

CASOS CLINICOS DE LA EPIDEMIA DE FIEBRE AMARILLA SELVATICA OCURRIDA EN PANAMA DURANTE 1974

DR. ROLANDO E. SAENZ, APMC, FACP****
DR. PAULINE H. PERALTA**
DR. WILLIAM C. REEVES***
DR. RODOLFO B. ERMOCILLA****
DRA. BEATRIZ ANGUIZOLA*****

-
- * Departamento Clínico del Laboratorio Conmemorativo Gorgas y Profesor Asociado de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.
- ** Departamento de Virología del Lab. Conmemorativo Gorgas.
- *** Jefe de la Unidad de Virología del Lab. Conmemorativo Gorgas.
- **** Jefe del Departamento de Patología del Hospital Santo Tomás.
- ***** Jefe del Laboratorio del Hospital del Niño.

CASOS CLINICOS DE LA EPIDEMIA DE FIEBRE AMARILLA SELVATICA OCURRIDA EN PANAMA DURANTE 1974

Dr. Rolando E. Sáenz, APMC, FACP
Dr. Pauline H. Peralta
Dr. William C. Reeves
Dr. Rodolfo B. Ermocilla
Dra. Beatriz Anguizola

Se informan los casos clínicos de fiebre amarilla selvática ocurridos en las áreas rurales del Bayano, durante la epidemia de 1974.

El diagnóstico se confirmó con el aislamiento del virus, con los estudios serológicos y los hallazgos de las autopsias.

Se describen las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio. En dos pacientes se comprobó la existencia de una coagulación intravascular diseminada.

Se recomienda un tratamiento intensivo para las formas graves, que incluya un adecuado manejo de la insuficiencia hepatorenal y de la coagulación intravascular diseminada.

La fiebre amarilla es una antroponosis cuya epidemiología, epizootología y ecología presentan en Panamá características particulares, las cuales se han ido aclarando a través de las investigaciones realizadas por el Laboratorio Conmemorativo Gorgas (1, 2). Se ha establecido que la fiebre amarilla no es una enfermedad enzoótica en Panamá (1, 2). El virus ingresa al Darién periódicamente, procedente de la América del Sur. Los vectores son mosquitos del género *Haemagogus*, que viven en las copas de los árboles y que infectan principalmente a los monos arañas y a los monos aulladores; y accidentalmente, al hombre.

En las selvas del Darién genera una onda epizootica que demora hasta tres años para alcanzar el área del Bayano. La muerte de un gran número de monos aulladores y el desarrollo de inmunidad en los sobrevivientes, así como en los monos arañas, determinan el fin de esta onda.

El hallazgo de altos títulos de anticuerpos amarílicos en monos jóvenes de las alturas de Nique, en el Darién, en Mayo de 1979, sugiere que la cadena selvática virus-mosquitos-monos se ha iniciado ya en esa área. El estudio del ciclo epidemiológico de la fiebre amarilla selvática descrito en Panamá (2) permite predecir que, en uno o dos años más, aparecerán nuevos casos y nos obliga a estar en estado de alerta para su detección oportuna.

En este trabajo presentamos los aspectos clínicos de los casos de fiebre amarilla selvática confirmados durante el último brote epidémico de 1974 y analizamos, también, la naturaleza del trastorno hemorrágico que con cierta frecuencia se observa en esta enfermedad.

Material y método

Se incluyeron en este trabajo todos los casos clínicos confirmados de fiebre amarilla selvática ocurridos en el período comprendido entre el 5 de febrero y el 27 de septiembre de 1974. Uno de los pacientes fue hospitalizado en el Hospital del Niño;

los otros cuatro, en el Hospital Santo Tomás.

En dos de los tres pacientes que presentaron severas manifestaciones hemorrágicas se hicieron los siguientes estudios de coagulación: tiempos de trombina, de protrombina y de tromboplastina; cantidad de fibrinógeno, de los productos de la degradación del fibrinógeno y de las plaquetas. En los tres pacientes que fallecieron se efectuó un completo estudio histopatológico de las piezas de autopsia.

