

MAL DE LOS RASTROJOS

FIEBRE HEMORRÁGICA EPIDÉMICA DEL NOROESTE
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

por el DOCTOR ISMAEL F. MARTÍNEZ PINTOS

RESUMEN

En el presente trabajo se actualizan los resultados de las distintas líneas de investigación que se han establecido para estudiar exhaustivamente el "Mal de los rastros" (Fiebre hemorrágica epidémica) del Noroeste de la provincia de Buenos Aires, nueva enfermedad endemo-epidémica que desde 1943 azota dicha zona de la República Argentina.

De las investigaciones etiológicas se concluye que es un virus el agente causal, aunque se insiste en proseguir con el mayor rigorismo científico la línea de investigación leptospirósica.

De los aspectos clínicos se hace un detallado estudio de los distintos periodos y formas clínicas que presenta esta enfermedad. Se señalan, además, la frecuencia y características más salientes de las recrudescencias, recaídas y complicaciones.

En lo referente a las investigaciones del laboratorio-clínico, se analizan los resultados de los estudios efectuados en sangre, orina y médula ósea.

Se destacan a continuación las características más conspicuas de la enfermedad, que conforman el cuadro mínimo para llegar a un diagnóstico precoz y seguro. Se establecen, asimismo los diagnósticos diferenciales con los procesos que en forma endemo-epidémica o esporádica se han visto en esa zona y pueden confundir por su similitud clínica o de laboratorio. Por tratarse de una fiebre hemorrágica, se señalan las diferencias que presenta con respecto a otras fiebras hemorrágicas, observadas en Europa, Asia Oriental y Central, etc.

Los estudios de anatomía patológica destacan las alteraciones necróticas que, sin ser específicas, son muy típicas de esta enfermedad.

Con respecto al tratamiento, se establecen los fundamentos del mismo y su efectividad, que se traduce en el evidente descenso de los índices de mortalidad, de los últimos brotes epidémicos.

S U M M A R Y

In this work are actualized the results of the different lines of investigation that have been established in order to study exhaustively the "Mal de los rastrojos" (hemorrhagic epidemic fever) of the North west of the province of Buenos Aires, a new endemic-epidemic illness which since 1943 is whirling that zone of the Argentine Republic.

From the etiologic investigations it is concluded that the casual agent is a virus, through it is insect in propagation with the greatest scientific rigorism the leptospiric investigation line.

A detailed study of the distinct periods and clinic forms that this illness presents is made. It is also printed out, the frequency and more salient characteristics of the recrudescents relapses and complications.

Making reference to the investigation of the clinical laboratory the results of the studies made in blood, urine and bone marrow are analyzed. Then the illness's more conspicuous characteristics that form the minimum picture to arrive to an early sure diagnosis. The differential diagnosis with the processes that in endemic-epidemic or sporadic ways were seen in this zone and that may confuse because of their clinical, or laboratory similar ring are also established.

As it is an hemorrhagic fever, the differences that this illness presents in relation to other hemorrhagic fevers seen in Europe, west and central Asia, etc., are pointed out.

The studies of the pathological anatomy point out the necrotic alterations which though no specific are in this illness very typical.

What regard to the treatment its fundamentals and effectiveness are established, which can be mortality index of the last epidemic outbreak.

DEDICADO:

A mi madre.

Me fundó en el deber y la más amplia solidaridad humana.

A mi esposa.

Colaboró mucho, y aún hoy, a la distancia infinita de su ausencia, logra que supere frecuentes desalientos.

MI GRATITUD:

A quienes en forma directa han colaborado en este trabajo: Dres. Martín Vucetich, Marcos Palatnik, Friedolin Jaschek, Horacio Molteni, Héctor Guarinos, León Czeplowodski, Guy Anderson y Rubén Iaghens.

A quienes en una forma u otra posibilitaron nuestras tareas de investigación clínica y organización sanitaria: Dres. Carlos Castagnino, Enrique Álvarez Ambrosseti, Alberto F. Cintora, Clemente Magnone, Pérez Izquierdo, Walter Aguirre, Héctor Milani, Santiago Meli, Carlos Petrillo, Dualdo Sciuto, Rafael Schardenowsky.

Srtas. Blanca Lirio Langley, Marta Florinda Duarte, Haydée Abeijón, Eva Arsimen, Sra. Nélida G. O. de Biglietti, Hebe R. de Arias, Srtas. Liria E. Arrién, María Bacigalupo, Malvina Pereyra, Mabel Pasoni, Elena Sgrazutti, Irma Muratore, Josefa Casilda Chilella, Nélida Tarantino y Celia Iris González.

Mi reconocimiento

A la Honorable Comisión Científica de la Provincia de Buenos Aires que, impuesto de la importancia de esta enfermedad y sus epidemias, confió en nuestra capacidad.

Las tareas de estudio y asistencial sobre esta enfermedad y sus epidemias que nos encomendara el Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires y que nos permitió adquirir conocimientos y experiencias como para enfrentar este trabajo, no estuvieron exentas de sacrificios.

Largos y repetidos caminos; frío y lluvia; jornadas interminables de febril quehacer; dudas en la propia capacidad y en la eficiencia de los precarios e improvisados elementos de lucha contra un mal del cual era más lo que se desconocía; sinceras y apasionadas discusiones en mesas redondas con los colegas de cada lugar jalonan el presente trabajo.

De su valor científico dirán los entendidos. Nosotros, mis generosos, capaces y abnegados compañeros y yo, siempre estaremos orgullosos de haber colaborado con los profesionales de la zona afectada en la ostensible baja mortalidad de estos dos últimos años.

MAL DE LOS RASTROJOS

FIEBRE HEMORRÁGICA EPIDÉMICA DEL NOROESTE DE LA PRORVINCIA DE BUENOS AIRES

A la altura actual de los conocimientos etiológicos, clínicos, anátomo-patológicos, fisiopatológicos y epidemiológicos logrados con respecto a la enfermedad que afecta en forma endemo-epidémica la zona noroeste de la provincia de Buenos Aires (República Argentina); conocimientos que se deben a la acción inteligente, sacrificada y esta vez sostenida de los equipos técnicos del Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación, Universidad Nacional de Buenos Aires y del Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires que colaboraron con los médicos locales, no caben dudas de que se trata de una entidad clínica que encuadra dentro de lo que en Patología Infecciosa se conoce mundialmente como Fiebre Hemorrágica Epidémica.

INTRODUCCIÓN

Con los nombres populares de Enfermedad o Mal de los Rastrojos, Mal de O'Higgins, Enfermedad del Sello, Gripón o Gripe mala, y los propuestos por la Comisión Nacional de Microbiología de "Virosis Hemorrágica" y por la Comisión de la Facultad de Medicina de Buenos Aires de "Fiebre Hemorrágica Epidémica", se individualiza en el N.O. de la provincia de Buenos Aires una enfermedad endemo-epidémica, íntimamente relacionada con las tareas rurales, que entre los meses de otoño e invierno hace, ostensiblemente, el mayor número de víctimas, observándose en los demás meses del año alguno que otro caso aislado en la zona.

Los brotes epidémicos de esta enfermedad no son un hecho reciente en la patología de la región, que abarca los partidos de Chivilcoy, Bragado, Alberti, Nueve de Julio, Chacabuco, Rojas, Junín, Carlos Casares y General Viamonte, con un área aproximada de 20.000 Km².

En otoño del año 1943 se registra en el Hospital Julio de Vedia, de Nueve de Julio, una epidemia catalogada como gripal y que evoluciona con un 60 % de mortalidad. En el mismo Establecimiento, en 1954, el Dr. Enrique Álvarez Ambrosetti refiere haber sido testigo de otro brote otoñal, con una mortalidad del 80 %, rotulada también como gripal, pero que retrospectivamente reconoce su similitud con la enfermedad que nos ocupa. Así, desde hace más de 15 años los médicos del lugar denuncian ante las autoridades sanitarias las pequeñas epidemias lugareñas en que les correspondió actuar y solicitaron el estudio de las mismas, que ellos, con sus precarios medios de sus Centros Asistenciales, no podían realizar.

La forma de comienzo de esta poco conocida enfermedad infecciosa, semejante a los estados gripales; su período de estado con muchos de los signos de los síndromes tíficos; los

cuadros neurológicos y hemorragiparos con que, en no pocas ocasiones esta enfermedad termina con la vida de los enfermos, fué probablemente la causa de que aquellas denuncias se hicieron en base a la presunción diagnóstica de epidemias de gripe, fiebre tifoidea, hepatitis, leptospirosis, fiebre amarilla, dengue, meningo-encefalitis o intoxicaciones por alimentos, insecticidas, hongos, etc.

De los estudios realizados por los profesionales de la zona, caben destacar los del Dr. Rodolfo A. Arribalzaga (1955), de Bragado, quien describe con una justeza digna de encomio, por primera vez, los aspectos clínicos y epidemiológicos de esta nueva enfermedad. En este trabajo se hace referencia a la epidemia ocurrida en los alrededores de Alberti y Bragado en el otoño de los años 1953 y 1954, sospechando la posible etiología virósica de esta enfermedad. Domingo J. Duva (1956) publica una reseña historiada de los casos más importantes por él observados en la localidad de Mechita durante los años 1953 y 1954, sospechando en base a los datos clínicos, la posible etiología leptospirósica de esta afección.

Ya para ese entonces los médicos del lugar diagnosticaban esta singular enfermedad en base a su peculiar signología clínica y de laboratorio, tan característica que llevó a alguien a rotularla como la "enfermedad del Sello". Pero aun cuando dejó de ser un problema su diagnóstico, alarmaba su alta mortalidad y el desconocimiento de su etiología. Por ello, desde el año 1953 y hasta 1958, en cada sitio epidémico, desde cada uno de los Centros Asistenciales de los partidos afectados, se reiteran denuncias que mueven parcial y temporariamente el interés de los organismos estatales, hasta que, en ese último año, informada la prensa del país, su prédica provoca la acción más sostenida por parte de los equipos técnicos que a esos fines envían el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de la Provincia de Buenos Aires, la Universidad Nacional de Buenos Aires y la Comisión de Sanidad del Ejército.

Es desde entonces que se encara seriamente la tarea de pesquisar el agente etiológico y aspectos clínico epidemiológicos parciales, pero quedan como olvidados, tal la urgencia y el afán competitivo por llegar a la verdad causal, importantes investigaciones fisiopatológicas y un ordenamiento asistencial que morigera la altísima mortalidad de estas epidemias. De lo expuesto da una idea la reunión médica del 15 de junio de 1958 realizada en Alberti, propiciada por el Ministerio de Salud Pública de la Provincia y organizada por el Dr.

Raúl Vaccarezza, que contó con la presencia de representantes de las Comisiones Nacional, Provincial y Universitaria, y más de cien médicos de los distintos partidos afectados, donde se escucharon duras críticas a la acción estatal y la promesa del Ministerio Provincial de "formar una comisión mixta integrada con representantes de cada equipo actuante que se encargaría de encausar los estudios epidemiológicos y tareas asistenciales con un criterio unificador de esfuerzos, sin perjuicio de permitir que los grupos de investigadores siguieran sus trabajos ya iniciados por su cuenta". No llegó a concretarse tal cual aquella proposición del Ministerio de Salud Pública de la Provincia de formar una comisión representativa de todos los equipos actuantes, pero la que se nombró por Resolución Ministerial del 5/6/58, promediando ya la epidemia, cumplió parcialmente su cometido estudiando el Mal de los Rastrojos en sus aspectos etiológicos, clínicos, epidemiológicos, estadísticos, legal, anátomo-patológico y zoonótico. (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Prov. de Buenos Aires, 1958.)

La intensa acción, incoordinada, desarrollada por las Comisiones del Ministerio de Salud Pública de la Nación y de la Universidad Nacional de Buenos Aires, que también iniciaron sus tareas en el acmé de la epidemia de 1958, dió sus frutos al final del ciclo epidémico de ese año, con importantes comunicaciones sobre los resultados de sus respectivos estudios sobre la enfermedad que nos ocupa y que sirvieron de base para las investigaciones que los mismos equipos proseguirían en los años 1959 y 1960.

Nuestra intervención en el brote epidémico del año 1958 nos permitió observar un número de enfermos provenientes de la zona epidémica que fueron enviados a nuestro Servicio del Hospital San Juan de Dios de La Plata para su asistencia, y del estudio detallado de los mismos se concluyeron las siguientes observaciones:

- a) Se constató que presentaban un cuadro clínico similar al descripto por los médicos de la zona.
- b) Asimismo se encontró que graves alteraciones del medio interno, que conforman el cuadro de deshidratación hipotónica, dominaban en la fisiopatología de la enfermedad y que de su regulación con plasma normal en dosis elevadas, que alcanzó a un promedio de cuatro litros por enfermo, electrolitos, corticoides y ACTH resultó modificada la evolución del cuadro clínico en forma llamativamente favorable.

- c) El enfoque terapéutico predominantemente orientado a regular el medio interno, permitió la recuperación en tiempo excepcionalmente breve (entre 1 y 3 días) del 100 % de los cuadros graves, hecho no observado anteriormente en otros Centros Asistenciales.

Al hacernos cargo de la tarea de organizar la lucha contra la Epidemia prevista para el otoño e invierno del año 1959, tuvimos oportunidad de llevar las experiencias recogidas en los enfermos internados en el Hospital San Juan de Dios, de La Plata, a los Centros Asistenciales de la zona afectada y al mismo tiempo poder concretar un más amplio plan de estudios clínico-terapéutico de esta enfermedad.

1. Organización de lucha contra la epidemia

En base al conocimiento de que estas epidemias ocurrían desde el año 1943 en los partidos de Chivilcoy, Junín, General Viamonte, Chacabuco, Alberti, Bragado, Carlos Casares, Nueve de Julio y Rojas, sobre una superficie aproximada de 20.000 Km². y una población de 300.000 habitantes, y previniendo que otro ciclo epidémico ocurriría en 1959, resolvimos actuar con la anticipación debida montando tres Centros Asistenciales ubicados estratégicamente y dotarlos de los elementos necesarios.

La época del año en que esta epidemia ocurre, otoño e invierno, la extensión del territorio, la conveniencia de concentrar los elementos sanitarios disponibles y el hecho de estar ubicados los hospitales de Junín, Nueve de Julio y Chivilcoy en las tres puntas de un triángulo que abarca la zona afectada, unidos por caminos pavimentados, fue la razón de que en ellos dispusiéramos la internación oficial de los enfermos.

Para proveer de plasma en la cantidad prevista a estos Centros Asistenciales se hizo necesaria la reorganización de los Centros de Hemoterapia de la zona afectada y creación de otros nuevos, y coordinarlos (Martínez Pintos, I, y Palatnik, M., 1960) de tal manera como para asegurar en forma inmediata la provisión de acuerdo a la evolución del brote epidémico. Esta reorganización fué desde el reequipamiento hasta la adscripción de personal capacitado a los fines de aumentar la producción y enseñar técnicas más adecuadas.

El laboratorio jugó un importante papel tanto en el diagnóstico como en la orientación terapéutica durante la evolución del "Mal de los Rastrojos", de allí que el reequipar y

adistrar el personal para mejores técnicas ocupó parte de nuestra atención. Logrado este propósito, al mes de iniciado el ciclo epidémico del año 1959, en todos los enfermos se registraron las alteraciones de la urea, glucemia, hematocrito, recuento globular y plaquetario, fórmula leucocitaria y orina a sus ingresos, en el período de estado, en la declinación de la enfermedad y en la convalescencia.

Pretendemos también registrar las alteraciones del medio interno con procedimientos más precisos que el que nos da la observación clínica en todos los casos; por ello este año hemos equipado con tres fotómetros de llama a los laboratorios de Junín, Nueve de Julio y Chacabuco, e interesado a los profesionales a cargo de los mismos en la realización de este plan de estudio. Si podemos cumplirlo, aportaremos al conocimiento de esta enfermedad datos que consideramos valiosos y, para la asistencia del enfermo, un informe de laboratorio que juzgamos de mucha utilidad.

Consideramos importante intercambiar conocimientos con respecto a los enfermos de este mal con los médicos de la zona afectada y entre los distintos grupos de investigadores de esta epidemia, quienes aceptaron coordinar sus tareas, informarse mutuamente y discutir sus hallazgos. Así fué que durante los años de 1959 y 1960, con el aporte de los trabajos originales logrados por los distintos equipos que coordinaron su acción, organizamos mesas redondas en las ciudades de Junín, 9 de Julio, Carlos Casares, Rojas, Chacabuco, nuevamente Junín y Alberti donde se informaron y discutieron temas sobre etiología, clínica, fisiopatología, anatomía patológica, terapéutica, estadística epidemiológica y clínica, organización de lucha y prevención de esta enfermedad. El sentido de estas reuniones fué doble: por un lado comunicar con prontitud y en forma directa los hallazgos de investigación que se realizaban y por el otro mantener informado al cuerpo médico de la zona, difundir los conocimientos útiles para el diagnóstico y tratamiento precoz y recibir de ellos los interesantes aportes de su larga experiencia en la observación y tratamiento de estos enfermos.

También consideramos que resultó útil, a los fines del diagnóstico, internación y tratamiento precoz en los Centros Asistenciales habilitados especialmente por el Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires, el envío a todos los médicos de los partidos afectados, de folletos impresos sobre sintomatología clínica y de laboratorio, que fuera aprobado en la reunión médica realizada en la ciudad de 9 de Julio en junio de 1959.

Incuestionablemente es muy difícil la lucha contra una enfermedad epidémica cuyo agente etiológico es parcial y recientemente conocido; y aún cuando el largo pleito de si un virus o una leptospira era el agente causal fuera resuelto en favor del primero, las dificultades persisten y persistirán hasta que se eluciden muchos aspectos biológicos del agente viral descubierto en los enfermos de este mal, en roedores de la zona epidémica y no epidémica de la Provincia de Buenos Aires y en ácaros que parasitan los nidos de estos animales.

Debemos informar que el equipo de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires ha trabajado en 1959 en íntima relación con la Comisión de Epidemia de la Provincia de Buenos Aires integrando desde 1960 una única Comisión; y que para nuevos ciclos epidémicos se tienen dispuestas investigaciones virales en el hombre, roedores y otros animales de la zona epidémica; iguales investigaciones en la zona marginal y no epidémica de la Provincia de Buenos Aires.

Las posibilidades preventivas con respecto a esta enfermedad y sus ciclos epidémicos han sido ampliamente debatidos en el curso de estos dos últimos años sin que se haya podido arribar a conclusiones definitivas. El desconocimiento de muchos aspectos del agente viral hace que no pueda tomarse como definitiva ninguna de las medidas propugnadas.

El saneamiento rural, calurosamente defendido por la Dirección de Zoonosis de la Provincia de Buenos Aires, ofrece por el momento dificultades insalvables en su realización, entre las que se destacan: la extensión del territorio afectado, la dispersión de la población, dificultades para establecer una correcta educación sanitaria, el elevado costo de su ejecución frente a la inseguridad de su resultado en nuestro medio. Las experiencias rusas en brote de la nefroso-nefritis epidémica, enfermedad que ofrece similitud con la que estudiamos, da la esperanza de resultados alentadores en este tipo de campaña preventiva. La acción parcial de desratización efectuadas hasta la fecha por los equipos técnicos de la Dirección de Zoonosis no han tenido a nuestro juicio otro valor que el psicológico.

Los propugnadores de la vacunación sostienen que la misma está aún en vía experimental y que la campaña que actualmente se realiza de vacunación en masa en algunas zonas de los partidos afectados, tiene el mismo carácter. Nuestras observaciones de enfermos que, según los mismos, han recibido una, dos, tres o cuatro dosis de vacuna, y que en la epidemia de este año figuran en la proporción de un 10 % aproximada-

mente, no tienen valor para juzgar su efectividad. El control de los resultados de estas vacunaciones experimentales no ha sido posible realizarlo en nuestros Centros Asistenciales porque la institución que la practica se ha negado a dar los nombres de las personas vacunadas y, a requerimientos personales ha informado que, en su vacunación experimental, han utilizado placebos. Los resultados de esta campaña de inmunización experimental habrán de ser dados a conocer, a su finalización, por la Institución Nacional que la realiza.

2. Investigaciones clínico terapéuticas.

Como primer paso hubo necesidad de unificar las historias clínicas de los Centros Asistenciales de Junín y Nueve de Julio, para lo cual se confeccionó una historia clínica modelo con un anexo que permitió seguir la evolución diaria de cada caso.

Para poder valorar objetivamente la frecuencia e importancia de cada uno de los signos y síntomas capitales que fueron descriptos en esta enfermedad, se confeccionó una ficha en la cual se hallaban consignados 84 datos clínicos y de laboratorio. Se estudiaron de esta manera 338 enfermos seleccionados de los pacientes internados en el curso del brote epidémico del año 1959. Estos datos fueron posteriormente volcados a otra ficha que hizo factible la tabulación de los mismos; y de esta manera valorarlos en su frecuencia, evolución, complicaciones, modificación por la terapéutica, etc., que consideramos de gran importancia para el estudio exhaustivo de esta enfermedad a la luz de los fríos datos estadísticos que eliminan las apreciaciones personales.

Dada la importancia que las alteraciones hematológicas y síndromes hemorrágicos tienen en esta enfermedad creímos necesario estudiarlos en forma exhaustiva, para lo cual se montó un laboratorio de investigaciones hematológicas en el Hospital Regional de Junín y que coordinó su acción con laboratorios similares de La Plata. De esta manera fueron estudiados distintos aspectos del complejo hemorragíparo. Dados los resultados de esta primera fase de la investigación se realizará en otros brotes epidémicos estudios sobre el mecanismo patogénico de la plaquetopenia y otros factores condicionantes del síndrome hemorragíparo.

Habiéndose observado en el año 1958 en nuestros enfermos una panhipoplasia de la médula ósea y una leucopenia marcada en la mayoría de los pacientes, resolvimos en 1960

profundizar los estudios sobre el mecanismo de esta leucopenia desde el punto de vista citológico e inmunológico, tarea que aún no hemos finalizado.

Habiendo corroborado en los primeros casos del brote epidémico del año 1959 que el tratamiento destinado a la regulación del medio interno daba los mismos resultados que los registrados en el Hospital San Juan de Dios de La Plata el año anterior, decidimos interesar a los médicos y laboratoristas de la zona, por medio de conversaciones directas y mesas redondas, a que acentuaran su interés en la observación clínica y tratamiento de las alteraciones humorales a fin de obtener una apreciación estadístico-global de este problema fisiopatológico. Esta inquietud llevó a que en el Centro Asistencial de Nueve de Julio se hiciese un enfoque fisiopatológico del cuadro humoral de los enfermos, interpretándose como una plasmorragia intersticial subaguda por permeabilidad patológica de los capilares e insuficiencia suprarrenal aguda relativa con deshidratación hipotónica predominante. Del conjunto de estas observaciones surgió la necesidad de realizar un completo estudio físico-químico del medio humoral, trabajo que se está realizando en la actualidad en los laboratorios de los Hospitales de Junín, Nueve de Julio y Chacabuco.

Creímos necesario organizar la obtención y el envío de material de autopsias a los Servicios de Anatomía Patológica que se encargaron de cumplimentar esta importante fase de estudio. Dado que las opiniones sobre las alteraciones anatómopatológicas no son concordantes entre los distintos especialistas que estudiaron las necropsias de esta enfermedad, en este trabajo daremos los resultados de todos los estudios y nuestra opinión al respecto. De éste no surgieron orientaciones etiológicas, pero sí se confirman lesiones que explicarían la forma y gravedad de algunos cuadros clínicos; también la causa por la cual, aún cuando la terapéutica instituida normalizó el medio interno de algunos enfermos graves con cuadros predominantemente encefálicos, la irreversibilidad de ciertas lesiones observadas explicarían la imposibilidad de su recuperación.

Sentadas las bases para el tratamiento de estos enfermos de acuerdo a los resultados obtenidos por nosotros en el año 1958, e interpretando que la clave del éxito residía en la corrección temprana y sostenida de las alteraciones del medio interno, dispusimos efectuar con los médicos de la zona un tratamiento similar en los Centros Asistenciales bajo nuestro control.

De acuerdo con esta interpretación fisiopatológica el equi-

po actuante en el Hospital Julio de Vedia de Nueve de Julio corrigió los desequilibrios humorales fundamentalmente en base a soluciones salinas, corticoides y plasma, con lo cual redujeron en forma ostensible las cifras de mortalidad registradas en ese Hospital en epidemias anteriores (del 23 al 9 %). Creemos que esta cifra pudo haber sido más baja de haberse internado los enfermos en períodos menos avanzados de la enfermedad. En el Hospital Regional de Junín, donde se asistieron en el año 1959 alrededor de 450 enfermos, se experimentó sobre la posible efectividad del plasma y sangre de convalescientes, con resultados alentadores especialmente para los enfermos en período de invasión. También aquí la terapéutica fundamental fué dirigida a regular el medio interno con la diferencia que se utilizó mayor cantidad de plasma por enfermo, menor cantidad de corticoides y proporciones similares de electrolitos. Es dable destacar que en este Hospital la mortalidad descendió del 23 % en el año 1958 al 4 % en 1959, aclarando que en esta zona epidémica los enfermos concurren al servicio en momentos evolutivos más precoces.

Otras medicaciones coadyuvantes fueron utilizadas a fin de dominar reacciones sistémicas exageradas o complicaciones de los cuadros de evolución normal.

La cifra global del 6.36 % de mortalidad en el ciclo epidémico de 1959 que afectó a 1.020 enfermos comparada con la del 19.4 % sobre un total de 265 enfermos del año 1958, confirmó nuestra esperanza sobre la eficacia del tratamiento.

No pudimos establecer, pese a que se tabularon los distintos fármacos empleados en cada enfermo, un planteo valorativo con respecto a los mismos. La urgencia y gravedad de los casos asistidos impidió la separación de grupos de enfermos para comparar los resultados. Con el mayor dominio y seguridad adquiridos en el tratamiento de estos pacientes, esperamos poder cumplimentar esta fase de la investigación en nuevos brotes epidémicos.

ETIOLOGÍA

INVESTIGACIONES SOBRE ETIOLOGÍA VIRÓSICA. — En Comunicación previa A. S. Parodi y colaboradores (1958) exponen el resultado de sus investigaciones sobre distintos materiales de enfermos y trozos de vísceras de autopsias obtenidas en Junín durante la epidemia de 1958 e inoculadas a una gran variedad de animales. Llegan a la conclusión de que la inoculación al cobayo, de sangre, orina o vísceras de enfermos de ese brote epidémico, provocó una enfermedad reproducible en serie, caracterizada por petequias y congestión cerebral e intestinal. El agente pasó las bujías Chamberland L3. Posteriormente fué adaptado a ratones jóvenes y los adultos fueron susceptibles cuando se les inoculaba por vía cerebral, pero no cuando se les inoculaba por vía intraperitoneal. Los sueros de convalescientes neutralizaron la acción patógena del agente y dieron positiva la prueba de fijación del complemento. Concluyen que de este material estudiado se ha podido aislar un agente que con toda probabilidad es un virus y que podía tener una significación en la etiología de esta enfermedad

Posteriormente, los mismos autores (Parodi y colaboradores, 1959) detallan la metodología seguida para el aislamiento de un virus a punto de partida de materiales provenientes de enfermos de la epidemia del N.O. de la Provincia de Buenos Aires, que les permitió aislar tres cepas patógenas para el cobayo. Reproduciendo en ellos una enfermedad similar a la humana. Adaptaron el agente en ratones blancos lactantes por vía cerebral. Reprodujeron una enfermedad similar en el cobayo inoculando cerebro de ratón blanco enfermo por vía cerebral o peritoneal. Obtuvieron del cerebro del ratón blanco enfermo un antígeno fijador del complemento que reaccionó específicamente con los sueros de convalescientes. Demostraron un aumento de anticuerpos contra el virus aislado en tres

enfermos cuyo primer suero fué negativo y positivo en extracciones posteriores y, finalmente, observaron que las pruebas de neutralización fueron concordantes con las pruebas de fijación del complemento, afirmando así la relación causal de ese virus a la enfermedad que nos ocupa y que ellos denominaron FIEBRE HEMORRÁGICA EPIDÉMICA. Asimismo pudieron observar el curso de la enfermedad en un enfermo voluntario que se inoculó experimentalmente el agente viral por ellos aislado.

También Ignacio Piroski y colaboradores (1959) —integrantes de la Comisión Nacional ad-hoc designada por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación para estudiar "in situ" el brote epidémico de 1958— en el curso de sus investigaciones realizadas en Junín sobre la etiología de esta enfermedad, lograron "*establecer la existencia de un mismo agente patógeno específico, transmisible en serie, cuya naturaleza es un virus filtrable*". De este virus filtrable lograron aislar tres cepas que denominaron Ledesma, Scropi y Davio y demostraron su especificidad por medio de pruebas de fijación del complemento. Pruebas de neutralización o protección. Inoculación experimental al hombre (1958) con recuperación e identificación del virus recuperado de la sangre venosa de dicho enfermo voluntario.

Prosiguiendo las investigaciones etiológicas tendientes a aclarar la infección viral, A. S. Parodi y colaboradores (1959) lograron el aislamiento del agente causal a partir de los roedores *Mus musculus*, *Hesperomys Laucha* y *Akodon Arenícola*. De especial significación es el hallazgo del virus en el primero de los citados, en razón de ser el roedor más abundante en los campos de la zona epidémica, como por adaptarse fácilmente a las costumbres domésticas.

Teniendo en cuenta que en otras Fiebres Hemorrágicas Epidémicas de Asia y Europa Central (A. S. Parodi y col., 1959) se atribuyó la función de vector a distintos ácaros (*Laeleps Jettmari* o *Jettmosi* para Asia oriental y central; *Garrapata Hyalomma Marginatum* para la de Crimea; *Dermacentor Pectus* para la de Omsk; *Ixodes Ricinus* para la de Bukovina), las comisiones antes citadas estudiaron esta posibilidad en los parásitos recogidos de los nidos de roedores silvestres de la zona epidémica.

Pirosky y colaboradores (1958) proceden a alimentar 2.000 ácaros que parasitaban un nido de ratón maicero traído a Buenos Aires proveniente de Chacabuco, sobre una camada de ratones blancos de un día de edad; puestos en el mismo, observaron que, a los 16 días los ratones presentaban signos de

enfermedad y que esta reproducía las características clínicas y anatómo-patológicas de los animales inoculados experimentalmente con el virus que ellos consideran causal de la "VIROSIS HEMORRÁGICA DEL NOROESTE BONAERENSE" y corroboraron la identidad del virus realizando las pruebas de fijación del complemento. Los autores citados consideran que estos ácaros serían el vector de la enfermedad y entre ellos asignan tal posibilidad a "un pequeño artrópodo hematófago del suborden Mesostigmata, que priva en los nidos del ratón maicero". Afianzan esta resunción al analizar "un caso de infección accidental de laboratorio contraída por un miembro de esa Comisión Nacional encargado del cuidado y la limpieza de cajas que contenían millares de ácaros vivos en experimentación".

