UNIVERSIDAD NACIONAL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
REPUBLICA DE GUATEMALA, C. A.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FIEBRE BILIOSA HEMOGLOBINURICA EN GUATEMALA

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA
DE LA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL

POR

ALEJANDRO G. ARATHOON SINIBALDI

Interno que fué por oposición, del Hospital General.
Interno que fué del Hospital Militar.
Interno que fué del Hospital de la Cía. Agrícola de Guatemala en Tiquisate.
Encargado que fué del dispensario de la U.F.Co. en BANANERA.

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO

AGOSTO DE 1941

INTRODUCCION

Entre las complicaciones del Paludismo, no hay tal vez ninguna tan impresionante por su aparatoso cuadro clínico, ni que haya suscitado tantas discusiones como el sindromo conocido con el nombre de Fiebre Hemoglobinúrica.

La distribución aparentemente caprichosa de este sindromo, en las regiones en donde el Paludismo es endémico y su aparición y desaparición súbita en una región determinada, fueron explicadas por los brillantes trabajos de la Comisión Médica del Canal de Panamá publicados bajo la dirección de los Doctores: W. E. Deeks, M. A., M. D., Jefe de la Clínica Médica del Hospital de Ancon C. Z., y W. M. James M. D., Médico del mismo centro y actualmente de la Clínica Herrick de la ciudad de Panamá, R. P., en el año de 1911 y por el doctor R. C. Connor, quien señaló como año y medio antes la relación entre la "Fiebre de Aguas-Negras" y el Paludismo. Estos autores también demostraron que las medidas tomadas para la supresión del Paludismo eran muy eficientes para extirpar la Fiebre Hemoglobinúrica.

Las condiciones que fijó dicha comisión como necesarias para la aparición del sindromo, fueron las siguientes:

1o.—La presencia de una población que no está inmunizada al Paludismo;

2o.—La existencia de la infección palúdica en cantidad suficiente para mantener un estado de infección casi continuo en la población;

3o.—Una proporción grande de paludsimo Estío-Otoñal; pues la cantidad de Fiebre Hemoglobinúrica, se encuentra en proporción directa a la intensidad de esta variedad;

4o.—El descuido en la administración pronta y continuada de la quinina, especialmente en las primo-infecciones, a las personas no inmunizadas al paludismo.

"En toda localidad, sin excepción, en donde estas condiciones se registren, se encuentra la Fiebre Hemoglobinúrica".

Estas conclusiones que fueron sentadas hace aproximadamente treinta años, no han recibido tal vez una publicidad suficiente y permanecen aún ignoradas por muchos de los que han tenido ocasión de tratar este sindromo.

Durante este último año en que he estado trabajando en la zona-Bananera de Tiquisate, de la Compañía Agrícola Guatemalteca, en la que debido a las condiciones especiales de trabajo, obliga a una población nueva y no inmunizada al paludismo, a vivir en condiciones similares a la de los obreros que estudió la Comisión de Panamá, he podido comprobar la veracidad de sus conclusiones, pues la fiebre biliosa hemoglobinúrica han hecho una vez más su aparición.

FIEBRE BILIOSA HEMOGLOBINURICA

Sinónimos: Hemoglobinuria malárica; fiebre hemoglobinúrica; f. biliosa hemoglobinúrica.

Definición: Según el profesor Stephens, apenas puede llamársele fiebre, cuando la temperatura en algunos casos no sube a 100" F. Tampoco la hemoglobinuria es constante, puesto que este síntoma sobresaliente, puede faltar algunas veces.

El concepto de la enfermedad es mejor explicarlo en las palabras de Marchiafava y Bignami, a saber: "El ataque de hemoglobinuria, es un sindromo que se encuentra con alguna frecuencia en los países cálidos, en el curso de la infección palúdica. El síntoma principal del acceso, es, la emisión de orina conteniendo albúmina y hemoglobina en mayor o menor cantidad".

Para Manson-Bahr, la enfermedad consiste en una hemólisis de los corpúsculos rojos de la sangre, que libera la hemoglobina al torrente circulatorio y a su vez produce hemoglobinuria.

Resumen histórico: Las primeras descripciones de la enfermedad, fueron hechas por los Médicos de la Marina Francesa, Lebeau y Leroy de Mericourt de 1850 a 1853, quienes la observaron en Madagascar y en la Isla de Noisse Be, al Noroeste de la anterior, llamándole fiebre ictérico-perniciosa. En 1861, Dutouleau, observó casos en las Antillas, Guayana y Senegal, como fiebre biliosa hematúrica. Barthelemy Benoit, también la describió algunos años después con el nombre de fiebre hematúrica biliosa y en 1874, Berenger Ferand en la Senegambia, describió una enfermedad a la que él llamó "Fiebre biliosa melanúrica", que debía separarse de las fiebres que hasta entonces se englobaban en la fiebre amarilla

La presencia de varios casos en una misma familia, puede no ser simple coincidencia, pero se explica probablemente por la exposición a un factor común. Esto ha dado origen al término "Casas de fiebre BILIOSA HEMOGLOBINURICA" en ciertos distrtios especialmente en Rhodesia; pero si se investigan, se demuestra, que se trata de casos con vecindarios muy malos y muy palúdicos. Igual cosa observó Gigioli en la Guayana Inglesa.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA:

La enfermedad ha sido descrita por diversos autores en todos los continentes. En el Africa, en donde alcanzó su mayor fama, se encuentra en la Costa Occidental y Oriental a nivel de los deltas de los grandes ríos, también en distintos puntos del interior del Continente. Es bastante frecuente en la Isla de Madagascar.

En Europa se encuentra limitada a: Bulgaria, Macedonia, (en donde es muy frecuente) Albania, Grecia, Sicilia y Cerdeña. Algunos casos han sido observados en Italia.

En Asia ha sido registrada en Palestina, especialmente en el Valle del Jordán, en Tonquín, la península de Malaca Formosa, la India, Birmania, China, Java y en las Islas palustres del archipiélago Oriental; también en Nueva Guinea y en las islas Salomón.

En América se encuentra; pero no tan extendida como anteriormente en los Estados del Sur de los Estados Unidos, especialmente en Florida, Georgia, Alabama, Mississippi, Arkansas y Texas. En la América del Sur, ha sido estudiada por Gigioli en las Guayanas y por otros en el Alto Amazonas; en las Planicies de Venezuela y en las Indias Occidentales. Ha desaparecido de la Zona del Canal de Panamá desde la introducción de medidas antipalúdicas.

En la América Central, ha sido descrita en todos los países; el doctor Bonifacio de León G., en su trabajo "Anotaciones sobre la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica", 1936, cita los siguientes datos:

En San Salvador, ha sido encontrada en la Capital, según informes del doctor Guillermo Trigueros, también en los departamentos de San Miguel y La Unión; pero los casos son raros y esporádicos.

En Honduras es de observación corriente en la Costa Norte del país; el doctor J. Martínez en su tesis dice que en el Hospital de Puerto Castilla, durante cinco años, de 1921 a 1925, se presentaron 58 casos. Ha sido descrita también en San Pedro Sula y en La Ceiba por los doctores Ordóñez, Díaz, Peraza y Luis F. Hurtado, quien hizo un estudio de más de 200 casos.

En Nicaragua, el doctor Sequeira Rivas afirma que la enfermedad se presenta en todas las regiones, sin llegar a tomar sin embargo caracteres epidémicos y se halla de preferencia en las tierras bajas y pantanosas del Atlántico y del Pacífico, coincidiendo con las exacerbaciones del Paludismo en dichas regiones.

El doctor Porfirio Solórzano B. describe algunos casos en el Departamento de Managua, en un trabajo que con el título de "Contribución al estudio anatomopatológico de la hepatonefritis ictérico-hemorrágica fiebre amarilla nostras" presentó al II Congreso Médico Centroamericano en San José de Costa Rica, en el año 1934.

En Panamá el doctor Guardia G., dice: que, desde el año 1922 solamente hubo 22 casos en los archivos del Hospital Santo Tomás y el doctor Wm. M. James me escribió diciendo que en la Zona del Canal, solamente hubo tres a cuatro casos en los últimos cinco a seis años y que todos eran de soldados de la Guarnición de la Zona. Agrega que en su práctica privada en la Clínica Herrick, ha visto tres o cuatro casos en los últimos diez años y ninguno en los últimos cinco años.

En Guatemala, se encuentra distribuída en las zonas palúdicas de la República, presentándose bajo la forma de casos aislados y esporádicos, según datos que bondadosamente me fueron dados en la Dirección de Sanidad, el número de casos observados por los médicos encargados de la campaña anti-palúdica, es muy bajo y solamente se observan algunos, de vez en cuando. Ha sido observada por el doctor Macphail del Hospital de Quiriguá desde el año de 1906, y es relativamente frecuente en la zona de Puerto Barrios como lo confirman los médicos que han desempeñado el puesto de Cirujanos Militares del Departamento: doctores Núñez, Chávez, Girón y Rímola; en la zona del Petén ha sido observada por los doctores Horacio Figueroa y Héctor

Montano. El doctor B. de León, termina añadiendo que él observó tres casos en Puerto de San José y cinco en Puerto Barrios.

En el Hospital de Quiriguá se observa un promedio de 6.7 casos al año, en un término de diez años.

En la zona Sur, la enfermedad hasta hace poco ha sido rara y no es sino debido al número de recién llegados y al alto grado de infección palúdica que entre ellos existe, que se explica su aparición en la zona que me sirvió para este estudio.

CAUSAS PREDISPONENTES: Todas las edades y ambos sexos son susceptibles, el factor racial que se consideró como muy importante, ha venido a caer a segundo término dándose hoy día mayor importancia a la inmunidad activa adquirida por infección con paludismo subterciano durante la niñez. Entre los cuarenta casos observados por nosotros, cinco pertenecían a la raza indígena, uno era caribe y el resto ladinos. (Mestizos).

Procedencia: Son originarios de diferentes partes de la República, estando representados entre ellos casi todos los departamentos, sin embargo predominan los originarios de las partes bajas de ambas costas, Norte y Sur.

Sexo: Solamente tres eran de sexo femenino.

Edades: En su mayoría están representados por individuos entre 20 y 50 años.

Tiempo de residencia en la Zona:

La mayoría de los autores consideran que la fiebre hemoglobinúrica ataca en mayor número a aquellos que ya tienen uno o dos años de residir en el país en donde la enfermedad es endémica. Según James, el tiempo de residencia es un factor que está en proporción directa con la cantidad de infección palúdica que se adquiere en un tiempo dado. En los casos nuestros:

14 tenían más de 3 años de residencia como empleados.

10 tenían más de 2 años de residencia como empleados.

Los restantes tenían entre 6 y 18 meses de trabajar en la región. Los que menos tiempo tenían era uno originario de Escuintla, que hacía 2 meses que estaba empleado, y

otro originario de Yepocapa, con 15 días de permanencia cuya sangre fué positiva de Pl. falcipárum.

Otras causas predisponentes son: la debilidad, debida a una enfermedad anterior, la mala alimentación, las penalidades de toda clase, la disentería, etcétera.

No se presentó ningún caso entre los empleados Norteamericanos, Europeos ni Guatemaltecos que viven en buenas condiciones higiénicas y que se ponen en tratamiento al sentirse enfermos con Paludismo.

INFLUENCIA DE LAS ESTACIONES: Según comprobó el doctor James en Panamá, la infección palúdica es menor durante los meses secos llamados de verano y aumenta hasta llegar al 1/3 medio de la estación lluviosa, en donde queda estacionaria, mientras que la fiebre hemoglobinúrica es menor al principio del período de las lluvias y alcanza su máximo al final del mismo. Ambas enfermedades tienen aproximadamente el mismo período de intensidad máxima, al final de la estación lluviosa. Por consiguiente, en cuanto al factor estacional, ambas coinciden en la época de su mayor intensidad. Durante el año de 1940, el mayor número de casos se presentó en Tiquisate, entre los meses de Agosto a Diciembre, alcanzando su máximo que fué de cinco, en el mes de Octubre.

El frío también favorece su aparición, notándose durante la guerra de 1914, que en Salonika y en Palestina los casos de F. B. H. ocurrieron entre las tropas exclusivamente durante los meses fríos de invierno. También se han visto aparecer algunos casos en Europa (Inglaterra y Alemania) en personas aparentemente sanas que llegan de paseo, explicándose por la presencia de una infección latente de paludismo subterciano, que se activa por la exposición al frío, al abuso de bebidas alcohólicas u otro factor.

ETIOLOGIA:

Entre las múltiples teorías que se dan para explicar el síndrome hemoglobinúrico, tenemos las siguientes:

Teoría específica:

El Profesor C. F. Craig, observando la distribución geográfica de la enfermedad, piensa que existe un insecto vector

llegar sin embargo a destruir completamente la fiebre (pues

u otra condición específica favorable a su propagación. Y que además, aunque no se ha aislado ningún organismo infeccioso, una forma disociada de bacteria o de protozoo o bien un virus filtrante podrían ser la causa.

Pensando que podría tratarse de un piroplasma, puesto que la fiebre hemoglobinúrica se asemeja en sus manifestaciones más importantes a la piroplasmosis de los animales, Dudgeon inyectó orina de un paciente enfermo, á animales sin producir la enfermedad.

Soromaño encontró un gran número de espiroquetas en le vesícula biliar y en las heces durante el estado febril de la enfermedad, encontrando además que principiaban a desaparecer en cuanto el paciente mejoraba. Concibió la idea de que existiera una forma de espiroqueta hemolítica como causa. No se encontraron espiroquetas en el riñón u otros tejidos por los métodos de coloración argéntica.

Por su semejanza con la Hemoglobinuria Paroxística, que se considera de origen sifilítico y que, según el Profesor M. Fernán-Núñez, la F. hemoglobinúrica parece responder al tratamiento por el Novarsenobenzol, se examinaron cuidadosamente las historias de 81 casos, investigando en especial la sífilis y otras enfermedades causadas por espiroquetos. No se encontró ninguna relación entre la fiebre hemoglobinúrica y las espiroquetosis.

Aunque desde el principio se sospechó que estuviese relacionada al paludismo, el mismo Manson declaró que era una enfermedad en sí, posiblemente una infección específica de tipo filtrante. Sin embargo, Blacklock inyectó sangre, de un caso mortal de fiebre biliosa hemoglobinúrica por vía intra-muscular, a un Europeo sano y no logró comunicarle la enfermedad.

Como hace observar el Profesor Wm. M. James, no existe ninguna prueba que la F. B. H. se haya extendido jamás de un país a otro, ni de una parte de un mismo país a otra, tal como sucede con el Kala-azar, la fiebre amarilla o la enfermedad del sueño. Al contrario, la enfermedad siempre se manifiesta cuando existen ciertas condiciones relacionadas con la epidemiología del paludismo, y no a las de ninguna otra enfermedad.

otro originario de Tepocapa, con los días de permanencia y

TEORIA PALUDICA:

Los trabajos de la Comisión Médica del Canal de Panamá, publicados por los doctores W. E. Deeks y Wm. M. James en 1911, pusieron claramente en evidencia, la relación estrecha entre el Paludismo y la F. B. H., como lo había señalado anteriormente el doctor R. C. Connor. Fijaron además las condiciones epidemiológicas necesarias para la aparición de la enfermedad y demostraron que las medidas tomadas para combatir el Paludismo, eran igualmente efectivas para extirpar la fiebre B. H. La efectividad de estas medidas está demostrada estudiando comparativamente el número de casos observados antes y después de la aplicación de las mismas. Entre los años de 1904 a 1910 se admitieron 232 casos de F. B. H. en el Hospital de Ancon y ahora, en los últimos seis años, según datos que bondadosamente me proporcionó el Profesor James, solamente se han observado tres o cuatro casos en la Zona del Canal, entre los soldados de la Guarnición, y una cantidad semejante en el Hospital de Santo Tomás.

Los estudios recientes en las inoculaciones artificiales de paludismo a los paralíticos generales, con producción secundaria del síndrome hemoglobinúrico, empleando el paludismo subterciano y los efectos análogos en monos inoculados con el Plasmodium Knowlesi, han dado nueva luz a este asunto. Se ha observado también, que el síndrome acompaña a la inoculación del Pl. falciparum y no la del Pl. vivax en el hombre.

Según el Profesor J. W. W. Stephens, los parásitos del paludismo se hallan en la sàngre en las proporciones siguientes:

El día antes del comienzo, en proporción de 75 por ciento de los casos aproximadamente.

El día del principio en proporción de ..... 50 %
El día después del principio, en proporción de .... 20 %

Manenberg, da las cifras siguientes:

El día anterior, se encuentran en ..... 95 %
El mismo día, se encuentran en ..... 66 %
El día después, se encuentran en ..... 17.1 %

Con respecto a la variedad del parásito encontrado, las cifras son las siguientes:

Deeks y James encontraron: Pl. falciparum: 76%, Pl. vivax 24%.

