

Sobre las recientes investigaciones de Noguchi, acerca del agente específico de la fiebre amarilla

Por el Dr. JULIAN ARCE

Profesor de Medicina Tropical en la Facultad de Medicina

El estudio de la etiología de las enfermedades infecciosas ha tenido siempre como objetivo principal, la investigación e identificación del germen causal correspondiente. Los trabajos emprendidos con ese fin, se han inspirado, naturalmente, en las doctrinas y en los métodos propios de la época en que se han realizado, lo que explica los numerosos hallazgos, prematuramente considerados como definitivos, que registra la historia de muchas de esas enfermedades, cuya causa específica se resiste hoy mismo a los adelantos maravillosos de la ciencia y permanece todavía en el misterio.

El tifus amarílico, es un ejemplo demostrativo de lo que acabamos de decir. En efecto, apenas creada la bacteriología, FREIRE de Río de Janeiro, en 1883, creyó haber descubierto el germen de ese flagelo, en un micrococo que aisló y estudió con el nombre de *Cryptococcus xanthogenicus*; preparó en seguida cultivos atenuados de dicha bacteria, con los cuales practicó inoculaciones preventivas y presentó estadísticas, a primera vista comprobatorias, de la eficacia profiláctica de esa vacuna, cuyo empleo recomendó más tarde el Congreso Internacional de Higiene y Demografía, celebrado en Buda-Pesth el año 1894.

FINLAY de la Habana, el epidemiologista clarovidente que señaló desde 1881 el agente transmisor de la fiebre amarilla, describió, como agente específico de esta, otra bacteria, a lo que denominó:

Tetragenus febris flava. y así, otros investigadores de esa época creyeron igualmente como FREIRE y FINLAY, haber encontrado en determinadas bacterias el verdadero virus amarílico.

Merece, sin embargo, mención especial entre aquellos bacteriólogos, SANARELLI, quien el año 1897 descubrió en la sangre y tejidos de muchos individuos que habían sucumbido víctimas de la fiebre amarilla (58% de los casos), un microorganismo que bautizó con el nombre de *bacilo icteroide*, al cual asignó carácter definitivo de especificidad, después de haber practicado en el hombre, cinco experiencias con resultado positivo y, en su concepto, completamente convincente. «La inyección, dice, de cultivo filtrado, en dosis relativamente débil, reproduce pues en el hombre la fiebre amarilla típica, acompañada de su imponente cortejo sintomático y anatómico». (1) Si es cierto que las conclusiones de SANARELLI, basadas en la interpretación de esas experiencias, pecan de inexactas, demuestran en cambio la frecuencia de la intervención del bacilo icteroide en el curso de la fiebre amarilla, que complica gravemente, y que por tal causa tiene, como dice muy bien DAVIDSON (2), mejor derecho que la mayoría de las otras bacterias, a especial consideración «puesto que existe indudablemente en cierta proporción de casos de la enfermedad y además, es capaz de producir en el hombre y varios animales inferiores, algunos de los síntomas y lesiones más característicos de la fiebre amarilla. Si menciono ahora ese bacilo es, pues, porque cuando existe puede jugar, después de todo, el papel subalterno, pero no insignificante, de microorganismo de infección secundaria, que agrava el carácter de la enfermedad.» Los estudios y trabajos experimentales de SANARELLI, no han sido por consiguiente infructuosos y si su *bacilo icteroide* no es la verdadera causa del tifus amarillo, es sin duda, como el bacilo de BARTON en la verruga peruana, la causa de una infección secundaria, que complica con frecuencia aquella morbois.

La infecundidad de las investigaciones encaminadas a descubrir alguna bacteria específica de la fiebre amarilla, los resultados obtenidos por la comisión americana en Cuba, en 1900, acerca de ciertas propiedades del virus amarílico y de su propagación por intermedio del mosquito *Stegomyia fasciata*, como lo había sostenido desde nueve años antes C. FINLAY, a la vez que el conocimiento mejor de los protozoarios y de su influencia evidente en la patología tropical, hicieron pensar, con bastante fundamento,

(1) J. SANARELLI.—La fièvre jaune. Paris 1898.—pag. 26.