A. S. Parodi y colaboradores (1959) desparasitaron nidos de roedores silvestres de la región de Junín y O'Higgins y con "pool" de los artrópodos así obtenidos inocularon animales susceptibles, lo que les condujo al aislamiento del virus de la Fiebre Hemorrágica Epidémica. Entre los ácaros así obtenidos figura como predominante el que fuera clasificado por uno de los autores como *Echinolaelaps Echidninus* (Berlese). En este trabajo, los citados autores critican la posibilidad de que los animales infectados en los nidos por ácaros del suborden Mesostigmata, tal cual lo afirman Pirotsky y colaboradores (1958), pudieran serlo, "no por la picadura de los ácaros, sino por el virus que hubieran eliminado los roedores y permanecían contaminando el nido", y concluyen que el aislamiento del virus de los ácaros, que ellos realizaron, no les permite afirmar si éste actúa como vector y/o reservorio, y si juega algún papel en la transmisión del virus al hombre.

INVESTIGACIONES SOBRE ETIOLOGÍA LEPTOSPIRÓSICA. — La similitud clínica del "Mal de los Rastrojos" con la forma grippotiphosa de las Leptospirosis orientó las primeras investigaciones etiológicas en procura del hallazgo de este agente espirilar.

Domingo J. Duva (1956) insiste hasta la fecha en esta etiología fundamentando su aseveraciones en observaciones clínicas e informes personales obtenidos del Instituto Superior de Sanidad de Roma.

La Comisión de Estudios de la Epidemia del N.O. de la Provincia de Buenos Aires (1958) informó sobre el hallazgo de formas espirilares sospechosas de leptospiras observados en preparados histopatológicos de órganos de sujetos fallecidos en Junín durante la epidemia del año 1958, e iguales observaciones en cobayos inoculados con orina y sangre de estos enfermos. Además, sobre 25 animales salvajes de la zona: cuices,

comadreas, lechuzas y lauchas maiceras, en 15 fueron halladas al examen microscópico de fondo oscuro, formas sospechosas de leptospiras.

Pirosky y colaboradores (1958), en julio de 1958, en información periodística no desmentida, adelanta el "*encuentro de elementos espirilares semejantes a leptospiras en los órganos de dos pacientes fallecidos por este mal y que en 16 sueros que fueron enviados para su análisis, 9 dieron resultado negativo pero 7 revelaron leptospirosis*".

Las observaciones positivas arriba citadas, sumadas a las dudas manifestadas por los doctores Enrique Savino y Eduardo Rennella (1959) con respecto a observaciones de leptospiras en cultivos efectuados por otros investigadores; los títulos de anticuerpos que resultaron francamente positivos en cinco enfermos sobre catorce enviados al Instituto Superior de Sanidad de Roma (Frigerio, M. J. y colaboradores, 1959) por la Facultad de Medicina de Buenos Aires y que fueron interpretados como reacciones anamnésicas e inespecífica, la opinión de Rodolfo V. Tálce 1944 (que en "*América Latina existen seguramente leptospirosis ictericas y anictéricas no bien estudiadas aún y causadas por especies particulares de leptospiras que sería necesario identificar*", y la de distintos investigadores sobre la frecuente ocurrencia de equívocos en la valorización de la etiología virósica en ciertas epidemias que luego mostraron ser producidas por leptospiras, llevaron a la Comisión de Estudios de la Epidemia del N.O. de la Provincia de Buenos Aires a reiniciar las investigaciones sobre esta posible línea etiológica durante el brote epidémico del año 1959.

El resultado de esta investigación (Savino, E. y colaboradores) fué considerado negativo aunque los autores han solicitado continuar sus investigaciones durante el ciclo epidémico del año 1961 utilizando animales más sensibles.

INVESTIGACIONES SOBRE OTRAS ETIOLOGÍAS: *Rickettsiosis*. — Tal como se hizo con la leptospira se debió probar científicamente, es decir con métodos microbiológicos específicamente exhaustivos, la posibilidad de que una rickettsia fuera el agente causal de esta enfermedad. Para ello, aún cuando las comisiones de la Facultad de Medicina de Buenos Aires y el Ministerio de Salud Pública de la Nación la habían negado como agente causal, la Comisión Provincial envió material inoculado, en el año 1959, al doctor Jorge Wenckebach de la Universidad de Córdoba, quien efectuó los estudios pertinentes e informó la negatividad de sus investigaciones (1959).

Fiebre Amarilla. — Esta posible etiología, que fuera denunciada y sostenida por algunos médicos de la zona epidémica, fué tenida en cuenta por el Instituto Nacional de Microbiología (Pirotsky, I. y colab., 1959) quien envió muestras de sueros de convalecientes al Instituto Osvaldo Cruz de Río de Janeiro (julio de 1958), informando el resultado negativo de las investigaciones.

Virosis del Grupo ARBOR: Virosis de este grupo fueron investigadas a solicitud del Instituto Nacional de Microbiología (Pirotsky, I. y colab., 1959) por el Instituto Rockefeller de New York. Al envío de muestras de sueros apareados de comienzos y de convaleciente y sólo de convaleciente de esta enfermedad, en agosto de 1958, comunicó el doctor Max Theiler, Director de esa Institución americana, el resultado negativo de las pruebas de hemoaglutinación-inhibición con 9 diferentes virus ARBOR correspondientes a los grupos A, B y C de Casals.

Hongos: La posible etiología micótica fué estudiada específicamente por la Dra. Pilar Chueca de Bonato (Comisión de Estudio de la Epidemia del Noroeste de la Prov. de Buenos Aires, 1958) con resultado negativo, y a solicitud del Instituto Nacional de Microbiología por Charlotte C. Campell, del Walter Reed Army Institute of Research (Pirotsky, I., Zuccarini, J. y colaboradores, 1959) con igual resultado.

Tóxicos: La posible etiología tóxica por materiales yuyicidas e insecticidas, utilizados en gran escala en la zona, fué descartada por investigaciones realizadas por la Comisión de Estudios de la Epidemia del NO. de la Provincia de Buenos Aires (1958). Asimismo M. Frigerio (Mesa Redonda sobre la "FIEBRE HEMORRÁGICA EPIDÉMICA", 1959) desecha la posibilidad de la contingencia de que un insecticida clorado pueda ser la causa de esta enfermedad, fundamentando su aseveración en que con un milímetro cúbico de sangre se enferman y matan cobayos de 300 gramos de peso, lo que significaría, de acuerdo a los cálculos por él efectuados, para el más tóxico de ellos, el Dieldrin, una cifra de 80 gramos circulando en sangre del enfermo, cosa que a todas luces es imposible.

CLÍNICA

Corresponde a los médicos de la zona afectada el mérito indiscutible de haber llegado a individualizar clínicamente esta enfermedad y destacarla, sin conocer su etiología, como una entidad nueva en la patología argentina. Sus descripciones, R. Arribalzaga (1955), D. Duva (1956), E. Álvarez Ambrosetti y col. (1959), puntualizaron el esquema básico por medio del cual es posible llegar a un diagnóstico preciso de la enfermedad que nos ocupa en cualquier momento de su evolución y estar atento a sus variadas formas clínicas y posibilidades de complicaciones graves.

Estudios clínicos posteriores, I. Pirosky y col. (1959), H. Ruggiero y col. (1959), H. Guarinos (1959), Álvarez Ambrosetti y col. (1955), realizados durante los brotes epidémicos de 1958 y 1959, complementan el conocimiento clínico de esta singular enfermedad con sus aportes, pero, sin por ello desmerecer el alto valor práctico de estos trabajos, muestran algunas discordancias en la valoración de los síntomas, evaluaciones de laboratorio, formas clínicas y complicaciones, que habrá de verse si se debieron a distintas reacciones sistémicas provocadas por la noxa o a la acción de los recursos terapéuticos empleados en cada oportunidad.

Ordenado el aspecto asistencial en gran escala durante la epidemia de 1959 en los Hospitales Regionales de Junín y Julio de Vedia de Nueve de Julio, y unificadas las historias clínicas, se pudo tabular, en un estudio de demografía dinámica (H. D. Molteni y col., 1960) sobre 338 casos, 84 datos clínicos y de laboratorio que permitieron valorar con menores posibilidades de error las características discutidas de esta enfermedad.

A la luz de la bibliografía comentada y de acuerdo a nuestras observaciones, podemos dividir los casos clínicos en

inaparentes, leves, moderadamente graves y graves; y aceptando la posibilidad de reacciones tisulares diferentes por acción del mismo agente causal obrando sobre organismos de distinta susceptibilidad en: común, cardiovasculares o hemorrágicas, nerviosas y gastrointestinales, dejando aclarado que los cuadros de localización renal y hepática no han sido observados en nuestro casuística correspondiente a las epidemias de 1959 y 1960.

Por ser la forma clínica llamada común, de curso medianamente grave, la que fuera observada en una proporción llamativamente superior con respecto a las otras, es que nos ocuparemos de ella en primer término, tratando de describirla tal cual su evolución típica, dejando para más adelante, cuando consideremos sus síntomas y hallazgos de laboratorio, volcados fríamente en cifras estadísticas, la discusión sobre la importancia y el valor que cada uno de estos signos y síntomas tienen para nosotros.

FORMA COMÚN DE CURSO MEDIANAMENTE GRAVE

Con el valioso antecedente de tareas o contactos rurales en la zona epidémica y, en algunos casos especiales relacionados con elementos provenientes de ella, tras un período de incubación que podemos valorar en 10 días, da comienzo el estado de enfermedad en forma insidiosa como más frecuente, o brusca en los menos, marcando la iniciación de una etapa de invasión que oscila entre 1 y 10 días siendo la duración ordinaria entre 3 y 6.

Los primeros síntomas están dados por cefaleas, dolor retrocular, irritación conjuntival, artralgias y mialgias de mayor o menor intensidad referidas a la región lumbar y miembros inferiores, especialmente pantorrillas. Astenia constante de grado variable; a veces mareos; anorexia; sed; epigastalgias; sensación de plenitud gástrica; estado nauseoso; diarrea o constipación. Pronto se registra fiebre con escalofríos y que, por lo general aumenta paulatinamente al igual que la impresión global de estar enfermo, lo que obliga al paciente a abandonar el trabajo y a guardar cama entre el 3º y 6º día.

El laboratorio a la altura de este ciclo evolutivo informa pocos datos positivos, pero de ellos cabe destacar por su constancia: eritrosedimentación normal o con índices menores que el normal. Hematocrito aumentado. Discreta hiperglobulia. Fórmula leucocitaria normal o discreta leucopenia y en

algunos casos, los menos, leucocitosis. Casi constantemente plaquetopenia. En orina albuminuria y células redondas.

Al fin de este período de invasión son observables alteraciones del psicosenorio, que, en grado e intensidad variables, están dadas por torpeza intelectual, bradipsiquia, fatiga mental e irritabilidad, en base al cual contestan con desgano, parcialmente, y solo al serle repetidas las preguntas, dando muestras de que les molesta mucho tanto el interrogatorio como el examen físico; también manifiestan una real insensibilidad por todos los estímulos que provengan de su alrededor. Trastornos del sueño con pesadillas; insomnio en algunos que, cuando aparecen tempranamente presagian una evolución a predominio nervioso; como así, en otros, que por lo general giran a formas clínicas vasculares, somnolencia y estupor.

Desde el comienzo otros síntomas pueden ser constatados al examen, haciendo la salvedad que, la mayoría de ellos se hacen más ostensibles en el período de estado y otros, con el tratamiento, disminuyen marcadamente o desaparecen. Así en la piel se observa exantema que cubre cara, cuello y parte superior del tórax y que muy pocas veces es generalizado. De intensidad variable se caracteriza por ser fugaz; no provoca prurito ni otro tipo de molestias, aunque a veces acusan hiperestesia cutánea sin relación con la intensidad y localización del exantema. La piel y el tejido celular se notan infiltrados dificultando el pellizcamiento. Hay dermatografismo con vasodilatación parálitica que deja una raya roja perdurable y a la impresión digital una persistente huella de impresión. El signo de Rumpell-Leed frecuentemente es positivo. En el período de invasión es por lo común caliente, húmeda y elástica, virando estas características en contrario a medida que se acentúa el estado de enfermedad.

Casi constante en los primeros días es la micropoliadenopatía, variable en intensidad. A la palpación minuciosa de la región submaxilar, cervical, axilar e inguinal, se aprecian libres y en su mayoría indoloros, aún cuando en cada uno de estos grupos ganglionares, uno o dos de ellos suelen doler exquisitamente.

La facie es congestiva, de tipo eritema solar. Muestran los párpados semicerrados y edematosos y con un edema que invade la región malar y da al resto de la cara, un aspecto abotagado que, sumada a la irritación conjuntival recuerda al rostro del saramposo o lo que se ha designado como facie matinal del ebrio.

A medida que evoluciona la enfermedad se ven más secos

los labios que se resquebrajan y toman un tinte violáceo: en los casos graves pueden sangrar. Las encías se muestran congestivas, sangrantes a la menor presión, con marcado halo dentario de color rojo violáceo y, algunas veces, con máculas de color pardo oscuro.

Las mucosas son también congestivas, notándose en paladar blando, úvula, pilares anteriores y pared posterior de la faringe una marcada red vascular. Aún cuando la intensidad de la congestión sea mucha no hay odinofagia. Hacia el período de estado se agrega constantemente un puntillado hemorrágico del tamaño de una cabeza de alfiler, con elementos de tipo vesícula-pápula de igual tamaño o, cuanto más, de una lenteja, que hacen relieve sobre la mucosa congestiva del paladar blando, úvula, pilares anteriores y, en menor número, en el paladar óseo. En esta última región resaltan, cuando las hay, sobre un fondo más pálido y, toda esa región, separada nítidamente del paladar blando por una línea donde estos elementos están ausentes. En algunos casos, en estas mismas áreas, pequeñas sufusiones y equimosis se observan haciendo relieve desde planos más profundos.

La lengua, muy al comienzo, puede ser saburral, discretamente edematosa y húmeda; pero pronto, si el enfermo evoluciona sin tratamiento, se observará seca, depapilada y roja; a veces con aspecto de frambuesa. A medida que la gravedad aumenta y avanza el período de estado, se observa en ella un temblor fino, discontinuo, de pequeños fascículos musculares; o grueso, reptante, desordenado, de los paquetes musculares mayores. En algunas ocasiones coexisten ambos tipos de temblores.

Una halitosis característica, intensa, desagradable, que llega a impregnar el ambiente aún ventilado de las Salas, es constante en los enfermos evolucionados.

Examinando el aparato respiratorio no se observa coriza y aún cuando con relativa frecuencia acusan tos seca de poca intensidad, ésta es bien diferenciable de la que se observa en los catarros estacionales, frecuentes en la época del año en que esta enfermedad es epidémica. Por otra parte la signología broncopulmonar es negativa.

En el período de comienzo se constata taquicardia pero, a medida que aumenta la fiebre es común observar una bradicardia relativa. Los tonos cardíacos se auscultan débiles y alejados, coincidiendo con cifras tensionales disminuidas. Enfermos estudiados electrocardiográficamente evidenciaron trastornos de repolarización primaria con inversión de la onda T

durante el período de estado y convalecencia. En el período de estado un esfuerzo mediano, a veces la incorporación brusca, es capaz de provocar caídas tensionales alarmantes por la intensidad y duración de los estados lipotímicos que provoca. La hipotensión temprana y sostenida está frecuentemente vinculada a una evolución hemorrágica. El pulso, a medida que el enfermo profundiza el cuadro, se hace menos amplio y disminuye en su frecuencia; obsérvese a veces dicrotismo. Siempre conserva su ritmo y regularidad.

A los síntomas subjetivos de plenitud gástrica, anorexia, náuseas, epigastralgias, suelen agregarse vómitos, constipación o diarrea, hematemesis y enterorragias. La sed desaparece. Semiológicamente no se aprecian signos destacables en abdomen. Salvo un timpanismo constante, en algunas ocasiones suele palpase el hígado y más raramente el bazo. La fosa ilíaca derecha duele con relativa frecuencia lo que da motivo, cuando esta sintomatología adquiere características sobresalientes y los demás síntomas están atenuados, dificultades diferenciales con los síndromes apendiculares agudos; duda que aclara el examen prolijo del enfermo y los datos de laboratorio (Milani, H., 1959). Han sido observados durante la epidemia de 1958 tres casos de ictericia, dos de los cuales fallecieron. En el año 1959 esta observación se efectuó en un solo caso que fuera tratado con Irgapyrin y que la autopsia reveló como atrofia amarilla aguda del hígado.

A los síntomas ya descritos se agrega una zona renal dolorosa a la puñopercusión. En los enfermos que evolucionan sin tratamiento se observa oliguria progresiva que puede llevar a la anuria. En alguno de estos casos hematuria.

Las formas graves evolucionan con retención o incontinencia de orina.

El sistema nervioso muéstrase afectado desde el comienzo de la enfermedad acentuándose los síntomas que evidencian alteraciones más profundas a medida que transcurre el tiempo y el paciente se agrava

A la sintomatología descrita de torpeza intelectual, bradipsiquia, irritabilidad fácil, trastornos del sueño, etc., se agregan pronto trastornos de la marcha: cuando el enfermo llega a la consulta, aún no finalizado el cuadro del período de invasión, muestra, por lo común, una marcha que copia, con bastante similitud, la vacilante del ebrio. Al pararse aumenta la base de sustentación, siendo positivo el signo de Romberg.

Ya en el período de estado los reflejos muestran una discordancia llamativa: tanto puede haber hiperreflexia como

hípo o arreflexia, parcial o generalizada, y aún éstas virar en el transcurso de la enfermedad. Los reflejos oculares están conservados, siendo frecuente la fotofobia. Salvo la hiperestesia cutánea y mialgias ya descritas, la sensibilidad térmica y táctil son normales. En algunos casos los enfermos manifiestan dolores de tipo fulgurante en miembros superiores o inferiores. El tonismo muscular por lo general está aumentado. A las contracciones fibrilares de la lengua se agregan, en un porcentaje elevado de enfermos graves, temblores fibrilares de la musculatura facial y mioclonias generalizadas.

Entre los 8 y 12 días del comienzo de la enfermedad, ésta hace crisis. El enfermo puede empeorar acentuando su sintomatología nerviosa o hemorrágica o de ambas a la vez, siguiendo un curso de gravedad inusitada que describiremos al referirnos a las formas clínicas llamadas graves; o bien, por lo general, ir hacia la curación, entrando en una etapa de convalescencia. Cuando esto ocurre la temperatura baja en lisis. Se normaliza la diuresis; en enfermos de la epidemia de 1958 fueron descritas poliurias que llegaron a 3 ó 4 litros en 24 horas y que se mantuvieron por dos o tres días. El pulso queda bradifémico por mucho tiempo; la tensión arterial tiende a la normalización. La piel, mucosas y lengua recuperan rápidamente su aspecto normal. Los vómitos, diarreas, hemorragias, si las hubo, desaparecen. El enfermo se ubica en el tiempo y el espacio, no recordando habitualmente lo ocurrido en el período de estado de su enfermedad. Las mialgias y temblores desaparecen, pero la deambulación se muestra dificultada por una espasticidad y envaramiento muscular, de pseudo-dengue, que perdura por más de dos o tres semanas. Queda una astenia y fácil fatigabilidad que tarda mucho tiempo en desaparecer. La sed y el apetito se recuperan y éste último adquiere una magnitud tal que obliga a vigilar una posible transgresión de la dieta.

FORMA CLÍNICA DE CURSO GRAVE A PREDOMINIO HEMORRÁGICO, NERVIOSO O DIGESTIVO.

La posibilidad de tener que asistir enfermos que presentan un cuadro evolutivo donde predomina la sintomatología referida a un determinado órgano o sistema, ha sido la causa de que, en esta enfermedad, se describieran distintas formas clínicas. En rigor de verdad no existen enfermos donde no sea posible despistar la mayoría de la sintomatología clínica y de laboratorio que la tipifican y por la cual muy bien fué deno-

minada la "enfermedad del Sello". Pero si aceptamos describir por separado las alternativas y modalidades con que esta enfermedad suele evolucionar se debe a que, lo llamativo de ciertas focalizaciones, puede desviar la atención de quien no tenga alguna experiencia en la observación de estos enfermos. Por lo demás siempre hay que tener en cuenta que esta enfermedad es esencialmente evolutiva y que los principales síndromes hemorrágicos, gastrointestinales y nerviosos, se presentan por lo general predominando en sujetos que descuidaron su atención dejando evolucionar su enfermedad.

No es lo común que esta enfermedad muestre ser grave desde el comienzo; en la epidemia del año 1959 se observó en el 5 % de los casos. Estos muestran un corto período de invasión y un período de estado que se completa en muy pocos días. Por lo general integran esta forma clínica los casos de evolución común de curso medianamente grave que, por causas detectables unas veces y otras ignoradas, en cualquier momento de su evolución, por lo general a partir del octavo día, cuando la enfermedad debería hacer crisis, derivan su sintomatología común hacia un frondoso cuadro neural, hemorrágico o de ambos a la vez con predominancia de uno de ellos. Otras veces el impacto mayor lo sufre el aparato digestivo desde el comienzo o al promediar su evolución y el desequilibrio humoral se efectúa más rápido y adquiere por ello características de suma gravedad.

Formas graves a predominio hemorrágico. — Todos los que han estudiado el "Mal de los Rastrojos" están de acuerdo en que un síntoma real o potencial que hay que tener en cuenta en su evolución son las hemorragias. Una tercera parte de los enfermos estudiados en los Centros Asistenciales oficiales durante el ciclo epidémico de 1959 manifestaron clínicamente esta contingencia.

Estas por lo general fueron hemorragias de variable magnitud, algunas de ellas graves por su intensidad y persistencia, que si bien pudieron ser dominadas por el tratamiento, llegaron a ser causa predominante en la muerte de 7 de los 17 fallecidos en el Hospital Regional de Junín. Asimismo ciertos cuadros neurológicos fatales demostraron ser en las autopsias hemorragias cerebrales.

Pródromos de las formas hemorrágicas son la somnolencia y estupor desde el comienzo de la enfermedad. El enantema por lo común es más intenso y persistente en la mucosa bucal y faríngea, observándose petequias y sufusiones. Las encías, aunque sangran a la presión en casi todos los enfermos, en

los que preludian formas hemorrágicas se observa espontáneamente o a la más leve acción mecánica. El signo del lazo se presenta tempranamente, discretamente positivo. Es más ostensible la bradicardia relativa y la tendencia a la hipotensión. Un hecho observable frecuentemente es la precocidad e intensidad del timpanismo abdominal.

Con estos antecedentes por lo común en el período de estado se hacen evidentes las hemorragias. En la boca se observa que las hemorragias gingivales inundan la cavidad bucal obligando al enfermo a salivar de continuo y, en muchos, en períodos más avanzados, ocurre una verdadera estomatorragia. En los enfermos estuporosos la respiración bucal condensa las secreciones y la sangre sobre los labios, encías y dientes formando allí una costra mucosanguinolenta de olor intenso y fétido. Las maniobras de limpieza de la boca provocan fácilmente sufusiones y hematomas, especialmente sublinguales.

Las epistaxis son frecuentes, bilaterales en general y de variable intensidad, desde las leves e intermitentes hasta la incoercible gota a gota o en chorro continuo.

Las hematemesis y melenas en estos cuadros hemorrágicos son frecuentes. Las primeras no llegan a tener gran significación aunque a veces pueden ser dramáticas. Por el contrario, las melenas, cuando son profusas, adquieren significación pronóstica dando al cuadro un carácter grave que, pese a las transfusiones masivas y repetidas muchas veces terminan con la vida del enfermo. Aún cuando su magnitud no sea tan ostensible, bajan el hematocrito en forma alarmante.

Tanto las hemoptisis como las hematurias son poco frecuentes y en nuestra casuística no adquirieron, salvo en un caso, mayor significación.

Los hematomas y sufusiones provocados por contusiones o inyecciones son frecuentes, provocando en algunos casos verdaderas lagunas sanguíneas causales a su vez de cuadros de anemia.

Los cuadros purpúricos son excepcionales.

Las hemorragias de gran significación siempre se han mostrado combinadas en lo que respecta a sectores orgánicos que sangran: mucosa bucal-epistaxis; mucosa bucal-epistaxis-melena; mucosa bucal-hematemesis-melena; etc.

Es llamativo en estos cuadros hemorrágicos, que asumen algunas veces características dramáticas, que el laboratorio ofrezca elementos positivos no muy ostensibles, como podrá verse en los capítulos referentes a laboratorio y hemostasia.

Formas graves a predominio nervioso. — En gradación lenta, o bruscamente, la enfermedad evoluciona siempre desde

el primer momento con la participación del sistema nervioso. Desde las alteraciones psicosensores descriptas en el período de invasión de la forma común, pasando por los temblores, alteraciones de los reflejos, de la bipedestación y de la marcha observables en el período de estado, el enfermo puede llegar al final de éste o, a veces mucho antes, quemando etapas, a mostrar gravísimas alteraciones psicomotrices que se evidencian dramáticamente, dominan el cuadro clínico transformándolo en grave y en ocasiones culminan con la muerte del enfermo, aun cuando, hecho destacable, la terapéutica impuesta haya logrado normalizar el medio interno y las alteraciones del sistema hematopoyético.

Sensiblemente se pueden observar dos formas de reacciones nerviosas. Una, la más frecuente, caracterizada por obnubilación del tipo tifoideo, con tendencia al coma y a las hemorragias. Estos responden a la orden con desgano, para volver al estado estuporoso; el lenguaje es lento, dificultoso, con marcado retardo en la contestación de las preguntas, que a veces carece de sentido y otras utilizando neologismos.

Otra, menos frecuente, se caracteriza porque el sujeto muestra desorientación en el tiempo y en el espacio, confusión mental e irritabilidad, merced a lo cual responden al menor estímulo con frases y actitudes agresivas, desencadenando un cuadro de excitación psicomotriz incontenible, que obliga a recurrir a grandes recursos medicamentosos o de contención física para dominarlos. Este cuadro se asemeja al del "delirium tremens" especialmente cuando se agregan alucinaciones visuales y auditivas. Por lo demás es en los alcoholistas crónicos donde se han observado con más frecuencia estas manifestaciones.

Los temblores fibrilantes y desordenados de la lengua, descriptos en la forma común se convierten en movimientos bruscos, rápidos y rítmicos de la misma en dirección ántero-posterior, como en resorte, imposibles de detener voluntariamente y que dificultan la articulación de la palabra. A la orden de sacar la lengua se nota que no puede sobrepasar la arcada dentaria, como si estuviera trabada o encogida, aún cuando por la hidratación se mantenga su humedad. Las comisuras labiales se contraen hacia uno o ambos lados en forma paroxística; con motilidad clónica, desordenada, que se acentúa al querer hablar y que disminuye o desaparece con el mutismo y el sueño. La musculatura frontal se contrae acentuando los pliegues, dando al rostro una impresión de asombro y temor; cuando se agrava el enfermo la contractura abarca al orbicular

de los párpados, los que ocluyen fuerte y permanentemente ambos ojos. Aunque no es frecuente suelen observarse estrabismos leves, nistagmus horizontales, verticales y combinados, llegando en algunos casos a convertirse en verdadero bailoteo ocular. Han sido descritas en el estudio de fondo de ojo, papilas ópticas normales y gran congestión venosa e hiperemia.

Los temblores de los miembros superiores pueden llegar a ser bruscos, rápidos, desordenados que tienden a disminuir en el reposo.

Son mucho más frecuentes las convulsiones tónicas que las clónicas. El enfermo, sin conocimiento, comienza a agitarse inquieto, emitiendo quejidos y palabras incoherentes. De pronto flexionan sus manos sobre los antebrazos y éstos sobre el brazo tomando los miembros superiores una postura de ligera abducción de los hombros. Las extremidades inferiores se ponen rígidas en extensión. En forma paroxismal van sucediendo estos accesos que a veces se acompañan de espasmo de glotis, con tiraje supraesternal y detención del ritmo respiratorio. Luego de un lapso variable de segundos a uno o dos minutos cede la convulsión y se reanuda el ritmo respiratorio conservando durante esta tregua el aumento del tono muscular. Es excepcional el acceso de tipo jacksoniano.

Los reflejos, tanto los superficiales como los profundos se observan desordenadamente alterados; alternan hiper, hipo y arreflexias sin distribución metamérica, combinándose las más diversas formas.

En algunas ocasiones se observan hemiparesias y hemiplejías que varían de ubicación durante la evolución de la enfermedad, retrogradando sin secuelas cuando el enfermo mejora.

El umbral de la sensibilidad superficial dolorosa llega a tal grado que dificulta y provoca reacciones defensivas por la aplicación de inyectables.

Hay incontinencia fecal y retención o incontinencia vesical.

El líquido cefalorraquídeo no muestra alteraciones citológicas ni bioquímicas dignas de mención.

Formas graves a predominio digestivo. — Durante toda la evolución del "Mal de los Rastrojos" el aparato digestivo en mayor o menor grado da muestras de estar sufriendo directa o indirectamente los efectos de la noxa. Epigastralgias, náuseas, vómitos, constipación, diarreas, hematemesis y melenas de variada intensidad, son de observación frecuente en el curso de la forma común integrando como un síntoma más, su defi-

nido cuadro clínico. Pero, en ocasiones, estas manifestaciones asumen una importancia llamativa atribuibles a su ostensible intensidad y persistencia que enmascara los otros síntomas o a la atenuación de estos últimos en tal grado que a un examen superficial pasan desapercibidos.

No pocas veces en la práctica se asiste a personas que inician su enfermedad inmediatamente después de una transgresión alimenticia, se sienten gravemente enfermos y refieren su mal al aparato digestivo, insistiendo sobre la intensidad de la plenitud gástrica y otros síntomas gastrointestinales que se acompañan de fiebre; pocas horas después se sume el paciente en un estado mental estuporoso, que recuerda a los síndromes gripo-tifosos graves; las mucosas se deshidratan intensamente y la lengua toma el aspecto de "asada"; el abdomen se timpaniza; los tonos cardíacos se debilitan y se acelera el pulso; la hipotensión llega por lo común a cifras límites y se acentúa el desequilibrio humoral que corresponde específicamente a la enfermedad en sí, a favor de la intensidad de los vómitos y diarreas. Comúnmente la terapéutica intensa impuesta tempranamente logra recuperar al enfermo y normalizar el curso de la dolencia; otras, especialmente cuando la diarrea es el síntoma capital, pese a todos los recursos medicamentosos empleados éstas continúan en su característica de incoercible; en número de 15 a 20 deposiciones por día, líquidas, fétidas, acompañadas de pujos y tenesmos suelen complicarse con melenas, a veces profusas; en estos casos, transcurridos pocos días se instala oliguria, la hipotensión se acentúa, la hidratación plasmática, electrolítica y toda otra terapéutica fracasan y el enfermo entra en coma y fallece.

