

La ictericia infecciosa, o enfermedad de Weil, en Puerto Rico¹

Informe de cinco casos, incluyendo uno con autopsia

Por ENRIQUE KOPPISCH, RAMÓN M. SUÁREZ, ERNST KOHLSCHÜTTER y FEDERICO HERNÁNDEZ MORALES

De los Departamentos de Anatomía Patológica y de Medicina Interna de la Escuela de Medicina Tropical, de San Juan, Puerto Rico

NUESTRO interés principal al escribir este trabajo es hacer constar la presencia en este país de la ictericia infecciosa de Weil, causada por la *Leptospira icterohemorrágica*. Que nosotros sepamos, es ésta la primera comunicación presentada sobre la enfermedad en esta isla.

Los caracteres clínicos y anatomopatológicos del morbo son tan conocidos que nos parece superfluo hacer un resumen de los mismos en esta ocasión. Al lector interesado podemos recomendar los espléndidos estudios de conjunto llevados a cabo por Walch Sorgdragger² y Ashe, Pratt Thomas y Kumpe.³

Estamos casi absolutamente seguros de que la enfermedad no ha sido introducida en el país recientemente, y pensando retrospectivamente, podemos recordar algunos casos, vistos por algunos de nosotros, o que nos han sido relatados por colegas distinguidos, que ostentaban el sello clínico del morbo. Es más, en el 1932 dos de nosotros (Koppisch y Suárez) tuvimos la oportunidad de observar un caso mortal con todas las características principales, tanto clínica como anatómicamente, de la ictericia infecciosa; pero por dificultades inherentes al ejercicio de la medicina en este país, el estudio clínico quedó incompleto y no se pudo siquiera tratar de aislar el agente etiológico. En cortes del riñón, recogidos post mortem y teñidos apropiadamente, se encontraron estructuras que pueden haber sido leptospiras, pero cuyos caracteres morfológicos no aparecían bien definidos.

Es bien sabido que la ictericia infecciosa se encuentra ampliamente diseminada por todo el mundo, pero en lo que a la cuenca del Caribe respecta, los informes hasta ahora publicados son harto escasos. En el 1918, poco después del descubrimiento de la causa de la enfermedad en el Japón y en Alemania, S. Giuliani,⁴ de los laboratorios del Departamento de Sanidad de Puerto Rico, se interesó en

la ictericia infecciosa. En una breve nota, en uno de los informes anuales de su laboratorio, este investigador dice haber examinado los sedimentos urinarios centrifugados de enfermos con ictericia, y haber encontrado espiroquetos en uno de ellos. No es posible, ya que no quedó descripción detallada alguna, estar seguro del significado de este hallazgo, máxime cuando no se llevaron a cabo inoculaciones en cobayos, pero Giuliani parece haberse dado cuenta perfectamente de lo que podía significar su hallazgo en relación con la enfermedad de Weil. En este mismo año Iturbe y González⁵ atraparón 6 ratas domésticas en Caracas, e inyectaron una emulsión de sus riñones, intraperitonealmente, en igual número de cobayos. Al sexto día uno de los cobayos tuvo fiebre e ictericia y mostró leptospiras en la sangre. Se encontraron leptospiras, además, en frotis teñidos del hígado y los riñones del mismo animal. Ya en 1921 Guiteras y Hoffman⁶ habían llamado la atención al hecho de que las ratas de la Habana son portadoras de la *Leptospira icterohemorrágica*, pero como no hemos podido consultar la publicación de estos autores, no sabemos la variedad y proporción de ratas infectadas, ni si la identificación de las leptospiras se llevó a cabo serológicamente o por su morfología. A pesar del tiempo transcurrido desde que ese trabajo se llevó a cabo, no hemos hallado ningún informe de casos en el hombre, en la literatura médica cubana. En el 1932 Léger,⁷ quien para aquel entonces acababa de llegar a la Guadalupe, oyó el relato de una enfermedad febril, con ictericia, padecida algunos meses atrás por dos individuos de aquella isla. Léger sospechó que se trataba de la ictericia infecciosa, y confirmó el diagnóstico remitiendo muestras del suero sanguíneo de ambos casos al laboratorio de Pettit, en Paris, donde se encontró que ambos sueros aglutinaban la *Leptospira icterohemorrágica*, aún en gran dilución. En el 1937, Jolly y Danglemont⁸ informaron un nuevo caso ocurrido en la misma isla. En esa ocasión se encontraron las leptospiras en la orina, pero la inoculación al cobayo dió resultados ambiguos, y el agente etiológico no fué clasificado serológicamente. En el 1938, Montestruc y otros⁹ informaron 2 casos en la Martinica. En el primero de ellos aparecieron leptospiras en la orina, comprobándose su patogenicidad para el cobayo. Se las cultivó tomándolas de tejidos de este animal, pero la raza se perdió en siembras subsiguientes. En el segundo caso, del cual se dan muy pocos detalles, se encontraron leptospiras en el hígado al morir el paciente. Ninguna de estas dos razas parece haber sido clasificada serológicamente. Finalmente, en el 1939, Pereira Alvarez¹⁰ aisló leptospiras de los

1. Recibido en Redacción el 29 de enero de 1942.

órganos de ratas capturadas en la ciudad de Caracas, en Venezuela; pudo, también, cultivarlas y comprobar su patogenicidad para el cobayo. Es curioso que esta investigadora pudiera lograr el cultivo de las leptospiras en caldo simple.

Los casos que presentamos aquí fueron observados por nosotros a partir del mes de junio de 1940. Algunos de ellos fueron utilizados por Larson¹¹ en un estudio reciente en que recalca la amplia distribución, y relativa frecuencia, de la ictericia infecciosa de Weil en los Estados Unidos de Norteamérica.¹²

CASUÍSTICA

CASO 1. C. B.: Varón, blanco, casado, portorriqueño y de 43 años de edad, que ingresa en el Hospital de la Universidad el 11 de junio de 1940, quejándose de fiebre, náuseas y vómitos. Es natural de Fajardo, población situada al extremo oriental de la isla. En las primeras horas de la noche del 5 de junio sintió dolor, que creyó de carácter reumático, en el muslo derecho. Hacia la medianoche tuvo un escalofrío, seguido de fiebre que alcanzó los 39.5°C., y sudoración copiosa. Ya no sintió más el dolor en el muslo derecho. A la mañana siguiente le vió su médico, quien debe haber sospechado una malaria, pues le recetó tabletas de tebetrén, para tomar una cada cuatro horas, y alguna otra medicina para contener las náuseas que comenzaban a molestarle. Más tarde, en el curso de ese día, tomó una dosis de calomelanos y sales de Eno; el laxante hizo su efecto al día siguiente. El 8 de junio sintió otro escalofrío, y comenzó a inyectarle 0.25 g. de quinina intravenosamente, dos veces al día. La temperatura se mantuvo en 39° todo el día 8, descendiendo al siguiente a 38.5°. El 9 recibió dos inyecciones adicionales de quinina, intravenosamente. Durante todos estos días el enfermo se mostró intranquilo, irascible e insomne, a pesar de que se le venía administrando fenobarbital. El 10 de junio su estado se agravó: las cefaleas de que se quejaba desde hacía días se intensificaron, las náuseas y vómitos que habían comenzado el día 6 no daban señales de disminuir, y las orinas se habían tornado rojas. Al día siguiente ingresó en nuestro hospital.

Los antecedentes familiares y personales no arrojaron ninguna luz sobre el estado presente.

A la exploración clínica aparece un individuo fornido, algo obeso, que yacía cómodamente en la cama, en estado soñoliento, a pesar de lo cual parecía estar bien equilibrado mentalmente y cooperaba eficazmente al examen. La piel, sudorosa, tenía un tinte icterico amarillento. La temperatura era de 99.6°F., el pulso de 80, las respiraciones de 20, y la tensión sanguínea, 100 de máxima y 60 de mínima, en milímetros de mercurio.

12. Nos place hacer constar nuestro agradecimiento al Dr. Carl L. Larson, Cirujano Auxiliar, en el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, por su ayuda en el examen del suero de cuatro pacientes.