El doctor Ricardo Aguilar, en un trabajo sobre el tratamiento de la fiebre hemoglobinúrica con el uso del suero hemostático endovenoso, relata veinte casos, distribuídos así:

Negativos: 7; Pl. falciparum: 10; Pl. vivax: 3 o sea un 65 por ciento de casos positivos.

Entre los casos observados por nosotros en el Hospital de Tiquisate, solamente nos fué posible estudiar el principio del acceso hemoglobinúrico en siete, que lo presentaron después de su ingreso al Hospital.

El examen de las sangres, fué positivo de Pl. falciparum en cuatro de estos siete, habiendo por consiguiente 60 por ciento de casos con Plasmodio presentes en la sangre de ellos.

En los demás casos la hemoglobinuria se produjo uno o varios días antes de su ingreso y los exámenes de sangre fueron negativos de plasmodios. No se observó ningún caso con plasmodium Vivax positivo en la sangre.

Todos los enfermos observados por nosotros, daban una historia anterior del paludismo, en un pasado más ó menos remoto, y en un 80 por ciento de ellos el registro del Hospital, mostraba que habían sido tratados anteriormente en diversas ocasiones por Paludismo.

El parásito de la fiebre Cuartana ha sido encontrado solamente en siete casos en la literatura mundial.

Debemos advertir que en casi todos los casos en que se encuentra el Pl. vivax, es muy raro que se encuentre solo y probablemente ha habido una infección anterior o concomitante con Pl. falciparum. Lo mismo se puede decir con respecto al Pl. Malarie.

El papel del Paludismo en la producción del síndrome, ha sido interpretado de diversas maneras por los diferentes autores, a saber:

Sinoia sugirió, que, el Paludismo o tal vez la quinina, retardaban el metabolismo hepático y al disminuir la cantidad de enzimas del hígado, se producía hematoporfirina, (derivado no férrico de la hemoglobina), que es precursora del pigmento biliar. Tales pacientes sometidos a la luz del

sol, en el trópico, sufrirían una hemólisis de sus glóbulos rojos, a causa de que el exceso de hematoporfirina actuaría como un sensibilizador óptico.

Una de las teorías acepta la posibilidad que el parásito del Paludismo, secreta una hemolisima específica, de igual manera como la Uncinaria secreta una hemolisina que contribuye a producir la anemia.

Blacklock y MacDonald, explican la éxtasis sanguínea a nivel del bazo, que se observa en el Paludismo, como debida a la obstrucción de los senos vasculares con parásitos aprisionados por el sistema retículo-endotelial, con la resultante anoxemia y formación de ácido láctico que favorecerían la hemólisis.

Nocht piensa que existen ciertas razas de parásitos del Paludismo, con poderes hemolíticos especiales, análogas a las diferentes variedades de muchas especies bacterianas. Stephens, Sinton y Craig han descrito diferentes tipos del parásito del paludismo estivo-otoñal (Pl. tenue, Pl. falciparum quotidianum, etcétera). También se ha observado a menudo, que en una localidad, el Paludismo Estivo-otoñal era más grave y más difícil de curar que una infección con la misma especie en otro lugar, existen en apariencia distintas razas desde el punto de vista geográfico, las cuales, aunque no difieren en su morfología, se diferencian por su virulencia clínica, sus reacciones inmunológicas y otras propiedades biológicas. James, Nicol y Shute, comprobaron que las infecciones experimentales en los monos con razas Romanas, eran más severas que las producidas por razas Hindúes, y era necesario emplear como ocho veces la cantidad de quinina para controlar el ataque primitivo. La fiebre tenía una duración del doble en las infecciones con las razas Romanas y las recaídas tardaban también más que con las razas de la India.

Napier y Campbell, aislaron una raza de Plasmodium Kochi, que carecía casi de virulencia en un mono cercopithecus e inoculada a un mono rhesus, produjo una infección mortal, acompañándose de hemoglobinuria en casi todos los casos en que produjo la muerte, la virulencia de la raza y su tendencia a producir hemoglobinuria, aumentaban con cada paso. Knowles y Gupta encontraron, que este plasmo-

dium del cercopithecus, era semejante al parásito de la terciana benigna (eritrocitos deformados, gránulos de Schufner, etcétera); pero al pasarlo por un mono rhesus, todo cambió (los gr. de Schufner desaparecieron, y las formas anulares y las rosetas semejaban las del Pl. malarie). Este tipo así modificado pudo ser inoculado al hombre y después de nuevo a los monos.

A pesar de lo anterior, parece que las diferencias morfológicas, no son sino variaciones en las formas jóvenes del parásito, debidas a la actividad de la especie infectante, a la resistencia inmunológica del huésped o a cambios morfológicos causados por la quinina. Lo mismo sucede con otros protozoos, entre ellos la entameba del intestino del hombre.

Strikland y sus colaboradores, creen que varios mosquitos pueden agruparse en una sola especie, Anófeles funestus, el cual es capaz de modificar el plasmodium del paludismo, de manera que lo hace más apto para provocar la fiebre hemoglobinúrica.

En contra de la teoría palúdica del síndrome hemoglobinúrico y en favor de la teoría específica, Craig ha presentado los argumentos siguientes:

a) No en todos los distritos palúdicos, se presentan los casos de la F. de A. N. y a menudo se encuentran limitados a ciertas zonas y aún a ciertas habitaciones en una zona muy palúdica;

b) A veces aparece en forma epidémica;

c) Los casos de la enfermedad son pocos, comparados con los de paludismo, entre los habitantes de una zona;

d) Los síntomas son muy característicos y la hemoglobinuria reaparece con cada recaída, difiriendo así en general del paludismo pernicioso;

e) Las lesiones anatomo-patológicas características, encontradas en los casos mortales;

f) La ausencia de los parásitos en la sangre de la mayoría de los casos.

A propósito de las objeciones de Craig, el Profesor W. M. James, hace las siguientes consideraciones; para que el síndrome hemoglobinúrico se presente, no es solamente necesario que exista una población infectada con paludismo, sino se requiere además, que esta infección sea de una inten-

sidad grande, llamándose región intensamente infectada, a aquella en la cual la proporción de niños infectados es muy alto durante todo el año, por ejemplo, en ciertas regiones del Africa (Nigeria) se encontró una infección del 39.9 por ciento entre los niños, en Gambia fué de 80 por ciento.

Otro factor de tanta importancia como el anterior, es que los habitantes de la población, no estén inmunes al paludismo, así se explica que la F. B. H. no sea tan frecuente en la India o en las Filipinas.

La F. B. H. nunca ha sido observada en un país que no sea palúdico y como ejemplo típico de ello, podemos observar lo que sucedió en las islas de Mauricio y la Reunión; en estas islas, nunca se describió ningún caso de F. B. H. con prioridad a la introducción del paludismo a las mismas; pero cuando la infección palúdica alcanzó cierta intensidad, se volvió de observación corriente y de una mortalidad grande.

TEORIA MEDICAMENTOSA:

Los médicos Griegos, fueron los primeros que asociaron la enfermedad a la quinina y a esta hipótesis, se le dió una importancia solamente secundaria a la teoría palúdica. Es de observación clínica corriente, que la hemoglobinuria es a menudo consecutiva a la administración de la quinina. En algunos casos los síntomas cesan tan pronto como se suspende la quinina, mientras que en otros persisten. Dumas demostró en 1897 en una experiencia, que había algunos individuos a quienes se les podía provocar un acceso de hemoglobinuria, con solo administrarles cierta cantidad de quinina y esta experiencia ha sido confirmada por otros autores. Nosotros, hemos tenido ocasión de obsevar entre algunos de nuestros casos, un fenómeno idéntico.

La quinina in vitro, hemoliza a los hematíes; pero a una concentración muy superior a las dosis terapéuticas. Las experiencias de los Profesores Nocht y Kikuth demostraron también que la quinina aumentaba la acción hemolítica de los amboceptores hemolíticos producidos en el conejo por la inoculación de sangre de perro y se demostró una acción análoga para los otros agentes hemolíticos, tales como el veneno de Cobra, la lisocitina, las sales de ácidos biliares. Sin embargo en la F. B. H. estos mismos autores opinan, que hay casos en que la acción desencadenante de la quinina u otras substancias debe excluirse por completo; y atribuirla a la acción de las hemolisinas producidas por el mismo paciente, las cuales se bastarían por sí solas para producir la hemólisis.

Kritschewsky y Muratoffa emitieron la hipótesis, que la F. biliosa hemoglobinúrica podría ser causada en muchos casos, por la acción conjunta de la quinina y la lecitina; pero no lo pudieron demostrar experimentalmente.

También se ha explicado por la falta de colesterina en la sangre, pues la colesterina tiene una acción inhibidora manifiesta, cuando se administra juntamente con la quinina, e in vitro, inhibe la hemólisis del veneno de Cobra.

En estos últimos tiempos se han observado casos desencadenados por drogas tales como: la antipirina, la fenacetina, el azul de metileno, la quinina, la plasmoquina y la atebrina.

El Profesor V. F. Sampson, M. C., MB., B. S. (Lond) patólogo del Gobierno de Natal, en un artículo publicado en el South African Med. Journal, 1932, tomando en cuenta los trabajos del Coronel James en Inglaterra, los de Cuica, Ballif y Vieru en Rumania, los de Knowles, Senior-White y Das Gutpa en la India y los de otros autores que han hecho experiencias con las diferentes razas del paludismo y la inmunidad a las mismas; así como los del Profesor Schuffner y del Coronel Cristophers, que opinan que la quinina interrumpe o altera la inmunidad que ha sido adquirida por ciertos Nativos, considera que la quinina tiene un efecto bastante serio sobre el mecanismo de la inmunidad.

Los autores arriba mencionados, han encontrado que hasta el 95 por ciento de los merozoitos podían ser destruídos en cada ciclo y lo atribuyen, a las lisinas del plasma. En los cultivos aeróbicos, se observa una destrucción parecida, por lo que concluyen que la inmunidad controla el número de los merozoitos formados por los esquizontes y que no depende exclusivamente de las especies. Sin embargo un número suficiente de esquizontes escapa a la destrucción, para mantener la infección ligera constante. Ahora, si la resistencia del individuo disminuye por una causa cualquiera, se concibe

que los merozoitos puedan alcanzar un cierto umbral que provoca el acceso de fiebre.

En un caso tal, la quinina, aún en pequeñas dosis, obra como por encanto y aparentemente destruye la infección, pero si admitimos, lo que opinan estos autores, que interrumpe el mecanismo de la inmunidad, entonces las defensas del paciente quedarán en peor estado después del ataque que anteriormente y dependerá cada vez más de la quinina para defenderse de la infección, pues sus defensas en vez de aumentar disminuyen.

La quinina como se sabe es un veneno protoplasmático y su acción en las experiencias in vitro, no parece ser directa. No sería muy aventurado suponer que la quinina en el organismo se transforma en un metabolito y que este metabolito, opina el profesor Sambon, que es nocivo a los plasmodios, sería el resultado de la irritación del medicamento sobre el tejido encargado de la producción de anti-cuerpos o elementos de inmunidad. La diferencia entre el proceso de defensa natural y el papel de la quinina, es la misma que existe entre un estímulo fisiológico y una irritación de naturaleza química, obrando ambas sobre el mismo tejido. Con el tiempo la respuesta a la irritación disminuye y lo que es más grave es que tampoco responde a la llamada a formar anticuerpos. Esto nos explica por qué el parásito se vuelve quinino-resistente, término impropio, pues no es una cualidad del parásito. En la F. B. H. sucedería una cosa semejante a lo que se observa al irritar constantemente un tejido dado, la piel por ejemplo, en la que se ve la regresión de las células al tipo embrionario; el tejido de defensa irritado hasta el agotamiento, pondría en libertad una substancia precursora del anticuerpo, que no es el anticuerpo normal.

En vista de esto el Profesor Sampson, da la siguiente definición de la F. B. H., siempre sujeto a discusión: es una complicación de la infección del hombre por el Pl. falciparum, provocada por una interrupción repetida de las reacciones naturales de defensa del organismo por la quinina, y favorecida por un estado de menor resistencia del individuo. Recomienda además que en las primo-infecciones, nuestro objetivo debe ser el de reducir la dosis de quinina a la cantidad mínima para evitar el riesgo inmediato al enfermo, sin

llegar sin embargo a destruir completamente la fiebre (pues es durante el acceso febril que se forman los anticuerpos); especialmente a las personas que piensen residir en una región en donde el Paludismo es endémico.

Entre los casos observados por nosotros, en los que la hemoglobinuria acompañó la ingestión de la quinina, tenemos los siguientes:

Caso No. 1.—Después de tomar: Calomel 0.30 gramos y 3 horas después 2 onzas de Sulfato de Magnesia, tomó 0.90 gramos de quinina y apareció la hemoglobinuria a la mañana siguiente.

Caso No. 9.—Enfermo desde hace 5 días con malestar, fiebre y frío, comenzó a tomar quinina y al tercer día se puso la orina negra.

Caso No. 14.—Tuvo un calofrío intenso, seguido de fiebre como a las 5 de la tarde, tomó 0.60 gramos de quinina y una tableta de plasmoquina, 3 horas más tarde, se le puso negra la orina.

Caso No. 16.—Tomó 0.60 gramos de quinina por la tarde como profiláctico, a la una de la mañana, tuvo un calofrío intenso y notó que orinaba sangre.

Caso No. 23.—Fiebre y fríos desde hace cuatro días, comenzó a tomar quinina hace dos días. Ayer bruscamente tuvo una fiebre intensa, gran decaimiento y principió a orinar de color obscuro.

Caso No. 26.— Tiene fríos y fiebre desde hace cinco días, al segundo día de estar en el Hospital y después de haber tomado 0.90 gramos de quinina dos veces al día, se quejó de que sentía que la quinina le hacía daño y le sobrevino fiebre con vómitos, tinte ictérico y la orina se puso de color de vino de Málaga.

Caso No. 29.—Enfermo desde hacía una semana con fiebre alta y estado general grave; sangre positiva de Pl. falciparum. Se le puso una inyección de quinina de 0.90 gramos por vía intramuscular a las ocho de la noche, a la mañana siguiente la orina estaba negra.

Caso No. 23.—Dos días hace que tiene fiebre con calofrío, tomó 0.60 gramos de quinina por la noche; a media noche tuvo frío y fiebre intensa y en la mañana notó que la orina era negra.

Caso No. 33.—Historia de fiebre desde hace varios días, tomó 0.90 gramos de quinina el día anterior, y la orina se puso negra a la mañana siguiente.

Caso No. 38.—Ingresa por una quemadura de segundo y y tercer grado del pie, al segundo día de hospitalizado, tuvo un acceso de hemoglobinuria que desapareció en el mismo día. Se le habían dado el día anterior 0.60 gramos de quinina dos veces en el día, con una tableta de plasmoquina. El mismo día tomo XII gotas de aceite de Quenopodio en media onza de aceite de castor.

Caso No. 10.—Ingresó al Hospital con el diagnóstico de Paludismo, se le dió quinina por vía oral el primer día, en los días siguientes se le pusieron dos inyecciones de 0.90 gramos de quinina y al tercer día apareció la hemoglobinuria.

Caso No. 41.—Tercer recaída de la fiebre hemoglobinúrica, tomó dos cápsulas de quinina en polvo, conteniendo XV granos, al acostarse y como a la una de la mañana, le sacudió frío intenso con fiebre, náuseas y vómitos. Estos accesos le repitieron en número de tres en el día, sintiéndose muy débil. Como a las cuatro de la tarde notó que la orina se ponía negra. El último acceso de F. B. H. lo tuvo hace seis años.

Caso en que la Hemoglobinuria siguió al tratamiento con la Atebrina.

Caso No. 4.—Tuvo un ataque de fiebre hemoglobinúrica hace diez años que según dice, fué en ocasión de tomar quinina durante cinco días. Habiendo sentido malestar general y cefalea, comenzó a tomar tres comprimidos de Atebrina y dos de Plasmoquinas diariamente desde hace tres días, ayer por la tarde le sacudió un calofrío intenso seguido de fiebre y la orina se tornó negra.

El Instituto Cinchona de Amsterdam, considera a la F. B. H. como el resultado de una sensibilización del organismo por los parásitos de la Malaria subterciana a consecuencia de la cual, una causa desconocida tal como un resfrío o el empleo de una droga (antipirina, fenacetina, azúl de metileno, quinina, plasmoquina o aún la atebrina) pue-

den producir el ataque de F. B. H. Pero esta sensibilidad a ciertos remedios es a menudo temporal, pues el paciente puede emplear el remedio durante un largo período de tiempo y de súbito sufrir un acceso de fiebre hemoglobinúrica y después de curado puede volver a emplear la droga si un nuevo ataque así lo exige.