(2) ALBUTT and ROLLESTON.—System of Medicine.—Vol II, Part. II—1912, pag. 317.

en la posibilidad de que la causa morbígena, tanto tiempo buscada, fuese algún protozooario que como el de la malaria, cuya epidemiología es tan semejante a la del vómito negro, necesita dos huéspedes de especies distintas, el hombre y el mosquito, para realizar su ciclo evolutivo completo, es decir, un protozooario parásito, heteroxeno. No vale la pena enumerar todas las tentativas que se han hecho en este nuevo campo de estudio y las formas protozoarias encontradas por muchos investigadores, sin alcanzar la comprobación definitiva. Procediendo como lo hemos hecho al tratar de las bacterias calificadas de específicas, solo mencionaremos la *Amaeba febris flava*, descrita por SCHULLER y THAYER en 1906, «que puede o no ser comparable, según CASTELLANI y CHALMERS (1), a alguna de las formas señaladas mas tarde por SEIDELIN»; el *Spirochaeta interrogans* de STIMSON (1909); y finalmente el *Paraplasma flavigenum*, descrito por SEIDELIN desde 1909.

Este último autor, que ha estudiado la fiebre amarilla en México, sostiene haber encontrado un protozooario parásito de los glóbulos rojos y de las células endoteliales del hígado, en casi todos los casos de esa enfermedad que ha observado y describe las diversas formas que dicho germen presenta, ya sean endoglobulares, ya libres, ya, en fin, sus formas de división en la sangre periférica y en secciones del hígado; afirma, igualmente, haber comprobado la existencia del mismo parásito en la sangre de cobayos (cuyes) inoculados con sangre de enfermos de vómito negro; y por último, completamente convencido de la naturaleza protozoaria y específica de su hallazgo, crea un nuevo género en la familia de los *Babesiidae* y denomina la nueva especie: *Paraplasma flavigenum*. Otros investigadores, especialmente MACFIE y JOHNSTON, (2) repiten y confirman, en el Africa occidental, las investigaciones de SEIDELIN; pero, bien pronto son rebatidas, primero por SCHILLING-TORGAU (3), quien ha encontrado cuerpos endoglobulares idénticos a los parásitos de SEIDELIN en la sangre humana y en la de diversos animales de laboratorio y mas tarde, por otros protozoologistas que han demostrado el error en que ha incurrido este autor, atribuyendo la fiebre amarilla a ciertas formas endoglobulares enteramente extrañas a dicha enfermedad. WENYON y Low, han probado, en efecto, del modo mas concluyente, que los cuerpos descritos por SEIDELIN, existen en la sangre de cobayos recién nacidos en In-

(1) Manual of Tropical Medicine—London 1913—pag. 377.

(2) Yellow Fever Bureau Bulletin.—1914—pages. 121-144.

(3) Folia Haematologica, 1 Arch. Leipzig, 1912—Extracto en Yellow Fever Bureau Bull.—1913—pag. 275.

y riñones. Se comprobó además, casi siempre, la existencia de congestión y hemorragia de la mucosa del tubo digestivo, que daba al contenido el aspecto oscuro, como alquitrán, del llamado vómito negro y presentando, asimismo, los pulmones, hemorragias grandes y pequeñas; el hígado y riñones, hemorragias petequiales y evidencias de degeneración. El periodo final de la infección se caracteriza por ictericia general intensa, colemia, oliguria con abundante albúmina, cilindros y pigmento biliar; algunas veces hay anuria. Con el desarrollo de estas manifestaciones mueren usualmente los animales, en el coma o con convulsiones.»