Las conjuntivas, inyectadas. En la base pulmonar derecha percibíanse estertores finos y algún aumento de los sonidos respiratorios. El hígado, recrecido, se palpaba a tres traveses de dedo por debajo del reborde costal.

Al ingresar, la sangre contiene 3.91 de millón de glóbulos rojos, 76 por ciento (11.02 g.) de hemoglobina por el método de Hellige-Wintrobe, y 13,900 leucocitos, con una fórmula de 85 neutrófilos, 10 linfocitos, 3 monocitos y 2 eosinófilos por ciento. No se encontraron plasmodios de malaria. Prueba de Kahn, negativa. La orina contenía indicios acusados de albúmina, sin glucosa, pero con bilis; el sedimento, recargado de leucocitos, pero sin cilindros.

En la noche del 11 de junio se creyó que aparecían signos de bronconeumonía incipiente, pero las placas radiográficas revelaron campos pulmonares normales. Exámenes hematológicos repetidos dieron una leucocitosis con desviación a la izquierda de la fórmula de Arnet. Continuó la albúmina en la orina, así como bilis, y aparecieron en los sedimentos urinarios cilindros hialinos y granulados, y gran número de glóbulos blancos y rojos. El nitrógeno residual, que era de 30.2 mg. al principio, subió hasta 62.4 hacia el fin. El índice icterico aumentó gradualmente hasta alcanzar la cifra máxima de 80. Las proteínas séricas, el colesterol, calcio, fósforo y cloruros permanecieron normales. Dos pruebas de la cefalina practicadas dieron 2+. Se hicieron siembras aeróbicas de la sangre, que permanecieron estériles al cuarto día.

A su ingreso la temperatura era de 99.8°F., el pulso de 80 y las respiraciones de 20. Al día siguiente la temperatura bajó a 99.4°, permaneciendo baja, y alcanzando una máxima de 98.8° en las siguientes 48 horas, mientras las pulsaciones eran 94 y los movimientos respiratorios 16. Unas 36 horas antes de la muerte la curva térmica comenzó a ascender, llegando hasta 104.8° momentos antes de fallecer. La tensión sanguínea, que era de 100 sistólica y 68 diastólica al ingreso, aumentó gradualmente hasta 164 máxima y 70 mínima pocas horas antes de la muerte. La excreción urinaria llegó casi a la supresión total, variando entre 6 y 270 c.c. en las 24 horas. Según informes, al comienzo de la enfermedad las heces fecales habían sido de color amarillento, pero ya el 14 de junio, o sea, tres días después del ingreso, eran acoloradas, y así continuaron hasta el fin. La ictericia se intensificó paulatinamente. Dos días después de su ingreso, el paciente comenzó a quejarse de gran dolor en la región hepática, y el vientre se distendió progresiva y notablemente, al parecer por meteorismo. La mente se obnubiló, y ya desde las 48 horas antes de la muerte la desorientación mental era completa y comenzó el delirio. El día que murió tuvo ataques convulsivos, seguramente por uremia. La muerte sobrevino al sexto día de su ingreso en el hospital, y al duodécimo de enfermedad.

Se le sometió a una dieta rica en carbohidratos y en líquidos. Durante unos días se le administró metenamina, sustituida más tarde por citrato sódico. Se provocó la diaforesis con baños calientes, con compresas aplica-

das a la región renal y abdominal, y dándole a tomar brebajes calientes. El último día se le extrajeron 500 c.c. de sangre, procediéndose en seguida a una transfusión de un volumen de sangre igual al de la extraída. Para aliviar las convulsiones se le hizo la punción lumbar, extrayéndose 20 c.c. de líquido céfalorraquídeo.

Identificación del agente etiológico. El 14 de junio, noveno día de enfermedad, se obtuvo sangre por punción venosa con jeringuilla conteniendo solución citratada, inyectándose luego, intraperitonealmente, a tres cobayos, en cantidades de 2, 1 y 0.5 c.c., a cada uno. Dos de los animales pesaban 160 g. cada uno, y, el tercero, 310 g. Inyectáronse otros cobayos (de 180, 165 y 210 g. de peso, respectivamente) en la cavidad peritoneal, con 2 c.c. a cada uno, de orina del enfermo, sin centrifugar. Se tomó la temperatura rectal de cada animal diariamente (una vez, por la mañana y en ayunas) sin que se observase reacción febril. En junio 19 se procedió a punccionar el vientre de cada cobayo con una pipeta de Pasteur, obteniéndose algunas gotas de exudado peritoneal que se examinó al campo oscuro. De los animales inoculados con sangre, 2 resultaron negativos, mientras que en el tercero se encontraron leptospiras con la morfología y movimientos típicos de la *Leptospira icterohemorrágica*. De los inoculados con orina, 2 resultaron positivos y uno negativo aquel mismo día. De cada uno de los animales positivos se extrajo entonces más exudado peritoneal, diluyéndosele con solución salina normal e inyectándosele inmediatamente en otros cobayos por la vía intraperitoneal. El 21 de junio, a los 7 días de inyectados, encontróse uno de los cobayos inoculados con sangre intensamente icterico y moribundo. Se le sacrificó y autopsió, observándose las alteraciones clásicas: ictericia intensa de los planos subcutáneos y serosos, petequias múltiples en el tejido subcutáneo, hemorragias difusas en las serosas, y hemorragias en los pulmones que daban a estos órganos, cuando se les observaba por detrás, un aspecto de alas de mariposa. En resumen, todos los cobayos inyectados resultaron positivos, con la sola excepción de uno, que nunca presentó el más leve signo de enfermedad. Dos de ellos murieron el día 22 de junio, al octavo día de la inoculación, y otros 2 el día 23, o sea, a los 9 días de inoculados. En todos los positivos hubo un gran descenso de la temperatura el día anterior al de la muerte. En las autopsias correspondientes se encontraron las leptospiras con facilidad, al campo oscuro, en el hígado y riñones. La morfología, tamaño y movimientos de estos microorganismos correspondían exactamente con los

caracteres que ya han sido señalados por numerosos investigadores para la *Leptospira icterohemorrágica*. Hemos conservado esta raza de leptospiras en nuestro laboratorio por la inoculación intraperitoneal de un cobayo a otro. Poco después de iniciados estos estudios, sin embargo, descubrimos que es fácil conservar esta raza por pasajes intracerebrales de un ratoncillo blanco a otro.

Epidemiología. Después de la muerte de este enfermo se investigó cuidadosamente la forma en que pudo haber contraído la enfermedad. Se trataba de una persona de posición económica desahogada, y las condiciones sanitarias en su hogar no dejaban nada que desear. Claro está que en estos países no siempre se pueden evitar los contactos ocasionales con ratas y ratoncillos. Por otra parte, en este caso se pudo eliminar con bastante seguridad el contacto íntimo con perros. Investigamos un sitio donde se ensacaba cal, en cuya oficina solía pasar algunas horas diariamente nuestro enfermo. Se nos dijo que el local estaba plagado de ratas, pero cuando se trató de obtener algunas para su examen, no fué posible atrapar ninguna. Pudimos luego averiguar, que algunos días antes de caer enfermo, nuestro paciente había estado en una piscina particular de aquella localidad. No fué posible cerciorarnos del día exacto en que esto había sucedido. De todos modos, como la misma piscina es utilizada por otras personas, y ninguna de ellas ha contraído la enfermedad, nos parece poco probable que fuera ése el sitio donde contrajo la infección.