Con características más leves se observan muchos enfermos que comienzan su dolencia con náuseas, vómitos, epigastalgias, constipación y fiebre, a lo que se suma un intenso dolor provocado por la palpación de la fosa ilíaca derecha. Si los otros síntomas no son buscados o son tan atenuados como para pasar desapercibidos, pueden muy bien ocurrir que se confunda el cuadro con un síndrome apendicular agudo. Esto no ha sucedido con la frecuencia que la similitud del cuadro hace suponer porque los médicos de la zona epidémica, alentados sobre esta posible contingencia (Milani, H., 1959), se esmeran en el diagnóstico y encuentran siempre que faltan el aumento de la diferencial de la temperatura axilo-rectal y la defensa muscular y que el laboratorio muestra leucopenia, plaquetopenia, y en orina cilindros y células redondas.

FORMAS CLINICAS, FRUSTRAS LEVES Y SUBCLINICAS

Se observan también formas leves que en sus comienzos muestran discretas molestias gastro-intestinales, febrículas, cefaleas y en las cuales se comprueba leucopenia y plaquetopenia, albuminuria, cilindruria y células redondas. De evolución muy corta, en el 3º o 4º día desaparecen todos los síntomas, tardando un tiempo en normalizarse los hallazgos de laboratorio. Ocasionalmente hemos observado personas que por haber habitado lugares donde enfermaron otros de este mal, efectuaron análisis de su sangre y orina encontrando en ellos las alteraciones antes mencionadas. No creemos que sean muy frecuentes estas formas leves o inaparentes pero su existencia es real y su número solo podrá ser revelado cuando se puedan efectuar catastros serológicos específicos.

LABORATORIO

Los análisis de laboratorio han demostrado ser de fundamental importancia en el diagnóstico y en la regulación terapéutica del "Mal de los Rastrojos". Si bien no suministra datos precoces o que puedan ser considerados patognomónicos, evidencia las alteraciones que ocurren especialmente en sangre y orina, los que, sumados al antecedente epidémico y demás signos y síntomas de la esfera clínica, permiten disponer de una más amplia gama de valores que se repiten tipificando esta enfermedad.

La frecuencia, la precocidad de su aparición, la evolución e importancia asignada a las cifras de estas alteraciones por los laboratoristas que han estudiado la enfermedad, no siempre han sido concordantes. Por tal razón tendremos que extendernos en el comentario cuando tal hecho ocurra.

En este apartado trataremos los hallazgos fundamentales para el diagnóstico y regulación terapéutica y en un apéndice los estudios complementarios que hacen a la evolución clínica y mejor conocimiento de ciertos mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.

1. Hallazgos fundamentales para el diagnóstico y regulación terapéutica.

En sangre.

Eritrosedimentación: Ocupa este dato de laboratorio un lugar destacado como elemento de diagnóstico del "Mal de los Rastrojos".

Para I. Pirotsky y col. (1959) la velocidad de sedimentación en la primera hora por los métodos de Westergreen y Wintrobe

es normal o retardada hasta el octavo día de la enfermedad. De aquí en adelante el comportamiento varía según se trate de casos leves, severos o mortales. En los casos en que la evolución es favorable, la eritrosedimentación no altera sus valores bajos. En los casos graves se registran cifras que se elevan gradualmente a partir del 8º día de la enfermedad, alcanzan su máxima al final de la segunda semana en el momento de la defervescencia y se mantienen altas en el primer período de la convalecencia. En los casos mortales anota dos circunstancias: la primera está dada por pacientes que mantienen valores muy bajos hasta el momento de la muerte y la segunda, los enfermos que evolucionan hacia el óbito en un tiempo más prolongado, en los cuales la eritrosedimentación, después del octavo día, comienza a aumentar sostenidamente hasta el final.

Para J. F. Frattini (1959) la eritrosedimentación baja en los casos graves para elevarse luego con la mejoría del enfermo, y encuentra que este fenómeno tiene relación con los niveles de las mucoproteínas encontradas.

E. A. Ambrossetti y col. (1959) sostienen que se observan cifras inferiores a las normales en los primeros días de la enfermedad (2 a 3 mm. en la 1ª hora) para acelerarse posteriormente, llegando a dar cifras muy elevadas según la evolución del enfermo; sin aclarar las relaciones con los distintos tipos evolutivos.

En 1958 nosotros (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Prov. de Bs. As., 1958) encontramos cifras normales o inferiores a lo normal en todos los enfermos desde el comienzo del mal y estas cifras se mantuvieron bajas durante toda la evolución y durante la convalecencia.

En el ciclo epidémico de 1959 estudios realizados sobre 262 enfermos, en el período de estado, arrojaron los siguientes datos:

TABLA Nº 1

Estudios de la eritrosedimentación en el período de estado (262 enfermos).

	Hasta 5	Hasta 10	Hasta 15	Hasta 20	Hasta 40	Hasta 60	Hasta 80	Hasta 100	Más de 100
nº de casos	141	56	23	13	14	9	4	1	1
Porcentajes	53.8	21.3	8.7	4.9	5.3	3.4	1.5	0.3	0.3

H. D. MOLteni y col. (1959)

Del estudio precedente se destaca:

- a) que el 88,7 % de los enfermos estudiados presentaban valores normales o retardados en la eritrosedimentación.
- b) sólo un 10,8 % registró valores elevados que oscilaron entre 20 y 100 mm.

La relación de la eritrosedimentación con la gravedad de las formas clínicas fué establecida con aquellos enfermos con cuadro clínico grave:

TABLA Nº 2

Estudio de la relación entre la eritrosedimentación y la gravedad del cuadro clínico en el período de estado (61 enfermos).

	Hasta 5	Hasta 10	Hasta 15	Hasta 20	Hasta 40	Hasta 60	Hasta 80	Máx de 80
Nº de casos	35	12	4	4	1	4	1	0
Porcentajes	57.3	20.0	6.5	6.5	1.6	6.5	1.6	0

Se destaca que el 90,3 % de enfermos con formas clínicas graves presentaron valores anormalmente bajos o normales de la eritrosedimentación y sólo un 9,7 % valores elevados.

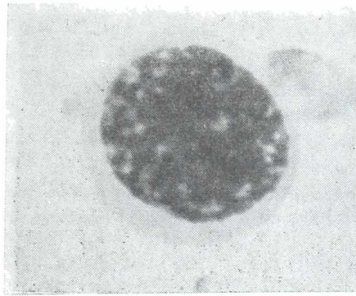
De ambos estudios se concluye que esta enfermedad presenta una velocidad de sedimentación anormalmente baja o normal y que la gravedad en el cuadro clínico no modifica dicha característica.

Eritropoyesis: en lo que respecta al sector eritropoyético M. Vucetich y colaboradores (1958) describen en su trabajo sobre médula ósea en la leucopenia, el hallazgo de eritroblastos con francos caracteres megaloblastoides en el período de estado (fotomicrografía 1). Está en estudio el papel que este hallazgo puede desempeñar desde el punto de vista fisiopatológico y diagnóstico.

Estos investigadores no han realizado estudios especialmente orientados hacia el sector eritropoyético. Sospechan que pueden existir alteraciones de los valores e índices hematimétricos, por lo cual tratarán de efectuar estudios en ese sentido, en nuevos ciclos epidémicos.

Hematocrito: Una alteración de observación precoz y casi constantemente repetida está dada por las cifras altas del hematocrito.

Estudios realizados por J. F. Frattini (1959) en enfermos del ciclo epidémico de 1958, en distintos momentos evolutivos de la enfermedad, concluyen que los valores varían dentro de límites normales (42 a 50 %), salvo un caso agudo de tres días de evolución, recién internado, que alcanzó al 53 %.



FOTOMICROGRAFÍA 1
Eritroblasto megaloblastoide, con asincronismo madurativo núcleo citoplasmático. (Tinción panóptica, 2800 x.)
M. Vucetich y colaboradores (1958).

I. Piroski y col. (1959) concuerda con el anterior dando cifras que oscilan entre el 43 y el 51 % en todos los períodos de la enfermedad, aún cuando aceptan casos con cifras elevadas en el comienzo y terminación letal.

Nosotros (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Pcia. de Bs. As., 1958) en enfermos estudiados en el Hospital San Juan de Dios, de La Plata, en el ciclo epidémico de 1958, constatamos cifras elevadas que oscilaron entre el 50 y 54,5 % (sexo masculino) con la característica de mantenerse alta pese al tratamiento con plasma normal humano en altas dosis y electrolitos.

Determinaciones seriadas del volumen globular por el método de Wintrobe en 131 enfermos estudiados en el ciclo epidémico de 1959, a partir de su internación en el Hospital Regional de Junín, nos permitió obtener las siguientes variaciones:

TABLA Nº 3

Estudio del hematocrito al comienzo del período de estado, en 115 hombres de un total de 131 enfermos.

	De 30 a 34	De 35 a 39	De 40 a 44	De 45 a 49	De 50 a 54	De 55 a 59	Más de 60
N: de casos	0	1	25	56	30	3	0
Porcentajes	0	0.7	19.0	42.7	22.9	2.2	0

TABLA Nº 4

Estudio del hematocrito al comienzo del período de estado, en 16 mujeres de un total de 131 enfermos.

	De 30 a 34	De 35 a 39	De 40 a 44	De 45 a 49	De 50 a 54	De 55 a 59	Más de 60
N: de casos	0	3	7	6	0	0	0
Porcentajes	0	2.2	5.3	4.5	0	0	0

TABLA Nº 5

Estudio del hematocrito en el acmé del período de estado, en 115 hombres, de un total de 131 enfermos.

	De 30 a 34	De 35 a 39	De 40 a 44	De 45 a 49	De 50 a 54	De 55 a 59	Más de 60
N: de casos	0	0	10	60	38	7	0
Porcentajes	0	0	7.6	45.8	29.0	5.3	0

TABLA Nº 6

Estudio del hematocrito en el acmé del período de estado, en 16 mujeres de un total de 131 enfermos.

	De 30 a 34	De 35 a 39	De 40 a 44	De 45 a 49	De 50 a 54	De 55 a 59	Más de 60
N: de casos	1	8	7	5	1	0	0
Porcentajes	6.7	1.5	5.3	3.8	0.7	0	0

H. Molteni y col. (1960), que realizaron este estudio, destacan:

- a) Que al comienzo del período de estado los valores del hematocrito se presentaron elevados en el 29,6 % de los casos.
- b) Que en el acmé del período de estado, con enfermos en tratamiento, el hematocrito se elevó aún más, alcanzando al 38,8 % de los casos.

Concluyen señalando la particular tendencia a la hemoconcentración que presentan estos enfermos que se acentúa más a través del período de estado. Consideran que este segundo hecho, teniendo en cuenta que los enfermos se encuentran en pleno tratamiento, es de gran significación fisiopatológica, clínica y terapéutica, ya que demostraría una permeabilidad vascular anormal difícil de controlar.

Otros elementos de juicio sobre esta determinación y su relación con la hemostasia pueden ser consultados en el trabajo de M. Vucetich y colaboradores, que se agrega como apéndice al final del presente estudio.

Recuento leucocitario y fórmula: La alteración leucocitaria que figura como elemento diagnóstico de importancia en todos los estudios clínicos de esta enfermedad, ofrece características que han merecido especial atención y que la seguirán manteniendo hasta tanto se diluciden algunos aspectos aún indeterminados referidos a los mecanismos fisiopatológicos que las generan.

R. Arribalzaga (1955) estudiando enfermos de la epidemia de 1953 y 1954, en Bragado, encontró que en el período invasivo la leucopenia es característica, hallando valores entre 1.200 a 3.400 glóbulos blancos por mm³.

E. A. Ambrossetti y col. (1959) en enfermos de 1958 observan una gran disminución de leucocitos con cifras extremas de hasta 600 elementos por mm³. y con una cifra promedio de alrededor de los 2.000. Concomitantemente con esa disminución notan una paralela de los neutrófilos y desaparición total de eosinófilos. Que los caracteres tintoriales de los elementos están muy alterados, especialmente en los enfermos graves y es frecuente encontrar neutrófilos lisados. En la convalecencia observaron leucocitosis con células normales.

J. F. Frattini (1959) en el mismo ciclo epidémico encontró que en cinco casos agudos y graves la leucopenia era de 1500 a 3350 células por mm³. En enfermos convalescentes algunos presentaron leve leucocitosis de 10.600 a 12.200 y sólo dos mos-

traron todavía leucopenia. En cuanto a la fórmula citológica los casos graves tienden a una linfocitosis relativa, mientras que los neutrófilos presentan en la mayoría de los casos formas degenerativas. Observa ausencia absoluta de eosinófilos y en cuanto a los monocitos los halla normales o discretamente aumentados.

I. Piroski y col., también en 1958, refieren a la leucopenia como la alteración hemática más importante e imponente; que ésta es precoz y se patentiza en los primeros días de la enfermedad (del cuarto al sexto día). Establecen dos tipos de excepciones: la primera, de leucocitosis inicial (al cuarto día de la enfermedad) y la segunda, en que los pacientes revelan cifras normales o subnormales. En ambas circunstancias, en su evolución, giran a la leucopenia franca. Que en el período de estado el valor promedio de la leucopenia oscila entre 1.900 y 3.000 glóbulos blancos, alcanzando un mínimo de 950 y que en todos los enfermos la leucopenia se acompaña de aneosinofilia. Para ellos se registró en la fórmula un aumento relativo de los granulocitos acompañados de una equivalente disminución de los linfocitos.

Documentan por otra parte que los granulocitos neutrófilos sufren graves alteraciones morfológicas como ser: marcada anisocitosis; granulaciones de tipo tóxico; marginación de los núcleos; cromodifusión nuclear; condensación picnótica de la cromatina y rotura parcial de la membrana nuclear. Que los linfocitos son morfológicamente normales mientras que los monocitos durante el período agudo del proceso presentan una estructura del tipo histiocitario. Que en seis de nueve observaciones se comprobó la aparición de plasmocitos en una proporción no mayor del 4 %. Que en el momento de la poliuria, precediéndola o siguiéndola de inmediato, sobreviene la desaparición de la leucopenia sustituida en forma gradual o brusca por leucocitosis. A esta leucocitosis correspondería una fórmula leucocitaria relativa con neutrófilos sin granulaciones específicas de tipo tóxico, reducción a cifras normales de los elementos con núcleo en cayado, reaparición de los eosinófilos, presencia de monocitos con núcleo normal y desaparición de las células plasmáticas. Que la leucocitosis, cuando es demasiado precoz debe hacer pensar en la presencia de procesos supurativos, especialmente cuando en los neutrófilos se observan vacuolas de Gloor, indicio hemático de los abscesos de origen piógeno.

En nuestros enfermos del ciclo epidémico de 1958 se notaron cifras muy bajas de leucocitos (1.100 a 1.500) en el período

de estado, con fórmula relativa normal, menos en uno con neutrofilia relativa; a los pocos días, recuperados los enfermos en base al tratamiento con plasma, electrolitos, corticoides y A. C. T. H., se anotó una elevación leucocitaria que triplicó las cifras iniciales.

En los enfermos del ciclo epidémico de Junín en 1959, sobre 247 casos estudiados al comienzo del período de estado y controlada la evolución del recuento leucocitario en pleno período de estado y al declinar el mismo, se observaron las siguientes variaciones:

TABLA N° 7

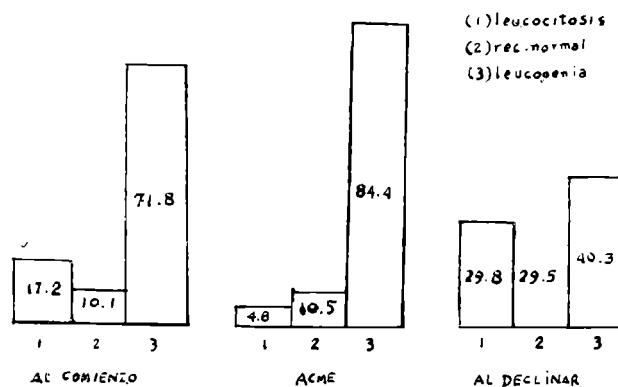
Estudio del recuento leucocitario al comienzo, en el acmé y en la declinación del período de estado (247 enfermos).

	Acme		Al declinar		Al comienzo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Más de 15.000	8	3.2	1	0.4	4	1.6
Entre 15 y 10.000	17	6.8	3	1.2	20	8.0
Entre 10 y 8.000	18	7.2	8	3.2	50	20.2
Entre 8 y 6.000	25	10.1	26	10.5	73	29.5
Entre 6 y 4.000	66	26.2	71	28.7	58	23.4
Entre 4 y 3.000	39	15.7	45	18.2	21	8.5
Entre 3 y 2.000	53	21.4	59	23.8	14	5.6
Entre 2 y 1.000	21	8.5	34	13.7	7	2.8
Menos de 1.000	0	0	0	0	0	0

En el gráfico siguiente resumimos objetivamente, los resultados de nuestro estudio.

GRÁFICO N° 1

Estudio del recuento leucocitario al comienzo, en el acmé y al declinar en el período de estado (247 enfermos).



Del estudio que antecede, H. Molteni y col. (1960), que compilaron dichos datos, destacan:

- a) Que al comienzo del período de estado el 71,8 % de los enfermos estudiados presentaron leucopenia.
- b) Que en el acmé del período de estado se registraron los valores más bajos del recuento, destacándose netamente la característica leucopenia de esta enfermedad. Así puede observarse que el 84,4 % de los casos registraron leucopenia. Los enfermos que en anteriores estudios presentaron recuentos normales y leucocitosis, descienden al 10,5 % y 4,8 %, respectivamente.
- c) Que en la declinación del período de estado los valores tienden a normalizarse insinuándose una tendencia hacia la leucocitosis. Sin embargo aún presentan leucopenia el 40,3 %.

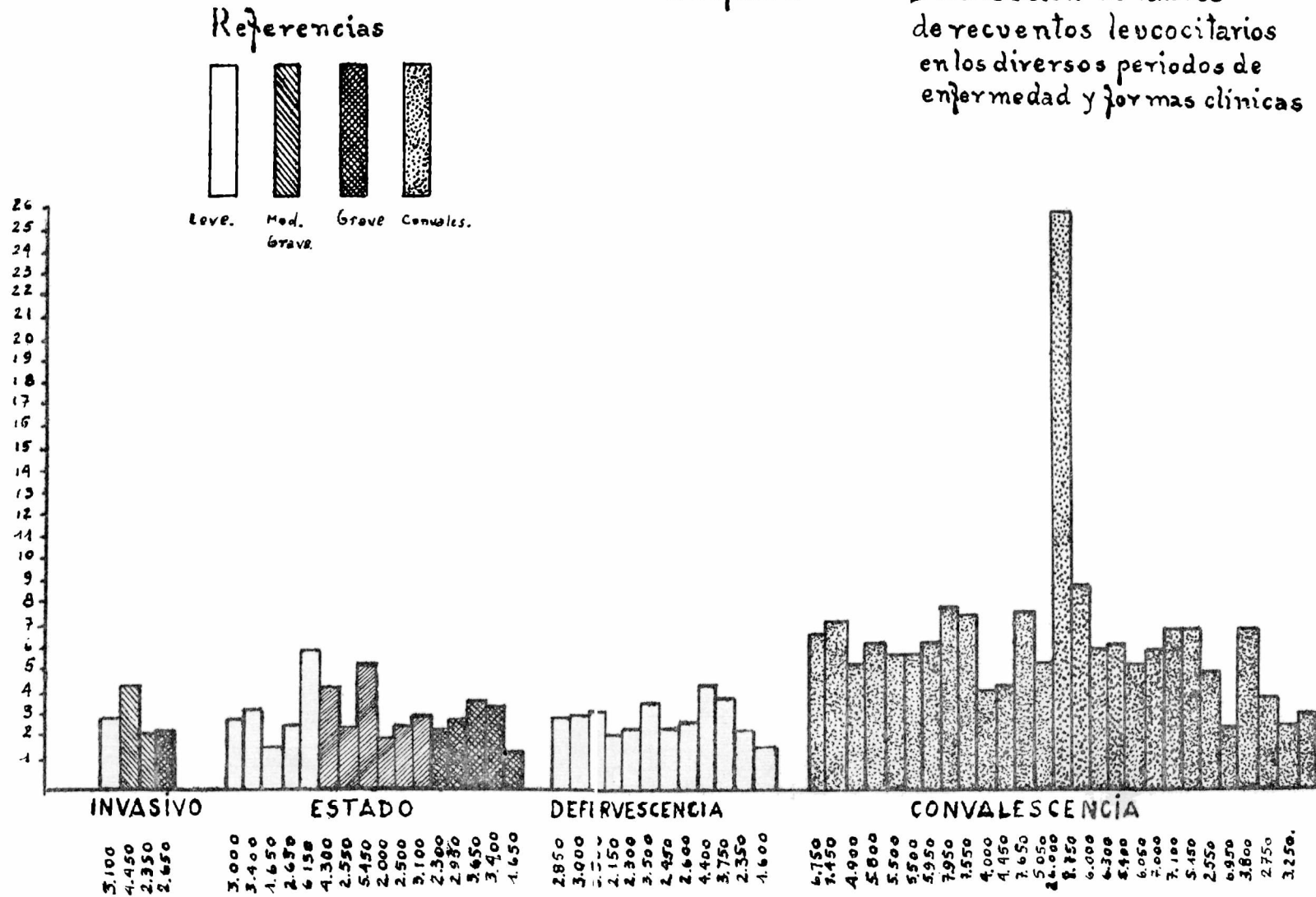
Concluyen señalando que se trata de una enfermedad francamente leucopénica. De presentación precoz, se acentúa a través del período de estado, manteniéndose en un alto porcentaje de enfermos al declinar el mismo.

Destacan por último, que en los estadios iniciales no resulta excepcional el hallazgo de leucocitosis, que luego se ve reemplazada por leucopenia; y la importancia de efectuar hemogramas seriados en los casos de diagnóstico dudoso.

Con respecto a la leucopenia M. Vucetich y col. han realizado un estudio sobre 25 pacientes (18 varones y 7 mujeres) durante el ciclo epidémico de 1960. Los resultados preliminares de este estudio aún en preparación, están compendiados en la tabla y gráfico siguientes:

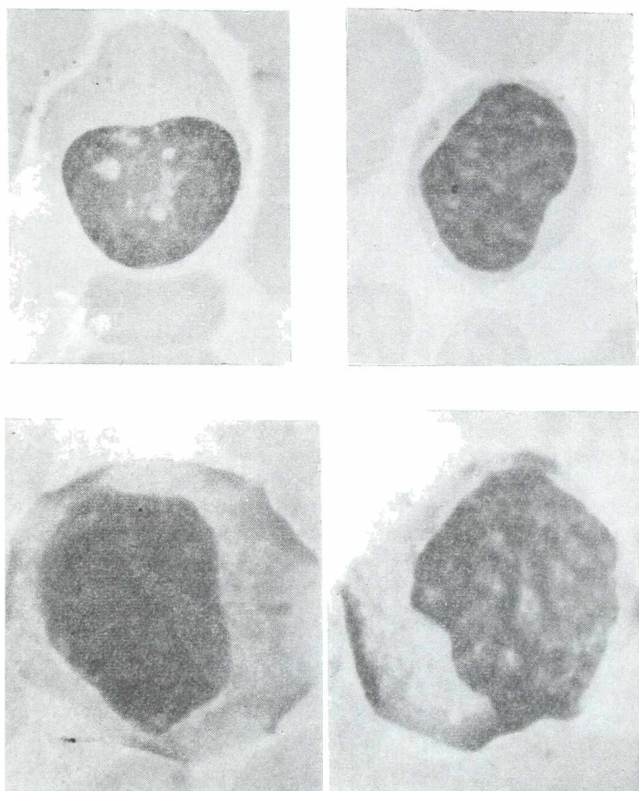
Gráfico N°

Distribución de valores de recuentos leucocitarios en los diversos periodos de enfermedad y formas clínicas



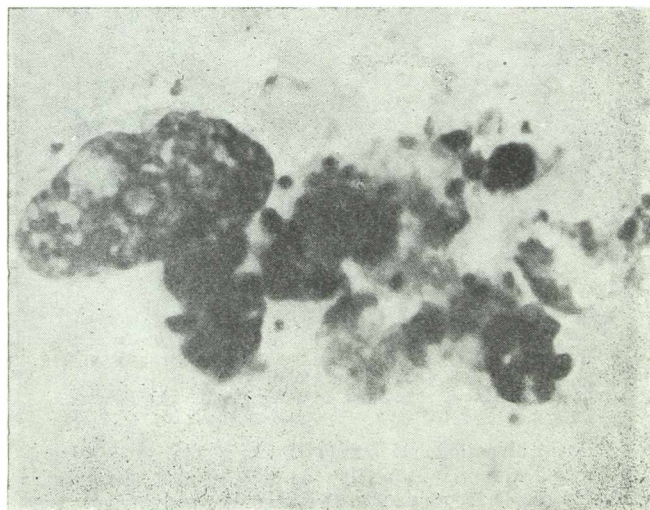
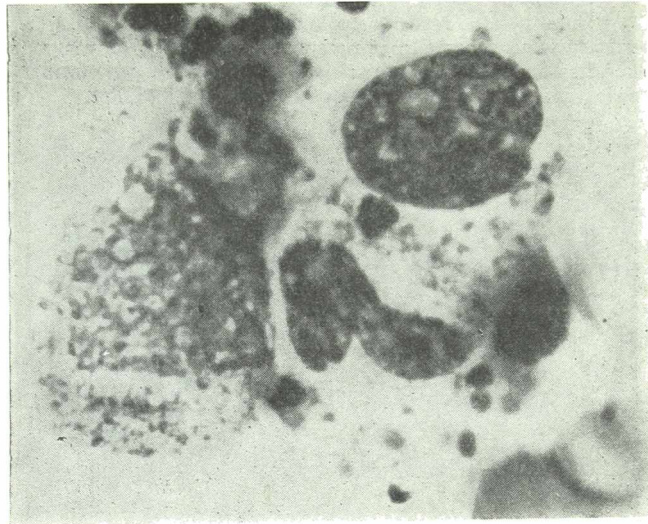
Nombre	Edad	Sexo	Forma Clinica	Periodo Evolutivo	Fecha del Examen	Estudio Nº	Recuento Blancos	Granulocitos Neutrofilos	Eosinofilos	Basofilos	Linfocitos	Monocitos	Linfocitos Atipicos	Plasmático	Cayados	Mielocitos	Metamielocitos	Días de Evolución
Ignacio Reisenaven	22	♂	Leve	Dejervescencia	15-5-60	I	2.850	42/1197	0%	0.5/14.25	505/1430.25	5.5/156.75		0.5/142.5	0.5/14.25	0.5/14.25		5
			Leve	Dejervescencia	16-5-60	II	3.000	56/1680	0%	0%	325/1155	4.5/135	0.5/15	0.5/15				6
			Leve	Dejervescencia	18-5-60	III	3.300	45/1485			46/1518	7/231	1.5/49.5	0.5/10.5				8
				Convalescencia	27-5-60	IV	6.750	56/3780	1/675	0%	34.5/2328.5	7.5/506.25			1/67.5			17
			Convalescencia	6-6-60	V	7.450	50/3725			0.5/37.25	40/2980	9/670.5		0.5/37.25				27
Carlos Feliciano Larriviere	22	♂	Leve	Dejervescencia	15-5-60	I	2.150	44/946			42/903	12/258	2/43					7
				Convalescent.	27-5-60	II	4.950	58/2842	1/49		34/1666	5/245	1/49	1/49				19
				Convalescent.	6-6-60	III	5.800	39/2262	3.5/203	0.5/29	41.5/2407	13/754	15/29		1/58	0.5/29	0.5/29	29
Alfredo Rosello	64	♂	Mod Grave	Estado	18-5-60	I	4.300	54.5/23435		1/43	30/1290	6.5/272.5	2/86		6/258			5
				Convalescent	28-5-60	II	5.500	53/2915	0.5/27.5	1/55	37/2035	8.5/467.5						15
Jesus Maria Masci	27	♂	Leve	Estado	18-5-60	I	3.000	50.5/1515			30/950	2/60	2/60		15.5/465			4
				Convalesc.	28-5-60	II	5.500	71/3905	1/55		24.5/347.5	1.5/82.5		1.5/82.5	0.5/27.5			14
				Convalesc.	7-6-60	III	5.950	59/3510.5	1/59.5	1.5/89.25	28.5/1695.75	7.5/446.25	0.5/29.75		1/59.50	0.5/29.75	0.5/29.75	29
Rodolfo Damian Diaz	22	♂	Grave Hemorrag	Estado	15-5-60	I	2.300	48.5/1115.50			41/943	6/128			4.5/103.5			9
				Convalesc.	27-5-60	II	7.950	53.42/35		0.5/39.75	36/2802	5/7.5		1.5/119.25				16
				Convalesc.	6-6-60	III	7.550	41.5/3133.25	0.5/37.75	0.5/37.75	49/3699.5	8.604	0.5/37.75					26
Jose Pedro Orsi	65	♂	Leve	Dejervescencia	16-5-60	I	2.300	39/897			44/1012	6/138	6/138		4/92	1/23		10
				Convalesc.	27-5-60	II	4.000	70.5/2820		0.5/20	21.5/860	6.5/260	0.5/20	0.5/20				21
Nelli Ruben Buxatti	15	♂	Mod Grave	Estado	18-5-60	I	2.550	49.5/1262.25			38/969	2.5/63.75	3/26.50		7/178.5			4
				Convalesc.	28-5-60	II	4.450	44.5/1980.25	4/170		40.5/1802.25	9.5/422.75		1/44.5		0.5/22.25		14
Maria Feryeroti Ana Alicia Petalita	40	♀	Leve	Dejervescencia	16-5-60	I	3.500	60/2100			16.5/577.5	9/315	1/35	1.5/52.5	12/420			8
	19	♀	Mod Grave	Estado	16-5-60	I	5.450	64.5/3515.25			15/87.5	13/708.5	1.5/45	1.5/45	3.5/298.5			2
				Convalesc.	27-5-60	II	7.650	66.5/5087.25			29.5/2250.75	35/267.75		0.5/38.25				13
Teodolimo Rojas	50	♂	Grave Hemorrag	Estado	4-6-60	I	2.950	59/1740.5			325/958.75	3/88.50	1.5/44.25		4/118		1/50.5	7
				Convalesc.	21-6-60	II	5.050	46.5/2348.25	0.5/25.25	0.5/25.25	365/1843.25	14.5/732.25		0.5/25.25				29
Jorge Moreno Damian Sanabria	30	♂	Leve	Invasivo	4-6-60	I	3.150	71/2201			18/558	4.5/139.5			6.5/201			3
			Aseso	Convalesc.	21-6-60	II	26.000	83/21580			10.5/2730	6.5/1690						20
	21	♂	Leve	Dejervescencia	25-6-60	I	2.450	21.5/526.75			51.5/286.25	8.5/206.25	4.5/110.25	2/49	11/269.5			5
			Convalesc.	7-7-60	II	8.750	46/402.5	5.5/481.25	1.5/131.25	375/3281.25	7.5/656.25	1/87.50		1/87.50				17
Hector C. Guerinos	28	♂	Mod Grave	Invasivo	8-7-60	I	4.450	695/3092	0.5/22	0.5/22	19/845	9/400	1.5/66					1
			Grave	Estado	9-7-60	II	3.650	74.5/2719	1.5/54		14/511	10/365						2
			Leve	Estado	10-7-60	III	3.450	73/2480	1.5/54		17/578	7/238	0.5/17	0.5/17	0.5/17			3
			Leve	Dejervescencia	11-7-60	IV	2.600	33/858	2.5/65	0.5/13	43/1118	18/468	3/78					9
			Leve	Dejervescencia	12-7-60	V	4.400	44.5/1958	1.5/66		37.8/1650	9/390	7/308	0.5/22				5
Hector Jorge Villaverde	27	♂	Grave Hem	Estado	7-7-60	I	3.400	49/1666			40/2400	3.5/330	2/120	1.5/90	3.5/119			6
			Convalesc.	22-7-60	II	6.300	52.5/3307.5	1.5/94	0.5/31.5	30/1890	9.5/598.5	5.5/346.5	0.5/31.5					19
Eduardo Orsi Concepción B. de Roldan	22	♂	Leve	Estado	23-6-60	I	1.660	26.5/437.25			59/973.50	7/115.5	3/49.5	1/10.5	3/49.5	0.5/8.25		6
	62	♀	Grave Hem.	Estado	4-6-60	I	1.650	42/693			41/678.50	4/66	1.5/22.25		21.5/189.75			10
				Convalesc.	16-6-60	II	5.400	45/2430	1.5/81		39.5/2133	12/648	1/54	1/54				23
Eduardo A Cirigliano	20	♂	Mod Hem.	Estado	6-6-60	I	2.000	44.5/890			23.5/140	8.5/170		0.5/10	22/440	1/20		4
				Convalesc.	8-6-60	II	6.050	53.5/3236.75		0.5/30.25	31.5/1807.25	10/605	1/60.50		5.5/211.75			16
Oscar Antonio Lancuba	21	♂	Leve	Dejervescencia	17-6-60	I	3.750	61/2287.50	1.5/56.25		27/1012.50	9/300	0.5/18.75	1.5/56.25	0.5/18.75			7
				Convalesc.	22-6-60	II	7.000	63/4410		1/70	31/2170	4.5/315	0.5/35					12
				Convalesc.	4-7-60	III	7.100	51.5/3650.5	3.5/248.5		40.5/2875.5	3.5/248.5	1/71					27
Oscar Rey	30	♂	Mod. Hem.	Estado	18-6-60	I	2.500	51/1275			44.5/1112.5	4/100		0.5/12.5				4
				Convalesc.	22-6-60	II	5.150	63.5/3270.25			30.5/1570.75	4.5/231.75	1/51.50	0.5/25.75		1.5/76		8
Marco Hipolito Zoppi	49	♂	Mod. Hem.	Estado	18-6-60	I	3.100	69.5/2154.5			20.5/635.5	9/279		1/51				5
				Convalesc.	22-0-00	II	2.550	44/1122			38/968	14.5/369.75	2/51	1.5/38.25				9
Maria Antonia Perez	38	♀	Mod. Grave	Invasivo	19-6-60	I	2.350	64/1504	2/47		11/288.5	3/70.5			20/470			0
				Convalesc.	23-6-60	II	6.980	35.5/2467.25			32/2224	16/1112	7.5/521.5	5.5/382.25	3.5/243.25			10
Juan Antonio Toni	44	♂	Grave Hem.	Invasivo	19-6-60	I	2.650	64/1696			18/477	0.5/132.5	2.5/66.25	0.5/13.25	13.5/357.75			4
				Convalesc.	23-6-60	II	3.800	45.5/1729			36/1368	10/380	2/57	5/190				8
Raul Manuel Mili	44	♂	Leve	Estado	13-8-60	I	2.650	62.5/1662.25			23/609.5	3/79.50	8.5/225.75		3/79.50			9
			Leve	Dejervescencia	15-8-60	II	2.350	52/1222			39.5/927.25	2.5/58.75	3/118.75	0.5/11.75	0.5/11.75			11
				Convalesc.	15-8-60	III	3.250	64/1755		0.5/8	44/704	4.5/72	9/48	0.5/8	0.5/8			5
Teresa G. de Levate	53	♀	Leve	Dejervescencia	13-8-60	I	1.600	49/752			30.5/834.25	2.5/68.75	2.5/68.75	2/55	0.5/13.75			7
				Convalesc.	15-8-60	II	3.250	54/1755			32.9/1050.25	8.5/276.25	2/65	2/65	1/32.5			8
Fernanda Chavez	32	♀	Leve	Estado	13-8-60	I	6.150	81/4981.50			14/861		2.5/153.75		2.5/153.75			6