Todo medicamento tiene un umbral debajo del cual no hay peligro, de usarlo, pero que si es excedido, puede desencadenar una crisis. Este umbral varía para cada paciente. Considera además que es un error la afirmación que la "quinina causa la F. B. H." y que al contrario, un uso adecuado de ésta previene la aparición del síndrome. En apoyo de esto, cita la afirmación de Thompson, que estudiando el caso de los misioneros en la Nyassalandia (los Padres Blancos), encontró que entre de ellos hubo 200 muertes en 27 años en su mayor parte debidas a la F. B. H.; desde 1905 principiaron a tomar dosis diarias de cinco gramos de quinina, y en el curso de los siguientes 28 años, no hubo ni un solo caso de F. B. H. entre los 600 misioneros que trabajaban en la región en donde prevalece la enfermedad.

La literatura reciente, nos suministra los siguientes casos de F. B. H. en pacientes que nunca habían sido tratados con quinina anteriormente.

Neumann por ejemplo, declara categóricamente: "La aparición de la F. B. H. es independiente del tratamiento y no hace ninguna diferencia de cuál anti-palúdico se emplee, ya sea quinina, atebrina o plasmoquina". Refiere en seguida 18 casos, tratados, en Hamburgo en 1937, con Atebrina y que sin embargo presentaron el síndrome F. B. H.

Van Slype (Bulletin Société Pathologie exotique) 1935. Refiere un caso que ocurrió después de que al paciente se le administraron 0.900 granos de atebrina y 0.090 gramos de plasmoquina en el término de tres días.

Casos similares son descritos por Banerjee y Brahmachari, Murray, Foy y Kondi, Salah, Amy, Hanifah, en la India, Egipto y Africa.

Un caso de hemoglobinuria causado por la Plasmoquina tomada como profiláctica contra el paludismo, es referido por Min Sein, Médico del servicio Civil de Birmania, la can-

tidad de 0.16 gramos tomada en cuatro días fué suficiente para provocar la hemoglobinuria.

Indian Medical Gazette, Feb. 1937.

Un caso en el que se puede estudiar la estrecha relación entre la administración de la quinina y la aparición de la fiebre hemoglobinúrica ha sido estudiado cuidadosamente por N. Hamilton Fairley y F. Murgatroyd, del Hospital de enfermedades Tropicales, y de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres en 1940.

Se trataba de una enferma de 49 años que ingresó con fiebre desde hacía tres días y con la sangre positiva de parásitos de fiebre Terciana benigna y gametos de Terciana maligna. Había vivido en la India y Assam durante 20 años y había tenido ataques intermitentes de paludismo desde 1921 a 1930, pero no le habían vuelto a repetir hasta hacía tres días.

Se le administró una dosis de 10 granos de quinina tres veces al día y plasmoquina id. (0.02 gramos), durante el primer día; a las 6 de la mañana del siguiente día apareció la hemoglobinuria en forma ligera con fiebre de 103 grados F. Se suprimió la quinina y se le dió citrato de potasio y bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina.

Después de un intervalo de dos días en los que la temperatura fué normal, se le administró bi-clorhidrato de quinina en dosis crecientes de la manera siguiente:

7/6/39—	1/2	grano x 3 — total	1	1/2	granos
8/6/39—	1	grano x 3 — total	3		granos
9/6/39—	2	grano x 3 — total	6		granos
10/6/39—	2	grano x 3 — total	6		granos
11/6/39—	7 1/2	grano x 3 — total	22	1/2	granos
12/6/39—	10	grano x 3 — total	30		granos
13/6/39—	10	grano x 3 — total	30		granos

Desde el 99/6/39 se le dió citrato de potasio y bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina. El día 10 la paciente se quejó de no sentirse muy bien y apareció una temperatura de 100 grados F. el día 11. El 12 hubo fiebre de 101.4 sin que hubiera parásitos en la sangre. El día 13 a las 7 pm. tuvo una hemoglobinuria pasajera con fiebre de 100.8 F. por la tarde. La hemobilirubina subió a 3.5 unidades van den

Bergh (reacción indirecta). A las 9 pm. la orina estaba clara y se suspendió el tratamiento anti-palúdico. Al siguiente día la paciente se quejó de cefalea y presentaba tinte ictérico.

Se hicieron en seguida estudios minuciosos de la sangre y se le puso en tratamiento anti-anémico. El tratamiento anti-palúdico se reanudó el día 28 con la administración de plasmoquina 0.01 gramo tres veces al día durante 5 días, sin que apareciera la hemoglobinuria.

En seguida se decidió comprobar si la quinina podría administrarse sin producir hemoglobinuria; como medida preliminar, se procedió a alcalinizar la orina con una mezcla alcalina citratada, el día 16/7/39; al siguiente día se dió biclorihidrato de quinina, a la dosis de 4 granos tres veces en el día sin ningún efecto aparente, excepto ligero malestar de parte de la paciente. No se dió quinina los días 18 y 19, el día 20 se dieron 10 granos a las 11 am. y a las 2 pm. A las 3 pm. la paciente se quejó de sordera y a las 5.30 pm. expulsó orina rojo obscuro, de reacción neutra y conteniendo exihemoglobina, exceso de urobilinógeno y trazas de metehemoglobina. El día 21, la orina se había aclarado, la paciente tenía aún náusea y esplenomegalia, pero no había fiebre.

El día 22 se le dieron 10 granos por vía oral, a las 4 am. y a las 12 m.; a las 4 pm. se quejó la paciente de sordera y calofrío y expulsó 1 1/2 onza de orina café obscuro, conteniendo pigmento sanguíneo.

Las pruebas de sensibilización de la piel con soluciones de biclorihidrato de quinina en concentración al 1/10, 1/100, 1/1,000 y al 1/10,000 dieron resultados completamente negativos.

Evolución: Se terminó el tratamiento con Atebrina (0.1 gramo t. d. s. durante cinco días) hasta el mes de Diciembre, en el que volvió a la India no hubo fiebre ni hemoglobinuria, ni otro trastorno. Después de su llegada a ese país al final de Febrero de 1940, se le administró quinina 10 granos 3 veces al día durante 5 días, sin que la orina tuviera alguna traza de albúmina o hemoglobina. Desde entonces siguió tomando una dosis diaria de 6 granos de quinina y a fines de Abril se encontraba en perfecta salud.

Los autores llegan a las conclusiones siguientes:

1) Los datos clínicos y de laboratorio anotados, se refieren a una enferma palúdica y se obtuvieron durante una serie de recurrencias de F. de A. N. provocadas por la quinina.

2) No se encontró evidencia de sensibilización a la quinina.

3) El poder de la quinina para producir la hemoglobinuria parece en este caso estar ligado más o menos directamente a la infección palúdica persistente.

4) Varios meses después de la cura aparente del paludismo, la medicación por la quinina no pudo provocar la hemoglobinuria.

5) Durante o después de los ataques de hemoglobinuria, se comprobaba la presencia de metemalbúmina en el plasma ya por medio del espectroscopio o por medio de la prueba de Schumm.

6) La hinchazón pre-hemolítica de los corpúsculos, asociada a la esferocitosis y a un aumento de la fragilidad en las soluciones hipotónicas fué observada.

7) Los datos encontrados, sugieren que hay un agente lítico que actúa directamente sobre los corpúsculos circulantes, y son compatibles con la opinión que un enzimo lítico o hemolisina biológica es la causante.

TEORIA ALERGICA:

El Profesor M. Fernán-Núñez de la Universidad de Marquette, dice que la F. B. H. es probablemente en su esencia un proceso alérgico, semejante a la anafilaxia que se observa en las infecciones bacterianas, la tuberculosis, por ejemplo: o la alergia al frío que produce la hemoglobinuria paraxística.

Sevenet y Abrami, hace varios años emitieron la hipótesis, que todos los ataques palúdicos, eran causados por un choque hemoclásico que los precedía algunas horas antes y sugirieron en apoyo de su hipótesis: (a) que la acción terapéutica del paludismo en la parálisis general, es semejante a la de un choque de proteínas. (b) El examen de la sangre, a intervalos cortos, un poco antes del paroxismo, muestra que hay esquizogonia y leucopenia dos o tres horas antes de que

suceda. (c) Algunos de los fenómenos que acompañan al choque proteínico, tales como urticaria y asma, se asocian a los ataques de paludismo. (d) El frío inicial y los vómitos son semejantes a los síntomas consecutivos a la inyección intra-venosa de una proteína extraña.

La alergia ha sido descrita como una inmunidad exagerada, y en verdad ambos fenómenos se encuentran íntimamente relacionados. Según la teoría de las "cadenas laterales" del Profesor Erlich, las células somáticas (papel encomendado al sistema retículo-endotelial, pero que probablemente incluye otras células del cuerpo, por ejemplo: los trabajos de Kahn, han demostrado que hasta los gl. rojos pueden tomar parte en la producción de la inmunidad) al ser estimuladas por las toxinas en dosis no mortales, emiten receptores (anticuerpos) que se unen y neutralizan las dosis siguientes del antígeno en el torrente circulatorio. Cuando este proceso no se verifica bien, los receptores múltiples permanecen adheridos a la célula (alergia) y permiten que el antígeno la ataque en muchos puntos, produciendo su destrucción (lisis), apareciendo entonces los síntomas de la anafilaxia.

Talliaferro y Fisher y otros autores, han logrado demostrar en el suero de los casos de paludismo la presencia de anticuerpos específicos, y el suero de algunos casos crónicos de paludismo ha sido empleado en el tratamiento de algunas infecciones agudas.

Bloqueando con tinta china el sistema R. E. en algunas aves resistentes al paludismo, Findlay, ha demostrado que los parásitos quedan en la sangre hasta cinco días, mientras que en los testigos desaparecen en 48 horas. Los monos esplenectomizados son también menos resistentes a la infección palúdica.

La inmunidad en el paludismo según las experiencias del Profesor Talliaferro, es principalmente celular y consiste en un aumento del poder fagocitario de las células del sistema R. E., en especial del hígado y del bazo y que existe además un anticuerpo cuya presencia no es demostrable aún o bien que los macrófagos adquieren una actividad específica, estimulados tal vez por un aticuerpo opsónico. Algunos

autores creen, que la quinina estimula dicha actividad fagocitaria.

Los monocitos de la sangre periférica aumentan y contienen pigmento durante el acceso palúdico. La tendencia de los gl. rojos parasitados por Pl. Falciparum a adherirse al endotelio de los capilares y amontonarse en derredor de los elementos del S. R. E., sugiere que se produce algún anticuerpo y a menudo explica el bloqueo mecánico de los capilares en las formas perniciosas del paludismo. Esto probablemente también explica que la hemólisis aparezca a nivel del riñón en los casos de F. B. H. como se acepta generalmente.

York y MacFie, demostraron experimentalmente, que se puede adquirir inmunidad al paludismo, y que en el hombre esta inmunidad es específica a una raza dada de una especie, y, que aumentaba progresivamente con el número de inoculaciones. Pero un individuo inmune a una raza del Pl. vivax, puede ser infectado con una raza diferente, cada variedad tiene especificidad en sus reacciones como antígeno.

Los individuos, que viven en las regiones endémicas adquieren una inmunidad, lo cual es frecuente entre los niños, pero raro entre los adultos. Gill, hace notar, que un índice esplénico constante durante varios años, indica una inmunidad también constante, mientras que un índice variable indica una variación en la inmunidad de una comunidad dada.

Parece probable que los anticuerpos, formados en la infección palúdica, son amboceptores (hemolisinas). Durante el estado de alergia, permanecerían adheridos a los eritrocitos que les dieron origen, pero serían activados por un enfriamiento, una crisis emocional o una disminución de la resistencia corporal y permitirían la hemólisis de los gl. rojos por el complemento, con producción de hemoglobinuria. Es en esencia un mecanismo análogo al que demostró Landsteiner para la hemoglobinuria paraxística, síndrome que aparece sobre un terreno sifilítico. La fiebre hemoglobinúrica, es en apariencia, un síndrome análogo, evolucionando en un terreno palúdico.

Aunque la presencia de amboceptores no ha sido demostrada, pues no se ha podido lograr una prueba de fijación del complemento para el paludismo, se cree que existen, dada la frecuencia de una reacción de Wassermann positiva

en los casos no complicados de paludismo. En estos casos, los amboceptores palúdicos unirían el complemento al antígeno no específico.

La F. B. H. a menudo ha sido atribuída a las formas de paludismo terciano o bien cuartano, pero investigando cuidadosamente estos casos se ve que son formas biliares del paludismo.

La historia de la F. B. H. parece ser la siguiente: Una persona no inmune, tiene un ataque de paludismo subterciano durante los dos primeros años de residencia en una zona palúdica. Esto puede inmunizarlo, pero si el proceso de inmunización no se verifica, puede sensibilizarse a la enfermedad, de igual manera que el primer ataque de tuberculosis puede sensibilizar al paciente (tuberculosis infantil). Más tarde, un ataque de paludismo estivo-otoñal, (después de dos años, aproximadamente, de residencia allí), produce una reacción alérgica con destrucción de los eritrocitos sensibilizados, tal como un ataque posterior de tuberculosis, produce la tuberculosis pulmonar, con destrucción celular (tipo de T. B. del adulto).

Afortunadamente el riesgo de muerte, está limitado al primer acceso puesto que rápidamente se adquiere cierta tolerancia, probablemente por saturación de los receptores alérgicos adheridos a las células, así como se observa una des-sensibilización en la fiebre de los henos, por inyecciones repetidas de polen. Que un individuo dado presente inmunidad o alergia, depende del estado general de salud en que se encuentre. Las personas con defensas disminuídas, presentan alergia y los paroxismos de hemoglobinuria son entonces consecutivos a la mala nutrición, a enfermedades orgánicas de carácter crónico, o bien a una infección intercurrente, a la debilidad o al alcoholismo. El trabajo excesivo con fatiga, el enfriamiento del cuerpo, la excitación o la depresión, causan una gran actividad del bazo, el cual se contrae hasta un cuarto de su tamaño normal.

Esta alergia, puede ser el resultado de la sensibilización por antígenos proteicos de los parásitos del paludismo, precipitándose los ataques por la reinfección o la reactivación de la infección latente por una especie o raza igual de plasmodium. La quinina al destruir los parásitos liberaría los

alérgenos rápidamente y desencadenaría el ataque, explicando así el temor del uso de la quinina en la F. B. H. Es un hecho bien conocido que una pequeña dosis de quinina puede precipitar un ataque fatal de hemólisis y que no existe relación entre el número de parásitos y la gravedad de los paroxismos.

Los numerosos casos de F. B. H. provocados por el tratamiento del paludismo con Atebrina y Plasmoquina, son explicables de un modo similar, desempeñando estos medicamentos, el papel de la quinina.

Dragsted, hizo notar que la histamina se encontraba en cantidad considerable en el conducto torácico y en la vena cava inferior y raras veces en las venas porta y femoral de los perros durante un choque anafiláctico y concluyó que la histamina se formaba principalmente en el hígado y que la gravedad de los síntomas estaba en relación directa a la cantidad de histamina producida por la lesión celular que acompaña a la reacción antígeno-anticuerpo. Cita a Wells, que dice, que el efecto de la quinina, debe ejercerse sobre la reacción antígeno-anticuerpo, y como se sabe que en los estados alérgicos, la quinina aumenta la susceptibilidad de los animales sensibles al antígeno, la administración de la quinina así, ayuda a precipitar el ataque anafiláctico.

SINTOMATOLOGIA

En la fiebre biliosa hemoglobinúrica es difícil hablar de un período de incubación, sin embargo se ha observado que un acceso puede ocurrir a los ocho días de haber expuesto a la infección palúdica, y el intervalo máximo entre el primer acceso reconocido de paludismo y la aparición de la F. B. H. fué de diez años, y el período mínimo fué de cincuenta días (Arkwright y Lepper).

Algunos autores han querido separar una condición conocida por Blacklock, como "Aguas-negras latente" y por Thomson, con el nombre de estado "Pre Aguas-negras". Como hace notar el profesor Stephens, es muy difícil reconocer y definir tal estado si es que existe; los siguientes signos clínicos han sido descritos como sospechosos de la inminencia de la hemoglobinuria.

El paciente ha sufrido varios ataques ligeros de fiebre, o ha estado infectado de paludismo subterciano durante varios meses. Su semblante es pálido, las conjuntivas ictéricas, el hígado aumentado de volumen, congestionado y doloroso, la lengua de aspecto saburral; el bazo congestionado y doloroso también.

