glóbulos rojos aun nada se sabe de un modo positivo. Según las investigaciones de Virchow, la hemoglobina se disolvería en el serum, condensándose despues en gránulos de hematina en el interior de los leucositos. Se ha visto mas arriba que la destruccion globular podia ser atribuida, con alguna certidumbre, á la accion directa del bacile malarico, ó á la de un fermento diastásico particular, nacido bajo su influencia.

Una vez producido el pigmento se conduce en la sangre como cuerpo extraño; circula algun tiempo en el liquido sanguineo, y es retenido despues, poco á poco, como sobre filtros, por el bazo, el hígado y la médula huesosa, eliminandose de la sangre, para acumularse en estos órganos, explicandose asi la melarrosis que se encuentra en las autopsias.

Durante el tiempo que el pigmento circula en la sangre, juega un papel mecánico importante, como quiere Frerichs? Puede dar nacimiento á embolias capilares? No hay derecho para negar de una manera absoluta este modo de ver; pero una afirmacion categórica tampoco seria justificada.

El exámen histológico descubre ictasis,

acumulaciones pigmentarias en las redes capilares las más finas; pero son raros los hechos en que este éxtasis no sea último y agónico; mas raros todavía aquellos en los que se pueda admitir la existencia de masas suficientemente compactas para interrumpir la circulación. Existe la embolia verdadera seguida de la detención de la sangre y algunas veces de extravasaciones capilares y aun de pequeños focos hemorrágicos, pero es un hecho excepcional, que no puede ser invocado como base de una teoría general de la patogenia de las fiebres perniciosas. Además, la clínica no queda satisfecha con esta explicación; porque no se comprende como una lesión permanentemente pueda dar lugar á fenómenos intermitentes, y por otra parte no es posible concebir que esta lesión ceda al sulfato de quinina. En fin, como explicar la discordancia tan frecuente entre las acumulaciones pigmentarias que se encuentran en la autopsia y los fenómenos localizados que se observan en el enfermo?

Los que no aceptan la teoría embólica limitarán sus explicaciones á acusar la intensidad de la acción deletérea ejercida sobre el organismo por el miasma palúdico, y no encuentran otro mecanismo en su acción que la intensidad y violencia de las congestiones viscerales.

Las fiebres perniciosas tienen casi siempre un carácter de invasión repentina, con frecuencia reemplazan ó acompañan á los fenómenos de un acceso. Si la teoría del paludismo formulada más arriba es exacta, es en el momento de la fructificación de los parásitos, de la invasión de la sangre por los bacilos, que se verán pro-



ducirse estas fiebres. Es probable que la destrucción de los hematies sea proporcional al número de parásitos en un acceso dado, y como esta destrucción llega al máximo en los accesos perniciosos, es posible suponer que la multiplicación del parásito ha llegado igualmente á su máximo en semejante caso.

Bajo esta influencia se producen, sin duda, las congestiones subinflamatorias que se encuentran en las autopsias; ellas son debidas probablemente á la acción directa del parásito ó á la alteración de la sangre, y tal vez aun á la formación de pequeños focos, que serian otros tantos nidios, en los que el desarrollo del parásito llegaría á su mas alto grado. Estas congestiones, son activas, primitivas y no secundarias; su intensidad, su producción por focos miliares, como lo afirma Kelchs, son argumentos que vienen en apoyo de su producción directa.

En seguida, á la hiperemia del principio, se añaden fenómenos inflamatorios, y es suficiente recordar la anatomía patológica de las fiebres perniciosas para comprender que, en semejante caso, no se trata solamente de alteraciones funcionales, sino de verdaderas lesiones orgánicas parenquimatosas, susceptibles de alterar profundamente suspender aun la acción del órgano interesado. Así que se trate del eje cerebro-espinal, se verán aparecer fenómenos graves; si del hígado y los riñones, á las alteraciones de la sangre por la destrucción en masa de los hematies, se añade la acumulación de materias escientificas, que no pueden ser arrastradas fuera por las vías habituales de eliminación. Así se explicaria la gravedad de los accesos febriles en los brighticos y la frecuencia de lesiones renales en los ataques de fiebre perniciosa.

Es un hecho que el calor febril no puede ser



suficiente para explicar todos los casos; él falta, algunas veces, y con frecuencia no alcanza sino un nivel moderado.

En las fiebres ferricidas, como en la ictericia grave y la uremia, la secreción de la orina disminuye y aun desaparece, y la mayoría de los síntomas amenazadores coincide frecuentemente con el retorno de las orinas y del sudor; si una diaforesis abundante puede por sí misma, hacerse mortal, no hay derecho a decir que el sudor no es sino una vía de eliminación secundaria e insuficiente; es por una razón contraria que se podría explicar la benignidad de los accesos coleriformes, benignidad tal que de cinco enfermos Colin no ha perdido ninguno, y que contrasta con la mortalidad de las otras formas.