Los aislamientos de las distintas cepas de virus fueron hechos en ratones blancos recién nacidos e inoculados intracerebralmente (3), así como en cultivos en tubos de células Vero, según nuestros métodos convencionales (4). Para la identificación del virus se utilizaron las pruebas de inmunofluorescencia directa (5) y la de fijación del complemento (6).

Los títulos de los anticuerpos séricos se determinaron mediante microtécnicas de fijación del complemento (6) y la neutralización de placas en células Vero (7). Se consideraron como resultados positivos títulos de 1:8 en la prueba de neutralización y de 1:4 en la fijación del complemento.

Resultados

La epidemia se extendió des-

de el 5 de febrero hasta el 22 de septiembre de 1974 y los pacientes fueron hospitalizados entre 4 y 9 días después de iniciada la sintomatología.

Todos los pacientes estudiados fueron del sexo masculino; sus edades fluctuaban entre los 15 y los 36 años; y procedían de diferentes comunidades rurales del área de Bayano (Tabla No. 1).

físicos. Fiebre, vómitos e ictericia fueron las manifestaciones más frecuentes y se presentaron en todos los casos. Hepatomegalia se observó en tres pacientes. La agitación psicomotora, el sangramiento mucocutáneo, el coma y la anuria se observaron solamente en tres casos, que tuvieron un curso fulminante. Dos de estos últimos pacientes presentaron, además, hematemesis.

EDAD, SEXO Y PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES
CON FIEBRE AMARILLA

CASO NUMERO	SEXO	EDAD (AÑOS)	PROCEDENCIA
1	M	18	MAJE ARIIBA
2	M	22	ALTOS DE MAJE
3*	M	36	LAS PIRAGUAS
4*	M	15	TRAPICHE
5*	M	31	JESUS MARIA

* FALLECIO

El virus de la fiebre amarilla se aisló en cuatro de los cinco pacientes estudiados. En el caso No. 1, en el que no se aisló el virus, el diagnóstico se confirmó con la elevación de los títulos, en las pruebas de neutralización y de fijación del complemento.

En la Tabla No. 2 presentamos las manifestaciones clínicas y los hallazgos de los exámenes

El análisis de los hemogramas (Tabla No. 3), que fueron efectuados al momento de su ingreso al hospital, reveló recuentos de glóbulos blancos dentro de los límites normales en dos y leucopenia en tres pacientes. En la Tabla No. 4 se presentan los hallazgos de los urinálisis; se observa que presentaron albuminuria, de 2 a 4 +, leucocituria y hematuria microscópica. En tres

TABLA No. 2

SINTOMAS Y SIGNOS EN PACIENTES CON
FIEBRE AMARILLA

CASO	NUMERO	1	2	3*	4*	5*
FIEBRE		+	+	+	+	+
VOMITO		+	+	+	+	+
ICTERICIA		+	+	+	+	+
CEFALEA		+	-	+	-	-
DIARREA		-	+	+	-	-
DOLOR ABDOMINAL		-	-	+	-	-
MIALGIAS		+	-	-	-	+
HEPATOMEGALIA		+	+	-	-	+
HEMATEMESIS		-	+	+	-	+
SANGRAMIENTO MUCOCULOCUTANEO		-	-	+	+	-
AGITACION PSICOMOTORA		-	-	+	+	+
COMA		-	-	+	+	+
ANURIA		-	-	+	+	+

* FALLECIO

TABLA No. 3

HEMOGRAMA AL INGRESO DE LOS PACIENTES
CON FIEBRE AMARILLA

CASO	Hb	HCT	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	LINOCITOS
NUMERO	GM	%	MM ³	%	%
1	12.6	45	6,700	54	43
2	12.7	39	2,700	40	35
3*	14.9	46	3,700	83	15
4*	17.4	-	10,450	92	8
5*	13.9	43	4,550	75	24