El estreñimiento es la regla, y se quejan de cefalea persistente. La orina se presenta de color obscuro debido a la excreción de urobilina, y contiene ligera cantidad de albúmina. Al examen de la sangre, se encuentran escasas formas anulares del parásito, pero hay que hacer notar que los casos de paludismo subterciano, con temperatura elevada y con numerosos parásitos en la circulación periférica, por regla general, no se complican de fiebre biliosa hemoglobinúrica.

El principio de la fiebre biliosa hemoglobinúrica es por regla general brusco. Un frío ligero o algunas veces muy severo es seguido de fiebre intermitente o bien remitente o irregular, con marcados síntomas biliosos. La pirexia y los fríos no parecen ser debidos a los parásitos del paludismo, sino más bien a la puesta en libertad de los productos de la hemólisis.

En otras palabras, es una especie de "Choque proteínico". Tarde o temprano durante el ataque, generalmente durante el frío, el paciente se da cuenta de un dolor agudo, a veces severo, en la región lumbar; o sobre el hígado y el bazo, los cuales se hallan aumentados de tamaño y palpables; o bien sobre la vejiga. En casos excepcionales estos dolores locales faltan. El enfermo tiene necesidad urgente de orinar y al hacerlo nota con sorpresa que su orina se ha puesto de un color muy obscuro, algunas veces del color del vino de Málaga, o posiblemente, casi negra. La fiebre continúa, aunque no necesariamente muy alta. Con mucha probabilidad, tiene dolor sobre el epigastrio, sensación de malestar, vómitos biliosos abundantes y algunas veces diarrea biliosa, otras veces estreñimiento. El dolor lumbar y sobre el hígado continúan y la orina se pone más y más obscura. Poco a poco el paciente suda abundantemente, y la fiebre gradualmente cede. La orina, que anteriormente puede haber sido muy abundante o tal vez algo escasa, ahora se emite libremente y después de pasar por varios matices gra-

dualmente más pálidos, del café obscuro al rojo cereza, vuelve otra vez a su color natural. Generalmente y coincidiendo con la aparición del color rojo de la orina, o aun antes de que éste haya hecho su aparición, la piel y la esclerótica adquieren un tinte intenso amarillo azafranado. Este estado ictérico persiste y aun se hace más intenso durante el progreso de la fiebre, viniendo a constituir durante varios días, un rasgo sobresaliente entre los demás síntomas. Algunas veces se encuentran pigmentos biliares en el suero, con mayor frecuencia puede demostrarse la presencia de hemoglobina libre por medio del espectroscopio.

Cuando la fiebre cae, el paciente se da cuenta de una sensación de debilidad muy grande, la cual no desaparece sino con mucha lentitud. La fiebre acompañada o no del frío, puede reaparecer al día siguiente, o a veces durante varios días; o bien desaparece por completo. Algunas veces es de tipo remitente y otras reviste carácter continuo. La hemoglobinuria puede aparecer con cada elevación de la temperatura, o solamente pueden observarse uno o dos ataques; puede durar de una a dos horas, o bien persistir de manera intermitente, durante varios días o semanas.

El paciente busca al médico asustado por el color de su orina, pues los síntomas generales en la mayoría de los casos, son análogos a los de un acceso palúdico a los que ya está acostumbrado. Fuera de las formas graves en los que los síntomas se instalan de golpe, éstos siguen un cierto orden en su aparición. Acompañando a la hemoglobinuria y a la disminución en el número y cantidad de las micciones, encontramos cefalea bastante intensa, dolor lumbar, dolores articulares y una sensación de cansancio y malestar general marcados. En los casos que nosotros observamos, en lo que la hemoglobinuria hizo su aparición en el Hospital siempre fué precedida de frío muy fuerte, seguido de fiebre (entre 39' y 5 y 40 grados C.), la que cedía casi siempre en 24 o 48 horas; en las formas paroxísticas, cada acceso va acompañado de un ascenso térmico.

Este estado se mantiene así un día, más o menos, y no es sino hasta el día siguiente que hacen su aparición, si la destrucción globular ha sido intensa, la ictericia, los vómitos biliosos, la sed, el hipo, el dolor sobre el epigastrio, la es-

plenomegalia y hepatomegalia dolorosas y la intranquilidad y angustia que son tan impresionantes. Estos síntomas van cediendo progresivamente conforme desaparece la hemoglobina en la orina y solamente dejan tras de sí una debilidad muy grande; pero el paciente se recobra después de una convalecencia relativamente corta.

Las recaídas durante la estancia del paciente en el Hospital, son un fenómeno peculiar e intrigante. Se presentan, según el Profesor Stephens, en un 10 por ciento aproximado de los casos. El intervalo entre la recurrencia y el primer ataque puede ser hasta de doce días, cuando éstas son numerosas sin embargo, el intervalo puede solamente ser de algunas horas.

La Fiebre Post-Hemoglobinúrica.—Condición obscura aparentemente no rara, es una fiebre de intensidad grande, algunas veces, que dura algunos días después de que la hemoglobinuria cesa. La hemos observado en algunos de nuestros casos.

Si se deja reposar la orina de un caso típico de F. B. H. en un vaso, se separa en dos capas bien marcadas: una superior de tinte claro aunque de color de vino de Oporto y una inferior (que comprende la mitad o un tercio del total) de color moreno grisáceo o café formada por un sedimento en el cual se encuentra un número enorme de cilindros urinarios hialinos y de hemoglobina, a la vez que una substancia granulosa de color café, la cual se encuentra en gran cantidad. Restos epiteliales pueden encontrarse también.

Los glóbulos rojos faltan a menudo, o pueden hallarse en pequeñas cantidades. Junto con la hemoglobina hay una pérdida de la sero-globulina de la sangre y la orina en muchos casos, se vuelve casi sólida por la ebullición. La albúmina precipitada arrastra consigo conforme disminuye a la hemoglobina disuelta y en suspensión. Dejando una orina que sobrenada de color amarillo pálido. Durante algunos días después de que la orina ha vuelto a su aspecto normal, se encontrará que todavía contiene albúmina, aunque en cantidades que cada vez son más pequeñas.

El examen espectroscópico da la banda característica de la oxihemoglobina así como también la de la metehemoglobina. La oxihemoglobina hace su aparición con frecuencia en los

casos muy severos o mortales, la metehemoglobina en los menos severos o ligeros, en cuyo caso el pronóstico es más favorable. Después de la desaparición de los pigmentos sanguíneos la presencia de urobilina puede demostrarse en cantidad patológica.

Examen de la Sangre: El doctor Walter Monk, del Hospital de Banes en Cuba, escribe lo siguiente a propósito del cuadro sanguíneo en la F. B. H.:

Eritrocitos: Hay una reducción rápida del número total de los glóbulos rojos durante el acceso hemoglobinúrico. En los casos graves el número puede llegar hasta 1.000,000, en pocos días. El recuento de glóbulos rojos nos da una idea más exacta del progreso de la anemia que la evaluación de la hemoglobina (Tallquist). Hay peligro inmediato de muerte cuando la pérdida sanguínea disminuye el número de glóbulos a un nivel tan bajo, como el de 1.000,000, aunque no se presente la anuria. Examinando la sangre, en gota gruesa se observa marcada basofilia en los estados avanzados del ataque. En un frote se puede observar además policromatofilia y anisocitosis; y en los casos graves la pioquilocitosis se hace muy aparente.

Algunas veces es posible observar basofilia (en forma de gránulos) y cromatina en polvo. Se observa también una alteración marcada en las propiedades colorantes de los glóbulos rojos. Acromia y células fantasmas, fueron notadas varias veces. Cuerpos en media luna y anillos de Cabot son observables aun en el segundo y tercer día de la enfermedad. Los corpúsculos de Howell se ven con alguna frecuencia en los últimos estados de la enfermedad. Las formas nucleadas de los gl. rojos no se encuentran por regla general, sino hasta el cuarto día de enfermedad. El número de eritroblastos en la sangre periférica durante el período más grave de la crisis sanguínea, llega a ser a veces, un 20 por ciento del número de los glóbulos blancos. En los casos rápidamente mortales no se observan eritroblastos.

Leucocitos: En las primeras fases, el recuento es generalmente normal. Más tarde, durante el curso del período de reparación, hay tendencias hacia la leucocitosis y a veces se registran recuentos de 18,000 y aun de más.

Durante la convalecencia pueden descender a 5,000. El recuento diferencial muestra como rasgo característico, aun al principio del acceso, un porcentaje elevado de neutrófilos que no han alcanzado la madurez. No aumentan mucho en las formas ligeras, pero alcanzan números enormes en las formas severas así como también en las mortales. Persisten en gran número hasta que comienza el proceso de reparación en los órganos formadores de la sangre. No se observó aumento en el número de los eosinófilos durante el acmé del acceso hemoglobinúrico. En los casos en los que el recuento fué bajo, se ven predominar a veces los linfocitos. El número de los mononucleares varía grandemente de un caso a otro.

Suero sanguíneo: El suero presenta un aspecto muy característico a causa de la hemoglobinemia. Investigando la hemoglobina libre con la Benzidina, se ve fuertemente positiva, aun a una dilución del 1 x 1,000.

Sedimentación globular: El tiempo de sedimentación se encuentra bastante disminuído (Técnica de Linsemeyer). Es de lectura difícil y es análogo al que se ve en las anemias graves.

En las formas más severas de la fiebre hemoglobinúrica, hay generalmente muchos vómitos biliosos, con malestar intenso sobre el epigastrio, dolor sobre las regiones hepáticas y lumbar. La orina puede continuar siendo abundante y de color obscuro o bien escasear cada vez más, adquiriendo una consistencia gomosa, de manera que solamente unas cuantas gotas son expulsadas en cada micción. Se considera que el riñón puede excretar un 36 por ciento del total de la hemoglobina contenida en la sangre, aunque esta cantidad no representa en manera alguna, la cantidad total puesta en libertad en muchos de los casos de fiebre hemoglobinúrica.

En los casos graves la muerte es la regla general. Pudiendo sobrevenir por uno de los mecanismos siguientes: la fiebre puede tomar un tipo tifo-adinámico, otras veces aparecen síntomas cerebrales, hiperpiréticos o álgidos; los síncopes son frecuentes, acompañados de síntomas análogos a los de una hemorragia interna (disnea, sudor, agitación y síncope); otras veces, la muerte puede provocarse por una súbita insuficiencia cardíaca que aparece a consecuencia de un ligero esfuerzo, por agotamiento consecutivo a los vómi-

tos o por una hemorragia gástrica o intestinal; la anuria también es frecuente. Raras veces se ve aparecer una nefritis y el enfermo muere de uremia, tres o cuatro semanas después de que los síntomas de hemoglobinuria y fiebre han desaparecido. Una infección intercurrente, estreptocóccica, neumónica, etcétera, puede sobrevenir y ser la causa de la muerte algunas semanas después de una curación aparente.

Desde el punto de vista clínico, los autores han diferenciado los tipos siguientes:

El profesor Wm. M. James distingue tres tipos, a saber:

1.—Tipo Paroxístico, cuando después de un frío intenso acompañado de fiebre, aparece la hemoglobinuria. La duración del acceso es de unas pocas horas, hasta 24 horas.

2.—Tipo subcontinuo, cuando el ataque febril, la hemoglobinuria o ambos, persisten de uno a tres días.

3.—Tipo continuo, cuando la hemoglobinuria dura más de cuatro días, con temperatura elevada; algunas veces la fiebre puede ser muy moderada o bien faltar.

B. Nocht y M. Mayer, diferencian los grados siguientes:

1.—Forma ligera: escalofrío, fiebre durante varias horas (ambos síntomas pueden faltar), náuseas con o sin vómitos, ligero dolor (cólico) abdominal y orina de color de vino de Oporto o más obscura, la cual se segrega en cantidad normal y se aclara de nuevo por completo en el transcurso de unas 24 horas. Después del acceso sensación de malestar general.

2.—Forma grave: escalofrío muy intenso y fiebre de varios días, vómitos biliosos, a menudo mucosidades verdosas, respiración sollozante, cólicos fuertes en todo el abdomen o solamente en la región renal, hepática o esplénica, anemia y debilidad cardíaca que se hacen cada vez más intensas. La orina es de color rojo obscuro y se segrega cada vez en menor cantidad. A veces hay intervalos en que se segrega orina más clara. En los casos muy graves cesa toda secreción de orina y aparece la ictericia. El sensorio está por lo general bien conservado o sólo ligeramente alterado, hasta la aparición de las manifestaciones urémicas poco antes de la muerte.

3.—Forma sin características acusadas: no hay hemoglobinuria y la orina contiene albúmina y gran cantidad de

urobilina y urobilinógeno. Elevación súbita, pero transitoria, de la temperatura. Ictericia, malestar y cansancio general. La forma ligera y la carente de características acusadas pueden en determinadas circunstancias agravarse rápidamente; las porciones de orina segregadas durante el acceso pueden contener cantidades variables de hemoglobina y en raros casos estar temporalmente libres de ella. La duración de un acceso varía entre unas horas y varios días.

El profesor W. K. Blackie, los clasifica así:

1.—Tipo benigno; caracterizado por una hemoglobinuria inicial intensa, acompañada de ligera reacción febril, vómitos ocasionales, ictericia ligera, sin ninguna tendencia a la anuria. La hemoglobinuria, que es muy intensa al principio del acceso, se aclara gradualmente en cada micción y el paciente se recupera por completo.

2.—Tipo tóxico; se inicia con un frío muy intenso, la temperatura alcanza rápidamente un nivel muy alto y se acompañada de vómitos, taquicardia, respiración superficial y acelerada, inquietud marcada y angustia. La orina se halla intensamente coloreada desde el principio y la ictericia es muy marcada. En otras palabras, hay muestras abundantes de una hemólisis severa asociada a una intoxicación grave. Lo subdivide en dos subtipos: poliúrico y anúrico.

En el subtipo poliúrico, como su nombre lo indica, grandes cantidades de orina son excretadas en cada micción y a intervalos frecuentes, cada muestra estando intensamente pigmentada y cargada de acetona; en esta forma, la muerte puede sobrevenir en las primeras 24 horas, debida a la destrucción sanguínea masiva.

La forma anúrica es casi siempre mortal, el volumen de orina eliminado, disminuye gradualmente hasta llegar a la anuria más o menos completa.

3.—Tipo recurrente; en éste, la orina presenta alternativas en la excreción de la hemoglobina, durante una semana o más, coincidiendo con los accesos de hemolisis. La fiebre no desaparece, la ictericia existe; pero rara vez hay señales de una intoxicación seria. No parece haber tendencia a la anuria en estos casos, pero la repetición de los accesos de hemólisis, puede reducir el valor globular a niveles peligrosos para la vida del enfermo.

Otros autores la clasifican desde diversos puntos de vista. Así atendiendo a su intensidad distinguen: formas abortadas, ligeras, de recaídas siderante, etcétera. Atendiendo al síntoma predominante, las clasifican en: formas hemorrágicas, apiréticas (leves, graves y mortales), delirante, anúricas, etcétera.

COMPLICACIONES:

Fuera de las complicaciones ya mencionadas, ictericia, anuria e intoxicación que acompañan al sindromo hemoglobinúrico, hay otras que se observan a menudo: La debilidad y la anemia, son muy frecuentes y en mayor o menor grado acompañan a todos los casos; pero bajo cuidados higiénicos el restablecimiento y vuelta a la normalidad, son rápidos. Una consecuencia curiosa que se ha observado algunas veces es la aparición de litiasis biliar, debida a la formación de cálculos por la retención de la bilis en la vesícula. Los cálculos se originan por el exceso de pigmentos. Como complicaciones visuales, se observan las hemorragias de la retina y se registra un caso de hemianopsia superior, en el cual había una ceguera completa de la mitad inferior del campo visual. La marcada tendencia a las hemorragias que se observa algunas veces puede también dar origen a toda clase de complicaciones más o menos graves.

MECANISMO DE LA HEMOLISIS:
(Según el Profesor Manson-Bahr)

El mecanismo de la producción de la hemólisis en la F. B. H. solamente puede darse a grandes rasgos, puesto que todavía hay algunas lagunas que no se han llenado. La hemoglobina es puesta en libertad en el plasma y su presencia puede ser demostrada examinando el suero sanguíneo, en el momento del ataque; con toda probabilidad cuando la hemoglobina aparece en la orina, una gran parte de los glóbulos rojos ya ha sido destruída. La hemoglobina es así excretada por el riñón y provoca la aparición de tapones cilíndricos característicos en los tubulillos renales, siendo éstos el resultado de la coagulación del exudado sumamente rico en

hemoglobina. La hemólisis es rápida y se acompaña de la aparición de bilirrubina y metamalbúmina (pseudometemoglobina) en el torrente circulatorio, hecho que explica la aparición de la ictericia característica de la enfermedad. Al principio de la F. B. H. hay generalmente una súbita y considerable contracción del bazo y es posible que substancias hemolíticas sean puestas en libertad en la circulación, procedentes de este órgano; pero queda aun una incógnita por resolverse, ¿qué es lo que provoca esta reacción, qué es lo que tira del gatillo? Se ha demostrado que la quinina es capaz de provocar la contracción del bazo y de destruir un cierto número de eritrocitos, pero ciertamente no nos da la explicación en todos los casos.