Ciertamente, no se puede encontrar en esta manera de ver sino una hipótesis, que necesita ser confirmada por exámenes clínicos más rigurosos y sobre todo por análisis químicos exactos de la sangre y de las orinas, que permitan precisar los productos de descomposición de los hemáticos, de los que, el pigmento no representa sino vestigios morfológicos.

A pesar de todos estos vacíos la teoría más satisfactoria del conjunto de las fiebres ferricidas, es la que hace intervenir a la vez la intoxicación directa de la sangre por la destrucción globular, y la intoxicación secundaria por lesión de los órganos eliminadores. Añadamos en fin la acción deletérea ejercida sobre el sistema nervioso por los microorganismos, o por los productos tóxicos contenidos en la sangre.

P.oudin atribuya las variedades clínicas a la idosis

mas ó menos grande del veneno absorbido; se sabe hoy dia. cuan importantes son las cualidades variables de un mismo germen, segun condiciones múltiples, mal precisadas todavia y diferentes segun la especie de microbio que se considere. Se puede aun preguntar si la especie de microbios que produce la fiebre intermitente es única, ó si es una mezcla de especies que difieren entre ellas por su naturaleza, la potencia de su desarrollo y la gravedad de los desórdenes que producen en el organismo.

Todas estas hipótesis que toman por base las cualidades del germen parecen insuficientes; esta influencia, en sus relaciones con el grado de receptividad del sujeto, entra en juego para la produccion de las formas simplemente graves, y es de suponer que sea secundaria su intervencion en la aparicion de los accesos perniciosos. Lo que domina aqui es la propiedad que tiene el bacile malárico de desarrollarse brusca y rapidamente, es la vulnerabilidad mayor ó menor de la sangre y de los órganos á los ataques del parásito, vulnerabilidad en alguna manera local, independiente, hasta cierto punto, de la receptividad total del organismo y de las cualidades generales del agente infeccioso. De otra manera, no se verian jamas fiebres perniciosas donde el paludismo no tiene sino una potencia moderada; la proporcion respecto á los accesos simples seria absolutamente infima en los casos que pueden considerarse como esporádicos de las regiones salubres; no se sabria por que la fiebre perniciosa es tan rara en los primeros accesos, y nada explicaria la fijesa notable en la proporcion de los accesos perniciosos respecto de los simples á pesar de las condiciones locales. El hecho de que los accesos perniciosos, no son relativamente mas frecuentes en un mismo pais, cuando los accesos simples son bastante numerosos para revestir un aspecto epidémico, estaria en con-

tradicción con lo que se sabe de otras enfermedades infecciosas, cuyo germen parece ser más poderoso cuanto más abundante es. La frecuencia de los accesos perniciosos no se eleva notablemente sino cuando se consideran regiones de un clima absolutamente diferente, y cuando las diferencias de medio y temperatura son muy marcadas.

Las condiciones individuales desempeñan pues, un gran papel en la patogenia de las fiebres perniciosas: unas veces la existencia en los sujetos de un órgano, que se puede calificar de *locus minoris resistentiae*; otras veces condiciones exteriores de meteorología o de constitución sanitaria, que ejercen su influencia sobre la economía entera, y con mayor frecuencia sobre un aparato orgánico, poniendo en juego sus predisposiciones morbidas.

Estas condiciones individuales y esta acción de los agentes exteriores explican la diferencia de formas señaladas por Colin, entre las diversas estaciones, la frecuencia de formas pulmonares en los climas húmedos de temperatura variable, la influencia estacional tan poderosa en la aparición de los accesos coleriformes. Además no se limitan a darle forma clínica a la enfermedad, pueden crearla en todos sus elementos; así la constitución epidémica nacida por diversas causas, explicaría la aparición súbita de numerosos accesos perniciosos en enfermos que, sin esta influencia no habrían presentado sino formas simples del paludismo.

En resumen, la expresión fiebre perniciosa debe llevar consigo la idea de un accidente anormal, insidioso, de invasión repentina y que amenaza inmediatamente la vida, cuya explicación debe buscarse en las lesiones viscerales y probablemente por el mecanismo de una intoxicación de la sangre por restos orgánicos. El modo de aparecer brusco e intermitente del acceso depende, sin duda, del modo especial de multiplicarse el bacilo malarico; pero para que haya acceso pernicioso se necesitan

condiciones: que el desarrollo del parásito llegue a su *máximo* o  
traspase sus límites ordinarios, y que encuentre en el organismo con-  
diciones especiales que permitan la localización de sus efectos.

Manuel V. Garcia.

*[Handwritten signature]*

Jurado

Dres Villar  
Adalberto  
Artola

FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA
No. de ingreso... 10675
No. de la clasificación.....