Finalmente investigamos la última posibilidad de contagio, la que nos pareció la más probable. Nuestro enfermo poseía unos terrenos, dedicados al cultivo de caña de azúcar, en las afueras del pueblo donde residía, y él inspeccionaba personalmente los trabajos en aquella propiedad. Dentro de un período de 15 días con anterioridad al comienzo de su enfermedad, trabajó enérgicamente en la instalación en aquel predio de una bomba de agua que habría de destinarse al riego de las plantaciones. Durante esos días regresó a su casa, en repetidas ocasiones, mojado y enfangado hasta los muslos. Pudimos averiguar que en aquellos campos abundaban las ratas, lográndose atrapar 2 de éstas en el transcurso de un par de semanas. Ambas eran de la variedad *Rattus norvegicus*, ejemplares adultos plenamente desarrollados. No pudimos, sin embargo, encontrar leptospiras en estos animales, ni en emulsiones de hígado y riñones examinadas al ultramicroscopio, ni en cortes de órganos preparados por el método de Levaditi y otros, ni por inoculación de cobayos con emulsiones del hígado y riñones. En conclusión, que de todas las fuentes de contagio investigadas, nos parece esta última la más probable.

Hallazgos de autopsia. Se procedió a la autopsia a la hora, más o menos, de la defunción. Los familiares del interfecto nos permitieron practicar solamente una incisión abdominal.

El sujeto era corpulento, moderadamente obeso, blanco y de edad mediana. Los tegumentos aparecían intensamente ictericos y de color ligeramente verdoso, mientras las mucosas y escleróticas eran de color amarillo muy vivo. Notóse gran edema subcutáneo, generalizado, pero más notable en las piernas y región sacra. No se encontraron hemorragias petequiales o de otro tipo en la piel ni en las mucosas. La cavidad peritoneal no contenía derrames, y las serosas, brillantes y lisas, acusaban una ictericia intensa. Los intestinos, sobre todo el grueso, estaban distendidos por los gases. El borde inferior hepático se encontraba a 5 cm. por debajo del reborde costal, en la línea claviclar media del lado derecho. La punta del polo inferior del bazo rebasaba el reborde costal del lado izquierdo.

Corazón: Pesaba 420 g. y parecía ligeramente recrecido. El endocardio, muy icterico y de color amarillo intenso. El cono pulmonar estaba un poco dilatado. La válvula tricúspide presentaba una hoja supernumeraria. El miocardio era de espesor normal, firme y algo pálido. La íntima de las coronarias, sobre todo en la rama derecha, aparecía moteada de depósitos ateromatosos, pero la luz de estos vasos no estaba estrechada.

Bazo: Pesaba 100 g. y medía 10 por 6.4 por 4.5 cm. sin ninguna otra alteración, excepto una ligera congestión.

Hígado: Pesaba 2090 g. y medía 26 por 17.5 por 10.5 cm. Estaba notablemente aumentado de volumen, con el borde inferior muy obtuso. Al través de la cápsula su color era pálido y de un pardo amarillento. Su consistencia estaba inalterada. Al corte los lobulillos hepáticos aparecían bien dibujados, con sus porciones centrales de color pardo rojizo y la periferia de un gris pálido.

Riñones: Pesaron 310 y 330 g., respectivamente. Ambos alterados de idéntica forma. La cápsula pudo desprenderse con facilidad. Las superficies externas eran lisas, pero presentaban numerosas cicatrices de escaso tamaño y ligeramente retraídas. El color, pardo amarillento, con algún moteado hemorrágico rojo. Al corte resaltaban el color amarillo oscuro con tinte verdoso y la tumefacción de la corteza y de la médula renal, sobre todo de la primera. Las estrías se repartían con regularidad, pero estaban algo borrosas, y los glomérulos se distinguían con gran dificultad. Hacia el vértice de las pirámides se notaban unas estrías muy finas, de color amarillo pálido y dispuestas radialmente. La mucosa de la pelvis renal, así como

la de la porción proximal del uréter estaba finamente punteada de hemorragias pequeñísimas y muy numerosas. Las subdivisiones más grandes de las arterias renales aparecían algo engrosadas. Había áreas hemorrágicas en los tejidos perirrenales, algunas de las cuales alcanzaban un diámetro máximo de 3 cm.

Duodeno: En la primer porción del duodeno, muy cerca del píloro, existía una úlcera de 1 cm. de diámetro y 0.3 cm. de profundidad, presentando un pequeño coágulo de sangre adherido entre la base y uno de los bordes. La pared duodenal en la región ulcerada no estaba engrosada, y no observamos adherencias sobre el peritoneo en esta parte.

Intestino delgado: A intervalos irregulares, y extendiéndose desde el yeyuno hasta el íleon, aparecieron extensas hemorragias en las porciones más superficiales de la mucosa, distribuidas a lo largo de los dobleces de esta membrana, e instaladas, a veces, sobre las placas de Peyero. Al observárselas con minuciosidad se veía que las manchas hemorrágicas estaban en realidad compuestas de conglomerados de finísimas petequias, formando hileras. No había hemorragias por debajo del peritoneo.

No se examinaron los pulmones, médula ósea, cerebro ni aorta. El páncreas, vesícula biliar, glándulas suprarrenales, estómago, intestino grueso, epiplón, mesenterio y glándulas linfáticas no presentaban nada anormal.

Descripción microscópica. Los cortes del miocardio eran de aspecto normal, con la excepción de que algunas de las fibras musculares, en ciertos parajes, parecían estar ligeramente aumentadas de tamaño, y a veces contenían pequeñísimas vacuolas, al parecer de grasa.

En el bazo, los elementos retículoendoteliales de la pulpa y del revestimiento de los senos venosos estaban algo aumentados de volumen. En los cordones de Billroth notábase un gran aumento en el número de leucocitos polimorfonucleados, y muchos de éstos tenían núcleos picnóticos o fragmentados. Véase alguna que otra célula grande de citoplasma azulenco o violáceo, con núcleo grande y picnótico, como si fuesen células eritrocíticas inmaduras. También podían observarse algunos eritroblastos, normoblastos y mielocitos eosinófilos. Los folículos linfáticos, de tamaño normal, no presentaban centros germinativos. Las arteriolas acusaban alteraciones hialinas ligera o moderadamente avanzadas. Algunos de los vasos sanguíneos en las trabéculas esplénicas contenían gran número de polinucleados. En el tejido capsular había alguna que otra hemorragia reciente.

En el hígado, muchos de los espacios portales estaban ligeramente infiltrados de linfocitos, ya en focos, ya difusamente. A veces los linfocitos se insinuaban entre las células epiteliales del revestimiento de los conductos biliares, y se les encontraba hasta en la luz de estos conductos. Los núcleos de las células hepáticas eran de tamaño muy variable, y a menudo había dos o tres en cada célula (véase grabado 1). A veces los núcleos estaban borrosos y mal teñidos. Tras de una búsqueda muy prolongada aparecieron tres células hepáticas con núcleos hinchados, dentro de cada uno de los cuales veíase un cuerpo de inclusión bien definido que cogía el tinte homogéneamente. Las inclusiones estaban circundadas de una zona clara, y la poca cromatina que quedaba en los núcleos se había corrido hacia la membrana nuclear. En el citoplasma de algunas de las células hepáticas veíanse grandes vacuolas indicadoras de la degeneración adiposa de la víscera. Los sinusoides estaban congestionados hacia el centro de los lobulillos hepáticos. Los canalículos biliares más finos aparecían distendidos por grandes y pequeños grumos de pigmentos biliares. Las células de Kupffer, algo recrecidas, contenían a veces pigmento, al parecer biliar. Por todas partes se notaba el edema hepático, y las células que revisten los sinusoides estaban separadas de los cordones hepáticos por un fino precipitado de color rosáceo (v. grab. 1). No se encontraron leptospiros en preparaciones por el método de Levaditi.

En la vesícula biliar había algún edema de la túnica propia, acompañado de ligera infiltración por linfocitos y monocitos. Por el tejido conjuntivo de la capa muscular y por la capa fibroadiposa externa, los linfocitos eran más numerosos.

La única alteración de las glándulas suprarrenales consistió en la notable disminución de los lipoides de la cortical.