Nocht, considera que la substancia hemolítica desconocida de la fiebre de aguas-negras, cuando se encuentra presente en gran cantidad, puede provocar la crisis hemoglobinúrica como resultado del frío o del esfuerzo; pero cuando se encuentra en pequeñas cantidades, es necesario el efecto estimulante de la quinina para producir la crisis hemolítica. Por consiguiente tres factores son necesarios para producir un acceso de F. B. H. 1) factor hemolítico interno, resultado del paludismo; 2) disminución de la concentración de la colesterina sanguínea, de tal manera que el efecto protector de esta substancia se encuentra disminuído; 3) la quinina.

Ha sido demostrado por Neave Kingsbury, empleando la reacción de Van den Bergh, que en el 90 por ciento de los casos de paludismo subterciano no complicado, la bilirrubina del suero se encuentra por encima de la cifra normal, que se toma como 0.5 Unidades y que en consecuencia la Urobilina derivada de la bilirrubina del suero, se encuentra en cantidades patológicas en la orina de dichos casos. En la F. B. H. y en los casos graves de paludismo subterciano, este exceso de bilis, da lugar a los vómitos biliosos. Bajo condiciones normales el sistema retículo-endotelial del organismo, se encarga de los productos de la hemólisis, transformando la hematina (porción férrica de la hemoglobina) en un pigmento desprovisto de hierro: la bilirrubina y en un pigmento que contiene el hierro: la hemosiderina. La bilirrubina es excretada por el hígado, de donde hay un aumento de la secreción biliar. La esplenomegalia del paludismo y de la F. B. H. pa-

rece debida a la hipertrofia del sistema R. E. y en el comienzo de la F. B. H. el bazo se encuentra muy grande y sensible a la palpación. En los casos de paludismo subterciano graves, puede observarse la hemoglobinemia o sea la puesta en libertad de hemoglobina al torrente circulatorio; pero esta es inmediatamente destruída por el sistema R. E., mientras que en la F. B. H. la puesta en libertad de la hemoglobina es tan grande y rápida que el umbral renal de la hemoglobina libre es excedido y el pigmento aparece en la orina. Es importante comprender que aún cuando hay hemoglobinuria, la mayor parte de la hemoglobina es destruída por el mecanismo acostumbrado y solamente una pequeña proporción —el 17 a 36 por ciento— es excretada por la orina.

Según parece, antes de que el riñón excrete la hemoglobina, la sangre debe contener a la vez más de 0.06 gramos de hemoglobina libre por kilogramo de peso y se ha determinado además, que es necesaria una cantidad de 17 cc. de corpúsculos sanguineos laqueados, para determinar la hemoglobinuria en el hombre, de tal manera que es posible que exista un estado de hemoglobinemia sin haber hemoglobinuria. Es más bien una cuestión de la rapidez con la que se verifica la hemolisis, que la del grado que alcanza.

Fairley y Bromfield, han demostrado, por métodos cuantitativos, que el pigmento predominante es la metehemoglobina, la que se encuentra en el plasma y tiene un origen extracorpuscular, formándose a expensas de la oxihemoglobina puesta en libertad durante la hemolisis intravascular de los corpúsculos circulantes. En la F. B. H. hay en primer lugar, hemólisis del glóbulo, y en segundo término conversión de la exihemoglobina liberada en metehemoglobina y metemalbúmina; estos hechos hacen parecer improbable que la causa sea una verdadera hemolisina o el efecto directo de una droga sobre el glóbulo rojo. Una hipótesis mucho más seductora, es que exista una alteración del metabolismo asociada a la infección subterciana palúdica y que la quinina o la plasmoquina provoquen dicha alteración, dando lugar a la formación de una substancia hemolítica muy potente que primeramente lisa los glóbulos y en segundo lugar actúa sobre la oxihemoglobina puesta en libertad.

La metemalbúmina es descrita como un pigmento nuevo en la sangre de los enfermos con F. B. H. Es un pigmento de color café, semejante a la metehemoglobina, por sus caracteres espectroscópicos; pero no es reducido por el reactivo de Stokes ni el sulfuro de amonio. La metamalbúmina (anteriormente conocida como pseudometehemoglobina), es una substancia sin umbral de eliminación renal; por lo que no aparece nunca en la orina. Ha sido investigada por Keilin en Cambridge, quien la describe como un derivado peculiar de la hemoglobina, con una agrupación protésica normal; pero en la cual la porción globina de la molécula se encuentra sin duda modificada. Al examen espectral, tiene la apariencia general de la metehemoglobina con las bandas desviadas. Aunque no reduce el reactivo de Stokes, el compuesto tiene una molécula trivalente de hierro. Puede producirse artificialmente por la adición de suero a la hematina alcalina y ha sido sin duda confundido con ella; tampoco se ha logrado determinar aún, si el pigmento es en verdad, una combinación de hematina y de suero-albúmina.

Como se ve, el agente hemolizante, puede hallarse presente en cantidad variable en los diferentes casos, y en distintos estados del mismo caso. El plasma muestra generalmente un aumento claro de los bicarbonatos y un aumento de la reserva alcalina, asociada a una retención de urea, en todos los casos con evidencias clínicas de acidosis que necesitan un tratamiento por los alcalinos. La acidosis puede aparecer en ausencia de oliguria y quetonuria.

De especial importancia en la génesis y pronóstico de la F. B. H. son los aspectos bioquímicos, de los cuales Ross hizo un sumario (1932). Entre éstos la urea sanguínea es probablemente el más importante; la cantidad de urea en la sangre se halla invariablemente aumentada, especialmente en casos con amenaza de supresión de la orina. La elevación de la urea sanguínea ha sido observada en casos no complicados de F. B. H. hasta 65 gramos por ciento en el cuarto día de la enfermedad; también se observa en los casos graves de paludismo subterciano con intoxicación, hasta 27 y 52 miligramos por ciento. Ross en cuatro casos en la Rhodesia encontró que no había acidosis del plasma sanguíneo.

Dudgeon ha logrado extraer de los tejidos y de la orina de pacientes con hemoglobinuria, substancias hemolíticas, también se han encontrado en casos de paludismo subterciano.

La analogía en el mecanismo de la hemólisis en la F. B. H. y en la hemoglobinuria paroxística, síndromes que se asemejan mucho en sus síntomas generales, ha llamado la atención. Se ha encontrado que la sangre de los casos de hemoglobinuria paroxística puede ser retirada y el suero separado y en seguida enfriado hasta la temperatura de congelación y después de calentarlo a 37 grados c. se le añaden los glóbulos rojos del enfermo y se observa una hemólisis activa. Esto no sucede en los casos de F. B. H. La prueba por la cual se demuestra este hecho, es conocida como la prueba de reacción autolítica de Yorke. Las consideraciones teóricas sobre las que descansa esta reacción, son complicadas e interesan el mecanismo de la inmunidad, la porción de substancias conocidas como cuerpo inmune y de complemento. En el suero de la hemoglobinuria paroxística el cuerpo inmune se halla muy en exceso del complemento, mientras que en la fiebre de aguas-negras, se observa lo contrario.

M. Schachsuwarly (Arch. f. Schifs-u. Tropen-Hyg. 1932) refiere haber observado dos casos de hemoglobinuria paroxística, por infección palúdica en Baku, en ambos la quinina no parecía tener ninguna influencia ni para provocar el acceso, ni sobre el título de la auto-hemolisina (medido por el método de Kimagai y Namba).

Dacie, Israels y Wilkinson han llamado la atención hacia la hemoglobinuria paroxística del tipo de Marchiafava, las características principales del cual son: una anemia del tipo crónico hemolítico, asociada a ictericia y hemoglobinuria persistente. La autohemólisis fué demostrada in vitro, mostrándose además su dependencia del estado del Ph. del sistema. Se trata de una hemoglobinuria nocturna que se aclara durante el día. El pigmento que se encuentra es la metehemoglobina.

En dos o tres de nuestros casos, pudimos observar la hemoglobinuria del tipo Marchiafava y el doctor Aguilar en su larga práctica recuerda haber visto varios en que la hemoglobinuria toma este tipo.

FISIOLOGIA PATOLOGICA:

Si dejamos a un lado por un momento, la discusión de cuál es el origen de la destrucción celular en la F. B. H. y por qué mecanismo se verifica, y estudiamos a grandes rasgos la fisiología normal y patológica del sistema retículo endotelial, encontramos que es sobre él que recae la mayor carga durante el acceso hemoglobinúrico. Con mayor razón si recordamos que hoy día se tiende a considerar el paludismo, ya no como una enfermedad de la sangre, sino más bien como una enfermedad del sistema retículo-endotelial, con ataque secundario a la sangre.

Aschof y Landau, de Viena, reunieron a una serie de elementos celulares, que tienen de común su origen mesoblástico y la propiedad de permanecer toda la vida como células embrionarias, conservando en potencia la capacidad de evolución múltiple que caracteriza a las células del mesenquima, bajo el nombre global de sistema retículo-endotelial.

A este sistema se le han atribuído las funciones siguientes: función hematopoyética, hemocaterética, biligénica, marcial, metabolismo de los lipoides, metabolismo de los hidratos de carbono, metabolismo nitrogenado, metabolismo del agua y papel en la inmunidad.

Por su función hemocaterética el sistema retículo-endotelial es el principal encargado de la hemólisis, esta función se ejerce en el bazo, médula ósea, hígado y ganglios linfáticos por dos mecanismos: fagocitosis de los eritrocitos y acción a distancia por la producción de fermentos. El bazo juega el principal papel y se comprueba que los extractos esplénicos decoloran las soluciones de hemoglobina; en un frote de pulpa esplénica encontramos todos los estados de destrucción de los hematíes y después de la esplecectomía, las glándulas hemo-linfáticas, están llenas de macrófagos que encierran hematíes en todas las fases de su destrucción. También se atribuye al bazo una función hemocatatonística o sea capaz de hacer más frágiles a los glóbulos rojos; pues se ha encontrado aumentada la resistencia globular después de una es-

intensidad que constituye de por sí, el fenómeno esencial en un conjunto de enfermedades conocidas como anemias hemolíticas.

Función hematopoyética: en las mallas del sistema retículo-endotelial del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, se encuentran células conjuntivas que han conservado su carácter embrionario y células libres que darán nacimiento a leucocitos y hematíes.

Función biligénica: Los pigmentos biliares se derivan de transformaciones de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Cuantas causas aumenten la destrucción de los mismos, hacen al mismo tiempo crecer la formación de los pigmentos biliares. El hígado también interviene y juega tal vez el principal papel en este metabolismo.

Dicho metabolismo se puede resumir en el esquema siguiente:

HEMOGLOBINA

R. E. del BAZO

Globina——| |——Hematina

|

C. de Kupffer

Hierro——| |——Bilirrubina

|

C. HEPATICA

Urobilina——0——Urobilinégeno

Función Marcial: El sistema retículo-endotelial, ejerce su acción no sólo sobre el metabolismo del hierro procedente del organismo, sino también del que viene del exterior. El bazo desempeña aquí también el papel más importante y en los perros esplenectomizados se comprueba una eliminación mayor de hierro en las heces. El sistema R. E. es el encargado de esta acumulación del hierro. Se cree que la hemosiderina que se encuentra en el hígado, bazo, médula ósea, no es un verdadero pigmento sino hierro, bajo la forma de albuminato o al estado coloidal.

Metabolismo de los lípidos: El bazo es el órgano más importante en el metabolismo de las grasas. La esplenectomía determina una hipocolesterinemia correspondiente a un bloqueo parcial del sistema retículo-endotelial y recíprocamente la inyección de extracto esplénico a los animales esplenectomizados devuelve al organismo su poder colesterinógeno.

En el metabolismo de los nitrogenados, parece que el sistema retículo-endotelial no interviene en el catabolismo protídico, sino más bien controla la excreción de la creatinina y la magnitud de los desechos púricos.

Metabolismo de los Hidratos de Carbono.

La ingestión de azúcar es menos tolerada en los animales esplenectomizados, notándose un ascenso de la curva de la glucosa sanguínea. Esta disminución de la tolerancia es suprimida por la ingestión de extracto de bazo desalbuminado. Se admite que el S. R. E. juega un papel de reemplazo con respecto a los islotes de Langerhans en sus funciones.

En el metabolismo del agua, su papel no está claramente demostrado, solamente se sabe que la hidrofilia es una cualidad funcional muy desarrollada en el tejido mesenquimatoso.

En la inmunidad, se pueden considerar dos fases, la primera corresponde a los leucocitos neutrófilos que emigran por diapédesis y van al encuentro del agente patógeno; en la segunda, el principal papel lo juega el sistema retículo-endotelial, que moviliza sus histiocitos (Macrófagos) que poseen gran poder fagocitario y pueden producir anticuerpos; por último, localiza la infección formando una verdadera pared de fibroblastos. Este papel se extiende también a la inmunidad adquirida y a la inmunidad local.

En 1928, Moldovan identificó una substancia que consideró como una verdadera hormona: la reticulina, de composición química muy compleja. Obra produciendo una inhibición de la contractilidad de los músculos lisos de los bronquios, poseyendo una acción hipotensora muy clara.

Como se ve, las funciones encomendadas a este vasto sistema, son múltiples y cualquier desarreglo en su funcionamiento acarrea trastornos graves.

Experimental y clínicamente se comprueba un ciclo doble del hematozoario en el organismo: uno retículo-endotelial

y otro sanguíneo. El primero puede preceder, acompañar o seguir al segundo.

En el momento de la infección palúdica del sujeto, los derivados esporozoíticos, se desarrollan en el tejido retículo-endotelial y dan nacimiento a los esquizontes. Las incubaciones largas, se explican por la persistencia de estas formas que tardan más tiempo en desarrollarse. Estas formas también nos explican las recaídas. El individuo en estado de pre-inmunidad, no presenta accesos sino en circunstancias especiales y solamente habrá recaída por una nueva infección; pero el desarrollo de esta forma histiozoaria en el sistema retículo-endotelial acarrea con el tiempo desórdenes viscerales graves.

Si seguimos ahora paso a paso lo que sucede durante el acceso hemoglobinúrico, encontramos lo siguiente: siendo el sistema retículo-endotelial, el encargado de la destrucción de los hematíes (función hemocaterética), cualquier disfunción del mismo, provoca una destrucción globular, exagerada, por exageración o desviación de cualquiera o de todos los mecanismos que normalmente emplea para llevar a cabo su papel (fagocitosis, producción de fermentos líticos o aumento de la fragilidad de los glóbulos). La destrucción sanguínea inmediatamente aumenta el trabajo del sistema, pues él es el encargado de transformar y eliminar los restos de la destrucción celular, por sus funciones biligénica y marcial. Del grado de perfección con la que estas funciones se verifiquen, dependerá la aparición de la hemoglobinuria y la intensidad de la misma.

Piney, cita los siguientes hechos:

1. Si una dosis muy pequeña de un veneno hemolítico es inyectada a un animal, no habrá ni hemoglobinemia ni hemoglobinuria; pero el examen histológico demuestra la presencia de pigmentos ferruginosos extensamente esparcidos en las células del sistema retículo-endotelial.

2. Si se da una dosis mortal de veneno, se verá aparecer hemoglobinemia y hemoglobinuria; pero en cambio no se comprueba la presencia de pigmentos ferruginosos en el sistema retículo-endotelial.

3. En animales privados de hígado, aparece una gran cantidad de pigmentos biliares en la sangre, después de la inyección de hemoglobina.

El trastorno del metabolismo de los lípidos, provoca disminución de la colesterina en la sangre, lo cual favorece la hemólisis; pues como ya mencionamos en otra parte de este trabajo, se conoce que la colesterina posee in vitro, una acción inhibidora de la hemólisis (por ejemplo la causada por el veneno de cobra) Fairley y Broomfield encontraron hipocolesterinemia en todos sus casos de fiebre hemoglobinúrica.

Los trastornos en los metabolismos: nitrogenado, de los hidratos de carbono y del agua vienen a agravar las condiciones generales, pues favorecen la intoxicación, la acidosis y dificultan la depuración del organismo.