* FALLECIO

TABLA No. 4

ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES
CON FIEBRE AMARILLA

CASO NUMERO	1	2	3*	4*	5*
<u>URINALISIS</u>					
ALBUMINA	NEGATIVO	2 +	4 +	-	2 +
LEUCOCITOS	10-12	6	15-20	-	20-25
ERITROCITOS	NEGATIVO	2	25-30	-	10-12
CILINDROS	1-2	NEGATIVO	NEGATIVO	-	2
<u>EXAMEN DE SANGRE</u>					
Nº. DE UREA MG %	18	25.5	45	37.4	135
CREATININA MG %	-	-	2	3.1	4.7

* FALLECIO

de los cinco pacientes estudiados se produjo retención nitrogenada y elevación de la creati-

nina. Las pruebas funcionales hepáticas se resumen en la Tabla No. 5. Se consignan aumentos

TABLA No. 5

PRUEBAS HEPATICAS EN PACIENTES
CON FIEBRE AMARILLA

CASO NUMERO	1	2	3*	4*	5*
BILIRUBINA TOTAL MG %	1.5	8.4	5.2	12.8	6.7
BILIRUBINA DIRECTA MG %	0.6	5.6	3.6	6.8	4.8
BILIRUBINA INDIRECTA MG %	0.9	2.8	1.6	6.0	1.9
POSFATASA ALCALINA U	6.1	-	7.6	4.8	8.8
SEROALBUMINA GM %	4.1	-	4.8	3.6	-
SEROGLOBULINA MG %	3.6	-	8.8	3.4	-
TRANSAMINASA OXALACETICA U	550	4,280	900	4,800	4,040
TRANSAMINASA PIRUVICA U	1,100	2,840	1,200	5,200	3,080

* FALLECIO

moderados de las bilirubinas, con predominio de la bilirubina directa; aumentos de la transaminasa pirúvica superiores a 1000 U, en todos los casos; y aumentos discretos de la fosfatasa alcalina.

En dos pacientes, que presentaron manifestaciones clínicas de sangramiento, se hizo un estudio completo de la coagulación que demostró prolongación de los tiempos de protrombina, de tromboplastina y de trombina; y, también, disminución del fibrinógeno y de las plaquetas (Tabla No. 6). En esta forma

mientos importantes, solo se efectuó la determinación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina, las cuales resultaron anormales.

Los hallazgos más importantes en la autopsia de los tres pacientes que fallecieron se observaron en el hígado y en los riñones. El hígado mostró los característicos cambios: infiltración grasa y necrosis eosinofílica limitada a la zona media de los lobulillos; presencia de cuerpos de Councilman, ausencia de reacción inflamatoria y relativa normalidad de las células del pa-

TABLA No. 6

ESTUDIOS DE COAGULACION EN PACIENTES
CON FIEBRE AMARILLA

CASO NUMERO	1	2	3*	4*	5*
TIEMPO DE PROTROMBINA	C 13" P 14.5"	C 13" P 14"	C 12.2" P 19.9"	C 15.5" P 35"	C 11" P 23"
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA	-	-	C 34.1" P 75.9"	-	C 34" P 100"
TIEMPO DE TROMBINA	-	-	C 5" P 20"	-	C 5" P 13"
FIBRINOGENO mg%	-	-	90	-	170
PRODUCTOS DE DEGRADACION DEL FIBRINOGENO U/ML	-	-	+ 80	-	+ 80
PLAQUETAS MM ³	210,000	106,000	33,000	-	73,000

* FALLECIO

comprobamos la presencia de una coagulación intravascular diseminada. En el caso No. 4, el que también presentó sangra-

rénquima, alrededor del área portal y de la vena central de los lobulillos. La tinción del tejido reticular no mostró ninguna

alteración de su patrón (8). En los riñones se encontró tumefacción turbia y necrosis tubular. En los casos No. 4 y No. 5 hubo evidencia macroscópica de sangramiento gastrointestinal y pulmonar. En el estudio microscópico del pulmón del caso No. 5 se observó trombos en los vasos sanguíneos, de pequeño y de mediano calibre.