En los riñones los glomérulos eran de apariencia normal, con excepción de los espacios capsulares que estaban dilatados y repletos de proteínas coaguladas. Los capilares glomerulares contenían muy poca sangre. A veces el revestimiento de la cápsula de Bowman denotaba alguna tumefacción de las células epiteliales. Por toda la corteza, y extendiéndose a la médula renal, había un notable edema del tejido conjuntivo, sobre todo en parajes que se encontraban muy infiltrados de leucocitos (grab. 2 y 3). La mayor parte de las células infiltrantes eran linfocitos y células plasmáticas, acompañadas de un número menor de monocitos, eosinófilos y neutrófilos, en este mismo orden de proporción relativa. En algunos campos abundaban los eosinófilos. Notábanse aquí y allá focos hemorrágicos (grab. 4),

más numerosos alrededor de la pelvis renal. En un punto la hemorragia había levantado la mucosa de la pelvis, separándola de los tejidos de sostén, observándose grupos de hematíes por entre las células epiteliales. Los tubulillos contorneados estaban algo dilatados (grab. 2), repletos de proteídos coagulados. Las células epiteliales de estos tubulillos mostraban, a veces, sus núcleos en proceso de disolución, y las células mismas, en sus porciones internas, comenzaban a desmenuzarse en algunos parajes. Otros tubulillos eran de contorno muy irregular, y aparecían bastante dilatados, mientras que su revestimiento epitelial estaba compuesto de células cúbicas algo bajas y aún planas (grab. 5); es posible que estos tubulillos representaran partes del asa de Henle o de sus ramas. Algunos de los tubulillos situados en la médula renal, y con menor frecuencia los de la corteza, contenían cilindros hialinos teñidos de bilis, y cilindros entremezclados de gotitas hialinas. En las profundidades de una pirámide renal se encontró un grupo de estructuras de conformación más bien tubular, de coloración sonrosada o violácea, y que parecían ser tubulillos calcificados; en ese mismo campo se veían focos de calcificación mayores que los anteriores, de forma irregular y situados en el tejido conjuntivo. Las arteriolas y pequeñas arterias en los campos hemorrágicos de los tejidos cercanos a la pelvis renal estaban tumefactas, edematosas y con alteración hialina en todas sus capas. En algunos cortes las infiltraciones leucocitarias del estroma eran muy extensas y compactas, sobre todo en la médula renal (grab. 4). El citoplasma de las células en algunos de los tubulillos dilatados era azuloso, y sus núcleos, a veces, en proceso de división mitótica (grab. 5). En un corte se encontraron en la cápsula del órgano, y en el tejido adiposo perirrenal, focos de infiltración con los mismos tipos de leucocitos que existían en el parénquima renal. Aparecieron numerosas leptospiros en cortes del riñón preparados por el método de Levaditi (grab. 6 y 7). Su distribución por el parénquima renal era muy irregular. En algunos parajes eran muy abundantes (a razón de 5 hasta 21 en un corte longitudinal de un tubulillo, visto con aumento de 900 diámetros) y, sin embargo, no se encontraba ninguna en una amplia zona en derredor de ese mismo tubulillo. En general, eran más numerosas en los tubos colectores situados en las profundidades de la médula que en la corteza. Usualmente aparecían con un extremo de su estructura en la luz del tubulillo, mientras el otro extremo permanecía empotrado en alguna célula epitelial. Con menor frecuencia se las veía totalmente incrustadas en las células del revestimiento de los tubulillos, o bien libres en la

luz de estos últimos. Nunca se las encontró en los glomérulos, vasos sanguíneos o tejidos intersticiales. Por lo general aparecían como bastoncillos bastante gruesos y sólidos, ya rectos o en forma de coma; otras veces eran fina o groseramente granulosa.

Un corte del duodeno, tomado en las cercanías de la úlcera, demostró la presencia de numerosas células plasmáticas infiltrando la túnica propia, con fibrosis del tejido graso en la parte externa de la pared. Por el tejido fibroso aparecían pequeños acúmulos de linfocitos, células plasmáticas y monocitos, rodeando algunos vasos.

En cortes del intestino delgado había extensos focos hemorrágicos por la mucosa, y éstos debían ser de origen reciente, pues no presentaban indicios de reacción inflamatoria.

CASO 2. M. S.: Hombre de raza blanca, portorriqueño, casado y de 29 años de edad, que ingresó en el Hospital de la Universidad el 8 de setiembre de 1940, quejándose de escalofríos, fiebre, dolor de cabeza y tos con expectoración. Vivía en Santurce cuando contrajo su enfermedad. Ocho días antes de su ingreso había pasado la tarde jugando "beisbol," regresando luego a su hogar, donde cenó y se retiró a dormir hacia las ocho de la noche. Una hora más tarde tuvo un gran escalofrío, seguido de fiebre y gran cefalalgia. A la mañana siguiente se sintió peor y vomitó varias veces un líquido amarillento. Su médico le dió a tomar, y le inyectó intramuscularmente, sulfato de quinina. Cuatro días más tarde se le prescribió atebriina porque la fiebre no había cedido. Dos días después sintió repentinamente un gran ardor en los ojos, acompañado de pequeñas hemorragias subconjuntivales y de gran fotofobia. Tuvo escalofríos durante 4 días. Los vómitos persistieron hasta su ingreso, pero ya no eran amarillentos sino claros. Desde el comienzo la orina era concentrada, con mucho ardor al orinar. Cinco días antes de su ingreso había tenido mucha tos, con expectoración blancuzca, pero no espesa.

Los antecedentes familiares y personales no parecían revestir importancia alguna.

A la exploración aparece un individuo bien desarrollado y nutrido, despejado de intelecto, con un tinte amarillento sobre la piel, pero sin indicio alguno de ictericia en las escleróticas. Tenía el aspecto de padecer una enfermedad aguda, a pesar de lo cual yacía plácidamente en cama, con temperatura de 103°F., 100 pulsaciones, 22 respiraciones, presión sanguínea de 82, máxima, y 64 mínima.

Los principales hallazgos en la exploración física fueron: extensas hemorragias subconjuntivales en ambos ojos, sobre todo hacia sus ángulos; faringe y amígdalas muy congestionadas; en los triángulos cervicales anteriores se palpaban algunas glándulas linfáticas ligeramente infartadas, pero no induradas; ligerísima matidez en la base pulmonar izquierda poste-

rior, acompañada de estertores gruesos; hígado palpable a tres traveses de dedo por debajo del reborde costal derecho. No se notaron exantemas.

A su ingreso en el hospital los glóbulos rojos eran 4,530,000 por mm.c., con 88 por ciento (12.76 g.) de hemoglobina, (método de Hellige-Wintrobe). El cómputo leucocitario era de 15,700 por mm.c., con una fórmula de 88 neutrófilos, 4 linfocitos, 3 basófilos, 4 monocitos y 1 eosinófilo por ciento. Las plaquetas montaban a 270,000 por mm.c. No se encontraron parásitos de malaria en los frotos de sangre. La reacción de la protrombina tardó 26 segundos. Las pruebas de Kahn y Widal dieron resultado negativo. La orina contenía grandes indicios de albúmina, cilindros granulosa en cantidad moderada, 4 a 6 leucocitos y 8 a 10 hematíes por campo, a mediano aumento. El análisis químico de la sangre arrojó una tasa de nitrógeno residual de 30 mg. por ciento y de 14.3 de nitrógeno uréico. El índice icterico era 10. Investigaciones subsiguientes comprobaron que los tiempos de sangría y de coagulación eran normales, la retractilidad del coágulo también normal, los cultivos de sangre negativos, así como la prueba de van den Bergh. Las radiografías del tórax no revelaron ninguna anormalidad.

Se remitió suero de este paciente al *National Institute of Health* en Washington, D. C., donde resultó positiva la prueba de aglutinación con la *Leptospira icterohemorrágica* en dilución de 1:1000. El suero fué tomado a los 29 días del comienzo de la enfermedad.

La temperatura osciló entre 103.6 y 97.8°F. Durante los primeros 5 días en el hospital la curva térmica osciló entre 103.6 y 99.4°F., y hasta el sexto día no descendió a 98° por primera vez. De aquí en adelante fluctuó entre 99.6° y 97°, y durante los últimos 3 días de hospitalización nunca alcanzó más de 99°. El pulso variaba de acuerdo con la temperatura, entre 78 y 114 por minuto. Hubo una ligera disminución en el volumen diario de las orinas durante los 3 primeros días de permanencia en el hospital, mientras que los últimos 4 días la excreción urinaria fué de 1205 a 1856 c.c. por día. El paciente mejoró con bastante rapidez, pudiendo ser dado de alta el 25 de setiembre, a los 18 días de su ingreso.