«El exámen en campo oscuro, de la sangre, hígado y riñones de los animales inoculados, revela la presencia de un organismo, cuyos caracteres morfológicos se asemejan estrechamente a los del organismo (*Leptospira*) descrito, previamente, en los casos de ictericia infecciosa.»

«Usando métodos especiales, se ha obtenido cultivos puros del organismo encontrado en la sangre, hígado y riñones de los animales inoculados con la sangre de enfermos de fiebre amarilla»

«En algunos casos el exámen directo en campo oscuro, de la sangre e hígado de amarílicos practicado en Guayaquil, demostró la presencia de un leptoespira indistinguible del que acabamos de describir en la sangre y vísceras de los cuyes infectados experimentalmente. Por medio de métodos especiales, pudimos conseguir cultivos puros de este organismo obtenido directamente de la sangre de enfermos de fiebre amarilla, en un número limitado de casos.»

«Dicho organismo no se multiplica en los medios ordinarios que sirven para el cultivo de las bacterias y cuando crece en medios especiales no produce en estos cambios macroscópicos apreciables; de aquí que puede pasar fácilmente desapercibido y solo valiéndose de un exámen en campo oscuro, muy completo, de dichos cultivos, puede comprobarse su existencia.»

«El agente infeccioso se ha podido transmitir de animal a animal, sin pérdida de virulencia, a través de series sucesivas—que en la actualidad llegan a dieciocho— por medio de la inoculación de sangre y emulsiones de hígado y riñones de cuyes infectados. Además, durante el desarrollo de la infección se ha obtenido cultivos puros de dicho organismo, de cualquiera de los animales de esas series.»

«Cuando se inocula cultivos de ese organismo, obtenido ya de los animales inoculados o directamente de la sangre de un enfermo de fiebre amarilla, a cuyes, monos (marmosets)* y cachorros, se ob-

(*) Monos sudamericanos de la familia *Mitidae*, esp. *Hapale Jacchus*. (N. del T.)

serva en estos animales síntomas y lesiones similares a los señalados en los casos de inoculación feliz de cuyes con sangre de amarílicos. El microorganismo obtenido en cultivo puro, procedente de esos animales inoculados, conserva sus características individuales.»

«Muchos de los cuyes que no sucumbieron a la inoculación con sangre de enfermos de fiebre amarilla, presentaron reacción febril definida, algunos con vestigios de ictericia, durante varios días, pero pronto volvieron a la normalidad. La mayoría de estos cuyes demostró más tarde ser resistente a la infección con emulsión de órganos virulentos o con cultivos del microorganismo, en tanto que los animales que sirvieron de control, cuyes normales o cuyes inoculados previamente con sangre de pacientes de otras enfermedades diferentes de la fiebre amarilla, sucumbieron con los síntomas y lesiones características.»

«Podimos obtener en la mayoría de los casos el fenómeno de PFEIFFER, con suero proveniente de convalescientes de fiebre amarilla y el indicado organismo (*Leptospira*) aislado de los enfermos o de animales infectados. Ocurrió lo mismo con el suero de los animales que habían sobrevivido a la infección experimental.»

«Hemos podido producir, asimismo, aquellos síntomas y lesiones característicos, en animales susceptibles, por medio de la inoculación, ya de sangre de animales infectados experimentalmente, ya de emulsiones de hígado y riñones de esos animales, ya en fin, de los cultivos del microorganismo, filtrados a través de filtros BERKEFELD V. y N., demostrándose la presencia del *Leptospira* en la sangre y vísceras de los animales así inoculados.»

«La filtrabilidad del agente infeccioso de la fiebre amarilla, fué comprobada por los primeros investigadores.»

No es posible exagerar la importancia de los trabajos y experimentos practicados por NOGUCHI en Guayaquil, sobre la etiología de la fiebre amarilla, consignados en la comunicación previa que hemos transcrito, íntegramente, a fin de conservar la fidelidad del relato y la exposición completa de los hechos, en la misma forma que les ha dado el autor.