Comentarios

En Panamá no se ha informado ningún caso autóctono de fiebre amarilla urbana desde 1905 (9). Pero la fiebre amarilla selvática sigue siendo una amenaza potencial para los que viven en las áreas rurales del este de Panamá, de donde han procedido los casos clínicos confirmados desde 1948 (10). En este informe, al igual que en el de Herrera y col (10), todos los casos procedían de estas áreas rurales y eran del sexo masculino, probablemente en relación con su mayor riesgo de infección por razón del trabajo que efectuaban.

El espectro de la fiebre amarilla incluye formas subclínicas, leves, moderadas y severas. En el presente estudio los síntomas más frecuentes de presentación fueron fiebre, vómitos e ictericia. Dos pacientes presentaron un cuadro clínico moderado y evolucionaron hacia la curación; los otros tres casos presentaron formas graves, fulminantes, con

manifestaciones hemorrágicas, incluyendo el "vómito negro". Durante la epidemia comprobamos formas subclínicas de la enfermedad, mediante encuestas serológicas.

El daño hepatorenal y el trastorno de la coagulación se asocia a las formas graves de la enfermedad. La necrosis hepática se evidenció con elevaciones de las bilirubinas y de la transaminasa pirúvica, que llegó a cifras superiores a 1000 U. El compromiso renal se manifestó con albuminuria de dos a cuatro cruces, con leucocituria, hematuria microscópica y retención nitrogenada.

La presencia de una coagulación intravascular diseminada fue claramente confirmada en dos pacientes, a través de los estudios de coagulación. El mecanismo de este trastorno es desconocido; pero se ha sugerido (11, 12) que el virus, que los anticuerpos antivirales o que los productos de la necrosis hepática podrían desencadenarlo. También podría suponerse que, al igual que en el dengue hemorrágico, la formación de complejos inmunes y la subsiguiente activación del complemento serían los factores iniciadores de esta coagulación intravascular (13, 14). Este trastorno hematológico ha sido descrito en relación con otros procesos infecciosos virales (15, 16); y en monos,

inoculados experimentalmente con la cepa Asibi de este virus (14); pero hasta la fecha no se había informado este hallazgo hematológico en la fiebre amarilla humana.

El tratamiento de la fiebre amarilla en las formas severas debe ser intensivo. Hasta ahora se ha limitado a una terapia de sostén, como en la mayoría de los procesos infecciosos virales. El conocimiento de la existencia de una coagulación intravascular diseminada plantea la necesidad de un estudio prospectivo para evaluar la utilidad terapéutica de la heparina (17, 18) y la utilidad de la reposición temprana de los factores de la coagulación que estaban disminuidos (17, 18). Por otro lado el conocimiento del daño tubular que se produce en la forma grave, con insuficiencia renal, obliga a considerar una terapia oportuna a base de diálisis (19). Igualmente debe estudiarse la utilidad de una terapia con plasma de convaleciente, que contenga altos títulos de anticuerpos neutralizantes y que se suministre en las etapas iniciales de la enfermedad, tal como se ha descrito en la fiebre Lassa (20, 21) y en la fiebre hemorrágica de Ebola (22).

Sólo en la medida en que se vaya aclarando la utilidad de estas medidas terapéuticas y mejoran, además, nuestros conocimientos de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, podremos ofrecer a estos pacientes un tratamiento más racional. Mientras tanto, debemos aceptar que la mejor terapia sigue siendo la preventiva, a través de los programas de inmunización y de la erradicación del vector.