Como régimen no se le prescribió más que descanso en cama y una dieta blanda, rica en carbohidratos.

Curso ulterior. Volvió el enfermo a nuestro dispensario el 29 de setiembre y nos dijo que el 27 de ese mes se había sentido friolento hacia las ocho de la noche durante unos 45 minutos, y que esto fué seguido de fiebre hasta 38.4°C. Desde entonces ha tenido sensaciones de frío en muchas ocasiones. Se hicieron frotos de sangre que no revelaron plasmodios de malaria, y un cómputo leucocitario que arrojó un total de 14,600 por mm.c., con 76 polinucleares, 18 linfocitos, 4 eosinófilos y 2 monocitos por ciento. Se le ordenó reposar en cama durante algunos días. Regresó en octubre 4, diciendo haber experimentado mucho dolor y fotofobia en el ojo izquierdo. Una nueva exploración física en esta oportunidad reveló que el enfermo tenía una temperatura de 100°F., pulso de 90 y una moderada congestión de las

conjuntivas. El estudio de la sangre indicaba que los leucocitos habían disminuído hasta alcanzar valores normales, y que sólo podía apreciarse una ligera anemia de tipo hipocrómico. La orina era normal, a excepción de la presencia de 4 a 6 leucocitos y 2 ó 3 hematíes por campo, a mediano aumento. Se le dió a tomar sulfato ferroso y se le recomendó prolongar el reposo en cama. Volvimos a verle tres veces más, siempre quejándose de visión borrosa. Requerimos una consulta oftalmológica y fuimos informados por nuestro colega, el doctor Ricardo Fernández, de que había indicios de una antigua hemorragia en el vítreo del ojo izquierdo. El 29 de noviembre nos dijo nuestro paciente que estaba perdiendo el cabello y que había mudado las uñas de las manos. Practicamos una determinación del metabolismo basal, sin que se demostrase nada anormal. Finalmente, volvimos a verle el 21 de marzo de 1941, encontrándole en perfecto estado de salud.

Identificación del agente etiológico. El 9 de setiembre, al noveno día del comienzo de la enfermedad, inyectamos 2 cobayos: 6 c.c. de orina sin centrifugar, intraperitonealmente, a cada uno. Al día siguiente inyectamos también intraperitonealmente 2 cobayos de 210 y 275 g. de peso, respectivamente: 4 c.c. de sangre citratada a cada uno. Nunca se observó reacción febril en ninguno de estos animales. El 16 de setiembre examinamos al campo oscuro, una muestra de exudado peritoneal de cada uno de los cobayos encontrando leptospiras en los que habían sido inoculados con sangre, pero no en los que habían recibido orina. El día 18 de setiembre todavía podían encontrarse leptospiras en el exudado peritoneal de uno de los primeros, y procedimos a sacrificarle y autopsiarle. No encontramos ninguna de las alteraciones macroscópicas características de la enfermedad, pero dimos con unas pocas leptospiras en el plasma sanguíneo y en emulsiones de tejido hepático y renal, en exámenes al campo oscuro. Inoculamos entonces 2 cobayos adicionales con plasma e hígado del animal autopsiado. El 24 de setiembre encontramos leptospiras en el exudado peritoneal de los cobayos inoculados originalmente con orina. Ese mismo día amaneció muerto el segundo de los inoculados con sangre. Al autopsiarle se pudo observar un ligerísimo tinte amarillento en los tejidos, pero sin hemorragias, pudiendo encontrar leptospiras en el plasma sanguíneo, hígado y riñón. En todas las inoculaciones subsiguientes que practicamos en cobayos nunca se produjo la muerte del animal, y en las autopsias nunca encontramos los signos anatómicos característicos. En muchos de ellos era incluso muy difícil encontrar las leptospiras, las cuales aparecían en escaso número en emulsiones de tejido renal. Terminamos por perder esta raza en uno de los pases, y nunca pudimos conservarla en el ratoncillo blanco.

Epidemiología. Al ingresar en el hospital nos informó nuestro paciente que 9 días antes del comienzo de su enfermedad había estado de pesca en algún río o laguna, a cuyos datos no prestamos importancia. En cambio, sí nos pareció importante saber que dentro del período de incubación de su enfermedad había estado poniendo en orden unos archivos que se encontraban en una habitación destartalada destinada a almacenar objetos viejos, y que en este lugar abundaban las ratas. Desgraciadamente no se pudo investigar si las ratas de ese sitio albergaban o no la *Leptospira icterohemorrágica*.

CASO 3. *E. D. R.*: Hombre blanco, portorriqueño, de 39 años de edad, que fué admitido en el Hospital Mimiya el 12 de noviembre de 1940 en estado semiestuporoso. Vivía en Caguas, ciudad situada a unos 26 kilómetros al sur de San Juan. Los datos anamnésicos nos fueron suministrados por la esposa del enfermo. La enfermedad comenzó súbitamente el 5 de noviembre con un ligero escalofrío seguido de fiebre y dolores por todo el cuerpo. El dolor era más acentuado en las extremidades, sobre todo en las pantorrillas y en las articulaciones. Se recluyó en cama y tomó un laxante. Al día siguiente la fiebre era más elevada, los dolores musculares insoportables y habíanse iniciado los vómitos. Le vió un médico, quien tomó sangre para cultivos y para la prueba de Widal, así como frotos de sangre para investigación del plasmodium de la malaria, después de lo cual le recetó fenacetina y quinina. Al tercer día de enfermedad se le notaban los ojos inyectados de sangre, con una pequeña hemorragia subconjuntival en el ojo izquierdo, persistiendo la fiebre siempre alta. Al cuarto día comenzó a experimentar dificultad en la emisión de la orina que se había tornado concentrada y sanguinolenta. La ictericia comenzó al quinto día y el sexto ya era muy intensa. Al sexto día le administraron algunas tabletas de sulfapiridina, por haberse quejado de dolor en el lado izquierdo del pecho, pero hubo que suspender su uso por haber provocado náuseas y vómitos. Se le inyectaron, además, 20 c.c. de solución glucosada al 50 por ciento, y 1000 c.c. de solución salina normal, intravenosamente. Esa noche, la del sexto día, se puso el paciente muy intranquilo, decidiéndose entonces hospitalizarle al siguiente día.

No encontramos datos de importancia en sus antecedentes personales y familiares.

A su ingreso en el hospital la fiebre había descendido a 37.5°C., y el enfermo parecía muy débil, con los ojos cerrados y en estado semicomatoso. Se observó una intensa congestión de las escleróticas, y una pequeña hemorragia subconjuntival en el ojo izquierdo. La lengua estaba seca y muy saburrosa. Había una congestión intensa de la faringe, y ambas amígdalas estaban cubiertas por una membrana muy blanda que podía ser fácilmente desprendida con un aplicador de algodón. Se apreciaban algunas hendiduras

labiales, sin herpes. Las funciones cardiovasculares parecían normales. En las bases pulmonares, posteriormente, se oían estertores de localización inconstante. El vientre, muy distendido, acusaba gran meteorismo. El hígado estaba algo abultado, y podía palpársele a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal del lado izquierdo. El bazo, de tamaño normal.