Sintetizados los resultados obtenidos por NOGUCHI, podemos formular las siguientes premisas:

1a. La inyección de sangre de enfermos amarílicos en cuyes, produce en estos animales una enfermedad cuyos síntomas y lesiones presentan notable semejanza con los que caracterizan a la fiebre amarilla. Recuerdan, asimismo, esos trastornos intensos y violentos, a los que se observan en la leptoespirosis icterohemorrágica experimental de los cuyes;

2a. Existe en la sangre, hígado y riñones de los animales inoculados, un microorganismo que presenta caracteres morfológicos muy semejantes a los del *leptospira icterohaemorrhagiae*. En algunos enfermos de fiebre amarilla, existe en la sangre e hígado, un *leptospira* indistinguible del que se encuentra en los cuyes infectados experimentalmente. Ambos producen cultivos puros en medios especiales, distintos de los que se usan para las bacterias;

3a. El agente infeccioso, contenido en la sangre y en emulsiones de hígado y riñones de los cuyes infectados, puede ser transmitido, con toda su virulencia, de animal a animal, por muchas series sucesivas;

4a. La inoculación de cultivos del *leptospira*, ya sea que provenga directamente de la sangre del enfermo o de cuyes inoculados, produce, en diversos animales de laboratorio, síntomas y lesiones semejantes a los que origina la inoculación de sangre de amarillos, conservando dicho microorganismo sus características primitivas; y

5a. La infección experimental puede producirse en animales susceptibles, por medio de la inoculación de material virulento, filtrado a través de los filtros BERKEFELD V. y N, encontrándose el *leptospira* en los animales inoculados.

Reconociendo todo el valor de estos postulados, no es posible sin otras pruebas, que sin duda vendrán mas tarde, llegar a conclusiones definitivas, de que se abstiene prudentemente NOGUCHI, no obstante de que los estudios de ese notable investigador, tienen en su apoyo, a la vez que los hechos experimentales, consideraciones nosográficas de verdadera importancia.

En efecto, entre las enfermedades que clínica y anatómicamente se acercan mas a la fiebre amarilla, se encuentra la leptoespirosis ictero-hemorrágica, de la misma manera que epidemiológicamente lo está, la malaria. La antigua ictericia infecciosa descrita por los autores con el nombre de síndrome o enfermedad de Weil, tiene con la fiebre amarilla analogías clínicas innegables: paroxismo febril, violento y congestivo, ictericia, albúminuria, oliguria o aun anuria, azoemia, hemorragias. Anatómicamente: hemorragias viscerales, degeneración aguda del hígado y riñones. Descubierta por INADA, IDO y sus colaboradores, el agente específico de la enfermedad de Weil, no era pues aventurado pensar que el germen causal del tifus amarillo, fuese un protozooario de especie vecina a la de aquel, de acción patógena análoga, pero de distribución geográfica distinta, por hallarse subordinada a la existencia de un agente trasmisor distinto y especial: el mosquito *Ste-*

myia calopus. Esta deducción puramente conjetural, reforzada aún por el carácter filtrante del virus amarílico y del *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, fué expuesta por nosotros en el curso de medicina tropical del año pasado, al tratar de la gran importancia que tienen en la patología humana, los protozoarios parásitos pertenecientes al grupo llamado *Spirochaeta*, y muy especialmente, los que, entre ellos, juegan rol etiológico específico en las pirexias recurrentes e ictero-hemorrágicas.

Para nosotros existen, por consiguiente, muchas probabilidades, de que el *Leptospira* aislado por NOGUCHI de la sangre e hígado de enfermos de fiebre amarilla y de la sangre, hígado y riñones de animales inoculados, es la verdadera causa de esa enfermedad.