Surgen de las cifras anotadas, algunos comentarios:
En el período invasivo cualquiera sea la forma clínica, se destaca la leucopenia, más notable en las formas graves. En la fórmula: neutropenia, aparición de cierto número de formas en cayado. Eosinopenia y desaparición de los basófilos.



Fotomicrografías 2, 3, 4 y 5. Elementos linfoides atípicos, de diversa morfología. Tinción panóptica de Pappenheim, 2800 aumentos. (M. Vucetich y colaboradores.)

Hacia el período de estado la leucopenia es más manifiesta, con valores que oscilan de 1650 a 5450, sin guardar relación con la forma clínica. Persisten la neutropenia y eosinopenia.



Microfotografías 6 y 7: Macrófagos en médula ósea.
M. Vucetich y colaboradores (38).

nopenia. En este período se observa la aparición de linfocitos atípicos o formas mononucleares atípicas que tienen dos formas fundamentales de presentación: 1) elementos típicamente linfoides de gran citoplasma y núcleo característico (fotomicrografías 2 y 3). 2) formas monocitoideas (fotomicrografía 4) o histoplasmocíticas (fotomicrografía 5).

En la médula ósea se observan macrófagos que fagocitan leucocitos, así como otros elementos que pueden observarse en las microfotografías 6 y 7.

Estos hallazgos constituyen para los autores un elemento importante que explicaría la leucopenia por destrucción central de los leucocitos. Otros mecanismos que conducen a la leucopenia, como los autoanticuerpos leucocitarios, son estudiados en la actualidad por este grupo de investigadores.

Respecto de los linfocitos atípicos que se han dado como característicos de la mononucleosis infecciosa o de otras virosis, según indican los autores, deben considerarse en este caso también como un elemento reaccional bastante característico y de utilidad diagnóstica.

En el período de defervescencia, la leucopenia oscila de 1600 a 2850 con idéntica fórmula a la del período anterior.

Durante la convalecencia hay normalización del recuento y fórmula. Sólo un caso con leucocitosis, que presentaba un absceso como complicación.

Con respecto a la leucopenia y su relación con la forma clínica y el pronóstico, H. Molteni y col. (1959) estudian 185 casos en el período de estado con formas clínicas leves, moderadamente graves y graves, obteniendo los siguientes resultados:

TABLA N° 9

Estudio de la relación leucopenia-pronóstico (247 enfermos).

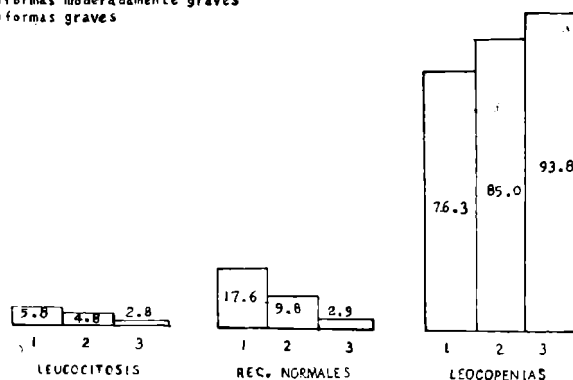
	Formas leves (85)		Formas moder. graves (81)		Formas graves (67)	
	N°	%	N°	%	N°	%
Más de 15.000	0	0	0	0	1	1.4
Entre 15 y 10.000	0	0	2	2.4	1	1.4
Entre 10 y 8.000	5	5.8	2	2.4	0	0
Entre 8 y 6.000	15	17.6	8	9.8	2	2.9
Entre 6 y 4.000	34	40.0	16	19.7	14	20.8
Entre 4 y 3.000	10	11.7	20	24.6	13	19.4
Entre 3 y 2.000	15	17.6	21	25.9	22	32.8
Entre 2 y 1.000	6	7.0	12	14.8	14	20.8
Menos de 1.000	0	0	0	0	0	0
Sin especificar	14	5.6				

En el gráfico que sigue resumimos objetivamente los resultados de este estudio.

GRÁFICO N° 3

Estudio de la relación leucopenia-pronóstico (247 enfermos).

- (1) formas leves
- (2) formas moderadamente graves
- (3) formas graves



Del presente estudio concluyen que el 93,8 % de los enfermos con formas clínicas graves presentaron leucopenia, hecho que establece una relación pronóstica que por lo evidente resulta obvio señalar.

Plaquetas: Aunque a la plaquetopenia no se le ha dado la importancia adjudicada a la leucopenia, aquélla se ha mostrado con una incidencia patológica tanto más notable, constante y desde muy temprano, en el cuadro hemático de los enfermos del "Mal de los Rastrojos".

E. A. Ambrosetti y col. (1959) en enfermos de 1958 establecen que las plaquetas están notablemente disminuídas. Empleando el método de Feisly y Ludin, pero sin el agregado del buffer en el líquido diluyente y sin condensador de fase, hallan cifras extremas de 6.000 por mm³. En los enfermos no graves encuentran de 30.000 a 40.000 por mm³. Acotan que los leucocitos, fórmula leucocitaria, plaquetas, tiempo de coagulación y sangría, se normalizan independientemente de la evolución de la enfermedad, sea ésta hacia la curación o la muerte.

J. F. Frattini (1959) en enfermos del mismo ciclo epidémico no efectuó recuentos de plaquetas pero apreció su número relativo, forma y manera de agruparse encontrando que en los casos graves no se observaron plaquetas en los frotis o exis-

tian en muy escasa proporción, separadas y sin adhesión (tromboastenia); mientras que en los enfermos recuperados se notaba mayor proporción y agrupamiento.

I. Piroski y col. (1959) en enfermos del mismo año, encuentran que durante el período de comienzo y particularmente en el de estado, utilizando el método de Fonio, con el ocular de Ehrlich, las plaquetas están moderadamente disminuídas en su número (96.000 a 160.000). Que se disponen aisladamente; siendo de tamaño variado aunque predominan las pequeñas. Que en casi todas falta diferenciación entre cromómero y hialómero, presentando en consecuencia un aspecto borroso con la característica que tienen en el síndrome de Glanzmann. Que al sobrevenir la convalecencia la leucocitosis y subsiguiente hiperleucocitosis se acompañan de una restauración del número de plaquetas (200.000 a 400.000 por mm³).

H. Rugiero y col. (1959) en enfermos de 1958, establecen que en el período de estado de la enfermedad se observa plaquetopenia que oscila de 20.000 a 40.000 por mm³.

En nuestros enfermos estudiados en el Hospital San Juan de Dios en el mismo año (Comisión de Estudio de la Epidemia del N^o 9 de la Pcia. de Bs. As., 1958) observamos que en uno, cuya muestra fuera obtenida en las primeras horas de la enfermedad, el recuento plaquetario fué de 280.000 por mm³, y en éste, como en los restantes pacientes, todos en el período de estado mostraron plaquetopenia.

En el ciclo epidémico de 1959, en el Hospital Regional de Junín, el doctor H. Milani controló el número de plaquetas de 246 enfermos por el método de Feissly y Ludin, al comienzo del período de estado, en el acmé y al declinar el mismo. Los valores obtenidos se consignan en la siguiente tabla:

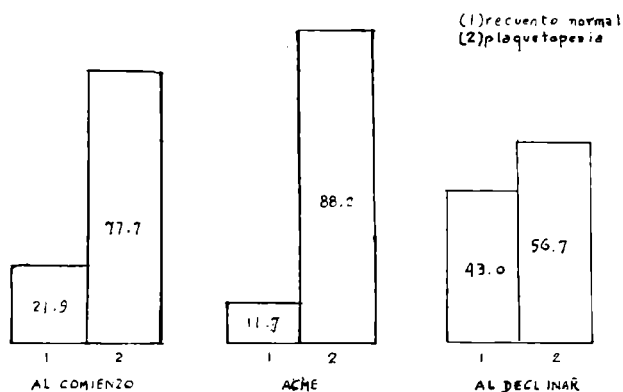
TABLA N^o 10

Estudio del recuento de plaquetas en el período de estado (246 enfermos).

	Al comienzo		Acme		Al declinar	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
Más de 300.000	3	1.2	1	0.4	24	9.7
Ent. 300 y 200.000	51	20.7	28	11.3	82	33.3
Ent. 200 y 150.000	45	18.2	35	14.2	34	13.8
Ent. 150 y 100.000	44	17.8	47	19.2	37	15.0
Ent. 100 y 50.000	74	30.0	79	32.2	43	17.4
Ent. 50 y 25.000	27	10.9	49	19.9	22	8.9
Ent. 25 y 10.000	2	0.8	6	2.4	3	1.2
Menos de 10.000	0	0	1	0.4	1	0.4

Representadas estas cifras gráficamente, se observa:

GRÁFICO N° 4
Estudio del recuento de plaquetas en el período de estado
(246 enfermos).



Estas cifras, compiladas por H. Molteni y col. (1950) permiten observar que:

- Al comienzo del período de estado los enfermos con plaquetopenia alcanzan al 77,7 %, registrando el resto valores normales (200.000 a 300.000 por mm³). Se destaca que de ese 77,7 %, más de la mitad, es decir un 41,7 % del total presentaron valores inferiores a 100.000 plaquetas.
- Que en el acmé del período de estado el índice de enfermos con plaquetopenia se elevó al 88,2 %, de los cuales el 62,2 % presentaron cifras inferiores a las 100.000 plaquetas.
- Que al declinar el período de estado se evidencia una recuperación del número de plaquetas en los enfermos que anteriormente presentaron plaquetopenia. Con todo, el número de pacientes con cifras inferiores a la normal alcanzó al 56,7 %.

Se concluye que la enfermedad es francamente trombocitopénica. Que el descenso de las plaquetas durante la evolución de la enfermedad es importante y sostenido. Que en relación a la leucopenia es observable en mayor número de casos. Que al hablar de plaquetopenia sostenida se quiere significar

que la normalización plaquetaria es más lenta que la recuperación clínica del paciente.

Corresponde señalar que todos estos recuentos, excepto los efectuados al ingreso de los enfermos, fueron realizados en pacientes precoces e intensamente tratados con plasma, electrolitos, corticoides, vitaminas, antibióticos, etc.

En cuanto a la relación entre el recuento plaquetario y las formas clínicas y el pronóstico, se estudiaron 246 casos de evolución leve, moderadamente grave y graves, obteniéndose la siguiente relación:

TABLA Nº 11

Estudio de la relación plaquetopenia-pronóstico (246 enfermos).

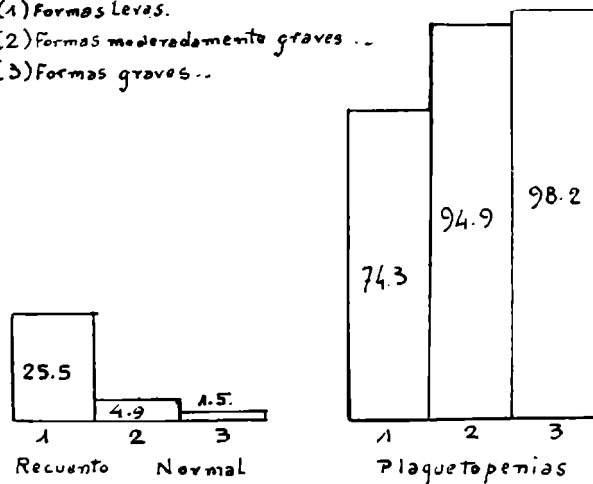
	Formas leves (90)		Formas moder. graves (81)		Formas graves (66)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Más de 300.000	1	1.1	0	0	0	0
Ent. 300 y 200.000	22	24.4	4	4.9	1	1.5
Ent. 200 y 150.000	18	20.0	9	11.1	6	9.0
Ent. 100 y 50.000	17	18.8	19	23.4	9	13.6
Ent. 150 y 100.000	23	25.5	29	35.8	25	37.8
Ent. 50 y 25.000	9	10.0	19	23.4	21	31.8
Ent. 25 y 10.000	0	0	1	1.2	3	4.5
Menos de 10.000	0	0	0	0	1	1.5
Sin especificar	9	3.6				

Representadas estas cifras gráficamente, se observa:

GRÁFICO Nº 5

Estudio de la relación plaquetopenia-pronóstico (246 enfermos).

- (1) Formas Leves.
- (2) Formas moderadamente graves ..
- (3) Formas graves ..



Del estudio realizado destacan que el 94,9 y 98,2 % de los enfermos con formas clínicas moderadamente graves y graves respectivamente, presentaron plaquetopenia. Concluyen que el alto porcentaje de pacientes con plaquetopenia en estas formas clínicas es índice por demás elocuente de la relación que se estudia. Consideran que tanto la relación leucopenia-pronóstico como la plaquetopenia-pronóstico, abren un nuevo camino a la valoración evolutiva de los signos y síntomas de esta enfermedad.

Otros elementos de juicio sobre recuento, morfología y génesis plaquetaria pueden ser consultados en el apéndice referente a la hemostasia. Asimismo está documentada la evolución plaquetaria y su relación con el tratamiento, forma clínica y etapa de la enfermedad.

Urea: Desde los comienzos del estudio de esta enfermedad llamó la atención la elevación de la urea sanguínea.

R. Arribalzaga (1955) en las epidemias de 1953 y 1954 observó que la urea en sangre se eleva rápidamente en el período de estado. De cifras normales (0,4 g. ‰) pasa a 0,8 g. ‰ o 1 g. ‰ y con frecuencia alcanza a 2 g. ‰ o más. Durante el período de recuperación encontró que la urea se normaliza rápidamente.

D. J. Duva (1956) en enfermos de la localidad de Mechita que observa desde el año 1953, encuentra frecuentemente elevaciones importantes de la uremia, valores que se normalizan al instalarse la poliuria.

E. A. Ambrosetti y col. (1959) en enfermos por ellos estudiados en 1958, encuentra valores que oscilan entre 0,6 y 0,8 g. ‰, llegando a un máximo de varios gramos en el período de oliguria o anuria del enfermo. Cuando este período termina favorablemente las cifras descienden bruscamente en uno o dos días para llegar a la normal. Si por el contrario la evolución es desfavorable, ésta se manifestaría bajo cuatro tipos de manifestaciones: cardiovasculares, nerviosas, renales y hepatorenales, y que en la forma de evolución renal presentarían desde el comienzo gran albuminuria, cilindruria, gran deshidratación, vómitos, edemas generalizados, oliguria o anuria y uremia progresiva.

I. Piroski y col. (1959) en 1958 encuentran que en la gran mayoría de los enfermos por ellos estudiados no se registró alteración en la cifra porcentual de la urea, pero en dos casos entre cincuenta hallan tasas máximas de 2,52 y 3 g. ‰. Aclaran que en estos dos casos, es probable que la hiperazoemia haya sido de origen extrarrenal dado que la reacción xantoproteica de Becher y la determinación del indoxilo sanguíneo

dieron resultados normales. Al referirse a la peoría o muerte acotan que el laboratorio, a más de otros elementos patológicos, registra uremia.

En nuestros enfermos estudiados en 1958 en el Hospital San Juan de Dios (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Pcia. de Bs. As., 1958) todos en el período de estado, encontramos como cifra más alta 0,48 g. ‰ y que éstas disminuyeron a 0,24 a los tres días de instituirse el tratamiento con plasma, electrolitos, etc.

Durante el ciclo epidémico de 1959, en Junín, se registró este dato en 289 enfermos, obteniéndose la siguiente tabla:

TABLA Nº 12

Estudio de la urea en sangre, en el período de estado (289 enfermos).

	Normal	De 0,45 a 0,70	Hasta 1 gr.	Hasta 2 gr.	Hasta 3 gr.	Hasta 4 gr.	Hasta 5 gr.	Hasta 6 gr.
Nº de casos	254	24	2	7	0	0	0	2
Porcentajes	24	8.2	0.6	2.4	0	0	0	0.6

H. Molteni y col. (1960), qu realizaron este estudio, destacan:

- a) Que el 87,8 % de los enfermos estudiados presentaron cifras de urea en sangre normales, encontrando valores anormales en el 11,8 %, que variaron de los levemente aumentados hasta casi 6 g. ‰ .
- b) Que el estudio se realizó en pleno período de estado, que es cuando el organismo se encuentra más atacado por la noxa y atraviesa por un momento que sería teóricamente el más propicio para que los valores de la urea se eleven (fiebre alta, hipotensión, oliguria, hemoconcentración, etc.).
- c) Que muchos de estos enfermos ya habían sido politransfundidos con plasma y sangre, importante factor éste de uremias extrarrenales.
- d) Que casi un 20 % de los enfermos estudiados eran de edad avanzada y bien pudieron ser hipertensos, renales, etc., previos a la enfermedad.
- e) Que en ninguno de los pacientes asistidos se observó síndrome urémico.

De acuerdo a estas consideraciones concluyen que ese 11,8 % de pacientes con cifras anormales de urea en sangre,

debe prácticamente desestimarse. Destacan por último la ausencia de formas clínicas renales, que en anteriores brotes epidémicos fueron de frecuente observación y pésimo pronóstico, estableciendo una relación con la terapéutica instituida

Nuestra opinión en este aspecto es que el tratamiento regulador del medio interno pudo haber modificado en 1959 y 1960 la tendencia a elevar la urea en sangre que acusa esta enfermedad y que fué ostensible en 1958.

Glucosa: E. A. Ambrosetti y col. (1959) encuentran en enfermos del ciclo epidémico de 1958 que la glucemia se eleva en ellos discretamente, 1,2 a 1,5 g. ‰. Que ésta tiende a normalizarse en varios días o semanas. En algunos casos encontraron cifras de 2 g. durante dos días al final del periodo de estado, y que después de este tiempo normalizaron bruscamente.

En nuestros enfermos (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Pcia. de Bs. As., 1958) del mismo año no se registraron hiperglucemias.

En el ciclo epidémico de 1959, en Junín, registrada la glucemia en 279 pacientes, se observaron las siguientes variaciones:

TABLA N° 13

Estudio de la glucemia en el período de estado (279 enfermos).

	Normal	Hasta 1.50 gr.	Hasta 2 gr.	Hasta 3 gr.	Hasta 4 gr.
N° de casos	256	11	8	2	1
Porcentajes	91.8	3.9	2.8	0.7	0.3

H. Molteni y col. (1960), que realizaron este estudio, destacan:

- a) Que el 91,8 % de los pacientes fueron normoglucémicos y sólo el 7,7 % registraron hiperglucemias.
- b) Que estas hiperglucemias correspondieron en varios casos a diabéticos previos; otros bien pudieron llevar una diabetes oculta exacerbada por el stress, la medicación con corticoides o soluciones glucosadas.
- c) Por lo exigüo de la cifra de enfermos con hiperglucemias opinamos que éstas no se vinculan con la enfermedad en estudio.

Ionograma:

Los estudios de J. F. Frattini (1959) en el ciclo epidémico de 1958 arrojaron los siguientes resultados:

Ión cloro. — Utilizando un semi-micrométodo con 0,1 cc. de suero, difenilcarbazona como indicador y reactivo mercurial para titulación encuentra hipocloremia en sólo dos casos, uno en período invasivo y otro con 9 días de evolución, resultando normales otros 11 casos estudiados.

Ión sodio. — Se realizaron 11 determinaciones por fotometría de llama de las que 9 arrojaron hiponatremia; 3 de ellos acentuado descenso y 1 de los mismos falleció 48 horas después.

Ión potasio. — También por el mismo método fotométrico se estudió la kalemia en los 11 casos referidos. En 5, fué normal; en los 6 restantes se halló hiperpotasemia muy marcada en 2 pacientes con cuadro agudo a su internación. Estos presentaron 44 mg. % y 34 mg. % demostrativo de una intensa acción "stressante" de esta enfermedad.

Ión calcio. — Se estudiaron 8 casos con el siguiente resultado: 4 acusaron ligera hipocalcemia y los otros 4, convalescientes, fueron normales.

I. Piroski y col. (1959) en enfermos del mismo año hallaron que, tanto en el período de estado como en la convalecencia, el estudio del equilibrio electrolítico (cloro, reserva alcalina, sodio y potasio plasmáticos) no presenta alteraciones de importancia, aunque para los casos graves admiten leve hiponatremia e hipocloremia con ligera disminución de la reserva alcalina.

Efectuaron además determinaciones seriadas de calcemia en 11 enfermos encontrando valores normales o ligeramente disminuídos durante el período de estado (mínimo de 6,5 mg. %) y que durante la convalecencia se normalizaron.

Proteinemia:

En un estudio sobre 10 enfermos realizado por I. Pirosky y col. (1959) encontraron valores limítrofes con el normal con tendencia al descenso y cuando el fraccionamiento químico se realizó en el período de estado, se verificó aumento de las globulinas, en especial de las alfa y beta.

J. F. Frattini (1959) encuentra que el espectro proteico, registrado químicamente, se presenta en los casos agudos y graves con un nivel bajo: hipoprotidemia (6 casos: 5.28-6.16

g. %) con marcada hipo-albuminemia (2.20-2.93 g. %) y normoglobulinemia total (3.04-3.31 g. %).

En cuanto a la gammaglobulinemia el autor antes citado refiere que se mantiene dentro de lo normal 0,91-1,40 g. %; que en los casos ya recuperados y convalescientes el nivel total aumentó (5 casos: 6.4-7.03 g. %) monteniéndose la hipoalbuminemia pero aumentando la globulinemia total (3,5-4.18 g. %), con lo cual la inversión del coeficiente proteico acusaba una mayor proporción y que la gamma-globulina en estos últimos casos alcanzó mayores niveles (1.39-1.80 g. %), propios de la convalecencia o inmunidad adquirida.

El fraccionamiento electroforético le dió valores bien correlacionados con los obtenidos con el método químico.

Nosotros, en 1958, encontramos en un caso 5.44 g. % de proteínas plasmáticas totales con una relación A/G normal. Otro paciente presentó 4.76 g. % con franca hipoalbuminemia. Un tercer enfermo presentó a su ingreso, 4.77 g. %.

Hepatograma:

J. F. Frattini (1959) analiza mediante una serie de reacciones correspondientes al hepatograma, la estabilidad bioeléctrica de los coloides plasmáticos, llegando a la conclusión que no existen mayores alteraciones en los casos graves y agudos; por el contrario, en tres casos en franca convalecencia, se nota una alteración marcada; en uno de estos pacientes había antecedentes hepáticos.

Las reacciones nefelométricas que usó fueron: Wuhrmann-Wunderly, McLagan (Timol), Takata-Ara modificada, Hanger, Frattini y Kunkel (zinc).

La reacción de Van den Bergh fué negativa constantemente. La bilirrubina directa al minuto: negativa; y la indirecta dentro de valores normales. Por otra parte ningún paciente de los estudiados presentó ictericia.

La lipemia y colesterolemia ha sido muy baja en los casos graves (lípidos: 0.312-0.350 g. % y colesterol 0.068-0.132 g. %).

En los casos recuperados las cifras de ambas se normalizaron.

Este autor también realizó fraccionamiento de lipoproteínas obteniendo valores que mostraron alteraciones que no cree sean causadas por la noxa.

I. Pirosky y col. (1959) en cuatro de 11 enfermos investigados halló hiperbilirrubinemia que osciló de 6.2 mg. % a 18.7 mg. %. De estos cuatro casos, tres fallecieron. En una muestra obtenida 1 hora antes de un óbito hallaron 7.5 mg. %. Estos autores no aclaran el tipo de bilirrubina dosado.

En cuanto al colesterol la determinación del mismo en 8 enfermos dió, durante el período de estado, valores inferiores al normal. Las cifras límites fueron de 138 y 58 mg. %.

Nosotros, en 1958, estudiamos un enfermo que a su inter-nación reveló disminución del colesterol esterificado con inver-sión de la relación del colesterol libre respecto de sus ésteres. Las fosfatasas alcalinas, disminuidas. La prueba de Wuhrmann-Wunderly dió una positividad de tres cruces. En otro paciente detectamos gran hipocolesterolemia total con inversión coles-terol libre-colesterol esterificado.

La bilirrubina fué de 0.14 mg. %, reacción directa. Las fosfatasas alcalinas aumentadas. Las pruebas nefelométricas fueron todas positivas.

Un tercer enfermo reveló disminución del colesterol este-rificado con inversión del índice colesterolémico. La bilirru-bina directa fué de 0.13 mg. %. La prueba de Ducci, negativa y las nefelométricas, todas positivas.

En orina:

Dado que las conclusiones a que llegan quienes han estu-diado las alteraciones que se observan en orina (Ambrosetti, E. A. col., 1959; Arribalzaga, R. A., 1955; (Comisión de Estu-dio de la Epidemia del N.O. de la Pcia. de Bs. As., 1958; Frat-tini, J. F., 1959; Molteni, H. D. y col., 1960; Pirotsky, I. y col., 1959; Rugiero, H. R. y col., 1959) son concordantes, nos per-mitirá resumirlas en el siguiente comentario:

Diuresis: de los distintos estudios se desprende que al comienzo del período de estado la oliguria es constante, varian-do su intensidad en relación a la forma clínica que presenta el enfermo (leve, moderadamente grave y grave). En 209 pacien-tes estudiados en Junín en 1959, al comienzo del período de estado, se observó:

TABLA N° 14

	Hasta 300 cc	Hasta 600 cc	Hasta 900 cc	Hasta 1200 cc	Hasta 1500 cc	Hasta 2000 cc
N° de casos	23	66	53	40	13	14
Porcentajes	11.0	31.5	25.3	19.1	6.2	6.6

En el período de defervescencia I. Pirotsky y col. (1959), y nosotros (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Pcia. de Bs. As., 1958), señalamos una normalización de la

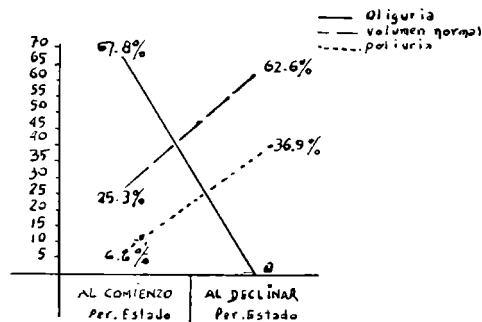
diuresis, sin haber encontrado la poliuria que destacan R. Arribalzaga (1955), H. Rugiero y col. (1959) y E. A. Ambrosetti y col. (1959'. En 209 enfermos de Junín, H. Molteni y col. (1960), en este momento evolutivo encuentran los siguientes valores.