A su ingreso en el hospital las observaciones del laboratorio fueron: 3,270,000 hematíes, 83 por ciento de hemoglobina y 40,400 glóbulos blancos divididos entre 64 neutrófilos segmentados, 30 no segmentados, y 6 linfocitos por ciento. La media volumétrica globular fué de 107 micras cúbicas, los índices de color y volumen fueron de 1.2, y las plaquetas alcanzaban un total de 182,000 por mm.c. Las orinas contenían una gran cantidad de albúmina (4+) y muchos cilindros. La velocidad de sedimentación de los hematíes acusó un aumento a 53 y 59 mm. por hora los días 13 y 20 de noviembre, respectivamente. Los cultivos de sangre dieron resultado negativo. En dos distintos exámenes no se pudieron aislar bacilos tíficos ni disentéricos de las excretas. La prueba de la cefalina fué de 2+. La resistencia de los hematíes frente a la solución salina hipotónica estaba aumentada. El tiempo de la protrombina estuvo aumentado al principio, pero disminuyó gradualmente hasta alcanzar su valor normal a los 14 días del ingreso. El 15 de noviembre se constató una reticulocitosis de 7 por ciento, aumentando a 13 por ciento el 20 de ese mes, pero ya el día 27 no se encontraban reticulocitos. El índice icterico alcanzó un valor máximo de 300 el 20 de noviembre. El nitrógeno residual llegó a los 70.8 mg. por ciento el 15 de noviembre, y el uréico a 22.5, mientras que el ácido úrico y la creatinina tenían valores de 4.23 y 1.26, respectivamente. La glucosa y cloruros sanguíneos se mantuvieron normales. El 18 de noviembre ya había descendido el nitrógeno residual a 32.13 y el ácido úrico a 2.05. La reacción de Widal resultó positiva los días 12 y 14 de noviembre, mientras que el 20 de ese mes, aunque la aglutinación era positiva en dilución de 1:40, la reacción era dudosa al 1:80. El día 21 se repitió la prueba con cultivos vivos de la cepa Rawlings de bacilos tíficos y fué negativa en diluciones al 1:25 hasta 1:1600.

El suero sanguíneo del paciente fué enviado al *National Institute of Health* en Washington, D. C., donde aglutinó la *Leptospira icterohemorrágica* en dilución de 1:100,000 a los 59 días de enfermedad.

El paciente permaneció en el hospital durante un total de 37 días. La primera semana la temperatura fluctuó entre 37.5 y 39.5°C.; al séptimo día se mantuvo normal durante 24 horas, pero volvió a subir al octavo, fluctuando entonces entre 37.5° y 38° hasta el vigésimo día, en que alcanzó los 38.5°C. La curva térmica se mantuvo entre 38° y 38.5° hasta el vigésimo-sexto día, declinando entonces gradualmente en el curso de la semana siguiente, durante la cual la temperatura media fué de 37.5°, antes de alcanzar su nivel normal.

El régimen consistió de una dieta rica en carbohidratos, administrán-

dosele una inyección diaria, por vía intravenosa, de solución salina normal con glucosa hasta el 5 ó el 10 por ciento, y otra de gluconato cálcico, intramuscularmente, durante 6 días. Cuando se notó que el tiempo de la protrombina estaba prolongado, dimos vitamina K y sales biliares por vía oral, pero no se pudo observar ningún efecto sobre la reacción ante la protrombina. El 20 de noviembre, sin embargo, comenzamos a dar la vitamina K por vía intramuscular a razón de 3.2 mg. dos veces al día. A los 7 días de comenzado este tratamiento el tiempo de la protrombina había bajado hasta 27 segundos. Dimos también cloruro de amonio en dosis de un gramo cada 3 horas, pero hubo que interrumpir el tratamiento por sospechar que éste era el factor que producía la muerte rápida de los cobayos inoculados con orinas. Combatimos la anemia con extracto hepático concentrado, administrado diariamente entre los días 16 al 21, inclusive. Como no teníamos a mano suero inmune de animales, decidimos inyectarle sangre del Caso II, pero en las pruebas preliminares de aglutinación cruzada de hematíes descubrimos que las sangres eran incompatibles. Extrajimos entonces 300 c.c. de sangre del donante, la cual se dejó en refrigeradora durante 24 horas para la separación del suero. Inyectamos intravenosamente 100 c.c. de suero con solución salina y glucosa al 5 por ciento, y, 2 días más tarde, inyectamos 50 c.c. adicionales.

Curso ulterior. Cuando se le dió de alta el 18 de diciembre todavía persistía una anemia hipocrómica moderada, la cual había mejorado mucho cuando volvimos a verle el 21 de enero de 1941. En esta fecha le tomamos una muestra de suero sanguíneo el cual, enviado al *National Institute of Health* en Washington, D. C., todavía aglutinaba a una titulación de 1:100,000. Vimos el paciente por última vez en julio 26 de 1941, y parecía estar ya en perfecto estado de salud.

Identificación del agente etiológico. En noviembre 12, al séptimo día de enfermedad, se obtuvo sangre citratada del paciente, se la centrifugó nada más que lo suficiente para separar el plasma, y se examinó este último al campo oscuro. Pudimos encontrar alguna que otra leptospira de morfología característica, después de una búsqueda prolongadísima. Inyectamos 2 cobayos jóvenes con sangre citratada, a razón de 2 c.c. para cada animal, intraperitonealmente. Por la misma vía inyectamos 0.5 c.c. a cada uno de 4 ratoncillos blancos de 4 semanas de edad. En la misma forma inoculamos un tercer cobayo con 3 c.c. de orina obtenida aquel mismo día. El día 17 de noviembre inoculamos otros 2 cobayos con orina, pero éstos aparecieron muertos al día siguiente; por no encontrar en las autopsias correspondientes ningún indicio de trauma ni de infección intercurrente, nos inclinamos a creer que había algún efecto tóxico por parte de la orina del paciente, posiblemente el cloruro de amonio que se le estaba

administrando por aquellos días en grandes dosis. El 22 de noviembre murió uno de los cobayos inoculados con sangre, pero al autopsiarle no observamos alteraciones anatómicas ni encontramos leptospiras. El 27 de noviembre, a los 15 días de su inoculación, ya había un gran número de leptospiras en la orina de los ratoncillos. Uno de éstos fué sacrificado y autopsiado, sin encontrar nada de importancia en él. Inyectamos una emulsión de los riñones de este ratoncillo a un cobayo, el cual, aunque nunca tuvo fiebre o ictericia, apareció muerto al décimo día; al autopsiarle se vieron unas finísimas petequias en los pulmones, pero no pudimos hallar leptospiras en sus tejidos examinados al campo oscuro. Con una emulsión de tejido renal de este cobayo practicamos aún otro pase. El cobayo correspondiente no tuvo fiebre ni ictericia, pero murió al noveno día. En la autopsia de este animal se encontraron todos los signos característicos de la enfermedad, incluso el tinte icterico de las serosas, que era poco notable; sin embargo, no aparecía en la piel ni en los planos subcutáneos; las leptospiras eran muy escasas en el hígado y los riñones. No enfermó ninguno de los cobayos inoculados originalmente con sangre y orina del paciente, y los pases de éstos a otros cobayos dieron resultados negativos. Se ha podido conservar esta raza de leptospiras en ratoncillos blancos, pero en éstos no se producen signos aparentes de la infección.

En un ratoncillo gris atrapado en la residencia de nuestro paciente, situada en un campo cercano a la ciudad de Caguas, encontramos leptospiras típicas en emulsiones de tejido renal. Estas podían conservarse pasándolas a través de ratoncillos blancos, pero eran totalmente inocuas para el cobayo.

En una casa campestre situada a unos 20 kilómetros de Caguas, entre esta ciudad y San Juan, encontramos ratoncillos grises con leptospiras en sus órganos (riñones), pero no sabemos de caso alguno de ictericia ocurrido entre los habitantes de esa región. Perdimos esta raza al sexto pase en ratoncillos blancos. La misma resultó inocua para el cobayo. Por falta de las facilidades necesarias no hemos podido estudiar serológicamente ninguna de las razas aisladas en estos ratoncillos grises.

Epidemiología. Como agricultor que es, nuestro enfermo está obligado a transitar con frecuencia por terrenos húmedos en los cuales él sabe que abundan las ratas. Además, se ve obligado, en el curso de sus quehaceres, a bregar con frecuencia en el sótano de su casa, en el cual también hay gran número de ratas.