Si el organismo sobrevive al acceso, es también el sistema retículo-endotelial el encargado de reparar las pérdidas sufridas, pues por medio de la función hematopoyética, es el encargado de formar a los leucocitos y hematíes nuevos que han de reemplazar a los destruídos; sirviéndose para esto del hierro que acumula por la función marcial.

Por consiguiente, de lo anterior, podemos concluír que el acceso hemoglobinúrico y sus complicaciones, son la consecuencia de un trastorno funcional del sistema retículo-endotelial. Este trastorno acondicionado probablemente por el paludismo, puede consistir en una disfunción o bien una sideración o bloqueo más o menos completo del sistema retículo-endotelial.

ANATOMIA PATOLOGICA:

Cuando la muerte es provocada por un paludismo grave y la fiebre hemoglobinúrica no había hecho más que comenzar, predomina el cuadro anatomopatológico del paludismo. Las principales lesiones las encontramos a nivel de los órganos del sistema retículo-endotelial y en el riñón. Según el Profesor Stephens, las lesiones características, son las siguientes:

Bazo.—La distensión de los senos con sangre, la aglutinación de los glóbulos en los senos, y la fagocitosis activa

de los glóbulos rojos por las células endoteliales, constituyen los aspectos más salientes de las lesiones en este órgano. La reacción del Azul de Prusia de la hemosiderina, muestra una pequeña o gran existencia de gránulos en las células o solamente una coloración difusa.

Hígado.—Los senos vasculares se hallan dilatados, y aquí se puede ver de nuevo la auto-aglutinación de los glóbulos rojos. La reacción del Azul de Prusia puede ser intensa.

Según Notch, lo más característico del proceso está en el riñón. Los riñones se encuentran grandes, llenos de sangre y con la zona cortical algo tumefacta: pueden verse bien destacadas las bandas formadas por las pirámides, las cuales tienen un color rojo obscuro. Al microscopio puede verse la obstrucción de los tubos urinarios por hemoglobina y albúmina. Los acúmulos de esas substancias se hacen cada vez más gruesos, de tal modo que en la cápsula de Bowman y los tubos contorneados son partículas muy pequeñas, en las asas de Henle ya son más gruesos y alcanzan su máximo en los tubos de unión y en los colectores; en esta última porción alcanzan ya tamaño macroscópico dando la imagen estriada de las pirámides que hemos indicado más arriba. Las masas de hemoglobina tienen un color castaño en los cortes no teñidos. Por el método de Benda para la mielina toman un color oliva obscuro que no adquieren en cambio las otras porciones que no contienen hemoglobina. Las partículas finas de las partes superiores dan también la reacción microquímica del hierro. El epitelio de los tubos mostraría, según Plehn, Rapaport, Hoeppli y otros, todos los grados posibles de la degeneración. Los epitelios desprendidos forman una parte de los cilindros que se encuentran en los tubos de unión y en los colectores. Casi siempre hay ausencia de parásitos en el riñón en los casos bien definidos de fiebre hemoglobinúrica.

Después de las lesiones renales, lo más típico es la ictericia de todos los órganos. El hígado está aumentado de volumen e ictérico. El bazo, que casi siempre corresponde a un proceso palúdico antiguo, está aumentado y tiene un color rojo obscuro o castaño obscuro.

En los casos en que el acceso hemoglobinúrico ha sobrevenido después de una intensa anemia aplastica con falta

de neoformación sanguínea, todas las manifestaciones que acabamos de describir faltarán, viéndose solamente las que corresponden a un proceso anémico.

Dudgeon, considera la reacción del hierro libre, es decir, la presencia de hemosiderina en el endotelio del hígado y el bazo así como a nivel del riñón, como el aspecto más característico. Se observa en el paludismo crónico y aparece también cuando se inyecta suero hemolítico a un animal.

MORTALIDAD:

Esta varía mucho, según las diferentes epidemias, aún en un mismo lugar y bajo un tratamiento idéntico. Algunos casos son muy benignos y de carácter transitorio, llegando a una sola emisión de orina conteniendo hemoglobina, con poca o ninguna elevación de la temperatura y sin amenazar la vida del paciente. Otras veces el médico encuentra una serie de casos, los cuales casi todos son mortales. Algunos residentes en el Africa desde hace muchos años, han pasado por diez o más ataques con impunidad. En la Nigeria del Sur y en Algeria, la mortalidad se elevó hasta el 50 % de los casos, pero el promedio general, según Manson-Bahr, es de un 25 %.

Entre los casos observados por nosotros tuvimos, 14 muertes entre los cuarenta tratados, o sea una mortalidad del 35 %.

Diagnóstico: El acceso franco no se confunde cuando puede observarse la orina del enfermo. La hematuria se elimina por sedimentación, centrifugación y examen microscópico. En todo acceso palúdico grave, deben examinarse todas las porciones de orina segregada durante el mismo. El color de vino de Oporto ya hace sospechar inmediatamente. Son sobre todo muy sospechosos de fiebre hemoglobinúrica, los casos en que aparece una ictericia en el curso de un acceso palúdico no complicado. El hallazgo de albúmina en la orina debe también prevenirnos.

Las enfermedades con las cuales se puede confundir son: la hemoglobinuria paroxística, el paludismo en forma remitente-biliosa, la fiebre amarilla y la ictericia infecciosa.

Los accesos de hemoglobinuria ad frígore, que pueden también presentarse en países cálidos, son fáciles naturalmente de confundir con fiebres hemoglobinúricas y alguno que otro caso al parecer de hemoglobinuria que se origina sin la colaboración de la quinina u otro medicamento, tal vez pudiera considerarse como hemoglobinuria ad frígore. El diagnóstico diferencial puede hacerse por medio de la prueba de Donath-Land Steiner, que es siempre negativa en la fiebre hemoglobinúrica. También lo es algunas veces en la misma hemoglobinuria ad frígore.

La reacción negativa no sería pues suficiente para desechar la posibilidad de una hemoglobinuria de este tipo, y sólo la anamnesis permitiría decidir en el caso de que fijara que el acceso no había sido desencadenado por la quinina, sino por un enfriamiento y sobre todo si ese desencadenamiento pudiera volver a provocarse.

Para el diagnóstico diferencial hay que tener también en cuenta la posibilidad de una metahemoglobinuria que ha sido observada algunas veces por dosis excesivas de Plasmoquina. La enfermedad de Weil (ictericia infecciosa) con hematuria se confunde fácilmente con la fiebre hemoglobinúrica. También pueden prestarse a confusión los enfermos de fiebre amarilla en período ictérico. Citemos también para agotar todas las posibles confusiones, la atrofia amarilla aguda del hígado.

Pronóstico: El pronóstico depende ante todo de la función renal; la oliguria o la anuria prolongadas son mortales. Los enfermos de edad avanzada y los débiles mueren algunas veces por la debilidad cardíaca o por la anemia. La falta de regeneración sanguínea puede ser la causa inmediata de la muerte. El hipo continuado es de mal pronóstico.

PROFILAXIA:

El modo de prevenir la predisposición a la hemolisis en el paludismo, dice el Profesor Nocht, "consiste en tratar la infección a fondo y por tiempo suficiente desde el primer acceso. Esta predisposición, salvo algunas excepciones, no existe de antemano, sino que se produce después de padecer un paludismo por largo tiempo". En las "casas de hemoglo-

binuria", de que hemos hablado en otro lugar, y en las que todos los moradores padecen el paludismo en mayor o menor grado, sólo suele aparecer la predisposición a la hemólisis en aquellos que no toman quinina, o la toman irregularmente o en cantidad insuficiente; por el contrario, los que aún teniendo frecuentes accesos febriles, se tratan intensamente con quinina, permanecen libres de la fiebre hemoglobinúrica. Este es el motivo por el que la fiebre biliosa hemoglobinúrica retrocede en todas partes desde que los palúdicos son mejor vigilados y se tratan desde el principio. Nunca puede encontrarse entre los antecedentes de los hemoglobinúricos un abuso de la quinina en el sentido de dosis medias empleadas demasiado frecuentemente o en dosis excesivas. Antes al contrario, lo que se ve en estos casos es un tratamiento insuficiente o irregular (y lo mismo en lo que se refiere a la profilaxia). Hasta puede no haber habido tratamiento quinínico alguno si la infección se padeció hace largo tiempo. Desde luego el factor personal juega un papel decisivo, pues no todos los enfermos con paludismo crónico tienen accesos de hemoglobinuria por la quinina.

El profesor Fernán Núñez, observa que la fiebre biliosa hemoglobinúrica hace su aparición casi exclusivamente en las personas de raza blanca o nativos de raza mestiza, que, habiendo vivido en un distrito no palúdico, son llevados a una región en donde el paludismo estío-otoñal es endémico. La mayoría desarrolla un cierto grado de inmunidad al paludismo; pero algunos entre ellos, sufren una hipersensibilización, ésta requiere entre seis meses y dos años de resistencia en la región, para aparecer. Tales individuos casi con seguridad sufren un acceso hemoglobinúrico si son reinfectados o si una infección latente es despertada por una disminución de la resistencia del organismo. Esta serie de eventualidades le sugirió la idea de un mecanismo alérgico.

Empleando el método de Bass, para concentrar los parásitos del paludismo, tomó una suspensión de glóbulos rojos parasitados conteniendo Plasmodium falciparum, de la sangre de un paciente que no había sido tratado. A esta suspensión se le añadió formalina al 0.4 por ciento, para destruír la actividad de los parásitos y para conservar la suspensión.

Se escogieron personas de raza blanca o de raza mestiza (de blanca) que tenían seis meses o más de residencia en el Valle del Río Lebrija, en Colombia, región en donde la F. B. H. era de hallazgo frecuente y quienes además, daban una historia de infección palúdica estío-otoñal anterior o concomitante a ese período. Se les inyectó por vía intra-dérmica una fracción de 0.2 cc. de la suspensión de Plasmodium falciparum. De 410 individuos así examinados, 16 mostraron una reacción positiva con reacción local, que apareció dentro del término de 12 horas seguida de una decoloración rojiza (hemolítica) que se tornó obscura en pocas horas, en seguida café, después amarilla y finalmente desapareció en el término de dos semanas.

Todas las personas que mostraron una reacción positiva, fueron trasladadas a un clima no-palúdico y la F. B. H. desapareció de la comunidad. Así el control del paludismo estío-otoñal o bien el traslado de las personas que muestran un estado de alergia para él mismo a una región no-palúdica, aparentemente eliminarían la F. B. H. de cualquier región.

Se intentó también emplear en la prueba cutánea, los cultivos congelados de Plasmodium falciparum, vueltos inofensivos por la congelación y la trituración, pero no se terminaron las experiencias.

La suspensión de plasmodium (Plasmoide) empleada en la prueba arriba descrita, era en glicerina.

Tratamiento: En el tratamiento de la Fiebre hemoglobinúrica, debemos considerar el tratamiento del acceso hemoglobinúrico en sí y el del Paludismo que lo acompaña.

Tratamiento del acceso: Ante todo, el enfermo deberá guardar reposo absoluto en cama, teniéndose el cuidado de mantenerlo bien abrigado y obligándole a que sude copiosamente (poniéndole bolsas de agua caliente en su cama). En caso de tener que trasladarlo, por cualquier motivo, de un lugar a otro, el Profesor Manson, recomienda ponerle una inyección pequeña de morfina o darle una anestesia ligera con cloroformo durante las peores partes del viaje (Burkitt en Kenya, recomienda la inyección intramuscular de luminal sódico que mantiene a los pacientes tranquilos durante dos días).

La dieta mientras dure la hemoglobinuria debe ser estrictamente hídrica, dándole al paciente a cortos intervalos y por pequeñas cantidades, toda el agua que pueda beber (pues la sed es muy intensa) o bien darle trocitos de hielo que ayudan a combatir la náusea que es frecuente en todos los casos. Cuando hay vómitos y además con el objeto de hidratarlo, se le pone una instilación, gota por gota, constante, por vía rectal de suero fisiológico o si no de agua simple. Para combatir la acidez consecutiva a los vómitos y a la deshidratación, se utiliza la mixtura de Sternberg (mezcla de Percloruro de Mercurio y Bicarbonato de Sodio) a razón de 1/2 onza cada 2 horas. Las inyecciones de suero fisiológico por vía sub-cutánea deben también emplearse.

"Los principios del tratamiento deben descansar en la apreciación, de la patología íntima de esta condición", dice el Profesor Manson; la hemólisis tan grande, unida a la precipitación de la hematina ácida e insoluble en los conductos urinarios, su obstrucción con los restos celulares y su daño y desorganización consiguientes. La glucosa en cantidades grandes por vías oral y endovenosa, en solución al 5% se halla indicada, pues ha sido demostrado por Kubu y Kondo que este azúcar posee la propiedad de evitar la hemolisis de los glóbulos rojos por la quinina.

Para combatir la hemolisis se han recomendado los siguientes tratamientos:

Matko, observando que la hemolisis producida in vitro por la quinina podía ser impedida suspendiendo los hematíes en orina rica en fosfatos, recomendó la inyección intravenosa de 100 cc. de una mezcla de fosfato disódico al 2.5% y de sol. salina fisiológica a partes iguales con el objeto de detener la hemolisis en la fiebre hemoglobinúrica. En la práctica el método no ha dado resultado, tampoco en las experiencias hechas en perros.

Boyé, Recznick, Dupuy y Trout, han dado cuenta de haber obtenido resultados buenos con la inyección intravenosa de suero antivenenoso (contra veneno de serpientes). Trout, también trató 31 casos con suero de caballo sin tener ninguna defunción. Otros autores han tenido buenos resultados con la inyección de sangre o suero del mismo individuo. H. M. Tolleson, M. D. de Georgia, considera que debido a la acción

gre, el suero polivalente antiestreptocóccico detiene el proceso hemolítico y presenta cuatro casos en los que le dió muy buen resultado. El Dr. Ricardo Aguilar, emplea el suero hemostático en inyecciones hipodérmicas o endovenosas, dosis de 2 a 5 cc. cada 4 a 6 horas. En una serie de 20 casos presentados por él, usó endovenosamente, 4 cc. disueltos en 20 cc. de suero fisiológico. No se presentaron síntomas de anafilaxia, ni ningún otro de importancia. Los resultados fueron buenos.

Diversos autores ingleses han empleado con éxito la transfusión sanguínea para substituír los hematíes destruídos (Low, Cooke y Martin, Manson-Bahr).

W. K. Blackie, en un artículo publicado en el Lancet, Nov. 1937; opina que la transfusión no está indicada en todos los casos de fiebre hemoglobinúrica y que de ninguna manera le quita el lugar a los cuidados generales: calor, reposo en cama, líquidos alcalinos abundantes, etc. Y desde el punto de vista clínico y del tratamiento por la transfusión, clasifica los casos de fiebre hemoglobinúrica, en: leves, tóxicos (que subdivide en (a) poliúricos, (b) anúricos, y los de tipo recurrente.

La transfusión sanguínea está indicada para restaurar la sangre e impedir la anemia tan marcada que aparece en los casos de tipo recurrente, también está indicada para combatir la astenia consecutiva al ataque de F. B. H. En estos casos el efecto de una o varias transfusiones, es el de producir una mejoría marcada, aumentando el bienestar y la confianza del paciente.

En los casos leves, el pronóstico es bueno, y la transfusión es innecesaria.

En los casos tóxicos, el procedimiento que debe seguirse depende principalmente de la presencia o ausencia de la anuria.

En los casos con anuria, la transfusión se halla claramente contraindicada. Parece agravar esta condición y nunca mejora la secreción urinaria. En los casos tóxicos con poliuria, con la hemolisis grave que los acompaña, sí está indicada y favorece su restablecimiento.

En términos generales se puede decir, que la transfusión se recomienda cuando el número de glóbulos cae de 2.500,000 a 3.000,000 con un recuento de reticulocitos de 5 por ciento; el aumento de la reticulocitosis sirve de guía para suspender las transfusiones. Siempre sin embargo hay que contar con el estado clínico del paciente. La cantidad de 300 a 500 cc., debe inyectarse teniendo mucho cuidado en la agrupación de las sangres.

El tratamiento por la Colesterina para detener la hemolisis fué recomendado primeramente por Grimm; Otto y Matthieu dicen haber obtenido buenos resultados por la inyección intramuscular o subcutánea de una solución caliente de colesterina al 5 % en aceite de olivas o de cacahuate. Las dosis fuertes (1 gr. de colesterina por inyección, 2 a 4 veces al día), eran al parecer mejores que las pequeñas, repetidas a menudo. B. Nocht, sin embargo dice: que, no obtuvo ningún éxito con este método ni durante el acceso, ni para disminuír la sensibilidad de un paciente. De Raymond y Castillón, emplearon clorhidrato de colina (Biocolina) (dosis 2c. gr. diarios subcutáneamente) en vez de la suspensión oleosa de colesterina que es difícilmente absorbible.