TABLA Nº 15

	Hasta 500 cc	Hasta 1000 cc	Hasta 1500 cc	Hasta 2000 cc	Hasta 2500 cc	Hasta 3000 cc	Más de 3000 cc
Nº de casos	0	59	72	56	17	4	1
Porcentajes	0	28.2	34.4	26.7	8.1	1.9	0.2

GRÁFICO Nº 6

GRÁFICO Nº 6. Estudio de la diuresis en el comienzo y en la declinación del período de estado (209 enfermos).



b) *Albuminuria*: la albuminuria suele ser de aparición precoz, pudiendo detectarse vestigios o trazas, en el período invasivo de la enfermedad.

Al entrar el enfermo al período de estado, la albuminuria se acentúa y puede ya dosificarse en centigramos o gramos, encontrándose estos valores en relación con la gravedad de la forma clínica (vestigios o trazas en las leves; centigramos o de 1 a 3 g. ‰ en las moderadamente graves y de 1 a 10 g. ‰ en las graves).

En 239 enfermos estudiados en Junín, en 1959, en pleno

período de estado, H. Molteni y col. (1960) encuentran los siguientes valores:

TABLA N° 16

Albuminaria	N° de casos	Porcentaje
Negativa	103	43.0
Vestigios	111	46.4
Hasta 0.5 g ⁰ / ₁₀₀	10	6.6
De 0.5 a 1 g ⁰ / ₁₀₀	2	0.8
Más de 1 g ⁰ / ₁₀₀	7	2.9

Al entrar el enfermo en la defervescencia solo presenta vestigios, que frecuentemente se mantiene por algunas semanas.

Cilindruria: la cilindruria es un elemento patológico urinario de aparición precoz por excelencia y, como bien lo señala I. Pirotsky y col. (1959), es de gran utilidad realizar un examen completo de orina en el período invasivo de los presuntos enfermos, pues si bien puede no haber proteinuria, en la casi totalidad de los casos ya existen cilindros en el sedimento urinario.

En el período de estado la cilindruria es constante, habiendo sido observados toda la gama y variedad: hialinos, hialino-granulosos, granulosos, epiteliales. Todos los que estudiaron este tema (Ambrosetti, E. A., 1959; Arribalzaga, R. A., 1955); Pirotsky, I. y col., 1959; Rugiero, H. R. y col., 1959) coinciden en que la cilindruria acompaña a la albuminuria, pero destacan que con frecuencia la precede y de que su intensidad no está en relación directa con la cantidad de albúmina urinaria.

Cloruria: R. Arribalzaga (1955), E. A. Ambrosetti y col. (1960) y nosotros, registramos casi constantemente clorurias bajas, que oscilaron entre centígramos y 1 ó 2 g⁰/₁₀₀. en el comienzo del período de estado. Hacia la declinación del mismo, la cloruria se normaliza.

Densidad: Es opinión unánime de que la densidad urinaria es normal en el curso de la enfermedad, oscilando entre 1020 y 1030.

H. Molteni y col. (1960), en 239 enfermos de Junín, en 1959, encontraron los siguientes valores:

TABLA N° 17

Densidad	N° de casos	Porcentaje
Normal	226	94.5 %
Entre 1001 y 1010	8	3.3 %
Entre 1025 y 1030	5	2.0 %

Urea: Las concentraciones de urea en orina se muestran frecuentemente aumentadas, especialmente al comienzo del período de estado, en el que ha alcanzado a 45 g. ‰ en algunos casos.

Urobilinuria: Ha sido frecuentemente observada alta, especialmente en las formas evolutivas graves.

Pigmentos y ácidos biliares: Su presencia ha sido infrecuente y no se ha relacionado con los aumentos de urobilinuria.

Glucosuria: Ha sido de muy rara observación y no se la ha relacionado con la enfermedad en estudio.

Acetonuria: Negativa.

17-Cetoesteroides: J. F. Frattini (1959) estudió en 9 enfermos la eliminación de los 17-cetoesteroides, en pacientes a los que, 48 horas antes, había suprimido la medicación con corticoides. Utilizando el método de Halterff y Koch encontró eliminaciones baja en siete, algunas de tal magnitud que sólo alcanzaban a 3.8 mg. En dos que se encontraban en franca mejoría los valores fueron normales.

Sedimento urinario: Ya consideramos las características de la cilindruria; debemos agregar que han sido encontrados hematíes, pirocitos y células epiteliales planas, en el comienzo y curso de la enfermedad.

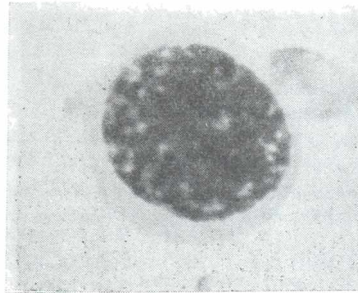
Durante el período invasivo y de estado, M. Palatnik (comunicación personal) observa un aumento notorio del mucus, fenómeno que da una consistencia característica al sedimento.

Mucho más importante es el hallazgo, al examen microscópico del sedimento urinario, de una célula descamativa renal característica, cuya presencia es constante al final del período invasivo y comienzo del período de estado de esta enfermedad.

R. A. Arribalzaga (1955) posiblemente se refiere a ella cuando señala el hallazgo de células renales en el sedimento urinario.

H. Milani, que fué el primero que llamó la atención en nuestro país sobre su importancia, las encuentra siempre en

Estudios realizados por J. F. Frattini (1959) en enfermos del ciclo epidémico de 1958, en distintos momentos evolutivos de la enfermedad, concluyen que los valores varían dentro de límites normales (42 a 50 %), salvo un caso agudo de tres días de evolución, recién internado, que alcanzó al 53 %.



FOTOMICROGRAFÍA 1

Eritroblasto megaloblastoide, con asincronismo madurativo núcleo citoplasmático. (Tinción panóptica, 2800 x.)
M. Vucetich y colaboradores (1958).

I. Piroski y col. (1959) concuerda con el anterior dando cifras que oscilan entre el 43 y el 51 % en todos los períodos de la enfermedad, aún cuando aceptan casos con cifras elevadas en el comienzo y terminación letal.

Nosotros (Comisión de Estudio de la Epidemia del N.O. de la Pcia. de Bs. As., 1958) en enfermos estudiados en el Hospital San Juan de Dios, de La Plata, en el ciclo epidémico de 1958, constatamos cifras elevadas que oscilaron entre el 50 y 54,5 % (sexo masculino) con la característica de mantenerse alta pese al tratamiento con plasma normal humano en altas dosis y electrolitos.

Determinaciones seriadas del volumen globular por el método de Wintrobe en 131 enfermos estudiados en el ciclo epidémico de 1959, a partir de su internación en el Hospital Regional de Junín, nos permitió obtener las siguientes variaciones:

oscilan de 18 a 45 micrones. En ellas observa una inclusión citoplasmática, homogéneamente hialina, intensamente eosinófila, de contornos demarcados y haciendo relieve sobre el citoplasma. El tamaño más frecuente es de 10 micrones pudiendo llegar hasta 26 micrones. La forma de la inclusión es redondeada, oval, en media luna, anillada, adoptando las de mayor tamaño formas cuadriláteras o cilíndricas. En el trabajo mencionado, las relaciona con los períodos de la enfermedad y cree que el hallazgo refirmaría la etiología viral.

EVOLUCIÓN

Compartimos la interpretación fisiopatológica dada por E. A. Ambrosetti y col. (1960), de nuestro equipo asistencial del Hospital Julio de Vedia de Nueve de Julio, según el cual el organismo agredido por la noxa infecciosa de tropismo vascular especialmente, en su sistema arteriolo-capilar, reaccionaría con una serie de cambios en su medio interno de carácter específico e inespecífico. Esta interpretación, que encuadra con el concepto de stress (Selye) o R.O.P.A. (Laborit), explicarían que la respuesta orgánica en el "Mal de los Rastrojos" sea siempre la misma, variando la intensidad, prolongación y predominio de los síntomas y signos de acuerdo al grado y calidad del insulto provocada por la noxa; estado previo del organismo y cuidados dispensados.

Grado y calidad del insulto provocado por la noxa. — Si bien no podemos aseverar científicamente de que haya alteraciones en el grado y calidad del insulto provocado por la noxa, apreciación que deberá ser dada por el estudio exhaustivo de la virulencia del agente causal y la estadística clínico-epidemiológica (ambos estudios están en preparación), la opinión médica general en el área afectada se inclina en favor de ello.

Esta contingencia puede sospecharse por el hecho de que los ciclos epidémicos de los años 1958-1959 y 1960 mostraron ser distintos en la gravedad de los casos observados y en los índices de mortalidad. Si bien esta circunstancia pudo deberse a otros factores como la internación más precoz de los enfermos y a la terapéutica temprana e intensiva.

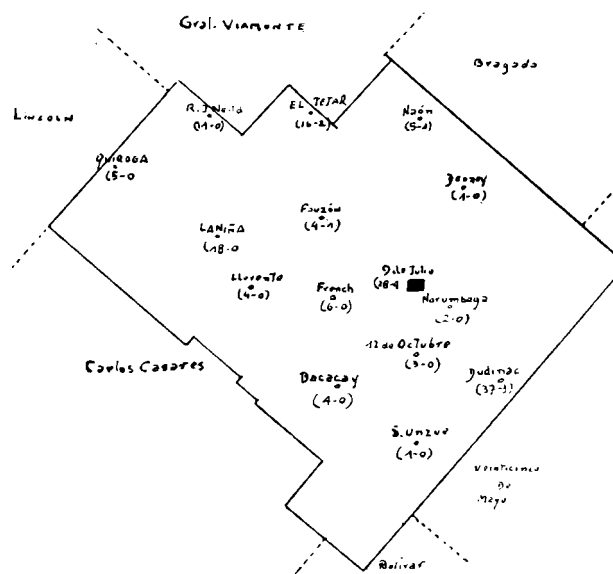
Puede afianzar en algo este supuesto las cifras de mortalidad correspondientes a 1958, 1959 y 1960, que si bien no son suficientes elementos de juicio en el sentido propuesto, ya que no desconocemos que pudieran intervenir otros factores, muestran que áreas extensas como el Partido de Gral. Viamonte, en contraposición de otras, hayan dado un saldo distinto de defunciones.

TABLA N° 18
Estudio de la morbimortalidad en relación a la procedencia de los enfermos en los años 1958, 59 y 60 (19 a-b)

	AÑO 1958 ¹		AÑO 1959		AÑO 1960	
	Nº	morbilidad %	Nº	morbilidad %	Nº	morbilidad %
Rojas	3	1.0	—	—	—	—
Chivilcoy	—	—	71	6.9	5	7.0
Alberti	69	24.3	13	1.2	3	23.0
Bragado	61	21.5	76	7.4	6	7.8
9 de Julio	26	9.1	103	10.0	3	2.9
C. Casares	—	—	138	13.5	13	9.3
Junín	32	11.3	—	—	—	—
Cncaabuco	51	18.0	4	12.5	3	2.3
Gral. Viamonte	40	14.1	23	45.0	21	8.0
25 de Mayo	—	—	147	14.3	1	0.6
Saito	1	0.3	7	0.6	2	28.5
Gral. Arenales	—	—	6	0.5	1	16.6
Lincoln	—	—	1	0.09	—	—
Pehuajó	—	—	4	0.3	—	—
Gral. Villegas	—	—	1	0.09	—	—
Sin consignar	—	—	66	6.4	7	10.6
TOTAL	283		55	19.43	65	6.36
					336	6.20

¹ Los datos del año 1958, han sido extraídos del informe epidemiológico del Dr. José Lavrechta.

También la circunstancia observada de que en el área de un solo partido como el de Nueve de Julio hubo poblaciones donde la gravedad de los cuadros clínicos y las cifras de mortalidad fueron notablemente distintas, hablarían en favor de la contingencia sospechada:



Distribución de la morbi-mortalidad en el Partido de 9 de Julio, en el brote epidémico del año 1959.

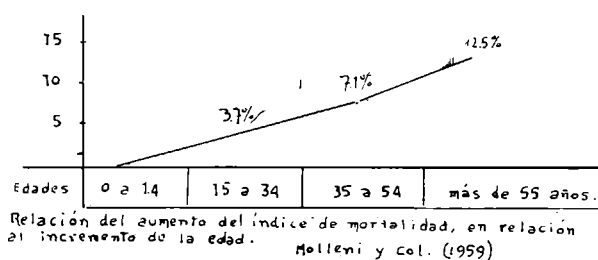
(Los números ubicados debajo de cada pueblo, indican: el primero: la morbilidad y el segundo la mortalidad.)

H. MOLTENI (a-b)

Otro hecho que podría tener vinculación con la virulencia del agente causal es que los primeros enfermos de un lugar en cada ciclo epidémico son por lo común más graves que los que ocurren al finalizar el mismo.

Estado previo del organismo. — Los índices de mortalidad por grupo de edades han demostrado ser directamente proporcionales al incremento de la misma.

GRÁFICO N° 7



El sexo femenino, aunque enferma en proporción menor por la razón de sus relaciones laborales con el medio rural, mostróse en la estadística sobre 338 casos asistidos en el Hospital Regional de Junín en 1959, sin mortalidad. Asimismo podemos acotar que en el Hospital Julio de Vedia de 9 de Julio, en el mismo año, falleció solo una enferma a las 24 horas de internada después de 10 días de evolución.

El embarazo no ha demostrado ser motivo de agravación. Salvo en el caso de uno de 1 mes y medio en que hubo que recurrir al aborto terapéutico, en otras cinco grávidas la enfermedad transcurrió sin anomalías. Asimismo el parto y puerperio fueron sin novedad. Los recién nacidos no mostraron alteraciones de ninguna índole y en su crianza tampoco se revelaron anomalías.

Las enfermedades previas, especialmente las cardiopatías, tuberculosis, cirrosis hepáticas y nefropatías entre otras, agravaron el curso de la enfermedad y por lo general fueron factores que determinaron un desenlace fatal. En las autopsias no fué infrecuente encontrar las huellas de estas asociaciones.

Con respecto a las alteraciones metabólicas la obesidad condiciona una evolución desfavorable. El equilibrio hidrosalino es más difícil de regular; las complicaciones más frecuentes y los estados hipotensivos y el desfallecimiento miocárdico más comunes y graves.

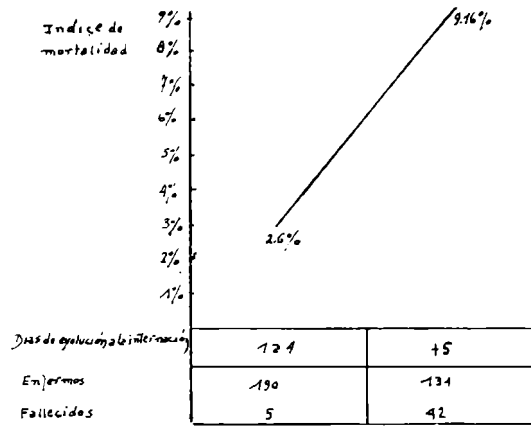
La diabetes al parecer no influencia desfavorablemente el curso de la enfermedad. En cuanto a ella misma no se la apreció modificada aunque obligó a extremar los cuidados en la aplicación terapéutica de corticoides, la vigilancia extremada en la prevención de las complicaciones supurativas y, en la convalecencia, la estrictez en el cumplimiento de la dieta.

Los alcoholistas crónicos evolucionaron con cuadros de suma gravedad. En ellos es muy común que determine el desencadenamiento de floridos cuadros neurológicos de excitación psicomotriz que hacen recordar al del "delirium tremens". Si se recuperan de esta dramática evolución su convalecencia es lenta y expuesta a complicaciones y recaídas.

Cuidados dispensados. — Ningún médico del noroeste bonaerense duda de que si el paciente descuida su atención en los primeros días su enfermedad se agrava en proporción directa y a veces desproporcionada a la transgresión de esta norma. En el período de invasión y subsiguientes los esfuerzos físicos y excesos alimenticios han mostrado ser determinantes de una evolución grave. El historial de la epidemia de 1959 demuestra la frecuencia con que estados que cursaban levemente se transformaron en graves en pocas horas por dichas circunstancias. A veces la falta de reposo por sí solo agravó el curso clínico. A esta contingencia debe atribuirse en gran parte, que los enfermos que llegan al Hospital movilizados desde lejos con cuadros de mediana gravedad, en el corto tiempo que el médico dispone su atención, se vean agravar en forma inusitada.

La evolución prolongada de la enfermedad sin tratamiento adecuado agrava el cuadro clínico y ensombrece el pronóstico. Las cifras comparativas de días de evolución hasta su internación y formas clínicas graves, así como con la de fallecidos, es demasiado elocuente al respecto.

GRAFICO Nº 8



Días de evolución de los enfermos al internarse, en el Hospital Regional de Junín y su relación con la evolución fatal..

MOLTENI y col. (1959)!

Asimismo cabe destacar que en la evolución descuidada de esta enfermedad, especialmente cuando cursa con síntomas neurológicos graves llega un momento en que, internado y sometido a tratamiento intensivo, logra normalizar la diuresis, las alteraciones hemáticas y el desequilibrio de su medio interno, pero ostensiblemente la sintomatología psicomotriz no se ve influenciada y por el contrario se agrava y el enfermo fallece.

* * *

Interpretando el "Mal de los Rastrojos" como una típica enfermedad de adaptación cuyo agente causal impactaría directa o indirectamente, actuando como factor de shock o stress, a importantes sistemas orgánicos (arteriolo-capilar, hemopoyético, adrenal, nervioso, renal, etc.) provocando una reacción; y teniendo en cuenta que junto a estos factores, noxa e individuo, juegan otros; reposo, tratamiento adecuado y precoz, transgresiones físicas y alimenticias, etc., de no escaso valor, explica-

riamos la existencia de evoluciones inaparentes y subclínicas, leves, frustras, común de curso medianamente grave y graves. Evoluciones fulminantes, de horas, no han sido vistas por nosotros. De haber sido observadas podrían explicarse por el mecanismo de una virulencia siderante de la noxa o a que los sistemas defensivos del individuo, al agotarse rápidamente no le han permitido una adecuada reacción y adaptación.

Hemos observado casos en que la adaptación y resistencia del enfermo le permitieron deambular sin sentir absolutamente nada o solo síntomas de tan escasa significación que no lo obligaron a recurrir a la asistencia médica. Si esto ocurrió por algún motivo, temor, control clínico de convivientes de enfermos en el medio infestante, comprobamos alguno que otro síntoma: enantema, febrícula, cefaleas, etc. y datos de laboratorio ostensiblemente manifiestos: leucopenia, plaquetopenia, albuminuria, cilindruria y células redondas. Estas evoluciones subclínicas, ambulatorias o inaparentes nos hacen pensar en la existencia de estímulos atenuados de la noxa y/o en mecanismos compensadores que han permitido una reacción más que suficiente.

Cuando la noxa en su agresión es más virulenta o los mecanismos compensadores sienten en mayor grado el impacto de la misma, se evidencian en la reacción los síntomas y signos que caracterizan las formas aparentes de esta enfermedad.

Las observaciones durante la epidemia de 1959 mostraron que hubo enfermos que resistieron sin mayores alternativas la enfermedad (formas leves) y otros que, tras un breve período de exagerados síntomas frustraron la evolución del mal merced a una rápida adaptación (formas frustras).

En la forma clínica más frecuentemente observada, la de mediana gravedad, la noxa pone en juego todo el sistema reaccional del paciente y observamos que su adaptación se realiza con extrema dificultad. En estas circunstancias no es siempre posible dilucidar las causas que concurren a que estos enfermos evolucionen favorable o desfavorablemente. Lo que resalta evidentemente en el estudio estadístico exhaustivo y en las experiencias acumuladas en el curso de las tres últimas epidemias es que existen factores importantes que concurren a agravar su evolución o a moderarla. El tratamiento regulador del medio interno y sustitutivo (corticoides, plasma y electrolitos) como factor de lucha anti-stress mostró ser en las últimas epidemias (1959 y 1960) un factor morigerador que mostró su eficiencia moderando evoluciones de curso grave y atenuando al mínimo las altas cifras de mortalidad observadas en

1958. Por el contrario, este tipo de enfermo abandonado a su libre evolución o tratado tardíamente, difícilmente supera su enfermedad y lo frecuente es que no logre reaccionar, agote sus defensas y fallezca.

Teniendo en cuenta las razones expuestas nos permitimos afirmar que todo enfermo del "Mal de los Rastrojos" es real o potencialmente grave y que las formas clínicas fundadas en la mayor o menor gravedad deben ser valoradas en base a la evolución sufrida por los enfermos y que debido a las transformaciones a veces horarias del cuadro clínico, ya sea espontáneamente o en favor de factores conocidos algunas veces o desconocidos en otras, la evolución, sin tener en cuenta estos factores, depende, como todo proceso infeccioso, de la virulencia del agente causal y de la resistencia individual.

COMPLICACIONES, RECRUDESCENCIAS Y RECAÍDAS

Durante las dos semanas de evolución activa y en toda la prolongada convalecencia, que nunca es menor de 30 días y que muchas veces alcanza hasta los 3 ó 4 meses, el enfermo común y mucho más el que cursó con gravedad el "Mal de los Rastrojos", está expuesto a complicaciones, recrudescencias y recaídas que acentúan el temor que esta enfermedad ha creado en la zona epidémica.

Pese a la relativa frecuencia con que estas contingencias fueron observadas son escasos los relatos escritos que hayan tratado específicamente este tema.

R. Arribalzaga (1955) en su estudio sobre las epidemias de 1953 y 1954 observa que en el período de recuperación queda un estado de astenia intensa que persiste por semanas y aún meses y, más adelante, sostiene como elemento para el diagnóstico diferencial con la leptospirosis que en la enfermedad que él estudia *"las recaídas casi nunca se presentaron"*.

I. Pirotsky y col. (1959) al comentar sobre la mejoría y recuperación de estos enfermos sostiene que se registra *"la rápida restitución al buen estado general de salud con curación clínica sin secuelas"*. Al comentar sobre la leucitosis precoz apunta que *"debe pensarse de inmediato en la existencia de procesos supurativos, especialmente si en los neutrófilos existen vacuolas de Gloor, en general indicio hemático de los abscesos de origen piógeno, generalmente originados en nuestra casuística por la mala práctica de las inyecciones intramusculares y subcutáneas"* y al describir la evolución *"que en la convalecencia del voluntario inoculado experimentalmente, solamente se verificaron las siguientes anomalías: náuseas postprandiales esporádicas, hipotensión arterial y caída del cabello"*.

E. A. Ambrosetti y col. (1959) sostienen que la convale-

encia de esta enfermedad es larga, con adinamia, marcha envarada de pseudodengue y alopecia.

H. Rugiero y col. (1959) opinan que la convalecencia es larga, la recuperación muy lenta, sin secuelas aparentes y escasas complicaciones.

H. Guarinos (1959) observa que la convalecencia es franca y de pocos días en algunos enfermos y que otros tardan hasta tres meses en reponerse totalmente. En estos pacientes el más mínimo esfuerzo o transgresión alimenticia los lleva a una recaída seria y de difícil tratamiento.

Durante la epidemia de 1959 hemos observado que las complicaciones, recrudescencias y recaídas tienen una significación que merece estudios más detallados. La circunstancia del quehacer asistencial intenso ha impedido la observación más prolija del período de recuperación de estos enfermos en los que también nosotros observamos prolongada adinamia, marcha envarada, alopecia y descamación. Durante el mes de convalecencia que hicimos cumplir a los enfermos en el Hospital, por considerarlos expuestos a complicaciones, por la circunstancia de su labilidad y disminución de defensas, hemos observado algunas recrudescencias y recaídas pese a la estrictez del reposo. En el período de reposo posterior que el paciente cumple en su domicilio, en ocasiones por transgresiones físicas y alimenticias y otras veces sin causas aparentes, se han provocado serias alteraciones, especialmente del sistema nervioso, a veces de larga evolución.

A fin de aclarar en parte las contingencias de las complicaciones, recrudescencias y recaídas de esta enfermedad, damos el resultado de nuestras observaciones.

Complicaciones. — Habiendo considerado previamente que estos enfermos están expuestos a hemorragias y supuraciones provocadas por el proceder terapéutico, proscribimos en nuestros Centros Asistenciales la aplicación de inyectables subcutáneos e intra-musculares. Pese a ello hemos observado, en los casos en que no se cumplió esta norma, frecuentes hematomas que en ocasiones supuraron.

Sobre 338 casos asistidos en Junín en 1959 observamos un 6 % de complicaciones y que resumimos en la Tabla siguiente:

TABLA N° 19

Estudio de las complicaciones que sufrieron
20 de los 338 pacientes atendidos en el Hos-
pital Regional de Junín durante el año 1959.

Procesos supurados . . .	6 casos.
Neumopatías infecciosas . . .	5 casos.
Parotiditis . . .	4 casos.
Metrorragias . . .	3 casos.
Pielonefritis . . .	1 caso.
Rectosigmoiditis . . .	1 caso.
Delirium tremens . . .	1 caso.
Estado alérgico . . .	1 caso.

MOLTENI y col. (1959)

Se advierte que son los procesos infecciosos supurados los que se observan con mayor frecuencia. Lo explicamos por el hecho de que se trata de una enfermedad de stress que al agotar las defensas hace a estos enfermos extraordinariamente sensibles a las infecciones.

En la convalecencia transcurrida en el Hospital y aún posteriormente, por mucho tiempo, estos pacientes sufrieron con frecuencia, aunque no lo hemos registrado estadísticamente, catarros estacionales, anginas, gripes, neumonitis, mononucleosis, parotiditis, etc., índice evidente de la prolongada labilidad que esta enfermedad deja como saldo.

Convalecencia anormal. — En pacientes que cursaron su enfermedad aún sin mayores alternativas la convalecencia puede no ser normal. Durante ella y por largo tiempo el apetito es escaso en contraposición al exagerado que se observa comúnmente; los trastornos digestivos con vómitos biliosos se presentan frecuentemente pese a la dieta; se prolonga exageradamente la hipotensión y la bradicardia observándose estados lipotímicos ante el menor esfuerzo. A veces exhiben febrículas de corta duración. Los trastornos emocionales y el cambio de carácter expresado por estados depresivos, emotividad e irritabilidad fáciles y cambiantes que llaman la atención especialmente a los familiares. La memoria no se recupera sino después de un largo tiempo. Estos cuadros se acompañan muchas veces de trastornos motrices, especialmente dificultad en la marcha. Con una mayor o menor ostentación de este cuadro, la convalecencia patológica puede prolongarse hasta 6 meses.

Recrudescencias. — Al final del período de estado ha sido descripta la eventualidad de que el enfermo, sin ninguna

pausa, se agrave, acentúe el cuadro nervioso y hemorrágico, y fallezca. Desechando esta contingencia que consideramos propia de los cuadros graves, hemos observado casos en que luego de un corto período de convalecencia anormal, en que el cuadro clínico pareciera entrar en orden pero con la alternativa de que el enfermo, ya afebril, no recupera el apetito exagerado ni la sed, sorpresivamente eleva la temperatura, acusa nuevamente cefalea y dolor retrocular, reaparecen las artralgias y mialgias así como trastornos digestivos acompañados de náuseas y vómitos biliosos que a veces toman el carácter de incoercibles. Vuelven a hacerse notables los temblores de lengua, labios y manos. Hay disartria. Aparecen movimientos oculógiros en resorte con nistagmus horizontales y verticales que impiden la fijación de la mirada. Acusan sensación de vértigo pese al decúbito; paresias o hemiparesias cambiantes y fugaces y, en todo lo que dura el cuadro, una sensación de angustia y temor con lucidez y plena conciencia de su estado. Una característica notable es que las pruebas de laboratorio, tanto en sangre como en orina, suelen ser normales. El pulso y la tensión arterial no muestran variaciones. No se observan hemorragias. El volumen urinario se mantiene en cifras normales. Este cuadro, pese a su gravedad, no significa pronóstico fatal como ocurre casi siempre con las agravaciones que prolongan sin pausa el período de estado de las formas comunes medianamente graves. La evolución, que exige un control estricto del enfermo, ha sido en general favorable. Con el tratamiento retrogradan paulatinamente, a veces en forma brusca, todos los síntomas entre los 6 y 10 días, pudiendo durar más en casos excepcionales.

Además de estos casos que fueron observados en el Hospital Julio de Vedia de Nueve de Julio, cuatro veces con un fallecido, sobre un total de noventa enfermos, con discreta mayor frecuencia se registraron recrudescencias cuyos cuadros clínicos fueron leves. En éstos, iniciada la convalecencia, con igual característica de no recuperar el apetito ni la sed, elevan la temperatura por uno o dos días, acusando en ese lapso algunos síntomas subjetivos como cefalea, mareos, adinamia, para volver de inmediato a la convalecencia normal.

Creemos oportuno aclarar que la circunstancia de estos episodios febriles, graves y leves que ocurren luego de un corto período de una no muy típica convalecencia, deben ser consideradas como recrudescencias. Fueron observadas en el ciclo epidémico de 1959 y con discreta mayor frecuencia en 1960.

Recídas. — Lejos del final del período de estado, en plena

convalecencia de características normales para esta enfermedad, en la segunda quincena de la misma que por los riesgos previstos hacemos transcurrir en el Hospital y otras veces, con mayor frecuencia en los primeros días del alta, en su domicilio, por causas atribuidas a transgresiones físicas o alimenticias y a veces sin razón conocida, se han observado recaídas de distinta gravedad.

Atribuido a transgresiones alimenticias ciertos enfermos han iniciado un cuadro prevalentemente de orden digestivo, con fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos biliosos, epigastralgias, diarreas, y que curan en pocos días con reposo y dieta. En tres de estos casos se observaron ictericias.

En muchos menos casos se han observado cuadros que recuerdan al período de estado de la enfermedad que acababan de cursar, tanto que, de ignorar este antecedente podrían ser diagnosticados clínicamente como un enfermo típico del "Mal de los Rastrojos". Atribuido a esfuerzos físicos comienzan bruscamente con fiebre, cefalea, dolor retrocular, temblor de lengua, mialgias y artralgias. No registran mucosorragias ni en su sangre y orina el laboratorio informa las anormalidades comunes a esta enfermedad. Evolucionan favorablemente en pocos días y curan sin secuelas.