CASO 4.— S. L. V.: Varón, blanco, casado, de 46 años, que ingresa en el Hospital Mimiya el 16 de junio de 1941 en estado casi comatoso. Reside en Santurce, barrio de la ciudad de San Juan. La información que pudimos recoger sobre este caso no es muy precisa. Una semana, más o menos, antes de su ingreso, se sentía en perfecto estado de salud cuando, repentinamente, se siente sobrecogido por un gran escalofrío, seguido de fiebre alta y postración. Al día siguiente le ve un médico, quien observa una hinchazón de la cara, bilateral y simétrica, que le lleva a sospechar una parotiditis. Permaneció en su casa durante toda esa semana postrado en cama con fiebre alta, continua, y una gran debilidad. No recuerda haber tenido dolores y no sabe decir cuándo se inició la ictericia, que ya estaba bien manifiesta cuando ingresó en el hospital.

De sus antecedentes personales se desprende que este sujeto había sido un hombre fuerte, saludable y trabajador. Negaba haber padecido enfermedades venéreas, pero en el 1940 su sangre dió reacción de Wassermann positiva, y le administraron 12 inyecciones de un preparado de bismuto. Sus hábitos personales eran sobrios, y los antecedentes familiares, sin importancia.

A la exploración física al ingresar aparece un hombre moderadamente icterico, estuporoso, gravemente enfermo, que responde al interrogatorio en forma vaga. La temperatura era de 38.2°C., las respiraciones de 22, el pulso de 100 y la tensión arterial de 90 sistólica por 60 diastólica, en milímetros de mercurio. Las escleróticas estaban muy inyectadas, y se notaba un estrabismo interno en el ojo derecho. La lengua era saburrosa y el aliento, fétido. Las fauces estaban congestionadas. El vientre acusaba una flatulencia moderada, y la zona de macidez hepática parecía de tamaño reducido. Se observó el fenómeno de Negro en las extremidades inferiores; es decir, que se producían unas contracciones irregulares al poner las piernas en extensión. Los reflejos superficiales estaban algo disminuídos.

El laboratorio suministró los siguientes datos. No se encontraron ovas ni parásitos en las excretas. El 17 de junio las orinas eran alcalinas, de una gravedad específica de 1.010, con indicios de albúmina y sin glucosa; los sedimentos contenían unos pocos hematíes, leucocitos y cilindros granulosos. El 5 de julio las orinas eran ácidas, gravedad específica de 1.006, con moderada albuminuria y sin glucosa; muchos leucocitos en el sedimento, pero ya no se encontraron cilindros. La prueba de la cefalina fué de 4+ el 17 de junio. La sangre fué examinada en repetidas ocasiones, practicándose las pruebas de Kahn y Kline, y siempre resultó negativa. No se encontraron plasmodios de malaria. Los resultados hematológicos fueron como sigue:

Fecha	Hematíes (millones)	Hemogl. por ciento	Leucoc. (Total)	Neutróf.	Linf.	Eosin.	Basóf.	Monoc.	Sin clasificar
Junio 18	5.04	96	10,640	83	14	3
Junio 22	21,480	86	14
Julio 3	9,800	82	17	1
Julio 7	3.25	80
Julio 15	14,150	75	24	1	..
Julio 21	3.18	78	8,500	75	22	1	..
Julio 30	3.65	66	7,840	72	22	..	1

El nitrógeno residual de la sangre descendió, desde 60 mg. por ciento en junio 12, a 27.9 en julio 16. El índice icterico era 30 en junio 25 y 15.9 en julio 16. En junio 27 el tiempo de la protrombina estaba prolongado hasta 1 minuto y 28 segundos.

El suero sanguíneo, enviado al *National Institute of Health* en Washington, D. C., aglutinó la *Leptospira icterohemorrágica* en dilución de 1:10,000 en junio 23, o sea, al décimocuarto día de enfermedad, aproximadamente, y en dilución de 1:100,000 en junio 26.

El paciente ingresó en el hospital con una temperatura de 38.2°C. Esta descendió a la normal al día siguiente, y así se mantuvo durante 48 horas, si se exceptúa una sola ocasión en que llegó a 37.2° durante ese período. Al cuarto día la fiebre alcanzó 39.5° en un rápido ascenso, durante la noche, que vino acompañado de un ligero escalofrío, descendiendo entonces, con igual rapidez, hasta 37.5°. Del quinto al noveno día, inclusive, se mantuvo entre 38° y 38.5°. Del décimo al vigésimoquinto día nunca pasó la fiebre de 39°, y alguna que otra vez la temperatura llegó a la normal. Así fué disminuyendo la fiebre muy gradualmente, sin que la temperatura llegase definitivamente a la normal hasta los 44 días de ingresar el enfermo en el hospital, o sea, 51 días después del comienzo de la enfermedad. Las pulsaciones nunca pasaron de 100 durante la primer semana, después de la cual nunca fueron más de 90, disminuyendo más tarde a 80. El pulso nunca estuvo en proporción con la fiebre, ni aún durante los accesos febriles más pronunciados. La respiración siempre se mantuvo entre 20 y 30, aún después de haberse iniciado francamente la convalecencia. El estado semiestuporoso no comenzó a ceder hasta el sétimo día después del ingreso, y la mejoría franca no se inició hasta el noveno, o sea, a los 16 días después del comienzo. La ictericia se prolongó durante muchos días, no habiendo empezado a ceder visiblemente hasta el décimotercer día después del ingreso. Durante toda la permanencia del paciente en el hospital, el insomnio y la debilidad constituyeron unos de los síntomas más destacados del cuadro clínico.

El tratamiento fué puramente expectante y sintomático. Durante la tercer semana se le administró quinina diariamente por vía oral, sin que se notara el más mínimo efecto en la curva térmica. Prescribiósele también urotropina con regularidad desde la cuarta hasta la sétima semana, inclusive, y, más tarde, sulfato ferroso para la anemia que se había desarrollado.

Identificación del agente etiológico. Se inyectó la orina tomada en junio 21 (a los 12 días del comienzo), intraperitonealmente, a cobayos y ratoncillos blancos jóvenes. Todos los exámenes para leptospiras, y todos los pases y autopsias dieron resultado negativo.

Epidemiología. Residía este paciente, al contraer la enfermedad, en Sunoco, arrabal de la ciudad de San Juan donde deben abundar

las ratas. Además, solía trabajar en los muelles, donde también hay ratas en abundancia.

CASO 5. *E. G. C.*: Un varón, blanco, de 57 años, que enferma súbitamente, con escalofríos, fiebre, dolores generalizados en todo el cuerpo, tos y vómitos, el día 31 de julio de 1941. Antes de caer enfermo había estado bien de salud, pero padecía de ataques de linfangitis tropical.

La exploración clínica reveló una nasofaringitis aguda, fiebre de 104°F., pulso de 125 y respiraciones de 26 por minuto. La tensión arterial era de 140 sistólica y 80 diastólica, en milímetros de mercurio. Dos días después de su ingreso parecía padecer una toxemia moderada, con las conjuntivas muy inyectadas, y disminuía la cantidad de orina, con dificultad al orinar.

La orina era de color amarillo oscuro, muy ácida, con gravedad específica de 1.023, albúmina bastante abundante y con alguna acetona y ácido diacético. El sedimento contenía numerosos cilindros granulosos y estaba repleto de hematíes. Los exámenes hematológicos dieron valores normales para los eritrocitos y la hemoglobina, y 11,100 leucocitos, con una fórmula diferencial de 78 granulocitos y 22 linfocitos por ciento. Exámenes repetidos para malaria, en gota gruesa, resultaron negativos. El nitrógeno residual llegó hasta 40.9 mg. por ciento, el nitrógeno uréico hasta 22.4 mg. y el índice icterico a 7.2. La fiebre fluctuó entre 100 y 104°F., el pulso entre 100 y 130, y las respiraciones entre 22 y 30 por minuto. La defervescencia se inició hacia el undécimo día, pero la convalecencia fué muy lenta. El enfermo no pudo restituirse a sus labores habituales hasta los 30 días de iniciada la mejoría.