Mas, para que esta hipótesis sea un hecho confirmado, se requiere, en nuestro sentir, las dos pruebas siguientes: 1a. la producción de la fiebre amarilla experimental en el hombre, por medio de la inoculación de cultivos puros de dicho microorganismo; y 2a. la comprobación del ciclo evolutivo del indicado leptoespira en el mosquito, hasta su reimplantación en el huésped vertebrado.

Los resultados experimentales obtenidos por NOGUCHI, concuerdan desde luego, en parte, con los que alcanzaron, primero, la comisión americana en Cuba (1900) y después, la misión francesa en Río de Janeiro (1901-5). Ambas demostraron, en efecto, la transmisibilidad de la fiebre amarilla en el hombre, por medio de la inyección de sangre de enfermos, en su estado natural o filtrada a través de un filtro BERKEFELD.

La confirmación, o mejor dicho demostración, de la especificidad del leptoespira hallado por NOGUCHI, permitiría, entre otros grandes beneficios, hacer el diagnóstico rápido y seguro de los casos benignos de tifus amarillo, ya sea en el adulto, ya en el niño, que son tan difíciles y hasta imposibles de caracterizar y que, por tal causa, pasan inadvertidos o confundidos con otras pirexias, libres, por consiguiente, de la acción profiláctica destinada a extinguir el flagelo. Este solo hecho demuestra la gran importancia que tienen para nuestro país, amenazado constantemente por el foco endémico de Guayaquil, los estudios iniciados con tan feliz éxito por el sabio NOGUCHI.

Ahora, si consideramos que hay otras enfermedades que ofrecen también grandes analogías clínicas y epidemiológicas con la fiebre amarilla, como son el dengue y la fiebre *pappataci*, cuyas curvas térmicas son idénticas a la de aquella; cuyos síntomas del paroxismo inicial, violento, doloroso y congestivo, son enteramente semejantes, pero de severidad decreciente, en su

marcha y terminación, de tal modo que el dengue ocupa posición intermedia entre las otras dos pirexias; cuyos virus existen en la sangre, con la cual son inoculables aun después de la filtración de ese humor; y, en fin, cuyos gérmenes, de naturaleza indudablemente protozoaria, requieren para transmitirse de los individuos enfermos a los sanos, la intervención indispensable de un insecto chupador de sangre, en el cual realizan su ciclo evolutivo exógeno, el que una vez terminado confiere a dicho huésped invertebrado el poder de inocular la enfermedad; si consideramos, repito, todas estas analogías, podemos llegar a la conjetura de que los agentes específicos de la fiebre amarilla, el dengue y la fiebre *pappataci*, son también especies vecinas, muy cercanas. Esta suposición no tiene mas valor, ni mas importancia, que orientar las investigaciones en un sentido determinado, susceptible de conducir a un resultado feliz.

Antes de terminar estos breves comentarios, voy a exponer, someramente, la clasificación y nomenclatura, que propone NOGUCHI, (1) de los microorganismos englobados bajo el término *Spirochaeta*, creado en 1838 por EHRENBURG, para designar una especie distinta de las que se conocen hoy con ese nombre y que usado así, indistintamente, comprende ahora según NOGUCHI, «por lo menos, seis grandes géneros de organismos espirales». Dichos géneros son los siguientes: 1.º *Spirochaeta*; 2.º *Saprospira*; 3.º *Cristispira*; 4.º *Spironema*, cuya especie tipo es el *Spironema recurrentis*; 5.º *Treponema*, especie tipo: *Treponema pallidum*; y 6.º *Leptospira* (de dos voces griegas que significan: espira fina), creado por NOGUCHI para el agente específico de la icteria infecciosa, denominado primitivamente por INADA: *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* y que presenta diferencias extraordinarias con todas las especies de los otros generos, por cuya razón aquel investigador lo ha separado en un genero aparte que designa *Leptospira* y la especie *Leptospira icterohaemorrhagiae*.



(1) The Journal of Experimental Medicine—May 1—1918 pag. 575.