Más rara ha sido la observación de recaídas que por lo común ocurren en los primeros días del alta, en su domicilio, después de treinta días de convalecencia en el Hospital. En estos casos, el convalescente, que por lo general ha efectuado esfuerzos físicos, inicia un cuadro que en un comienzo guarda parecido con el anterior, pero que, en pocos días, ostenta manifestaciones neurológicas alarmantes. Al comienzo hay obnubilación, seguido bien pronto de lucidez mental. Los temblores se generalizan, lo que sumado a una ostensible rigidez muscular recuerdan al síndrome parkinsoniano. También hay monoplejías y paraplejías pasajeras que alternan la ubicación de un día al otro. En el comienzo, y por ocho a diez días acusan visión borrosa y a veces amaurosis, nistagmus y movimientos oculogiros; hipoacusia que puede prolongarse por quince días; trastornos de la palabra que evolucionan con más lentitud hacia la curación que en ciertos casos recién ocurrió al año. Pasado el episodio agudo de esta recaída se ve a los enfermos recuperarse lentamente, siendo los últimos síntomas en desaparecer la rigidez, los temblores y la disartria. En ningún momento de la evolución de este cuadro se observaron alteraciones hemáticas o de la orina, así como tampoco se presentaron hemorragias.

DIAGNÓSTICO

Incuestionablemente los médicos de la zona epidémica diagnostican fácilmente esta enfermedad aún en sus fases más precoces. Por el contrario, cuando ella se evidenció lejos del lugar de origen, su diagnóstico fué tardío y tras ardua tarea diagnóstico-diferencial. Esto se debería a que en este mal, como en muchas afecciones endemo-epidémicas, el antecedente de contacto rural en zona y época epidémica (otoño e invierno) adquiere significativa importancia, obliga al médico alertado a pensar en ella en primer término y a no abandonar la búsqueda de todos sus síntomas y signos que a buen seguro, cuando del "Mal de los Rastrojos" se trata, habrán de aparecer en poco tiempo. Con este antecedente los elementos que imponen la sospecha de la afección que nos ocupa están dados por: su comienzo insidioso, lento, progresivo, y con mucho menos frecuencia, brusco y alarmante; astenia, anorexia, mareos, cefaleas con dolor retrocular, fiebre sin características especiales acompañados de escalofríos, adenopatías cérico-faciales y axilares; mialgias especialmente de pantorrillas y lumbares; irritación y ardor conjuntival; enantema característico del paladar blando; reborde gingival rojo y sangrante; epigastralgias, náuseas, constipación o diarrea; bradipsiquia y obnubilación. Se agregan elementos negativos que son la ausencia de catarro de las vías respiratorias y de odinofagia.

El laboratorio hasta el tercer o cuarto día informa eritrosedimentación normal o inferior a la normal, hematocrito elevado, plaquetopenia, retracción patológica del coágulo, y en orina disminución de cloruros, densidad baja, vestigios de albúmina y células redondas con inclusiones citoplasmáticas características. Después del cuarto día, ya en pleno período de estado, otros síntomas se agregan para completar el cuadro: deshidratación con lengua seca y ausencia de sed, halitosis,

temblor de lengua, trastornos de la marcha y bipedestación con signo de Romberg positivo; acentuación de las alteraciones psicosensores y motrices; hipotensión y bradicardia relativa. El laboratorio completa su información con leucopenia, que en recuentos seriados se acentúa y en orina acentuación de la albuminuria, de las células redondas y aparición de cilindros hialinos, granulados y epiteliales.

Con esta sintomatología clínica y de laboratorio se fundamenta un diagnóstico que solo puede ser rectificado o ratificado por las reacciones de fijación del complemento y pruebas de neutralización, que por aparecer tardíamente se muestran de poca utilidad en la práctica asistencial.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del "Mal de los Rastrojos" debe establecerse con:

1. Procesos endemo-epidémicos.

- fiebres hemorrágicas eurasiáticas.
- leptospirosis anictéricas, especialmente con la gripotifosa.
- gripe y catarros estacionales.
- encefalitis epidémica.
- hepatitis viral epidémica y mononucleosis infecciosa, de frecuente observación en el área de epidemia.
- dengue, fiebre amarilla y rickettsiosis, nunca observadas en la zona de incidencia del "Mal de los Rastrojos".

2. Procesos no epidémicos.

Los distintos aspectos clínicos y de laboratorio que presenta el "Mal de los Rastrojos" en el período de comienzo y en el de estado, justifican que el diagnóstico diferencial en esos estadios se establezca con las más variadas entidades clínicas.

Lo aparentemente extenso de los procesos que consideraremos para el diagnóstico diferencial encuentra plena justificación, por cuanto en los Pabellones de Epidemia de los Centros Asistenciales de Junín y de Nueve de Julio ingresaron como

presuntos afectados de este mal enfermos que luego de ser estudiados correctamente resultaron ser leucemias, neumonitis, agranulocitosis, nefropatías agudas, etc. Estas internaciones estarían plenamente justificadas por los hechos siguientes: el gran temor que esta enfermedad despierta en los habitantes de la zona y la carencia casi general de elementos auxiliares como laboratorio, rayos X, etc., como para que el médico rural pueda establecer diagnósticos diferenciales.

1. Procesos endemo-epidémicos

FIEBRE HEMORRÁGICAS EURASIÁTICAS.

Entre las enfermedades infecciosas ocupan un lugar prominente el grupo de las Fiebres Hemorrágicas Epidémicas.

A la enfermedad que nos ocupa la debemos encuadrar, nosológicamente, dentro de este tipo de afección.

Las fiebres hemorrágicas epidémicas conocidas son semejantes pero no idénticas a nuestra afección, mostrando aspectos epidemiológicos y clínicos de gran similitud. Pero en el cuadro clínico y en el laboratorio hay elementos más que suficientes para poder establecer claramente su diagnóstico diferencial.

Asimismo, las fiebres hemorrágicas que azotan desde varios años distintas zonas de la U.R.S.S., pese a presentar un cuadro clínico y de laboratorio común, ostentan diferencias que permiten reconocerlas como entidades diferentes.

La primera de estas fiebres hemorrágicas fué observada en el período 1944-1946 en las estepas de Crimea. En 1947 se describió la fiebre hemorrágica de Omsk. En 1947-1948 se individualizó la Fiebre Hemorrágica de Uzbekistan. En ese momento también quedó individualizada la Nefroso-Nefritis Hemorrágica que afecta la zona del Lejano Este ucraniano.

También se conocen otras Fiebres Hemorrágicas: en el sur de Corea es observada por los norteamericanos durante los años 1952 y 1953; los nativos de la China y de Manchuria la padecen desde hace mucho tiempo; y en las regiones rurales de Kalininsk se observa desde 1953.

Todas estas fiebres hemorrágicas son endemo-epidémicas y afectan a pobladores de zonas rurales, bosques, praderas, orillas de ríos y lagos.

Al "Mal de los Rastrojos", si bien lo hemos clasificado como una Fiebre Hemorrágica la podemos distinguir como

una entidad clínica nueva y distinta de las hasta hoy conocidas.

Pasaremos revista a continuación a los signos y síntomas que permiten establecer sus respectivos diagnósticos diferenciales.

MAL DE LOS RASTROJOS	NEFROSO NEFRITIS HEMORRÁGICA
Factor estacional: otoño-invierno.	Factor estacional: casos durante todo el año con máxima incidencia en otoño.
Prodromos: estado gripal con marcada astenia. Ausencia de amigdalitis catarral.	Prodromos: amigdalitis catarral.
Cefaleas y dolor retroocular constantes.	Algias infrecuentes e incharacterísticas.
Mialgias y lumbalgias.	
Fiebre alta y prolongada (10 a 14 días), ascenso gradual, acmé al 5º día, declinación en lisis, raramente en crisis.	Fiebre alta de corta duración. Acmé a las 36 a 48 horas. Declina al 4 o 5º día, normalizándose al 7º día.
Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.	Rash petequial, finamente puntillado alrededor de axilas.
Enantema característico.	Estomatitis.
Epistaxis y gingivorragias casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.	Formas hemorrágicas infrecuentes; a veces epistaxis lo mismo que otras mucosorragias. Gingivorragias ausentes.
Epigastralgia y dolor en F.I.D. de tipo pseudoapendicular.	Algias abdominales infrecuentes.
Vómitos (25 %). Diarrea frecuente.	Vómitos (60-70 %). Diarrea rara.
Hipo ausente.	Hipo frecuente.
Deshidratación pronunciada, comúnmente sin sed (hipotónica).	Deshidratación pronunciada con sed en paulatino aumento.
Frecuentes alteraciones del sensorio: obnubilación, delirio, agresividad, excitación psicomotriz, etcétera.	Enfermos lúcidos, delirio muy raro.
Síndrome neurológico frecuente y progresivo. Paresias transitorias.	Síndrome neurológico infrecuente. A veces síndrome encefalomeníngeo que no progresa. No hay paresias.
Insuficiencia renal aguda ausente. En enfermos no tratados sería de aparición tardía.	Insuficiencia renal aguda constante del 3º al 5º día.
Albuminaria leve, cilindruria, células redondas. No hay eritrocituria.	Albuminuria masiva, cilindruria, eritrocituria, células redondas.
Leucopenia constante que se normaliza al finalizar el período de estado, insinuándose una tendencia a la leucocitosis.	Leucopenia los dos primeros días de la enfermedad. Al 3º o 4º día reemplazado por leucocitosis de 20 a 60.000.

Al comienzo el 25 % presenta moderada leucocitosis, reemplazada luego por leucopenia.

Neutropenia, aneosinofilia, monocitosis.

Plaquetopenia constante y sostenida.

Eritrosedimentación anormalmente baja y sostenida.

MAL DE LOS RASTROJOS

Factores estacionales: en otoño e invierno.

Mordeduras, etc., ausentes.

Pródromos: gripal con marcada astenia.

Fiebre alta, prolongada (10 a 14 días), ascenso gradual, acmé el 5º día, declinación comúnmente en lisis.

Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.

Enantema característico.

Deshidratación pronunciada, comúnmente sin sed.

Leucopenia con neutropenia, aneosinofilia, monocitosis.

Albuminuria leve, cilindruria, células redondas.

MAL DE LOS RASTROJOS

Factores estacionales: en otoño e invierno.

Comienzo progresivo, rara vez brusco, de presentación pseudogripal, sin amigdalitis ni alteraciones respiratorias.

Fiebre alta, prolongada, de 10 a 14 días, ascenso gradual, acmé el 5 día, declinación comúnmente en lisis.

Neutrofilia con desviación a la izquierda; aparición de formas jóvenes y mielocitos. Linfopenia.

Eosinopenia infrecuente.

Plaquetopenia.

Eritrosedimentación lenta al comienzo y acelerándose luego.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA

Factores estacionales: en primavera y verano, con máxima incidencia en verano.

Antecedentes o evidencias de mordedura de garrapatas.

Pródromos ausentes.

Fiebre alta, de corta duración, ascenso brusco, acmé a las 24 horas. Declinación en crisis al 8º día, presentando una muesca característica al 4º-5º día.

Rash hemorrágico en el 85 % de los casos.

Estomatitis ulcerativa.

Deshidratación muy rara. Sed en aumento.

Leucopenia con neutropenia. Desviación a elementos en cayado en el 40 %. Linfocitosis. Aneosinofilia.

Albuminuria leve, eritrocitos aislados.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE UZBEKISTÁN

Factores estacionales: en verano y otoño.

Comienzo comúnmente brusco, a veces atenuado, de presentación pseudogripal, con amigdalitis y estertores secos en pulmón.

Fiebre alta de corta duración (3 a 8 días), ascenso brusco, acmé a las 24-48 horas. Presenta muescas en relación con la

Enantema característico. Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior del tórax.	aparición del rash hemorrágico, en que llega a ser subnormal. A veces petequias en el paladar. Rash petequial de 2, 3 y hasta 4 cm de diámetro, en parte inferior de tórax y superior de abdomen.
Hipotensión y bradicardia o bradicardia relativa.	Hipotensión y taquicardia.
Hepatomegalia infrecuente.	Hepatomegalia frecuente.
Deshidratación pronunciada, predominantemente sin sed (hipotónica).	Deshidratación excepcional.
Eritrosedimentación baja.	Eritrosedimentación acelerada.
Albuminuria discreta, cilindruria y células redondas.	Albuminuria leve, sólo a veces.
Leucopenia con neutropenia y aneosinofilia.	Leucopenia con neutropenia y aneosinofilia. Linfocitosis.
Médula ósea: hipoplasia del sector granulocítico. A veces hiperplasia.	Médula ósea: aumento de formas inmaduras con un 20 % de formas degeneradas.

MAL DE LOS RASTROJOS

Factores estacionales: en otoño e invierno.
Comienzo progresivo. Rara vez brusco, de presentación pseudogripal.
Fiebre alta, prolongada, de 10 a 14 días. Ascenso gradual, acmé al 5º día y declinación comúnmente en lisis.
Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.
Gingivorragias y epistaxis casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.
Manifestaciones respiratorias ausentes.
Albuminuria leve, cilindruria y células redondas.

MAL DE LOS RASTROJOS

Factor estacional: otoño, invierno.
Exantema, tipo eritema solar, en

FIEBRE HEMORRÁGICA DE OMSK

Factores estacionales: en primavera y verano.
Comienzo brusco.
Fiebre alta de 5 a 15 días. Presenta en el 40 % de los casos una segunda onda febril.
Hiperemia localizada en cara.
Mucosorragias infrecuentes.
Epistaxis.
Neumonía en el 40 % de los casos.
Albuminuria y hematuria moderadas.
Ausencia de cilindros y células redondas.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE COREA

Factor estacional: en verano y otoño.
Exantema: primero hiperemia y

cara, cuello y parte anterior de tórax.	luego rash petequial en cara, cuello, nuca y axilas.
Enantema característico.	Orofaringe roja.
Hipo ausente.	Hipo presente en el 45 % de los casos.
Esplenomegalia infrecuente.	Esplenomegalia.
Hipotensión.	Primero hipotensión. Al declinar el período de estado hipertensión transitoria.
Deshidratación pronunciada comúnmente sin sed.	Deshidratación variable con sed en aumento.
Síndrome urémico ausente.	Síndrome urémico constante.
Leucopenia.	Leucocitosis de 10.000 a 60.000.
Eritrosedimentación baja.	Eritrosedimentación ligeramente acelerada.
Albuminuria, cilindruria y células redondas.	Albuminuria masiva.

LAS LEPTOSPIROSIS.

En 1886 Mathieu describe por primera vez un cuadro clínico que publica con el título de "Tifus hepático benigno, recaídas, curación". Meses después Weil publica sus memorias basadas en 4 casos clínicos. En ellas describe "*una enfermedad infecciosa especial, complicada con tumefacción del bazo, ictericia y nefritis*"; abriéndose a partir de ese momento un interesante capítulo de patología infecciosa aún no dilucidado y que mueve el interés científico mundial.

Las leptospirosis aún presentan aspectos oscuros, clínicos, diagnósticos y de laboratorio, en constante revisión.

En la actualidad se acepta que pese a la cantidad de clases de leptospirosis, que difieren por su constitución antigénica, solo se pueden diferenciar tres grupos clínicos de afecciones provocados por las mismas. Así Gsell, citado por Wiessman (1959), las divide en:

1. Leptospirosis casi siempre ictericas y graves. En ellas encuadrarían la enfermedad de Weil (*L. ictero-hemorrágica*); la enfermedad de Weil indonésica (*L. bataviae*) y la ictericia infecciosa de Palestina.
2. Leptospirosis en parte ictericas y en parte anictéricas, con cuadros de mediana gravedad. En éstas se incluirían las fiebres de los arrozales de Europa (*L. bataviae*); la fiebre de otoño japonesa (*L. autumnalis*); la fiebre espiroquetósica corta (*L. pyrogenes*); la fiebre de la caña de azúcar (*L. australis A*); la leptospirosis Baluum (*L. baluum*) y la leptospirosis canícola (*L. canícola*).

3. Leptospirosis casi siempre anictéricas, también llamadas benignas, con cuadro clínico leve. Entre éstas figuran la fiebre del campo, lodo, pantanos, agua (*L. gripo-tifosa*, *sejro*, *saxcoebing*); la fiebre de los siete días del Japón (*L. hebdomadis*) y la enfermedad de los porqueros (*L. pomona*, *hyos*).

En la enfermedad que nos ocupa hubo hallazgos que hicieron y hacen sospechar la posible etiología leptospirósica de algunos casos que pueden ser internados por coexistir en el momento epidémico y, teniendo en cuenta que su modalidad epidemiológica y sintomatología clínica se ajusta en gran parte a las descripciones de leptospirosis anictéricas conocidas, interesa establecer su diagnóstico diferencial.

Wiessman, compartiendo las descripciones clínicas de Gsell, hace una reseña sintomatológica común para todas las leptospirosis. Considera síntomas precoces y tardíos, siendo los primeros los principales y facultativos los segundos.

Entre los síntomas precoces destaca: comienzo agudo con escalofríos e inmediata hipertermia. La fiebre es alta, dura de 3 a 6 días, raramente más de 9. Suele haber una segunda onda febril de menor duración e intensidad.

Mialgias en todo el cuerpo, especialmente en pantorrillas. Las mialgias abdominales pueden simular abdómenes agudos.

En el 80 a 90 % de los enfermos hay hiperemia de conjuntivas y escleróticas. Meningismo frecuente o violentas cefaleas como expresión de irritación meníngea. Exantema de distinta intensidad en tronco y muslos.

Hipotensión y bradicardia relativa. Oliguria.

El laboratorio destaca entre los síntomas precoces: leucopenia con desviación a la izquierda. Eritrosedimentación acelerada. En la orina hay albúmina, eritrocitos, leucocitos y cilindros.

Es de señalar por último la negatividad de signos y síntomas locales.

Los síntomas tardíos son facultativos, porque dependen del tipo de leptospira, de las condiciones regionales geográficas y del momento disposicional del paciente. De ellos señalaremos: meningitis serosa, de muy frecuente aparición en las formas anictéricas, con alteraciones del líquido céfalo raquídeo en la segunda semana de la enfermedad.

En la esfera psíquica se observa una característica mezcla de estupor e inquietud. Han sido descritas encéfalo-mielitis y neuritis, pero su observación es rara.

En las formas anictéricas pueden observarse síntomas

hepáticos atenuados. con urobilinuria y discreta elevación de la bilirrubina sérica.

Las nefritis agudas y nefrosis de las leptospirosis pertenecen a las formas clínicas graves, especialmente a la enfermedad de Weil. En las formas anictéricas benignas solo se observan signos de irritación renal, ya descriptos.

Entre los síntomas tardíos se destaca la hipotensión que ya mencionáramos con los síntomas precoces.

Las alteraciones del aparato respiratorio faltan en las formas benignas. Son raras las alteraciones gastrointestinales. La tendencia hemorrágica sólo se observa en la enfermedad de Weil.

W. Rimpau, de acuerdo a observaciones personales y de otros autores en su libro "La leptospirosis" (1956), cuando describe los síntomas principales y accesorios de los estadios septicémicos y tóxicos de la enfermedad, destaca lo siguiente: la "fiebre de la cosecha" puede comenzar bruscamente, casi en forma lipotímica y por esto el enfermo debe ser transportado, o va vacilando hacia la casa o la clínica, con la faz fuertemente arbolada o cianótica, como un beodo. Se observa un exantema de distinto grado y existe hiperemia conjuntival. La lengua puede presentar enrojecimiento, saburra grisácea, temblor y frecuentemente sequedad como en la peritonitis. Hay halitosis.

Que en la "Fiebre del campo" es importante desde el punto de vista diagnóstico la falta de síntomas del aparato respiratorio. Las hemorragias se pueden dar en cualquier parte, pero especialmente en mucosas. Es constante la afección renal detectable por el estudio de la orina: albuminuria, cilindruria, hipostenuria e hipocloruria. Que el concepto de forma meningítica de la leptospirosis es solo convencional ya que en realidad también incluye fenómenos que afectan a todo el sistema nervioso central. Gsell aisló leptospira pomona y leptospira gripo-tifosa de líquido céfalo raquídeo que no mostraba otra alteración que la hipertensión.

Que los enfermos de "Fiebre del campo" de la baja Baviera exhibieron formas clínicas aisladas con intenso estupor unido a delirios agudos. En esta misma enfermedad, durante el período febril, puede ser valorable desde el punto de vista diagnóstico una bradicardia relativa entre 40 y 60 pulsaciones por minuto. La determinación diaria de la tensión arterial mostró descensos a 90-50 mm. de Hg.

En distintas epidemias se han observado en el cuadro hemático leucopenias y plaquetopenias.

En la "Fiebre del campo" de la baja Baviera y de Silesia

se observó, junto a la leucopenia, desviación a la izquierda, hipereosinofilia y linfopenia. Uno de los autores citados por W. Rimpau destaca la falta de eosinófilos.

Comentaremos a continuación la descripción que Th. Brugsch hace de la leptospirosis anictérica, la "Fiebre del légame, del campo o del agua" y que tiene como agente causal a la leptospira gripo-tifosa.

Esta enfermedad suele iniciarse con fiebre alta, escalofríos, gran quebrantamiento, cefaleas intensas y mialgias generalizadas. En la faz inicial suele brotar un exantema fugaz; la cara está abotagada y las conjuntivas hiperémicas. Los trastornos gastrointestinales no son frecuentes pero puede haber diarreas mucosas y tumefacción hepática con subictericia. El bazo suele encontrarse tumefacto. A veces hay estertores bronquíticos. El aparato circulatorio muestra bradicardia. El cuadro hemático descubre comúnmente leucopenia pero a veces se registra una moderada leucocitosis. En orina se encuentra una ligera albuminuria y elementos formes renales. La fiebre sigue elevándose y permanece alta durante varios días; remite luego en lisis, rara vez en crisis. El proceso morboso puede durar varias semanas.

Señalaremos a continuación la descripción clínica que Debré y Aubry hacen de la "Fiebre del campo", o "Fiebre fluvial" o "Fiebre de Silesia", afección ésta que en forma epidémica fué observada en el sur de Baviera, a orillas del Danubio y en los campos de los alrededores de Moscú, provocada por una leptospira que identificada en 1937 resultó ser distinta a la ictero-hemorrágica. Salvo raras excepciones solo ataca a los trabajadores del campo. Es transmitida por ratas y ratones. No se conoce el contagio de hombre a hombre. Las epidemias siempre fueron localizadas. El comienzo de la enfermedad es brusco, con temperatura elevada, vértigos, cefaleas, mialgias, albuminuria y cilindruria sin cuadro renal grave. Nunca se observaron ictericias ni hemorragias. A partir del 5º día de enfermedad la temperatura desciende en lisis, notándose gran astenia y bradicardia neta.

Los mismos autores describen una forma clínica pseudotífica en la que a los síntomas anteriores se agregan obnubilación, violentos dolores abdominales y diarreas.

A estas epidemias, aunque se observaron casos mortales, se les asigna carácter benigno, con larga convalecencia y astenia pronunciada.

Entre nosotros J. Garate (1944); Rugiero, Lamarque, Crivellari y Crivellari (1944) y Rugiero y Bamanyou (1952), des-

criben variaciones importantes en los cuadros clínicos y modificaciones hemáticas (leucopenias o leucocitosis) que a nuestro juicio confirman lo expuesto por R. V. Tálce (1944) cuando textualmente dice: *“en América latina existen seguramente leptospirosis ictéricas y anictéricas no bien estudiadas aún y causadas por especies particulares de leptospiras que sería necesario identificar”*.

De esta manera los autores antecitados nos muestran la posibilidad de que todos, o casi todos los síntomas clínicos de nuestros enfermos pueden ser referidos a la leptospirosis.

Sobrada razón puede entonces tener el clínico frente a un caso del “Mal de los Rastrojos” de sospechar la posibilidad de una de las formas anictéricas de leptospirosis, aún cuando éstas cursen acompañadas de leucopenia, plaquetopenia, eritrosedimentación normal, bradicardia, etc.

Pero tal presunción diagnóstica debe ser confirmada por el hemocultivo y/o la demostración serológica de la especie correspondiente.

Cabe destacar nuevamente la opinión de W. Rimpau de que el clínico puede tener ante sí casos de leptospirosis y clínicamente estar seguro de ello y todas las investigaciones de laboratorio, cultivo y serología, resultar negativos.

Las causas de dicha negatividad las atribuye a que:

1. Existen cultivos de la especie infectante pero el investigador no las tiene o no las utiliza.
2. El tipo patógeno aún no es conocido por cultivo.
3. En caso de especial sensibilidad individual del infectado, un germen ectofítico resulta por excepción productor de la enfermedad.

Las circunstancias adversas vividas durante la lucha contra esta epidemia fuerza decir que los recursos que la Provincia de Buenos Aires tiene para poder establecer un diagnóstico etiológico directo, por medio de procedimientos serológicos o de inoculación y cultivo, son precarios.

Si algo por el momento se puede esperar es que el laboratorio de investigaciones montado en el año 1959 para investigar esta línea etiológica (a cargo del Dr. W. Aguirre y la colaboración honoraria de los Dres. E. Savino y E. Rennella), prosiga y aumente su capacidad actual y pueda así transformarse en un verdadero centro de investigación y diagnóstico de leptospirosis, tal cual se ha solicitado al Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires.

Solo así podrá establecerse el diagnóstico diferencial en la zona epidémica y fuera de ella.

LA GRIPE Y CATARROS ESTACIONALES.

El diagnóstico diferencial del "Mal de los Rastrojos" con la gripe y los catarros estacionales tal vez sea uno de los más frecuentes que debe realizar el médico rural.

En los casos en que el "Mal de los Rastrojos" se presenta con un cuadro clínico leve o moderadamente grave, la duda diagnóstica se acentúa aún más y solo la detenida observación de todos los signos y síntomas, clínicos y de laboratorio, y fundamentalmente la evolución del enfermo, permiten orientar definitivamente al diagnóstico exacto.

Tal la similitud de estas afecciones que anteriormente al exhaustivo estudio clínico y etiológico de esta enfermedad, en la zona epidémica se la conocía con los nombres de Gripe Italiana o Gripón (Bragado) y Gripe Maligna Epidémica (Alberti).

Asimismo el hecho de presentarse en otoño e invierno, no respetar edades ni sexos y ocasionalmente enfermar individuos que aparentemente no tuvieron relación con tareas rurales o el campo, hace que aumenten estas dificultades diagnósticas.

A continuación resumiremos los aspectos clínicos y de laboratorio más salientes de estos procesos que nos permitan establecer su diagnóstico diferencial.

MAL DE LOS RASTROJOS	GRIPE
Endemo-epidémica, estrechamente relacionada con tareas rurales, residencia habitual o circunstancial en zona rural.	Epidémica y pandémica. No respeta oficios, condiciones sociales ni zonas geográficas.
En cada foco enferman pocos individuos.	En cada foco enferman muchos individuos.
No se ha demostrado contagio interhumano.	Lo común es que enfermen los que conviven con el enfermo.
Comienzo gradual.	Comienzo brusco.
Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.	Exantema infrecuente, incaracterístico.
Enantema característico.	Angina o "arco gripal".
Gingivorragias y epistaxis casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.	Formas hemorrágicas raras. A veces epistaxis.
Alteraciones respiratorias raras.	Alteraciones respiratorias importantes.
Bradycardia o bradicardia relativa.	Comúnmente taquicardia.
Deshidratación pronunciada, comúnmente sin sed.	Deshidratación infrecuente. A veces en formas graves con sed intensa.

<p>Fiebre alta y prolongada (10 a 14 días). Ascenso gradual, acmé al 5º día, declinación comúnmente en lisis.</p> <p>Leucopenia con neutropenia, aneosinofilia y monocitosis.</p> <p>Plaquetopenia precoz, constante y sostenida.</p> <p>Eritrosedimentación anormalmente baja.</p> <p>Albuminuria leve, cilindruria y células redondas.</p>	<p>Fiebre alta de corta duración (4 a 5 días). Ascenso brusco, acmé en 24 horas, declinación en crisis. Segunda onda febril frecuente.</p> <p>Leucopenia con neutrofilia.</p> <p>Plaquetas normales.</p> <p>Eritrosedimentación siempre acelerada.</p> <p>Albuminuria leve.</p>
--	---

MAL DE LOS RASTROJOS

Endemo-epidémica, íntimamente relacionada con tareas rurales, residencia habitual o circunstancial en el campo. En otoño e invierno.

Comienzo gradual.

Fiebre alta y prolongada de 10 a 14 días de duración. Ascenso gradual, acmé al 5º día, declinación comúnmente en lisis.

Exantema tipo eritema solar. Enantema característico.

Cingivorragias y epistaxis casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.

Alteraciones respiratorias infrecuentes. A veces tos seca.

Bradycardia o bradicardia relativa.

Hipotensión a veces acentuada.

Deshidratación pronunciada, comúnmente sin sed.

Leucopenia precoz y sostenida.

Plaquetopenia precoz, constante y sostenida.

Eritrosedimentación anormalmente baja.

Albuminuria leve, cilindruria y células redondas.

MAL DE LOS RASTROJOS

Endemo-epidémica, en otoño e invierno, estrechamente vinculada a tareas rurales, residencia ha-

CATARRO ESTACIONAL

Epidémica, nace en el lugar y con los cambios de estación. No respeta oficios ni áreas geográficas.

Comienzo brusco, raramente gradual.

Fiebre alta de corta duración: 3 a 4 días. Acenso brusco, acmé a las 24 horas, declinación en crisis.

Exantema excepcional.

Angina roja.

Ocasionalmente epistaxis.

Catarro óculo-nasal y faringo-laríngeo-traqueal. Tos y expectoración.

Taquicardia.

Normotensión.

Deshidratación excepcional.

Leucocitosis o moderada leucopenia.

Plaquetas normales.

Eritrosedimentación siempre elevada.

Albuminuria discreta.

HEPATITIS VIRAL EPIDÉMICA (anictéricas)

Endemo-epidémica, sin relación estacional, oficios ni zonas geográficas.

bitual o circunstancial en el campo.	
Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior del tórax.	Exantema ausente.
Enantema característico.	Enantema excepcional.
Gingivorrias y epistaxis casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.	Hemorragias solo en formas evolutivas graves.
Fiebre alta y prolongada (10 a 14 días), ascenso gradual, acmé al 5º día.	Fiebre variable, incharacterística.
Hepatomegalia infrecuente.	Hepatomegalia constante, dolorosa.
Alteraciones del sensorio constantes y frecuentemente formas clínicas nerviosas.	Alteraciones del sensorio, raras; sólo en formas clínicas muy graves.
Eritrosedimentación anormalmente baja.	Eritrosedimentación ligeramente acelerada.
Pruebas funcionales hepáticas normales o levemente alteradas.	Pruebas funcionales hepáticas constantemente alteradas.
Albuminuria leve, cilindruria, células redondas.	Albuminuria leve, coluria, excreción de urobilinógeno aumentada.
Punción hepática: nada particular.	Punción hepática: confirma el diagnóstico.
MAL DE LOS RASTROJOS	MONONUCLEOSIS INFECCIOSA
Endemo-epidémica, en otoño e invierno, estrechamente vinculada a tareas rurales, residencia habitual o circunstancial en el campo.	Epidémica en niños y adolescentes. No reviste carácter epidémico en adultos. Mayor incidencia en primavera.
Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.	Exantema morbiliforme en el 5 % de los casos; en tronco y raíz de miembros.
Enantema característico.	Desde angina roja a pseudomembranosa.
Gingivorragias y epistaxis casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.	Epistaxis frecuente. A veces petequias y equimosis cutáneo-mucosas.
Fiebre alta y prolongada (10 a 14 días). Ascenso gradual, acmé al 5º día.	Desde subfebril a alta, de corta duración.
Esplenomegalia infrecuente.	Esplenomegalia discreta.
Alteraciones del sensorio constantes y frecuentemente formas clínicas nerviosas.	A veces cuadros meningo-encefálicos.
Leucopenia con neutropenia y aneosinofilia.	Leucocitosis. Rara vez leucopenia.
Plaquetopenia constante.	Neutropenia con característica monocitosis. Linfocitosis atípica. Rara vez plaquetopenia.