De momento, ante el peligro para la vida del enfermo que representa un primer acceso de fiebre hemoglobinúrica, dice el Profesor Nocht, y no disponiendo actualmente de ningún método seguro para detener la hemolisis, emplearemos, sea el tratamiento por la colesterina o sea el del suero antivenenoso, sea la transfusión sanguínea. Por lo demás, un éxito con esos u otros métodos para detener la hemolisis sólo podría probarse con gran número de casos, especialmente los graves, viéndose, además, que reaccionaban al medicamento netamente y con rapidez. En muchos accesos de hemoglobinuria se ve cesar la hemoglobinuria espontáneamente al cabo de algunas horas y por ello no es posible deducir ningún buen resultado de una medida terapéutica aplicada a un pequeño número de casos.

Algunos autores asocian la ingestión, enemas o inyecciones intravenosas de glucosa, a la insulina (5 a 10 unidades al día). Naumann, recomendó la terapéutica hepática por el Campolón y Otto, lo dió con éxito en grandes dosis (5 ampollas diarias en dos días sucesivas).

Hay que poner especial cuidado en mantener la secreción urinaria. Toda disminución en la cantidad de orina segregada es de pronóstico desfavorable. La anuria es mortal. Por esto se ha tratado de mantener y elevar la diuresis por medio de bebidas indiferentes. Manson-Bahr y Sayers, recomendaron los alcalinos, en forma de bicarbonato sódico, el cual se daba con citrato de potasa o de sodio hasta que la orina era alcalina; la experiencia les demostró que con una orina alcalina era menos de temer la anuria. También se han empleado los alcalinos por vía intravenosa (Burke, Hanschell y otros); el último recomendó 8 gr. en 500 de agua destilada. Sin embargo, en los casos graves fracasan estos métodos. Manson-Bahr, recomienda el citrato de cafeína 2 gr. dos veces en las veinticuatro horas, como diurético ligero. Las aplicaciones calientes en la región lumbar. Los lavados rectales altos con agua caliente, tienen un efecto diurético marcado y Ross en la Rhodesia del Sur, aconseja los lavados de la pelvis renal por medio del cateterismo ureteral. Después de la introducción de los catéteres, maniobra que requiere alguna habilidad, se toma una jeringa que contiene 4 cc., de una solución salina estéril y caliente, y se vierte dentro de la sonda, la operación se repite doce veces.

En algunos casos desesperados de anuria se ha acudido a la intervención quirúrgica con el fin de excitar la función renal (nefrotomía, decapsulación de un riñón), pero hasta aquí no ha tenido éxito. Los enfermos operados de ese modo han fallecido todos. En algunos casos se han obtenido buenos resultados con grandes dosis de Novasurol. No se debe temer en casos desesperados emplear diuréticos en dosis heroicas, suponiendo que puedan perjudicar al riñón, pues en estos momentos lo único que interesa es la vida del enfermo.

En un caso observado por nosotros en el Hospital de Tiquisate, la anuria cedió al tercer día, habiéndola tratado con inyecciones endovenosas de suero glocusado hipertónico, a la dosis de 20 a 50 cc., repetidas, dos veces en el día, asociado a las inyecciones de Benzoato de Sodio y Cafeína, a la dosis de 15 cenitgramos, dos veces en el día. Además de los cuidados generales.

Es más fácil, dice el Profesor Nocht, luchar contra las otras consecuencias de la destrucción brusca de grandes cantidades de hematíes. Estas son principalmente anemia y debilidad cardíaca contra las que, en caso de necesidad, pueden emplearse la solución fisiológica en inyecciones o a gotas por el intestino, la transfusión sanguínea y el sinnúmero de activadores rápidos del corazón. Los individuos de edad, con corazón debilitado, necesitan una especial atención a este respecto.

En los pacientes jóvenes, que tienen aún bastante intactos los órganos hematopoyéticos y el corazón, se produce a los 6 o 7 días una brusca regeneración sanguínea, la cual puede fomentarse por el hierro, los arsenicales, una buena alimentación y el reposo en cama.

TRATAMIENTO DEL PALUDISMO EN LA FIEBRE BILIOSA HEMOGLOBINURICA

B. Nocht y Martín Mayer, opinan que:

Los casos de hemoglobinuria, en los cuales no se observan parásitos en la sangre o éstos son muy escasos, no requieren ningún tratamiento antipalúdico específico durante el acceso hemoglobinúrico. Solamente cuando el acceso ha pasado y el enfermo se ha repuesto un poco, pensaremos en ocuparnos de su paludismo, ya que habitualmente después de un acceso de hemoglobinuria, suelen los enfermos quedar libres de accesos palúdicos por algún tiempo; sus parásitos han sido destruídos en gran parte en el acceso de fiebre hemoglobinúrica y los que han quedado, necesitan algún tiempo hasta estar en número suficiente para producir un acceso febril.

Todos los autores están de acuerdo en hacer un tratamiento por la Atebrina a las dosis habituales después de pasado el acceso hemoglobinúrico y de evitar el empleo de la Quinoplasmina, la Plasmoquina compuesta y el Quinoestovarsol, a causa de su contenido en quinina. Durante el acceso puede emplearse también la Atebrina en caso de necesidad, que raras veces ofrece ningún peligro.

En caso de que sea necesario emplear la quinina, ésta debe ser administrada con precaución, las cantidades dadas por dosis, dependen del grado de sensibilidad que muestre el paciente en ese momento.

Si el ataque se presentó después de una dosis de 0.30 gramos (recomienda el Instituto Cinchona de Amsterdam), se debe empezar el tratamiento, con dosis de 1 a 2 granos a la vez, (0.06 a 0.12 gramos) mientras se examina la orina regularmente. Si la historia anterior del caso es incierta, el siguiente método ya bien experimentado, puede aplicarse: durante las primeras 24 horas, al paciente se le dan sucesivamente 1/32, 1/16, 1/8, 1/4, 1/2, 1, 2, y otra vez 2 granos de clohidrato de quinina a intervalos de 2 horas. Al segundo día y en los días siguientes, 2 granos son administrados 8 veces en el día.

El tratamiento empleado por nosotros en el Hospital de Tiquisate, puede resumirse así:

a) Reposo absoluto en cama, bien abrigada y con bolsas de agua caliente.

b) Dieta hídrica absoluta, mientras dure la hemoglobinuria, forzándole si posible a beber agua en gran cantidad.

c) Mixtura de Sternberg 1/2 onza cada 2 horas; gota a gota continuó rectal (sol. fisiológica o agua); Inyección de suero fisiológico subcutáneo (de 300 a 500 cc. al día).

d) Combatir los vómitos con trozos de hielo, agua cloroformada o Poción de Riviere.

e) Suero hemostático (Lapenta) en inyecciones hipodérmicas o endovenosas, de 2 hasta 5 cc., cada 4 o 6 horas. Cuando se emplea la vía endovenosa, se diluye la ampolla en 20 cc. de suero salino.

f) En caso de ictericia marcada, se emplean las inyecciones de suero glucosado hipodérmico endovenoso, que también empleamos con éxito en un caso de anuria.

g) Benzoato de sodio y cafeína a la dosis de 15 centigramos, una cada 6 horas o según lo indique el estado del enfermo.

h) Recoger las orinas de cada micción, medirlas y separarlas para llevar control de la intensidad de la hemoglobinuria.

Este tratamiento se continúa todo el tiempo que dura la hemoglobinuria, teniendo especial cuidado con la dieta del enfermo, no dejándole beber más que agua y líquidos alcalinos (mixtura de Sternberg). En cuanto se aclara la orina se le da agua glucosada y leche diluída con agua, co-

menzando por cantidades pequeñas, aumentándolas gradualmente, de acuerdo con la tolerancia que muestre el enfermo, hasta que llega a tomar leche pura; en seguida se añaden a la dieta, caldo de legumbres, jugos de frutas, etc., hasta volver a la dieta completa, en unos 8 o 10 días.

Este período de transición entre la dieta hídrica y la alimentación completa, es de los más importantes y debe vigilarse con mucho cuidado la tolerancia del paciente a cada aumento en la cantidad y variedad de los alimentos, pues, cualquier exceso provoca con mucha facilidad una recidiva del acceso hemoglobinúrico. En los días que siguen a la hemoglobinuria, hemos observado su reaparición con sólo añadir a la dieta agua glucosada, jugo de limón o aún naranjadas; pero esta reaparición es transitoria y desaparece espontáneamente en la mayoría de los casos, aún cuando se continúe dando el agua glucosada. Durante este período, los pacientes tienen un apetito exagerado y en uno de nuestros enfermos vimos una reaparición de la hemoglobinuria, que fué mortal, a consecuencia de haber comido una manzana verde y otros alimentos que le fueron llevados por sus parientes, quince días después de haber desaparecido la hemoglobinuria original.

Para combatir la astenia intensa, empleamos en algunos de nuestros enfermos la adrenalina y las inyecciones de estricnina. Los compuestos de hierro (jarabe de yoduro de hierro) y las inyecciones de extracto de hígado contribuyen a la reparación sanguínea y deben emplearse en todos los casos.

Otro punto que tampoco debe perderse de vista, es el de evitar que el paciente se levante o se incorpore en su cama mientras dure la hemoglobinuria o en los días siguientes a la misma, pues dado el grado de debilidad en que se encuentran, siempre hay el peligro de un síncope.

La convalecencia dura aproximadamente quince días y el paciente vuelve a su estado de salud.

Durante el tiempo que dura la convalecencia, el enfermo está expuesto a las infecciones, dado el estado de menor resistencia en que se encuentra y son frecuentes: los abscesos (de la piel, región parotidea, etc.), la neumonía y todas

las demás infecciones; por esto hay que insistir mucho en los cuidados generales relativos a la higiene del individuo.

Antes de su salida del Hospital, se trató a los pacientes con Atebrina a las dosis usuales. En los casos en que el examen de la sangre fué positiva de Plasmodium falciparum durante el acceso de hemoglobinuria o aún cuando la temperatura continuaba alta después de que la hemoglobinuria había desaparecido, se empleó la Atebrina por la vía hipodérmica con buenos resultados.

Para combatir la hipocolesterinemia que acompaña al acceso hemoglobinúrico y que favorece la hemolisis, se han usado las inyecciones de colesterina, según dijimos anteriormente, con resultados variables, según los diferentes autores. Basándome en las experiencias de Abelous, Argaud y Soula, quienes comprobaron que la esplenectomía, determina una hipocolesterinemia correspondiente a un bloqueo parcial del S. R. E., y que recíprocamente, la inyección de extracto esplénico a los animales esplenectomizados, devuelve al organismo su poder colesterinógeno, me permito sugerir el empleo de las inyecciones de extracto esplénico en el acceso hemoglobinúrico que tendría por efecto combatir la hipocolesterinemia y el bloqueo del Sistema retículo-endotelial. No tengo ninguna experiencia con este método por haberme tenido que alejar de la zona de Tiquisate.

OBSERVACIONES

De los cuarenta casos observados por nosotros, hemos extractado los seis siguientes, en los que puede seguirse la marcha de la hemoglobinuria junto a la de los demás síntomas que la acompañan.

Incluímos además el cuadro comparativo de los casos de paludismo tratados en los Hospitales de Quiriguá y de Tiquisate, mostrando: las distintas variedades, los casos de fiebre biliosa hemoglobinúrica y el número de empleados residentes en las respectivas zonas.

Las observaciones presentadas, son auténticas.

Dr. Ricardo Aguilar M.
Superintendente
Hospital de Tiquisate.

Agosto de 1941.

Caso No. 4272 del Hospital de Tiquisate.

L. A. de 26 años de edad. Originario de la Ciudad de Guatemala. Residente en Tiquisate hace 13 meses. Ingresa al Hospital el 2 de Septiembre de 1940.

Padece de fiebre, cefalea y náuseas desde hace 15 días. La fiebre es intermitente y se acompaña de sudor abundante. Después del acceso febril se queja de astenia y malestar generales.

Entre sus antecedentes patológicos encontramos que tuvo paludismo hace ocho años, sin haber vuelto a tener otro acceso hasta la fecha.

El enfermo ingresó en estado febril, la nutrición era buena y al xamen solamente comprobamos una esplenomegalia de índice I.

Al examen, la sangre se encontró positiva de Plasmodium falciparum. La orina fué normal.

Evolución: El día de su ingreso, se le ordenó tratamiento de Quinina y Plasmoquina (Quinina: 0,90 gramos y Plasmoquina: 0.02 gramos al día), y por la tarde la temperatura que en un principio era de 38 grados C. descendió a la normal.

El día 3 se repitió la misma dosis de Quinina y Plasmoquina; la temperatura después de un ascenso a 39'5 a medio día, descendió a 37'5 por la tarde. Por la noche el enfermo tuvo un acceso de frío intenso y la temperatura subió bruscamente a 41 grados C.; la hemoglobinuria hizo su aparición. Se omitió el tratamiento por la quinina y se instituyó el tratamiento acostumbrado por nosotros.

El 4, el laboratorio confirmó la hemoglobinuria, encontrándose además albúmina en la orina. La hemoglobina continuó positiva en la orina, hasta el día 7, en el que el examen fué negativo.

Desde el 3 hasta el 7, la temperatura osciló entre 38 y 40 grados C., hasta el día 8 en el que se comprobó un absceso del tejido subcutáneo del muslo derecho, que una vez incindido hizo desaparecer la fiebre.

La convalecencia transcurrió sin incidentes, el enfermo salió curado el 1 de Octubre de 1940.

Caso No. 402 del Hospital de Tiquisate.

P. C. de 25 años de edad. Originario de San Martín, Chimaltenango. Residente en Tiquisate desde hace 3 años. Ingresa al Hospital el 30 de Febrero de 1940.

Refiere que dos días antes de su ingreso, tuvo frío intenso por la tarde, acompañado de quebrantamiento generalizado y fiebre. Al día siguiente mejoró, pero por la tarde se sintió bastante mal con opresión y angustia seguidas de vómitos, acompañados de fuerte dolor sobre el epigastrio. La piel tomó una coloración amarilla y la orina se tornó negra.

El estado del enfermo a su ingreso es grave, tiene ictericia marcada, deshidratación avanzada; dolores musculares, articulares y raquialgia. El hígado era doloroso espontáneamente y a la palpación Esplenomegalia de tipo III. Hubo polaquiria y disuria y la orina expulsada era de color de vino Oporto. Los vómitos, de carácter bilioso eran frecuentes.

La presencia de hemoglobina en la orina fué confirmada por el examen de laboratorio.

En la sangre no se encontraron parásitos.

Los demás exámenes de sangre, dieron los resultados siguientes:

La numeración de glóbulos rojos fué de 770.000xmm3., con 21% de hemoglobina.

La numeración de glóbulos blancos de 12.000xmm3.

La numeración de Plaquetas fué de 200.000xmm3.

El tiempo de coagulación de la sangre: 7 minutos.

El tiempo de coagulación de la Patrombina: 50 segundos.

Fragilidad globular 38%.

Reacción de Van den Berh: retardada y bifásica.

Evolución: El enfermo ingresó con hemoglobinuria, la cual desapareció al siguiente día (48 horas de duración). La temperatura de 38 grados C. en un principio, descendió a 36 el día 4, y continuó con pequeñas oscilaciones de medio grado los días 5 y 6. El día 7, el estado general empeoró, tuvo náuseas y vómitos biliosos frecuentes, también gingivorragias. Se observó además, agitación, angustia y disnea. Al examen del aparato pulmonar, se encontraron signos de condensación a nivel del lóbulo inferior derecho.

El estado general se agravó hasta el día catorce, en el que después de un ascenso térmico a 38 grados C., el enfermo falleció en estado semicomatoso.

Datos de la Autopsia. Al examen de la cavidad abdominal, se encontraron las asas intestinales pigmentadas de color violáceo. El hígado presentaba signos de degeneración grasosa. El bazo bastante aumentado de tamaño y de consistencia blanda.

Los riñones estaban aumentados de volumen y de color blanco.

En la cavidad torácica, se encontraron lesiones en el pulmón derecho con carácter de una hepatización roja. Neumonía lobular derecha).

CASO No. 2306 del Hospital de Tiquisate.

C. N. de 34 años de edad. Originario del Quiché, Guatemala.

Residente en Tiquisate desde hace dos años.

Ingresa el 2 de Noviembre de 1938.

Se queja de frío con fiebre y sudor abundantes, desde hace dos días acompañados de malestar general, náusea y vómitos biliosos. No ha tomado ningún anti-palúdico.