Una muestra de suero obtenida el 12 de agosto, al duodécimo día de enfermedad, y enviada al *National Institute of Health* en Washington, D. C., se perdió por rotura del envase. Se recogió una segunda muestra a los 39 días del comienzo y, remitida al mismo Instituto, dió pruebas de aglutinación positivas con la *Leptospira icterohemorrágica* (1:10,000), y negativas con la *L. canícola*.

Identificación del agente etiológico. Las muestras de orinas recogidas al octavo y undécimo días de enfermedad dieron resultados negativos, no pudiendo aislarse leptospiras ni transmitir la enfermedad al cobayo, ni conservar la raza en ratoncillos blancos.

Epidemiología. Este paciente era inspector de aduanas, lo cual le obligaba a visitar con frecuencia los muelles y barcos, donde se sabe hay ratas en gran número. Además de esto, recuerda que 9 días antes del comienzo de su enfermedad dedicó varias horas a cavar una zanja en la residencia de su madre, en el pueblo de Cataño.

COMENTARIOS

Los casos que aquí presentamos son muy pocos para que pueda uno extraer de ellos conclusiones definitivas en cuanto al cuadro clínico de la ictericia infecciosa en nuestro país. Considerándolos globalmente, se ve que, hasta ahora, las características principales son el comienzo brusco con un gran escalofrío seguido de fiebre alta, trastornos gástricos (náuseas y vómitos), dolores generalizados en todo el cuerpo, ictericia y oliguria, más o menos notable, en los casos más graves. Hubo dolores musculares localizados, lo suficientemente molestos o constantes para llamar la atención, en dos casos. La inyección de las escleróticas, con fotofobia o sin ella, con hemorragias subconjuntivales o no, se destacó como signo de mucha importancia, por lo sugestivo, en todos los casos. La postración y la ictericia manifestáronse en todos menos en uno. Al igual que lo que hoy día sabemos que ocurre en otros países, aquí tampoco hemos observado la tumefacción esplénica, a pesar de que en uno de nuestros casos encontramos un tumor esplénico agudo al practicar la autopsia. El hígado, por otra parte, pudo palpase en casi todos. Hasta ahora, la tendencia a las hemorragias, tan frecuente en esta enfermedad, sólo se ha traducido entre nosotros en pequeños derrames subconjuntivales. Finalmente, conviene señalar que la edad de nuestros pacientes fluctuó entre 29 y 57 años, y que todos eran varones.

En lo que a datos de laboratorio se refiere, se dió una leucocitosis con aumento de los neutrófilos en todos los casos, incluso en el número 2, que nunca estuvo gravemente enfermo, y las orinas, en todos, contuvieron albúmina y cilindros, en mayor o menor abundancia, durante el período álgido de la enfermedad. La oliguria y la retención de compuestos nitrogenados en la sangre se pudo comprobar en todos los casos graves.

La epidemiología de la enfermedad de Weil en Puerto Rico no está totalmente esclarecida, pero todo parece indicar que las ratas y los ratoncillos domésticos son la fuente de origen. Es de esperar que este aspecto tan importante del problema quede aclarado a medida que se estudie un mayor número de casos. Hasta la fecha hemos examinado cuidadosamente 13 ratas (*Rattus norvegicus*, la mayoría), capturadas en la ciudad de San Juan. En 4 de esta especie encontramos leptospiras con las características morfológicas de la *L. icterohemorrágica*, en raspados de riñón e hígado, examinados en campo oscuro. Una de estas razas provocó la ictericia y un fino moteado hemorrágico en los pulmones de ratoncillos blancos de 3 semanas de edad, y se ha podido conservarla viva en este animal

por inoculaciones seriadas (diez, hasta ahora). Ninguna de ellas, sin embargo, ha resultado patógena para el cobayo, pero hay que advertir que por la escasez de estos últimos nunca hemos hecho más de un pase. Entre 10 ratoncillos grises capturados en nuestro propio laboratorio y 2 en una residencia en Santurce, no se encontraron leptospiras en ninguno. Sí se las encontró en ratoncillos grises atrapados en la casa de campo de uno de nuestros pacientes y en otra casa en un campo cercano a San Juan; en esta última no ha habido ningún caso de ictericia infecciosa.

El cuadro clínico hasta ahora observado concuerda con la clasificación serológica que se llevó a cabo en 4 de los 5 casos, y la cual indicó tratarse de la *L. icterohemorrágica* en todos. En el laboratorio, sin embargo, se han comportado estas razas en forma muy disímil, comparándolas entre sí, sobre todo en lo que a la patogenicidad para el cobayo concierne. Han resultado, además, muy reacias al cultivo artificial. Hemos probado todos los medios de cultivo que se preconizan en los tratados, y además varias modificaciones que se nos han ocurrido, sin poder lograr éxito definitivo. Alguna vez han crecido escasamente, pero no se las ha podido cultivar en siembras subsiguientes. Fletcher¹³ tropezó por algún tiempo con la misma dificultad, logrando obviarla con un nuevo medio de cultivo que lleva su nombre. Recientemente, Molner y Kasper¹⁴ han hecho resaltar las dificultades inherentes al cultivo de las leptospiras, y se inclinan a creer que es el agua utilizada en la preparación de los medios nutritivos el factor de mayor importancia a este respecto. Estos autores hacen notar el hecho de que cuando utilizaron agua de lluvia mezclada con barro de una localidad determinada fué que lograron cultivar con éxito las leptospiras que estaban estudiando. Desde antes de conocer el informe de Molner y Kasper, ya citado, nos habíamos interesado en este problema del agua, haciendo pruebas con varias de distinta calidad y procedencia, pero con resultados prácticamente infructuosos.

En el primer caso observado por nosotros se llegó a un diagnóstico preliminar de hepatitis o de atrofia hepática aguda, lo cual mencionamos por creer que este diagnóstico encubre la mayor parte de los casos graves que aquí se dan. Sospechóse, por el cuadro clínico, la ictericia infecciosa, algunos días después del ingreso al hospital, pero no se estableció el diagnóstico hasta que encontramos la leptospira en el exudado peritoneal de los cobayos inoculados y después de practicar la autopsia del sujeto. Después de estudiado este primer caso, el cuadro clínico ha sido lo suficientemente sugestivo para

llevarnos inmediatamente a las pruebas de laboratorio de rigor. Hasta ahora, sin embargo, no hemos podido recoger datos sobre la proporción que pueda existir de casos leves, atípicos y sin ictericia.

RESUMEN

Los autores hacen un estudio del cuadro clínico en cinco casos autóctonos de ictericia infecciosa, o enfermedad de Weil, los primeros comunicados hasta ahora en Puerto Rico. Acompañase el estudio postmortem de uno de ellos. Todos los examinados serológicamente (4 casos) fueron causados por la *Leptospira icterohemorrágica*, microorganismo que también se encontró en 4 de 13 ratas (*Rattus norvegicus*) atrapadas en San Juan, y en ratoncillos domésticos atrapados o en viviendas campestres de sus cercanías. La enfermedad no parece ser muy rara en Puerto Rico.

ADDENDUM

Después de terminar este estudio, uno de nosotros (R.M.S.) ha observado tres casos más, en dos de los cuales el diagnóstico clínico se confirmó por el examen del suero practicado en el *National Institute of Health* en Washington, D. C., comprobándose una vez más que habían sido causados por la *L. icterohemorrágica*. En el tercer caso el diagnóstico se basó en el estudio clínico únicamente, pero el cuadro de la enfermedad fué típico y de aspecto grave. Todos eran hombres, de 20 a 40 años de edad. Uno de ellos trabajaba en una fábrica de licores y estaba encargado del lavado de botellas en un barril de agua, la cual, posiblemente, se había contaminado con orina de ratas. Otro de los enfermos era un policía que tenía una casa de campo (pueblo de Aguas Buenas, no lejos de San Juan) y acostumbraba ir a ella alguna que otra vez a atender sus labores agrícolas. El tercer caso también se dedicaba a labores agrícolas en las cercanías de una fábrica de cemento en Cataño, próximo a San Juan.

R. L. ed.