Pruebas funcionales hepáticas: normales.	Pruebas funcionales hepáticas frecuentemente alteradas.
Médula ósea: hipoplasia del sector granulocítico. A veces hiperplasia.	Médula ósea: intensificación de la leucopoyesis granulocítica.
Albuminuria leve, cilindruria y células redondas.	Albuminuria y cilindruria, sin células redondas.
Punción hepática: nada de particular.	Punción hepática: infiltración monocítica difusa.
Test diferencial de Davidson: negativo.	Test diferencial de Davidson: positivo.

MAL DE LOS RASTROJOS

Endemo-epidémica en otoño e invierno. Estrechamente vinculada a tareas rurales en la zona N.O. de la provincia de Buenos Aires.

Ausencia de ectoparásitos, mordeduras lesiones de rascado, etc.

Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.

Enantema característico.

Gingivorragias y epistaxis casi constantes. Otras mucosorragias frecuentes.

Fiebre alta, prolongada (10 a 14 días), ascenso gradual, acmé al 5º día, declinación comúnmente en lisis.

Bradycardia o bradicardia relativa.

Esplenomegalia infrecuente.

Alteraciones respiratorias excepcionales.

Abdomen doloroso: epigastralgias, dolor en F.I.D. Timpanismo generalizado.

Deshidratación pronunciada, comúnmente sin sed.

Leucopenia constante con neutropenia y aneosinofilia.

Plaquetopenia constante y sostenida.

Eritrosedimentación anormalmente baja.

TIFUS EXANTEMÁTICO

Epidémica, a veces endémica, preferentemente en invierno, íntimamente relacionada con el hambre, miseria y hacinamiento.

Presencia constante de piojos, liendres, mordeduras, lesiones de rascado, etc.

Exantema primero maculoso, luego petequial, que se extiende por todo el cuerpo respetando cara y cuello. Su aparición marca el comienzo de las alteraciones nerviosas.

Enantema excepcional.

Hemorragias muy raras, a veces epistaxis.

Fiebre alta y prolongada, con ascenso brusco y acmé a las 24-48 horas. Presenta típica muesca por remisión al 7º día.

Taquicardia. Ocasionalmente bradicardia.

Esplenomegalia en los primeros días.

Bronquitis.

Abdomen blando, no doloroso, depresible, no meteorizado.

Sed intensa, deshidratación variable.

Leucocitosis. Neutrofilia con desviación a la izquierda y aneosinofilia.

Plaquetas normales.

Eritrosedimentación acelerada.

Albuminuria, cilindruria y células redondas.
Reacción de Weil-Félix negativa.

MAL DE LOS RASTROJOS

Endemo-epidémica en otoño e invierno. Estrechamente relacionada con tareas rurales, afecta la zona N.O. de la provincia de Buenos Aires.

Comienzo gradual, pseudo gripal. Fiebre alta y prolongada (10 a 14 días). Ascenso gradual, acmé al 5º día, defervescencia común en lisis.

Enantema característico.

Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.

Gingivorragias y epistaxis casi constantes. Mucosorragias frecuentes.

Constantes alteraciones sensoriales y frecuentes formas clínicas nerviosas.

Deshidratación pronunciada, comúnmente sin sed.

Plaquetopenia constante y sostenida.

Eritrosedimentación anormalmente baja.

Albuminuria, cilindruria y células redondas.

MAL DE LOS RASTROJOS

Endemo-epidémica en otoño e invierno. Estrechamente relacionada con tareas rurales. Afecta al N.O. de la provincia de Buenos Aires.

Obnubilación o excitación psíquica.

Parálisis oculares ausentes.

Síndrome meníngeo ausente.

Síndrome amioestático ausente.

Exantema, tipo eritema solar.

Enantema característico.

Mucosorragias casi constantes.

I.C.R. normal.

Albuminuria.

Reacción de Weil-Félix positiva.

DENGUE

Epidémica; azota en verano y especialmente los muy calurosos. No se relaciona con determinados oficios y afecta a pobladores de zonas tropicales y subtropicales.

Comienzo brusco, inusualmente. Fiebre alta, de corta duración (6 a 8 días), ascenso brusco, acmé a las 24 horas, declinación en crisis.

Presenta característica segunda onda febril.

Enantema ausente.

Exantema morbi o escarlatini-forme.

Formas hemorrágicas excepcionales.

Alteraciones nerviosas excepcionales.

Deshidratación variable, sed intensa.

Plaquetas normales.

Eritrosedimentación siempre acelerada.

Albuminuria.

ENCEFALITIS EPIDÉMICA

Epidémica, con mayor incidencia en el verano.

Trastornos del sueño: somnolencia, letargia.

Parálisis oculares en el 85%.

Síndrome meníngeo constante.

Síndrome amioestático constante.

Exantema ausente.

Enantema ausente.

Formas hemorrágicas excepcionales.

I.C.R. característico.

Leucopenia constante.	Leucocitosis.
Plaquetopenia constante y sostenida.	Plaquetas normales.
Eritrosedimentación anormalmente baja.	Eritrosedimentación acelerada.
Albuminuria, cilindruria y células redondas.	Albuminuria.
Sin secuelas. Recaídas de hasta un año de duración, con síndrome parkinsoniano y disartria. Sin trastornos mentales.	Frecuentes secuelas psicóticas. Alteraciones del carácter, trastornos mentales. Epilepsia. Parkinsonismo.
MAL DE LOS RASTROJOS	FIEBRE AMARILLA
Endemo-epidémica en otoño e invierno. Estrechamente relacionada con tareas rurales. Afecta la zona N.O. de la provincia de Buenos Aires.	Endémica, a veces epidémica. Afecta a pobladores de climas tropicales, en zonas urbanas y rurales.
Exantema, tipo eritema solar, en cara, cuello y parte anterior de tórax.	Exantema excepcional.
Enantema característico.	Enantema ausente.
Fiebre alta, prolongada (10 a 14 días). Ascenso gradual, acmé al 5º día, declinación comúnmente en lisis.	Fiebre alta (6 a 8 días). Ascenso rápido con una remisión a lo normal al producirse al tercer día la pseudocrisis típica de la evolución común.
Pigmentaciones anormales ausentes.	Ictericia constante.
Vómitos infrecuentes.	Vómitos biliosos frecuentes. Luego aparece el vómito negro.
Deshidratación pronunciada comúnmente sin sed.	Sed intensa. Deshidratación variable.
Leucopenia con neutropenia y aneosinofilia.	Leucopenia con neutrofilia.
Bilirrubinemia normal.	Bilirrubinemia francamente aumentada.
Albuminuria, cilindruria y células redondas.	Albuminuria, coluria, hematuria, cilindruria y urobilinuria aumentada.

2. PROCESOS NO ENDEMO-EPIDÈMICOS

En el periodo de comienzo. El diagnóstico diferencial de los enfermos del "Mal de los Rastrojos" en el período de comienzo puede establecerse con gastroenterocolitis, colecistitis aguda, apendicitis aguda (Milani, H., 1959), íleo mecánico, etc., cuando la sintomatología es predominantemente digestiva. Con las neumopatías agudas bacterianas y especialmente la neumonitis a virus, cuando coexisten con nuestra enfermedad síntomas bronquiales. Con vâsculo-cardiopatías y psiconeuropatías cuando desde el comienzo predominan los síntomas referidos a dichos sistemas. Esto lo saben los médicos de la zona epidémica, pero no les parece prudente perder el tiempo que llevaría su observación en un ambiente rural, sin laboratorio y con precarios medios asistenciales.

Todos estos cuadros pueden suscitar la duda diagnóstica en el período incipiente de la enfermedad. Pero el "Mal de los Rastrojos" no es proteiforme ni sus formas clínicas tan variadas. Por el contrario, la similitud clínica que presentan los pacientes llevó a denominarla la "Enfermedad del Sello". Por ésto, a poco de observar los síntomas y signos clínicos y de laboratorio, y especialmente controlando la evolución del enfermo, se establecerá el diagnóstico correcto.

En cuanto a la neumonitis a virus, con su comienzo, generalmente lento, astenia, fiebre, escalofríos y cefaleas tèmporo-occipitales puede a veces inducir a error, pero la instalación de la tos seca intensa, a veces hemoptoica; los signos físicos y radiológicos pulmonares; la leucocitosis y eritrosedimentación acelerada bien pronto permiten formular el diagnóstico correcto.

En el periodo de estado. En esta etapa evolutiva el "Mal de los Rastrojos" es susceptible de ser confundido con agranulocitosis, leucemias agudas, panhemocitopenias, nefropatías

agudas, estados de excitación y delirio, comas, etc. Nuevamente señalaremos lo característico y uniforme que resulta ser en su presentación el cuadro clínico de los enfermos afectados de este mal.

Sin embargo, como con alguna frecuencia se han visto errores de diagnóstico originados en un examen clínico incompleto y por falta de laboratorio, es que haremos una sumaria descripción de los procesos susceptibles de ser confundidos con la enfermedad que nos ocupa.

Agranulocitosis. Antecedentes de ingestión de fármacos. Comienzo lento o brusco. Fiebre de ascenso rápido. Importantes lesiones úlcero-necróticas en orofaringe. Odinofagia. Taquicardia y normotensión. Leucopenia neutropénica. Eritrosedimentación normal. En médula ósea hay hiper o aplasia acentuada en la serie granulocítica. En la orina nada de particular.

Leucemia aguda. Edad de mayor incidencia: infancia o ancianidad. Púrpura espontánea o provocada. Adenopatía generalizada dolorosa. Espleno-hepatomegalia. Taquicardia con normotensión. Anemia, trombopenia, "blastos", eritrosedimentación acelerada. Hiperplasia leucótica en médula ósea. En la orina nada de particular.

Hiperesplenismo esplenomegálico. Ausencia o presencia de los factores etiopatogénicos de la esplenomegalia. Fiebre variable. Púrpura espontánea o provocada. Ausencia de adenopatías. Espleno-hepatomegalia. Taquicardia y normotensión. Anemia, leucocitos normales o disminuídos, igual que las plaquetas. Eritrosedimentación acelerada. En la médula ósea hay hiperplasia de formas inmaduras. En la orina nada de particular.

Panhemocitopenias anesplénicas. Antecedentes de exposición a agentes físicos, químicos o tóxicos. Púrpura espontánea o provocada. No hay adenopatías. Lesiones úlcero-necróticas en orofaringe. Taquicardia y normotensión. Anemia variable; leucocitos y plaquetas normales o disminuídas. Eritrosedimentación acelerada. Médula ósea: hipo o aplasia de uno o de los tres sectores. En la orina nada de particular.

Nefropatías agudas. En las epidemias del "Mal de los Rastrojos" que han sido estudiadas exhaustivamente en sus aspectos clínicos y de laboratorio se demostró la reiterada negatividad de las formas clínicas urémicas o renales.

Sin embargo en anteriores brotes epidémicos se vieron con gran frecuencia y muy mal pronóstico.

Asimismo está comprobado anatomopatológicamente el daño renal funcional y reversible en estos enfermos, por lo que potencialmente pueden llegar a la etapa de insuficiencia renal. Por ello, sin entrar a considerar los elementos del diagnóstico diferencial, sólo mencionaremos los procesos con que en alguno de los momentos evolutivos de la afección ésta puede ser confundida. Los más importantes son: nefrosis aguda grave o nefrosis del nefrón distal; gloménulo nefritis aguda difusa; nefritis local y las nefrosis benignas.

Mucosorragias sin púrpura espontánea. Las epistaxis, hemoptisis, hemorragias digestivas, etc., han dado motivos a diagnósticos erróneos. Por ello solamente los mencionamos. Insistimos en que el estudio clínico detenido y reiterado, con el complemento del laboratorio, son más que suficientes para establecer el diagnóstico correcto.

Estados de excitación y delirio. Infrecuentemente un cuadro de psiconeurosis aguda ha sido motivo de duda diagnóstica, especialmente en los alcoholistas. La clínica y el laboratorio, como asimismo la evolución del enfermo, descartan o confirman esta posibilidad.

Estados depresivos. Las mismas consideraciones hechas para el caso anterior nos aclaran el cuadro con que suele presentarse especialmente en los ancianos. En efecto, suelen mostrar un estado confuso, con ausencia de ubicación en el tiempo y en el espacio. No es infrecuente observar cuadros de negativismo, melancolías, manías hipocondríacas, etc., desencadenadas por el "Mal de los Rastrojos".

Comas. Los consideramos por haber sido traídos al Hospital enfermos encontrados en el medio del campo, sin conciencia y sin responder a los estímulos. Si bien este estado puede responder a las más diversas causas, la clínica y el laboratorio dilucidarán rápidamente la etiología.

ANATOMÍA PATOLÓGICA *

En la siguiente enumeración de las lesiones que ocasiona esta enfermedad se han recopilado las descripciones histopatológicas realizadas por R. Juffe (1958), E. Rivero y col. (1959), I. Pirotsky y col. (1959), M. Vucetich y col. (1958).

Un triple criterio se ha adoptado para elaborar esta porción de nuestro trabajo:

1) Se trató de que toda lesión aquí destacada fuese constante en las diversas descripciones de los distintos autores que se ocuparon del tema.

2) Fueron fundamentalmente consideradas aquellas lesiones que, a nuestro entender, aportaban datos básicos a una interpretación fisiopatológica.

3) Intencionalmente se han dejado de lado algunos hallazgos de interés, pero que por su importancia o por su fineza no consideramos útiles destacar en un trabajo destinado a llenar los fines del presente.

Párrafo aparte merece el trabajo de Aoki, D'Alosio y Podio (1960), investigadores que mediante un ingenioso método de microdissección renal, han descrito una serie de llamativos fenómenos en el parénquima de este órgano, entre los que cabe destacar la hidronefrosis intrarrenal y la diverticulosis tubular, esta última lesión señalada por los autores como elemento diferencial con la Fiebre Hemorrágica Epidémica.

Aspectos histopatológicos.

Sistema cardiovascular: infiltración edematosa con alto contenido proteico, de los espacios perivasculares e intercelulares del miocardio.

* Recopilación y conclusiones realizadas por el Dr. Fermín Carlos Iturriza.

En la totalidad del sistema arteriolo-capilo-venular de los distintos órganos, se observa intensa dilatación con concentración de elementos figurados, hiperpermeabilidad vascular que se manifiesta por edemas satélites de los vasos, y diapedesis de predominio linfocitario. A estas acumulaciones de linfocitos perivascuales se le suman frecuentemente células reticuloendoteliales, seguramente originadas en la adventicia, de tan gran capacidad de reacción frente a los estímulos que obren para su diferenciación defensiva.

Sistema nervioso: el soma neuronal no se presenta morfológicamente afectado. La glía no presenta modificaciones, salvo la microglía, que presenta imágenes de movilización hacia los centros de perivascularitis.

En contadas autopsias se visualizaron focos de necrosis, determinados por obliteración de las arteriolas nutricias. La génesis de dicha obliteración está dada por lesiones de las paredes, fundamentalmente de la íntima, que se ven noxadas por una invasión monocitaria que procede de la adventicia, precede a una necrosis masiva de la pared, que determina una coagulación trombótica obliterante.

Son muy marcados los fenómenos de desmielinización de los axones.

A las lesiones descritas se suman un discreto edema cerebral y un intenso edema meníngeo.

Aparato digestivo: Sin particularidades específicas, salvo la repercusión regional de la lesión vascular sistémica ya mencionada.

Aparato respiratorio: Zonas de neumonitis atípicas con marcada infiltración linfo-monocitaria de los tabiques interalveolares. En algunos casos, zonas de infartos cuyo mecanismo de origen es semejante al de los reblandecimientos del sistema nervioso central ya descrito.

En ocasiones se injertan, intercurrentemente, procesos de típicas neumonías y broconeumonías.

Sistema endócrino: Las lesiones fundamentales asientan en la adrenal, que se muestra sumamente pobre en lípidos, en especial en colesterol y sus ésteres. La médula se halla intensamente congestiva y con algunas extravasaciones sanguíneas.

Hígado: Se aprecia congestión centrolobulillar; edemas de los espacios de Disse; discretas lesiones hepatocíticas que se exteriorizan por acúmulo intracitoplasmático de pigmento biliar, sobrecarga lipídica y trastornos nucleares de cariólisis y vacuolización. La trama reticulínica se halla conservada.

Los espacios porta muestran un infiltrado histiolinfocitario semejante al que se halla en la casi totalidad de la zona perivascular de todos los órganos.

Riñón: Es el órgano que presenta lesiones más llamativas: las analizaremos en sus aspectos glomerular y tubular.

Glomérulos: aparecen ingurgitados, con los podocitos tumefactos y significativas alteraciones en la membrana basal de la red admirabilis, que se expresa por una intensa reacción para mucopolisacáridos y la positividad a la tinción argéntica para reticulina. En la cavidad de la cápsula de Bowman suelen visualizarse linfocitos y a veces eritrocitos.

Tubos: La inmensa mayoría, aunque no todos, presentan fenómenos de degeneración hialina y necrosis de sus células. Los trastornos degenerativos tienen especial predisposición por localizarse en el polo apical de las células y en ocasiones se las ve como cediendo esa parte de su citoplasma a la luz de los túbulos, donde junto con la proteína ultrafiltrada contribuye a constituir el material de cilindros eosinófilos, que obstruye a gran número de ellos. Taponando la luz de numerosos tubos se observan cilindros granulosos, hialinos y a veces hemáticos.

Las lesiones precedentemente descritas se localizan fundamentalmente en los tubos contornados proximales; el asa de Henle, el distal y los tubos rectos sufren muy escasos trastornos.

Sistema retículoendotelial (S. R. E.): Marcada hipoplasia en toda su distribución sistémica. Fenómenos hemocateréticos aumentados en la pulpa esplénica y, en donde los vasos han permitido extravasaciones eritrocíticas, se ve a sus células en activo fenómeno de transformación de la hemoglobina.

CONSIDERACIONES

Del cuadro anteriormente expuesto se desprende que la fundamental lesión de esta enfermedad asienta en el pequeño lecho vascular. En efecto, los fenómenos de congestión consecutivos a la vasodilatación que acarrea una hiperpermeabilidad de plasma el que a su vez motiva el edema intersticial, son las lesiones más significativas.

En ocasiones, este daño capilar es tan manifiesto que inclusive facilita la extravasación de elementos figurados de la sangre, en especial eritrocitos.

Fácil es de imaginar, si a estas lesiones añadimos el daño renal, el descalabro proteíno-electrolítico que se produce en estos enfermos.

Juzgamos de interés realizar algunas consideraciones sobre el "primun movens" del daño capilar.

A nuestro entender, dos son los principales mecanismos que pueden considerarse en esta eventualidad.

1º) Que exista una acción directa del agente etiológico sobre los constituyentes vasculares, especialmente sobre los mecanismos que actúan sobre su tonismo dinámico. Si así fuere, fácil es de imaginar que la hipóxica rémora sanguínea, consecutiva a la parálisis, dañe los mecanismos enzimáticos y los fenómenos de membrana que tienen tan gran importancia en lo que a la regulación del compartimiento vascular e intersticial se refiere.

El frecuente infiltrado celular que acompaña a los vasos tal vez abonaría al impacto directo antes expresado.

2º) Que el agente etiológico actúe directa o indirectamente sobre los centros reguladores del dinamismo vascular, ocasionando la parálisis del mismo. Producida esta parálisis, los fenómenos posteriores cabalgan sobre lo expuesto en el párrafo 1º.

Para aclarar estos aspectos consideramos como de mucha importancia la realización de estudios con el microscopio electrónico y con la microscopía de fluorescencia, mediante el método de Coons.

Consideraremos a continuación el daño renal y hepático.

La lesión de la membrana basal del glomérulo es de vital importancia. La patología moderna hace especial hincapié en una patología propia de los mucopolisacáridos de las membranas basales; si bien habría que profundizar, en especial con un sentido histoquímico, el estudio de las lesiones de dicha basal, ya hemos destacado que es objeto de una profunda alteración. Fácil es de imaginar la repercusión que tendrá esta alteración sobre el ultrafiltrado glomerular.

Las funciones de absorción y excreción de los tubos también deben hallarse seriamente afectadas, como lo indica la necrosis y degeneración de gran parte de sus células.

De cualquier modo, no consideramos que estas lesiones tubulares sean irreversibles: la existencia de células morfológicamente inalteradas, la integridad de la trama reticulínica, y la casi integridad basal de los elementos afectados por fenómenos degenerativos, habla en pro de una restitución integral.

Por último, no olvidemos de sumar al desequilibrio electrolítico ocasionado por el daño capilar de toda la economía las lesiones renales, si asignamos a este emuntorio un papel principalísimo en la regulación del medio interno.

En cuanto al daño hepático, no lo consideramos de significación; deben tratarse, seguramente, de lesiones ocasionadas por la rémora sanguínea y absolutamente reversibles. El infiltrado linfo-plasmo-histiocitario de los espacios porta no debe imputarse a una hepatitis en el sentido estricto, sino a la exteriorización de todo lo que ocurre en las zonas perivasculares de los demás órganos.

TERAPÉUTICA

El tratamiento del "Mal de los Rastrojos" ha sufrido a través del tiempo las alternativas propias de toda enfermedad de la que se ignoraba su origen. De acuerdo a la semejanza sintomatológica con los cuadros clínicos de otros procesos endemo-epidémicos de nuestro suelo y de otros países, los médicos regionales dieron distintas interpretaciones etiológicas a esta enfermedad. Se buscaba desesperadamente una terapéutica que pudiera dominarla e hiciera descender el elevado índice de mortalidad de la misma. Se ensayaron toda la gama de antibióticos conocidos para contrarrestar este proceso poco común en su agresividad. Sobre la comprobación diaria de la ineficacia antibiótica se buscó con dosis masivas y por distintas vías de administración las posibles causas de tales fracasos.

El doctor Arribalzaga (1955) tiene el mérito encomiable de haber publicado en 1955 la primera comunicación nacional sobre ineficacia antibiótica, y en señalar alentadores resultados con el uso de plasma o sangre cuando se pensó que hubiera una disminución de la volemia. En algunos casos muy graves con adinamia e hipotensión empleó la D. O. C. A. en unos y la cortisona en otros; y aunque en los casos en que las empleó no fueron suficientes para extraer conclusiones, su impresión fué que resultaron útiles en la marcha del proceso.

En las postrimerías del brote epidémico de 1958, los doctores A. Cintora y C. Magnone (del Pabellón de Epidemia del Hospital Regional de Junín) ensayaron un tratamiento con suero de convalescente, el que usaron en forma similar al que se prescribe en otras enfermedades infecciosas, pero carecían de una producción que les permitiera realizar una experiencia en vasta escala y con dosis más altas. No obstante este hecho, los resultados obtenidos fueron alentadores.

En enfermos de la zona epidémica, trasladados al Pabe-

llón de Infecciosas del Hospital San Juan de Dios, de La Plata. comprobamos la eficacia de altas dosis de plasma y prednisona con los que vimos mejorar rápidamente el cuadro clínico de los enfermos.

Al comienzo del brote epidémico del año 1959, con las últimas experiencias recogidas, se instituye a estos enfermos un tratamiento con plasma y sangre o plasma de convaleciente en dosis adecuadas, con los que se previene o combate la hipotensión y el shock, se regula el medio interno y se provee de elementos inmunológicos específicos.

La terapéutica instituida, por los resultados felices que se comprobaron en forma reiterada en el comienzo del brote epidémico del año 1959, permitió a los médicos de los distintos Centros Asistenciales llevar a cabo un estudio clínico, de laboratorio y terapéutico más detallado, pudiendo realizar ensayos de variantes terapéuticas siempre sobre la base de una enfermedad prácticamente dominada.

RECOMENDACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO.

En una enfermedad endemo-epidémica es prácticamente imposible separar las recomendaciones higiénicas del tratamiento farmacológico en sí.

Es un hecho aceptado que las horas y los días que pasan de enfermedad sin diagnóstico y tratamiento, como así las transgresiones físicas y dietéticas, ensombrecen el pronóstico y hacen difícil, costoso y complicado el tratamiento.

Es ejemplar la observación de que en lugares como Mechita, Los Toldos y otros de la zona epidémica, la íntima relación entre médico y paciente permitió la rápida consulta del enfermo, con el resultado de que su reposo inmediato y tratamiento precoz disminuyeron los índices de mortalidad.

Por lo tanto, antes de encarar el tratamiento, estamos obligados a enunciar las siguientes recomendaciones:

1. Debemos considerar como presunto afectado del "Mal de los Rastrojos" a toda persona, de cualquier sexo y edad, que resida en zona epidémica, y en época epidémica (otoño e invierno), con más razón si desarrolla tareas rurales, que no se siente bien o parece en-gripado, o tiene manifestaciones digestivas, respiratorias o nerviosas no bien definidas.
2. Ante la presunción clínica no hay tiempo que perder, por lo tanto: no esperar leucopenia, trombopenia, al-

buminuria, células redondas o eritrosedimentación baja. No buscar focos congestivos en tórax y si los hay coexisten con la enfermedad. No esperar a que sangren las encías, la nariz, escupan o vomiten sangre o la depongan. Si hay signos meníngeos coexisten con el "Mal de los Rastrojos". No esperar que con antiespasmódicos calme una epigastralgia, un cólico, un vómito o una diarrea indeterminable. No esperar que el enfermo tiemble, haga un cuadro demencial o convulsivo.

En todos estos casos se los debe internar.

Es por todos conocido que muchos de estos enfermos ingresan al hospital caminando con un síndrome gripal banal y que a las horas, escupan o vomitan sangre o hacen un cuadro encefalopático grave.

Por ello debemos considerar a todas las formas clínicas como evolutivas y potencialmente graves.

FUNDAMENTOS TERAPÉUTICOS.

Antes de encarar el plan terapéutico debemos exponer los fundamentos fisiopatológicos en los que basamos nuestra conducta.

Quedan excluidos de este análisis los enfermos ambulatorios o asintomáticos, que se compensan de por sí ya sea por la escasa agresividad de la noxa o porque sus defensas así lo permiten.

Hacemos del enfermo un enfoque dinámico. Ningún paciente se interna con una determinada forma clínica, ésta resulta de su evolución ulterior. Por ello, al enfermo que ingresa, lo ubicamos en distintas etapas clínico-fisiopatológicas de acuerdo al momento evolutivo alcanzado.

En el comienzo de la enfermedad hay un período que denominamos pre-hipotensivo (E. A. AMBROSETTI y col., 1960) en hay hipovolemia y hemoconcentración. Tras ella el enfermo el cual, si bien no se registra descenso de la tensión arterial, entra en hipotensión, a veces con hemorragias, otras con temblores generalizados o convulsiones tónicas y clónicas, como asimismo pueden agregarse trastornos psíquicos.

La hipovolemia la hemos interpretado como originada por una permeabilidad patológica de los endotelios capilares. Estos, afectados por el impacto de la noxa, sufren un proceso de arteriolo-capilaroplejía. Este fenómeno sería el substractum

de las alteraciones fisiopatológicas y a partir de él la secuencia de los desórdenes orgánicos sería la siguiente: el plasma escapa a los intersticios celulares disminuyendo el volumen circulante. La hemoconcentración consecutiva es detectada en forma simple y rápida por el hematocrito. Estamos aún dentro de la etapa prehipotensiva. A continuación hay caída de la tensión arterial y shock clínico. Sus consecuencias inmediatas son: el déficit de filtración glomerular que se aprecia en la oliguria, hay disminución de la densidad de orina y de la excreción de cloruros, aumento del NNP, uremia, etc. El enfermo ha llegado a la etapa de insuficiencia renal funcional. De no corregirse ésta tempranamente nos lleva a la insuficiencia renal orgánica, capaz de agravar las mínimas lesiones pre-existentes que carecían de valor clínico-terapéutico.

En esas condiciones el enfermo se deshidrata, presenta oliguria, caída de la tensión arterial, trastornos psicoencefalo-páticos que agravan a los ya existentes o que provocan de por sí manifestaciones neurológicas.

Concluyendo, estamos en presencia de una enfermedad que desde el punto de vista fisiopatológico presenta un estado de shock subagudo, por escape de plasma al intersticio, con insuficiencia suprarrenal relativa e insuficiencia renal (funcional u orgánica), con un estado de deshidratación predominantemente hipotónica. Si bien hemos colocado al proceso en esta patogenia puede ello no ajustarse a una realidad exacta en sus mecanismos más íntimos. Por lo tanto es susceptible de que nuevos o mayores elementos de juicio puedan modificar parte de los conceptos aquí expuestos. No obstante esta salvedad, nuestra forma de interpretar los desórdenes fisiopatológicos nos ha permitido concretar un enfoque terapéutico integral y unificado del enfermo, ordenando nuestra acción ante los signos y síntomas de la enfermedad.

La apreciación que hacemos de las secuencias fisiopatológicas son el respaldo de nuestro tratamiento que está orientado a normalizar los trastornos ya mencionados y colocar al organismo en las condiciones óptimas para soportar el stress o evitarlo.

Los resultados del tratamiento que instituímos, que se reflejan en el gran descenso del índice de mortalidad (H. D. MOLTENI, 1959) de esos dos últimos años de lucha contra este mal, hace que lo desptaquemos por los felices resultados que nos ha deparado.

PLAN TERAPÉUTICO.

De acuerdo a lo que antecede, los objetivos terapéuticos son los siguientes:

- a) Tratamiento de la hipotensión (o el shock), de la insuficiencia suprarrenal y de la deshidratación. Suministro de las necesidades calóricas.
- b) Tratamiento inmunológico.
- c) Tratamiento antibiótico.
- d) Tratamiento vitamínico y tónico general.
- e) Régimen higiénico dietético.
- f) Tratamiento de las complicaciones.

No todos los enfermos necesitan de este plan terapéutico. Así como algunos pacientes ingresan con cuadros clínicos muy evolucionados, los hay también precoces que con reposo y pocas medidas terapéuticas yugulan su enfermedad. La agresión es más intensa en unos que en otros y las defensas orgánicas tienen enormes variaciones individuales.