Da una historia de accesos irregulares de calenturas y fríos repetidos de manera intermitente durante el último año.

Ingresa con temperatura bucal de 40 grados C., pulso de 120 x 1', Facies ansiosa, respiración acelerada y superficial. Conjuntivas: subictéricas.

Al examen de aparatos se encontró: un aumento de volumen del hígado con dolor a la palpación; el bazo de índice III (notación de Schüfner). Había además signos de congestión en ambas bases pulmonares.

Se hizo el diagnóstico clínico de Paludismo y se le ordenó tratamiento de Quinina y Plasmoquina. Esa misma tarde la orina tomó color obscuro sospechándose la presencia de hemoglobina en ella. Se suspendió el tratamiento anti-palúdico y una vez confirmada la hemoglobinuria se le dió el tratamiento acostumbrado.

Evolución: La hemoglobinuria principió el día dos por la tarde y desapareció el día cinco. La fiebre que fué de 40

grados C. durante el acceso descendió al día siguiente a 39 grados C. para desaparecer el día 4. El pulso siguió una curva paralela a la de la temperatura oscilando entre 120 y 90 x 1'. Además de los cuidados generales se le dió Atebrina a la dosis de tres comprimidos al día durante tres días.

El enfermo salió curado el 23 de Noviembre de 1938.

El 28 de Octubre de 1939, ingresó con un nuevo acceso de hemoglobinuria, relatando que desde hace quince días tiene fríos y calenturas, principió a tomar quinina hace tres días después de lo cual, la orina se puso de color muy obscuro.

Al examen de laboratorio, la orina fué positiva de hemoglobina con trazas de albúmina; la sangre fué negativa de Parásitos.

La hemoglobina duró solamente dos días, no hubo elevación de la temperatura y el enfermo salió curado el 5 de Noviembre de 1939 (a los 8 días de su ingreso).

El 28 de Febrero de 1940 ingresó por tercera vez con aguas negras. Dice haber estado enfermo desde hace cuatro días con fiebre, vómitos biliosos abundantes, y principió a orinar sangre desde el día anterior.

En la orina se comprobó la presencia de hemoglobina, albúmina, cilindros granulosos. La sangre fué positiva de Plasmodium falciparum. La numeración de glóbulos rojos, dió: 1.100,000.

El enfermo falleció a consecuencia de este acceso, presentándose la hemoglobinuria en forma de paroxismos irregulares. La temperatura de 38 grados el día de su ingreso, osciló entre 37 y 37'5 en los días siguientes. El paciente murió en hipotermia el día 3 de Marzo de 1940.

CASO No. 708, del Hospital de Tiquisate.

S. S. de 30 años de edad, Originario de Chiquimula, Guatemala.

Residente en Tiquisate desde hace tres años. Con residencia anterior en la Costa Norte de Guatemala.

Ingresa el 21 de Febrero de 1941.

Refiere que desde hace tres semanas, le dan accesos de fiebre, irregulares en su aparición. El día anterior a su entrada al Hospital, tomó dos cápsulas de quinina de 0.50 gra-

mos cada una. Por la noche le sacudió frío intenso, seguido de fiebre alta, acompañada de náuseas y vómitos alimenticios, quejándose además de cefalea, y dolor e nla región supra-púbica. A las diez y seis horas del día de su ingreso, emitió orina de color obscuro, quedando con polaquiuria.

Entre los antecedentes patológicos tenemos: paludismo a la edad de quince años, repitiéndole de manera irregular los accesos en los años siguientes.

A los tres años después del primer ataque palúdico, le dió un primer acceso de fiebre biliosa hemoglobinúrica, mientras se encontraba en tratamiento anti-palúdico por la Quinina. Lo atribuye a la ingestión de alcohol en abundancia. Este acceso duró 48 horas.

Dos años después, (es decir a los cinco años el primer paludismo), le sobrevino un segundo acceso, que tardó 24 horas, con una recidiva de 12 horas a los doce días. Esta recidiva se presentó a causa de haberse apartado de la dieta estricta que se le había prescrito.

Durante los seis años transcurridos desde su último acceso de hemoglobinuria, ha tomado quinina en repetidas ocasiones, como preventiva y curativa, habiendo además ingerido alcohol sin ninguna consecuencia.

Además de estos antecedentes, manifiesta haber tenido disentería hace un año; un chancro del prepucio con adenitis supurada hace cinco años; es también alcohólico crónico.

Examen: El aspecto general del enfermo es bueno y al examen de aparatos encontramos: un soplo sistólico mesocardíaco y de la punta, sin irradiaciones. Esplenomegalia tipo I, dolorosa; Hígado: indoloro, palpable por debajo del reborde costal.

Exámenes complementarios:

Orina: Febrero 22 de 1941.—Albúmina positiva; hemoglobina: fuertemente positiva. El día siguiente desaparece la hemoglobina, en tanto que la albúmina persiste hasta el día 26.

La Hemoglobinuria tardó 36 horas aproximadamente.

No se encontraron Plasmodiums al examen de la sangre.

El recuento de glóbulos rojos fué de: 2.500,000 x mm 3.

El recuento de glóbulos blancos fué de: 7,400 x mm 3.

La numeración de Plaquetas dió: 340,000 x mm 3.

Tiempo de sangría: 2 minutos.

Tiempo de coagulación: 4 minutos y medio.

Fragilidad globular: Principia al 30 por ciento y terminó al 32 por ciento.

Urea de la sangre: 0.50 gramos x 1,000.

Evolución: Ingresó con 38 grados C. de temperatura y 130 pulsaciones por minuto. La temperatura baja a 38'5 C. el día siguiente, y vuelve a la normal el día 24.

La hemoglobinuria desapareció el día 23 por la mañana y no volvió a repetirse. La convalecencia transcurrió sin incidentes y sale curado el 10 de Marzo de 1941.

CASO No. 2718 del Hospital de Tiquisate.

B. A. de 32 años, originario de Lívingston, con residencia actual en Tiquisate desde hace 8 meses. Residente en Quiriguá durante diez años.

Ingresa el 27 de Noviembre de 1938.

Manifiesta tener fríos y calenturas; las cuales le principiaron hace cuatro días. Tomó tres Atebrinas y dos Plasmoquinas (Atebrina: 0.30 gramos y Plasmoquina: 0.02) y principió a orinar de color negro desde el día anterior.

Entre sus antecedentes patológicos está el de un ataque anterior de FIEBRE DE AGUAS NEGRAS, hace diez años en Quiriguá; dice que fué en ocasión de tomar quinina durante cinco días.

Al examen el hígado se encuentra congestionado y doloroso, la orina de color rojo obscuro conteniendo hemoglobina (confirmada por el laboratorio). La sangre negativa de parásitos.

Evolución: se instituye el tratamiento, la temperatura que era de 36.6, a su ingreso, sube a 39 grados C. pero desciende a 37' 5 por la tarde de ese mismo día.

Al siguiente día la hemoglobinuria y la albuminuria han desaparecido, la temperatura es normal, continuando así hasta el 8 de Diciembre, en que sale curado. La hemoglobinuria duró solamente 24 horas.

CASO No. 824 del Hospital de Tiquisate.

F. L. de 28 años de edad. Originario del Quiché, residente en Tiquisate desde hace cinco años.

Ingresa al Hospital el 5 de Marzo de 1941. Relata que ha tenido fiebre intermitente durante ocho días. Tiene tres días de tomar uno y medio gramos de Quinina al día. El día anterior a su ingreso, tuvo frío intenso, fiebre y notó la orina roja.

El enfermo se presenta, ansioso, con hijo, intensamente pálido, conjuntivas sub-ictéricas y en estado de deshidratación avanzada. Al examen clínico, solamente se comprobó una esplenomegalia de tipo II. La sangre fué negativa de parásitos.

Evolución: La hemoglobinuria se comprobó durante los días cinco y seis, el siete, se declaró anuria hasta el 12 cuando se notó retención por atonía vesical. La hemoglobinuria no volvió a aparecer. La albuminaria que era intensa, disminuyó en los días siguientes persistiendo hasta el fin.

El día catorce el estado del enfermo era grave, indiferente al medio, lengua seca y hemorragias de las encías. La respiración era disnéica y el pulso rápido y débil. Este estado soporoso fué en aumento hasta el día 21 en el que aparecieron francos síntomas de bronco-neumonía. El enfermo falleció el 22 de Marzo de 1941. No se le hizo autopsia.

Cuadro comp. que muestra el número de casos de paludismo tratados en el Hospital de Quiriguá, durante diez años, las distintas variedades, los casos de Fiebre Hemoglobinúrica y el número de empleados en la Zona vecina.

AÑO	E. O.	Terciano	Cuartano	Mixto	Clínico	Total	F. Hbg	Empleados
1922	169	147	—	—	432	752	4	2897
1923	404	453	—	14	474	1347	2	3475
1925	568	624	4	17	399	1519	7	4855
1925	865	495	16	43	318	1450	3	5370
1926	778	351	8	54	286	1485	8	4956
1927	516	100	19	7	295	944	7	4520
1928	381	61	6	4	176	632	4	4729
1929	222	105	5	29	9	373	6	3720
1930	325	137	7	3	—	484	12	4220
1931	155	140	13	42	1	365	14	3661

Cuadro que muestra el número de casos de paludismo tratados en el Hospital de Tiquisate, durante los años: 1938, 1939, 1940, las variedades, los casos de Fiebre Hemoglobinúrica y el número de empleados de la Zona.

AÑO	E. O.	Terciano	Cuartano	Mixto	Clínico	Total	F. Hbg	Empleados
1938	619	332	1	65	801	1818	6	6797
1939	1080	793	18	32	388	2331	4	11166
1940	1792	500	7	46	499	2874	26	11002

CONCLUSIONES

1a.—La fiebre hemoglobinúrica, es el resultado de la acción prolongada de la infección por el Plasmodium falciparum, sobre el sistema retículo-endotelial, provocando un trastorno funcional o un bloqueo más o menos completo del mismo.

2a.—La quinina y los demás medicamentos empleados como antipalúdicos ,pueden provocar hemoglobinuria en las personas que se encuentran sensibilizadas al paludismo. La observamos en once casos entre los cuarenta tratados por nosotros, en los cuales la hemoglobinuria fué directamente provocada por ingestión de quinina, o sea en una proporción de 26% aproximadamente, aunque el número de casos es muy pequeño para sacar una proporción exacta. En un caso fué provocada por administración de Atebrina.

3a.—La profilaxia de la fiebre biliosa hemoglobinúrica, es la del paludismo, ya que éste prepara el terreno para su aparición. En consecuencia, las medidas autipalúdicas efectivas, son suficientes para evitarla. Así lo demuestra la experiencia en la Zona del Canal de Panamá.

4a.—Para hacer verdaderamente efectiva la campaña de profilaxia, debe localizarse a las personas que muestren una sensibilización especial al paludismo (investigándola por la prueba intra-dérmica del Dr. Fernán Núñez, empleada con éxito en Colombia), lo mismo que a los que hayan padecido de accesos anteriores, a manera de retirarlos de la zona endémica y evitar así la posibilidad de recidivas.

5a.—No existe ningún tratamiento específico de la fiebre biliosa hemoglobinúrica. El que deba instituírse será, tal como lo hemos expuesto en el capítulo dedicado al tratamiento, a base de dieta, reposo, administración de alcalinos, transfusiones sanguíneas y cuidados generales. Con el tra-

mos cada una. Por la noche le sacudió frío intenso, seguido

tamiento que hemos descrito en el capítulo respectivo, obtuvimos 26 curaciones entre los 40 casos tratados. El número de muertes fué de catorce. Hemos de indicar sin embargo, que entre de ellos hubo muchos que ingresaron al Hospital en estado agónico y que el número de curaciones sería sensiblemente mayor si se pudiera tener facilidades para la administración de transfusiones sanguíneas, lo que en nuestras costas resulta difícil por no haber dadores sanos.

5a.—En Guatemala, este síndrome se observa de manera esporádica en todas las zonas palúdicas. Su aparición en forma epidémica solamente se comprueba entre los individuos que no han adquirido inmunidad desde su infancia, y que al ser llevados a una zona en donde la endemia palúdica es intensa, se ven expuestos a infecciones o reinfecciones sucesivas de Pl. falciparum, que terminan por sensibilizar al individuo en vez de producirle la inmunidad.

6a.—La ignorancia entre los individuos de las poblaciones en donde el paludismo es endémico, constituye un factor muy importante, ya que es corriente que sólo piden tratamiento en los casos de mucha gravedad y que tomen quinina en el momento del acceso febril, no continuando el tratamiento una vez desaparecida la fiebre; manteniéndose así en estado de infección crónica. De ello se deduce la conveniencia de una divulgación bien encaminada en tal sentido.

7a.—La proporción entre el número de casos en una población establecida desde hace varios años, con inmunidad adquirida y acostumbrada a la lucha anti-palúdica y los de una población recién establecida, no acostumbrada a protegerse ni a luchar contra el paludismo, puede estudiarse en Guatemala, comparando las cifras obtenidas en las zonas de Quiriguá y de Tiquisate. En la primera, como puede estudiarse en el cuadro que incluímos en este trabajo, hubo un promedio de 8 casos al año en el término de diez años. En la segunda hubo 13 casos de promedio al año, en el término de los primeros 3 años.

A. G. ARATHOON S.

Imprímase
Ramiro Gálvez A.
Decano.

BIBLIOGRAFIA

1.—Blakie W. K.: Blood Transfusion in the Treatment of Blackwater Fever, Lancet, 233: 1124 (Nov. 13) 1937.

2.—Cabrera Marco Antonio. Contribución al estudoi del sistema Retículo-endotelial en Guatemala. Marzo 1939.

3.—Cinchona-Institeut, Amsterdam, W. 1940. Quinine and Malaria and the Technique of Blood Examination.

4.—Deeks W. E. y James W. M., A. report on Hemoglobinuric Fever in the Canal Zone 1911.

5.—De León G. Bonifacio. Anotaciones sobre la Fiebre Biliosa hemoglobinúrica. Nov. 1936.

6.—Fernán Núñez M. Hemoglobinuric Fever: Is it an Allergic phenomenon, American Journal Tropical Medicine, 16:563 (Sep.) 1936.

7.—Hamilton Fairley, N. and Muygatroyd F.; Recurrent Blackwater Fever induced by quinine, Tr. Royal Soc. Trop. Med., & Hyg. 34:187 Aug. 1940.

8.—Martínez José: La Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica, Tegucigalpa, Honduras, 1929.

9.—Min Sein, A case of Haemoglobinuria caused by Plasmochin taken as a Prophylactic against malaria. Indian Me. Gazette, Feb. 1937.

10.—Manson-Bahr P. H. Tropical Diseases, 11th. edition, Lond., 1940.

11.—Nocht B. y Mayer M. El Paludismo, 2a. ed. Hamburgo. Traducción española, 1938.

12.—Sampson B. P. Blackwater Fever and its Relation to Malaria; S. Africa Med. Journal, 6:323-329. Mayo 1932.

13.—Stephens J. W. W., Blackwater Fever, Pr. of the International Conference on Health Problems in Tropical America. Jamaica 1924. U. F. Co.

14.—Tolleson, H. M.; The Treatment of Hemoglibinuric Fever. Journal Med. Ass. of Georgia, Sep. 1930.

15.—Werner H.: Blackwater Fever and Its Overcoming by Avoindance of Quinini Deutsche medizinische Wochenschrift, 63:270 (Feb. 12) 1937.

mos cada una. Por la noche le sacudió frío intenso, seguido

PROPOSICIONES

Anatomía Descriptiva	Del Bazo
Anatomía Topográfica	Región mastoidea
Anatomía Patológica	Del Paludismo agudo
Bacteriología	Bacilo de Ducrey
Botánica	Familia de las Cinchonas
Clínica Médica	Exploración del Bazo
Clínica Quirúrgica	Función esplénica
Física Médica	Esfigmo-manómetros
Fisiología	Del sistema retículo-endotelial
Ginecología	Prolapso del Utero
Higiene	Profilaxia del Paludismo
Histología	Del sistema retículo-endotelial
Medicina Legal y Toxicología	El Aborto criminal
Medicina Operatoria	Ligadura de la arteria lingual
Obstetricia	El aborto izquierda
Parasitología	Parásitos del Paludismo
Patología externa	Enfermedad de Nicolás y Favre
Patología interna	Insuficiencia ventricular
Patología Tropical	Fiebre hemoglobinúrica
Patología general	Fagocitosis
Pediatría	Enfermedad de Chagas
Psiquiatría	Parafrenia
Química inorgánica	Cloruro de Calcio
Química Orgánica	La Quinina
Química Biológica	Investigación de la sangre en la orina
Terapéutica	Atebrina y Plasmoquina.