Estas consideraciones sirvan para comprender la imposibilidad de una esquematización o standartización en el tratamiento.

Pasaremos revista a continuación a los elementos terapéuticos que hemos utilizado y su aplicación.

A. Tratamiento de la hipotensión o del shock, de la insuficiencia suprarrenal y de la deshidratación. Suministro de las necesidades calóricas.

Consideramos estos tratamientos en forma conjunta por cuanto se intrincan de tal manera que su exposición por separado resulta imposible realizar.

Plasma común: con su uso se cumple con dos objetivos terapéuticos, prevenir y combatir el shock y la deshidratación. Sus dosis han variado en relación a la forma clínica, respuesta del enfermo, controles de hematocrito, etc., pero señalaremos que hemos transfundido desde 500 hasta 8.500 cm³. por enfermo.

Dexametasona: las ventajas de su uso han sido repetidamente señaladas. Sus dosis han sido muy variables, pero siempre sobre la base de cantidades relativamente altas, 2 a 12 mg. por día. A partir de la mejoría clínica del paciente, las dosis las disminuimos lentamente, hasta los 15 o 20 días de la enfermedad, en que comenzamos a estimular las suprarre-

nales. En los casos en que el enfermo no tolere la vía oral, o previniendo alguna de sus contraindicaciones, usamos Decadrón inyectable por venoclisis, en dosis media de 3 a 4 mg. cada 6 horas.

Desoxicorticoesterona: su uso lo hemos reservado para los casos en que la tensión arterial no mejorara ostensiblemente, en dosis de 10 a 20 mg. cada 6 horas.

Cardiotónicos y analépticos: su aplicación se limita a los casos en que el estado de hipotensión no se supera. Preferimos el Veritol y la Efe-tonina, las que usamos agregados a las infusiones endovenosas. Debemos destacar la reiterada comprobación del fracaso del L-Arterenol o Levofed en estos enfermos, en los que existe falta de respuesta meta-arteriolar y por ende, a más de ser ineficaz, puede resultar perjudicial al cerrar el cortocircuito renal.

A. C. T. H.: debemos destacarlo por su ineficacia cuando se la administra sola, ya que exige a una corteza que está sobreesometida y en déficit de producción. Su uso queda reservado exclusivamente para estimular a las suprarrenales durante y al suspender la medicación con corticoides. En estos casos administramos 10 a 30 unidades de A. C. T. H. cada 24 horas, disminuyendo progresivamente.

Cortisona en suspensión salina: su uso lo hemos limitado, al igual que otras medicaciones de administración intramuscular por ser esta vía altamente agresiva para estos enfermos. Nos ha sido útil a las dosis de 50 a 200 mg. cada 6 horas, de acuerdo al cuadro clínico.

Benadryl: por el daño vascular que presentan estos enfermos, rash facial, inyección conjuntival, edema intersticial, hipotensión, hemorragias por ruptura celulares y destrucción endotelial (HOFFMANN J. y col., 1954), hemos administrado Benadryl en dosis que variaban entre 80 y 120 mg. diarios, por venoclisis.

Hidratación parenteral: la reservamos exclusivamente para los enfermos deshidratados que por razones sensoriales (embotamiento, coma), o que por trastornos digestivos, o porque no tienen sed (deshidratación hipotónica), nos vemos impedidos de equilibrarlos por boca. En estos casos nos ajustamos al siguiente cálculo: el enfermo necesita 3.000 cm³. de agua por día para cubrir lo perdido por perspiración, orina, respiración y sudor. En casos en que hay vómitos, fiebre, diarreas, hemorragias, sudoración profusa, etc., reponemos lo per-

dido aproximadamente sumándolo al requerimiento mínimo diario.

Hasta aquí hemos especificado el esquema que seguimos para hidratar al enfermo pero sólo considerando el aspecto cualitativo. En nuestros pacientes observamos dos tipos de deshidratación, que difieren en sus aspectos clínico-terapéuticos.

La más común es la deshidratación hipotónica. En ella lo característico es que el enfermo, pese a su deshidratación no tenga sed, y sus cloruros en orina se encuentren por debajo de los 4 g. por mil o hayan desaparecido, factor diagnóstico muy importante, este último, cuando el paciente por alteración de su sensorio no responde a nuestro interrogatorio. En este caso, a la plasmoterapia, agregamos soluciones salinas desde las isotónicas hasta las hipertónicas al 3 o 5 %. Continuamos así hasta elevar los cloruros en orina y humedecer la lengua.

El otro tipo de deshidratación, la hipertónica, tiene como relevante característica la sed, que es intensa. En la orina observamos la densidad y los cloruros francamente elevados. La terapéutica a emplear consiste en la administración de soluciones dextrosadas hasta que la densidad de la orina descienda a 1012, aproximadamente.

Este tratamiento lo mantenemos de acuerdo a la evolución de los pacientes, atendiendo especialmente en estos casos al estado de hidratación de la piel y de la lengua, pulso, tensión arterial, diuresis, hematocrito y cloruros en orina. La hidratación parenteral la hemos mantenido en casos extremos hasta los 25 días.

Si el enfermo orina bien, le agregamos potasio. Por boca si lo tolera (2 a 4 gramos de los preparados efervescentes que son los mejor tolerados), de lo contrario lo agregamos a las infusiones.

En los lugares en que se cuenta con un fotómetro de llama, puede ajustarse finamente el balance electrolítico. Pero si observamos atentamente a nuestros enfermos, con la ayuda de las sencillas determinaciones en orina, bastará para equilibrar horariamente al paciente.

Hidratación oral: es la vía de elección. Las necesidades hídricas, salinas y calóricas las podemos llenar con una alimentación de este tipo:

Caldo flaco salado: 500 cm³.

Leche: 1 litro.

Jugo de frutas: 1 litro.

Glucolín o Nutrose: 80 gramos.

Secalbúm o Casenolín: 60 gramos.
Agua y té a discreción.

Si el estado del paciente lo permite, la alimentación será más completa, recordando que debe ser atóxica y hepatoprotectora por completo. Debemos señalar, por último, que en muchas oportunidades se debe insistir y hasta obligar al paciente para que se alimente e hidrate por vía oral.

B. Tratamiento inmunológico

Guiados por la experiencia y resultados alentadores que en el año 1958 obtuvieron los doctores A. Cintora y C. Magnone con el uso de suero y sangre de convalecientes, y la confirmación del gran beneficio que a estos enfermos prestaba la plasmoterapia común, precoz e intensa, hizo que combináramos ambos tipos de tratamiento. Así, iniciamos una etapa terapéutica con sangre y plasma de convalecientes que iba a ser de gran trascendencia en el curso de esta epidemia.

La experiencia realizada en vasta escala con distintas dosis, suministrada a enfermos con las más variadas formas clínicas y periodos evolutivos de la enfermedad, permitió que extrajéramos conclusiones en relación a su momento y modo de administración.

Podemos afirmar categóricamente que el uso de sangre de convalecientes (fresca, preferentemente) o en su defecto, plasma de convalecientes, suministrados en el período de invasión de la enfermedad, aborta el proceso o hace muy benigna su evolución (H. C. GUARINOS y col., 1959).

El período de invasión de nuestros enfermos es perfectamente detectable por la clínica y el laboratorio (H. C. GUARINOS y col., 1959), de ahí que esta posibilidad de tratamiento en ese período de la enfermedad, sea factible de realizar.

En contraposición señalamos que los enfermos que se internan con varios días de evolución, con 4 a 5 días de temperatura alta (de 39° a 41° C), hipotensos, hemoconcentrados, oligúricos, deshidratados, etc., no reciben de este tratamiento ningún beneficio y en ellos urge combatir el shock y las alteraciones del medio interno.

En los pacientes en que la indicación de sangre o plasma de convalecientes es precisa, nuestra conducta es la siguiente: les administramos 250 cm³. de sangre o plasma. Observamos la evolución durante 12 horas. Al cabo de ese tiempo, si la mejoría no se vislumbra, les administramos 250 cm³. más. En ocasiones hacemos una tercera transfusión y excepcional-

mente cuatro. Lo común es que a partir de la primera transfusión la fiebre, que es un buen elemento de juicio para seguir la evolución del enfermo con este tratamiento, caiga en crisis. En los que ya presentan valores febriles altos, ésta cae en lisis de 1 a 3 días. Asimismo se evidencia una notable mejoría subjetiva del paciente. Desaparecen las mialgias, artralgias, cefaleas y el ardor conjuntival, ambientándose nuevamente el enfermo. Es posible observar poliuria y sudoración profusa, recuperando el apetito y la sed.

Nuestra provisión de plasma y sangre de convalecientes es prácticamente continua, por cuanto obligamos al enfermo a hacer la primera etapa de su convalecencia en el hospital. Este momento, 30 a 40 días de la enfermedad, lo aprovechamos para extraerle sangre, que si no la transfundimos en seguida elaboramos plasma, renovando constantemente nuestro stock.

C. Tratamiento antibiótico

Ya en la introducción de este trabajo quedaron reflejadas brevemente las distintas formas de administración de antibióticos. Su fracaso ha determinado que para el tratamiento de esta enfermedad deba prescindirse de una terapéutica específica. Pero no hemos deshechado el uso de los antibióticos. Baste recordar que estos enfermos son leucopénicos y aminorados biológicamente en grado sumo, como asimismo que reciben un tratamiento con altas dosis de corticoides.

Por las razones expuestas, y sólo para atender a las posibles complicaciones bacterianas, especialmente las supuradas a las que estos enfermos son extremadamente propensos, es que utilizamos los antibióticos.

Preferimos el cloramfenicol y las tetraciclinas a las dosis de 1 a 2 gramos diarios por ser ambas muy bien toleradas. La vía oral es la de elección, pero en los casos de intolerancia las suministramos por venoclisis. Esta medicación la mantenemos mientras administramos los corticoides.

D. Tratamiento vitamínico y tónico general

En el período de estado, la medicación vitamínica comprende la administración de vitamina C en dosis de 2 a 5 gramos diarios; complejo B de 5 a 10 cm³. de los preparados hidrosolubles y vitamina K, hasta 20 mg. diarios. En la convalecencia variamos las dosis, disminuyendo a 1 gramo de vitamina C, 2 cm³. de complejo B y 1.000 microgramos diarios de vitamina B₁₂.

Agregamos como medicación tónica general y anabólica los preparados de Testosterona con escasa acción androgénica y preparados de extractos totales de corteza suprarrenal.

E. Régimen higiénico-dietético

En esta enfermedad el régimen higiénico-dietético es de importancia fundamental, tanto considerándolo en el período de estado como en la convalecencia. Sólo mencionaremos las medidas que son de imprescindible indicación:

En el período de estado: reposo absoluto; dieta completamente atóxica y hepatoprotectora; prohibición de fumar e ingerir bebidas alcohólicas. El cumplimiento del régimen higiénico-dietético en el período de estado y en el comienzo de la convalecencia se logra perfectamente por cuanto el enfermo está internado y bajo vigilancia estricta.

El problema surge cuando al paciente se lo da de alta; por eso recomendamos muy especialmente: reposo mitigado por 30 a 60 días y alimentación atóxica por todo el período de convalecencia.

Recordemos nuevamente que es ésta una enfermedad altamente stressante, que agota las defensas y reservas del organismo. Los individuos presentan por un tiempo bastante prolongado una labilidad que los predispone a cualquier tipo de complicación, especialmente la gripe, catarros estacionales, neumonitis, parotiditis, etc.

En un estudio realizado (Molteni, H. D. y col., 1960) se establece que en la gran mayoría de los enfermos que reingresan hay antecedentes importantes de transgresiones físicas o dietéticas.

Insistimos por último que el período de convalecencia debe considerarse entre 1 y 2 meses.

F. Tratamiento de las complicaciones

Sólo mencionaremos el tratamiento de las complicaciones que son específicas o de observación más frecuente: hemorragias, síndromes neurológicos, procesos supurados y recaídas.

De las hemorragias: En presencia de hemorragias o en el prelude de las mismas (fragilidad de las encías que sangran al menor contacto) hacemos sangre fresca o plasma que lo repetimos de acuerdo a la respuesta del paciente. Es imposible señalar dosis; nosotros hemos transfundido entre 250 y 5000 cm.³ de sangre. De esta manera pretendemos dar una idea de la magnitud que a veces adquieren las hemorragias y de lo

extremadamente difícil que resulta cohibirlas. Con ningún tipo de coagulantes hemos obtenido buenos resultados.

De los síndromes neurológicos: es común observar entre los 7 y 10 días de evolución de la enfermedad que pese a la regulación del medio interno, de la hidratación, dominado el colapso, cohibidas las hemorragias y normalizada la mayoría de la sintomatología clínica y de laboratorio, que las manifestaciones psicomotrices no retrogradan si se insinuaban o aparecen y aumentan progresivamente. Los enfermos en estas condiciones presentan temblores generalizados, convulsiones tónicas y clónicas, emiten quejidos o gritan, tratan de agredir, se rebelan, etc. En estos casos recurrimos en primera instancia al Somnifene, del que hacemos uso generosamente, ya que estos enfermos presentan gran tolerancia para los barbitúricos y gangliopléjicos. Para dominarlos hemos utilizado de 1 a 6 ampollas por distintas vías, preferentemente endovenosa. También hemos utilizado el Ampliactil y Fenérgán, solos o asociados, habiendo llegado en casos extremos a la desconexión lítica. Este último procedimiento, no exento de riesgos, nos ha deparado resultados inesperadamente felices ya que el índice de mortalidad en este tipo de enfermos solía ser del 100 %.

Mención especial merece el tratamiento que se ha ensayado, con excelentes resultados, en base a la administración de altas dosis de Benadryl (Hoffman, J. y col., 1954). El uso sistémico que hacemos con este antihistaminico, que ya mencionamos anteriormente, nos puso ante la evidencia de que los enfermos tratados con él presentaban con menor frecuencia formas neurológicas. Asimismo, en aquellos que las presentaban, éstas eran más leves, lográndose mantener al paciente sedado, sin dormirlo, en mejores condiciones que con los barbitúricos y gangliopléjicos. Esto nos indujo a suministrar dosis más altas de Benadryl, del que llegamos a utilizar 300 mg. por día, por venoclisis. En casos extremos hemos mantenido estas dosis durante 5 a 7 días. Con este tratamiento hemos logrado que los enfermos con formas neurológicas no lleguen a tener cuadros convulsivos, tan frecuentes anteriormente.

Novocaína endovenosa: en algunos enfermos nos ha dado resultados muy buenos esta medicación en goteo endovenoso. Hemos utilizado de 1.5 a 2.5 gramos por día. Debido a la ínfima concentración, de 0.5 a 2 por mil, no observamos ninguna alternativa desagradable. De suceder su acción puede ser anulada con la disminución del goteo o con barbitúricos.

De los procesos supurados: se ha estudiado el tipo y la frecuencia de las complicaciones, estableciéndose que son los

procesos supurados los de mayor incidencia en estos enfermos. Por lo general se trata de abscesos de distinta localización y que necesitan un activo tratamiento quirúrgico. Luego resulta práctico realizar un antibiograma y estudio del material a efectos de instituir una terapia antibiótica dirigida al agente causal.

Así como los procesos supurados, en su gran mayoría, son consecuencia del déficit biológico de estos enfermos, tienen a su vez una perniciosa influencia sobre las reservas orgánicas, constituyendo por ello complicaciones de muy mal pronóstico. Insistimos en este hecho para justificar una vez más nuestra indicación de evitar las medicaciones de administración intramuscular o subcutánea, causa muy frecuente de hematomas que secundariamente supuran, resultando así altamente agresivos para estos enfermos.

De las recaídas: Entre los 20 y 50 días de iniciada la enfermedad hay pacientes que tienen recaídas. Hemos establecido que en su mayoría son procesos neurológicos sin datos leucotrombopénicos. Pese a que son de muy buen pronóstico deben ser tratados de la misma manera que a un enfermo en pleno período de estado. Tratando de encontrar una explicación a este hecho, que últimamente observamos con mayor frecuencia, pensamos que el uso precoz de corticoides pudiera frenar la inmunidad endógena natural durante la enfermedad. De comprobarse nuestra hipótesis consideramos que, lo reducido del número de enfermos con recaídas frente a la utilidad que ellos prestan, no debe invalidar su indicación.

OBRAS CITADAS EN EL TEXTO

- AMBROSETTI, E. A., CINTORA F. A., LOCICERO R., MAGNONI C., MILANI H., VACAREZZA R. (1959): Fiebre hemorrágica epidémica. Observaciones clínicas. *El Día Médico*, 10: 229.
- AMBROSETTI E. A., CZEPLWODZKY L. A. y MELI S. (1960): "Mal de los rastrojos". Interpretación fisiopatológica y su tratamiento. Comisión de Estudio de la epidemia del N.O. de la provincia de Buenos Aires (La Plata).
- AOKI A., DALOISIO H. y PODRO R. B. (1960): Microdissección renal en la enfermedad de O'Higgins. *Revista Médica de Córdoba* (en prensa).
- ARRIBALZAGA, R. A. (1955): Una nueva enfermedad epidémica a germen desconocido. Hipertermia nefrotóxica, leucopénica y enantemática. *El Día Médico*, 27:1205.
- COMISIÓN DE ESTUDIO DE LA EPIDEMIA DEL NOROESTE DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES (1958): Informe. Edición el Ministerio de Salud Pública de la Prov. de Bs. As., La Plata.
- DUVA D. J. A. (1956): Leptospirosis a forma gripotifosa. *El Día Médico*, 28: 2463.
- FRATTINI J. F. (1959): Fiebre hemorrágica epidémica. Investigaciones del medio interno. *El Día Médico*, 10:242.
- FRIGERIO, M. J., NOTA N., GREENWAY D. J., PARODI A. S, RUGIERO H. H., METTER N., RIVERO E., GARZÓN F., GUERRERO L. de, BOXACA M., (1959): Fiebre hemorrágica epidémica. Investigaciones bacteriológicas. *El Día Médico*, 10:248.
- GARATE J. (1944): La epidemia welliana de Tandil. *Rev. de la Asoc. Méd. Arg.*, 58:1055.
- GUARINOS H. C. (1959): Sintomatología clínica y de laboratorio precoces y tratamiento el "Mal de los rastrojos". Relato en mesa redonda de Chacabuco.
- GUARINOS, H. C., CINTORA F. A., MAGNONI C. y PETRILLO C. O. (1959): Resultados obtenidos con el tratamiento con sangre y plasma de convaleciente, en los enfermos del "Mal de los Rastrojos". Relato en mesa redonda, de Rojas.
- HOFFMAN J., MONROE R. E., ABERNATHY R. S., HALL J. R., PICCHI J., SPEETRS R. W., GLASCOCK H. (1954): El posible rol de la histamina en la Fiebre Hemorrágica Epidémica, *Armed Forces Md. J.*, 48: 680.

- JUFFE R. (1958): Informe anátomo-patológico de la enfermedad de O'Higgins. Comisión de estudio de la epidemia del N.O. de la provincia de Buenos Aires (La Plata).
- MARTÍNEZ PINTOS I. y PALATNIK M. (1960): Servicios transfusionales de la zona epidémica del "Mal de O'Higgins". Aporte a su adecuación para la provisión de plasma normal humano y de convaleciente. *La Semana Médica*, 38:1276.
- MESA REDONDA SOBRE EL "MAL DE LOS RASTROJO": (1958: En Alberti (Bs. As.), junio.
- MESA REDONDA SOBRE LA "FIEBRE HEMORRÁGICA EPIDÉMICA" (1959): *El Día Médico*, 10:250.
- MILANI H. (1959): El laboratorio en el diagnóstico diferencial del "Mal del Rastrojo" y las apendicitis agudas. Relato en mesa redonda en Rojas.
- MOLTENI H. D., CUARINOS H. C., PETRILLO C. O. y JASCHEK F. (1960): Estudio clínico estadístico sobre 338 pacientes afectados por la Fiebre Hemorrágica Epidémica del noroeste de la provincia de Buenos Aires *La Semana Médica* (en prensa).
- MOLTENI H. D. (1959: a) Estudio de la morbi-mortalidad del "Mal de los Rastrojos" en el brote epidémico del año 1959. Relato en mesa redonda. b) Comunicación personal.
- PALATNIK M. (1960): Inclusión citoplasmática en las células urinarias en los pacientes afectados por la Fiebre Hemorrágica Epidémica del noroeste de la provincia de Buenos Aires. *La Semana Médica*, 33:1081.
- PARODI A. S., GREENWAY D. J., RUGIERO H. R., RIVERO E., FRIGERIO M., DE LA BARRERA J. M., METTLER N., GARZÓN F., BOXACA M., GUERRERO L. y DE NOTA N. (1958): Sobre la etiología del brote epidémico de Junín (Nota previa). *El Día Médico*, 62:2300.
- PARODI A. S., GREENWAY D. J., RUGIERO H. R., RIVERO E., FRIGERIO M., METTLER N., GARZÓN F., BOXACA M., GUERRERO L. 45 y NOTA N. (1959): Fiebre Hemorrágica Epidémica. Sobre un brote en el noroeste de la provincia de Buenos Aires. La etiología de la Fiebre Hemorrágica Epidémica de la provincia de Buenos Aires. *El Día Médico*, 10:3.
- PARODI A. S., RUGIERO H. R., GREENWAY D. J., METTLER N., MARTÍNEZ A., BOXACA M., DE LA BARRERA J. M. (1959): Aislamiento del virus Junín (F.H.E.) de los ácaros de la zona epidémica (*echinolaedaps echidninus* Berlesse). *Prensa Médica Argentina*, 46:2242.
- PARODI A. S., DE LA BARRERA J. M., RUGIERO H. R., GREENWAY D. J., YERGA M., METTLER N., BOXACA M. y FRIGERIO M. (1959): Reservorios del virus de la Fiebre Hemorrágica Epidémica del N.O. de la provincia de Buenos Aires. *Prensa Médica Argentina*, 9:554.
- PIROSKY I. (1958): El llamado "Mal de los rastrojos". *La Nación*, julio 14, 1 y 3.
- PIROSKY I., ZUCCARINI J., MOLINELLI E. A., DI PIETRO A., BARRERA ORO J. C., MARTINI P. y CAPELLO A. (1959): Virosis hemorrágica del noroeste bonaerense. Instituto Nacional de Microbiología. Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (Buenos Aires)..
- PIROSKY I., ZUCCARINI J., MOLINELLI E. A., y DI PIETRO A. (1958): Recuperación del virus causal a partir de ácaros capturados en la zona epidémica durante 1958 *Orientación médica*, 8:340.
- RIMPAU W. (1956): La leptospirosis. Alhambra.

- RIVERO E., GREENWAY D. J., RUGIERO H. R., PARODI A. S., FRIGERIO M., METTLER N., BOXACA M., NOTA N., GUERRERO L. DE y GARZÓN F. (1959): Fiebre Hemorrágica Epidémica Anatomía Patológica. *El Día Médico*, 10:246.
- RUGIERO H. R. y LAMARQUE C., CRIVELLARI J., CREVELLARI F. (1944): Una nueva observación de la enfermedad de Weil *La Semana Médica*, 1:651.
- RUGIERO H. R. y BAMANYOU P. (1952): Enfermedad de Weil, nuevas observaciones de formas meníngeas. *Prensa Médica Argentina*, 2969.
- RUGIERO H. R., GREENWAY D. J., PARODI A. S., LOMBAN F. R., FRIGERIO M. J., PECERUTTI A. y BOXACA M. (1959): Inoculación voluntaria del virus de la Fiebre Hemorrágica Epidémica. Estudio clínico y etiológico *El Día Médico*, 9:218.
- RUGIERO H. R., GREENWAY D. J., PARODI A. S., RIVERO E., FRIGERIO M., METTLER N., BOXACA M., GUERRERO L. DE, NOTA N., GARZÓN F. (1959): Síntesis clínico-evolutiva. Fiebre Hemorrágica Epidémica. *El Día Médico*, 10:236.
- SAVINO E. y RENNELLA E. (1959): ¿Leptospirosis o virus? *El Día Médico*, 24:612.
- SAVINO E., AGUIRRE W. y RENNELLA E.: Comunicación personal.
- TÁLICE R. (1944): Enfermedades paracitarias del hombre y parásitos de interés médico. Editorial Científica.
- VUCETICH M., PALATNIK M., ANDERSON G., CUARINOS H. C. y PETRILLO C. O.: Observaciones acerca de la leucopenia en el "Mal de O'Higgins" (en preparación).
- VUCETICH M., PALATNIK M. y TERUEL J. (1958): Informes histopatológicos de la enfermedad de O'Higgins. Comisión de estudios de la epidemia del N.O. e la provincia de Buenos Aires.
- WENCKEBACH J. (1959): Comunicación personal.
- WIESSMAN E. (1959): La leptospirosis. Tratado de enfermedades infecciosas. Geog. Thieme Verlag.
- WOODRUF A. W. (1953): La fiebre hemorrágica epidémica del Asia oriental y central. *Bull. of Hyg.*, 28:233.

OBRAS CONSULTADAS

- AMBROSETTI E. A., CZEPLOWODESKY L. A. y MELLI S. (1959): Valoración de los corticoides en el "Mal de los Rastrojos". Relato en mesa redonda de Rojas
- ANDREU UWA J., VILLAR CASO J., TIVERO F^oNTÁN J. y ZOFFMAN A. (1954): Plasma proteins in leptospirosis. *Plasma*, 2:529.
- BABUDIERE B. (1952): Recientes adquisiciones en el campo de las leptospirosis. *El Día Médico*, 54.
- BABERO G., KATZ S. y KRAUSS H., LEEDHMAN C. L. (1952): Clinical and laboratoris studys of thirty one cases with hemorrhagic fever. *Arch. Int. Med.*, 91:177.
- BARBERO G., KATZ S. y KRAUSS H. (1953): Patological physiology in epidemic hemorrhagic fever. *U. S. Armed Forces M. J.*, 4:207.
- DODGE H. J., GRIFFIN H. E., GOULD R. L. and KIM Y. S. (1956): Epidemic hemorrhagic fever in Korean farm population Epidemologic observation during 1954. *Amer. J. of Hyg.*, 63:38.
- EARLE D., YOE R. and CUGELL D. W. (1954): Relation between hematocrit and total serum proteins in epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. Med.*, 16:662
- EARLY D. P. (1954): Analysis of sequential physiologic derrangements in epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. Med.*, 16:690.
- FROEB H. F. and Mc. DOWELL M. E. (1954): Renal function in epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. Méd.*, 16:671.
- FURTH F. W. (1954): Observations on the hemostatic defects in epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. Med.*, 16:654.
- GANONG W. F., ZUCKER E., CLAWSON C. K., VOSS E. C., KLOTZBACH M. L. and PLATT K. A. (1953): The early field diagnosis of epidemic hemorrhagic fever. *Ann. Int. Med.*, 38:61.
- GILES R. B., SHEEDY J., EKMAN C., FROEB H., CONLEY CH., STOCKARD J. L., CUGELL D. W., VESTER J. W., KIYASU R., ENTWISLE G. and YOE R. (1954): The sequelae of epidemic hemorrhagis fever *Amer. J. Med.*, 16: 629.
- GILES R. B. and LANGDON E. A. (1954): Blood volume in epidemic hemorrhagic fever. *Amer. J. Med.*, 16:654
- GOULD R. B. and CRAIG J. D. (1954): Aspectos epidemiológicos del brote local de Fiebre Hemorrágica Epidérmica, *Amer. J. of Hyg.*, 59:32.

- GUERRERO R. M. (1957): El estado actual de la fiebre hemorrágica epidémica Filipina, *Santo Tomás J. of medicine*, 12:1.
- HUNTER R. B., YOE R. H. and KNOBLOCK E. C. (1954): Electrolyte abnormalitie in epidemic hemorrhagic fever, *Amer. Med.*, 16:677.
- KATZ S., LEEDHAM C. L. and KESSLER W. H. (1953): Medical menagement of epidemic fever, *J.A.M.A.*, 150:1363.
- KAZENOVICH A. L. e ITZCOVICH I. D. (1959): Clínica de la Fiebre Hemorrágica, *Klinica Medica Moscow*, 28:51.
- LUKES R. J. (1954): The pathology of thirty one fatal cases of epidemic hemorrhagic fever, *Amer. J. Med.*, 16:639.
- Mc KLURE W. W. (1954): Pletysmographic studies in epidemic hemorrhagic fever, *Amer. J. Med.*, 16:664.
- NELSON E. R. (1960): Hemorrhagic fever in childrens in Thailand, *J. Pediatrics*, 56:101.
- NISHIKOTA K., a) (1953): Estudios sobre la fiebre de Izuni. Aislamiento del virus patógeno de los enfermos de fiebre de Izuni, *Japan Journal Exp. Med.*, 23:147. b) (1953), Investigación sobre el agente etiológico de un brote de enfermedad febril en Kamikitazawa (Fiebre de Izuni), *Jauan Journal Exp. Med.*, 23:161.
- OLIVER J. and Mc DOMELL M. (1957): The renal lession in epidemic hemorrhagic fever. *J. Clinical Invest.*, 36:59.
- POLAK M. y JUFFE R. (1960): Anatomía patológica de doce autopsias del "Mal de los Rastrojos". *La Semana Médico* (en prensa).
- POMELL J. M. (1953): Clinical manifestations of epidemic hemmorhagic fever, *J.A.M.A.*, 151: 1261.
- QUINTOS A. N., LIM L. (1956): Fiebre hemorrágica filipina, *Santo Tomás J. of medicine*, 11:319.
- RUGIERO H. R. (1959): Sobre un caso de fiebre hemorrágica epidémica, *Prensa Médica Argentina*, 46:105.
- SAYER W. (1955): Cortisone therapy of early epidemic hemorrhagic fever. A preliminary report, *Ann. Int. Med.*, 42:839.
- SMORODINTSEV A. A., CHUDAKOV D. G. y CHURILOM A. D. (1959): Hemorrhagic nephroso-nephritis, Pergamon Press, Londres.
- R. H. (1954): The clinical course of epidemic hemorrhagic fever, *Amer. J. Med.*, 16:619.
- SMIFT W. E. (1953): Clinical aspects of the renal phase of epidemic hemorrhagic fever, *Ann. Int. Med.*, 38:61.
- F. (1955): Clínica de la nefroso nefritis hemorrágica. *Act. Med. Hungarical*, 7:59.
- VAS I. y MATE J. (1955): Epidemiología de la nefroso nefritis hemorrágica, *Act. Med. Hungarical*, 1:33.
- WATSON J. F. (1953): Sequelae of epidemic hemorrohagic fever in the convalescent patients, *U. S. Armed Forces J. M.*, 4.
- YOE R. H. (1954): L-arterenol in treatment of epidemic hemorrhagic fever, *Amer. J. Med.*, 16:690.