SUMMARY

The authors present a report of the clinical cases of sylvan yellow fever that occurred in the rural area of Bayano, during 1974.

The diagnosis was made by viral isolation, serologic studies and autopsy findings.

The clinical and laboratory findings are discussed. In two patients a disseminated intravascular coagulation was documented.

Intensive treatment is recommended for the severe cases, which should include an adequate management of the hepatorenal insufficiency and disseminated intravascular coagulation.

BIBLIOGRAFIA

1. Trapido H, Galindo P: The Epidemiology of yellow fever in Middle America. *Exp Parasitol* 5: 285-323, 1956
2. Galindo P: El Laboratorio Conmemorativo Gorgas y la Fiebre Amarilla selvática en Panamá (1949-1979). *Rev Med de Panamá* 4: 159-181, 1979

3. Hammon WM, Sather GE: Arboviruses, en *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*, ed por Lennette EH, Schmidt NJ, 4ed, New York, Am Public Health Assoc, 1969, pp. 227-280.
4. Schmidt NJ: Tissue Culture techniques for diagnostic virology, en *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*, ed por Lennette EH, Schmidt NJ, 4ed, New York, Am Public Health Assoc, 1969, pp. 79-178.
5. Chien Liu: Fluorescent antibody techniques, en *Diagnostic Procedures for viral and Rickettsial Infections*, ed por Lennette EH, Schmidt NJ, 4ed, New York, Am Public Health Assoc, 1969, pp. 179-204.
6. Sever JL: Application of microtechnique to viral serological investigations. *J Immunol* 88: 320-329, 1962.
7. Earley E, Peralta P, Johnson KM: A plaque neutralization method for arboviruses. *Proc Soc Exp Biol Med* 125: 741-747, 1967.
8. Villela E: Histology of human yellow fever when death is delayed. *Arch Path* 31: 665-669, 1941.
9. Gorgas WC "Sanitation in Panama". *JAMA* 58: 907-909, 1912.
10. Herrera JM, Elton NW, Nicosia J: La aparición en Panamá de un brote de fiebre amarilla en su forma selvática (1948-1949) descubierto por el examen post mortem. *Arch Hosp Santo Tomás* 4: 1-49, 1949.
11. Dennis LH, Reisberg BE, Crosbie J, Crozier D, Conrad MJ: The original haemorrhagic fever: Yellow fever. *Br J Haematol* 17: 455-462, 1969.
12. Verstraete M, Vermynen J, Collen D: Intravascular coagulation in liver disease. *Ann Rev Med* 25: 447-455, 1974.
13. Bokisch VA, Top FH, Russell PK, Dixon FJ, Muller-Eberhard HJ: The potencial pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. *N Engl J Med* 289: 996-1000, 1973.
14. Scott RM, Nimmannitya S, Bancroft WH, Mansuwan P: Shock syndrome in primary dengue infections. *Am J Trop Med Hyg* 25: 866-873, 1976.
15. McKay DG, Margaretten W: Disseminated intravascular coagulation in virus diseases. *Arch Int Med* 120: 129-152, 1967.
16. Colman RW: Disseminated intravascular coagulation. A reappraisal. *Ann Rev Med* 30: 359-374, 1979.
17. Rake MO, Shilkin KB, Winch J, Flute PT, Lewis ML, Williams R: Early and intensive therapy of intravascular coagulation in acute liver failure. *Lancet* 2: 1215-1218, 1971.
18. Sharp AA: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br Med Bull* 33: 265-272, 1977.
19. Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons V, Williams R: Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol* 8: 287-292, 1977.
20. Liefer E, Gocke DJ, Browne H: Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. II. Report of a laboratory-acquired infection treated with plasma from a person recently recovered from the disease. *Am J Trop Med Hyg* 19: 677-679, 1970.
21. White HA: Lassa Fever, a study of 23 hospital cases. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 66: 390-398, 1972.
22. Ermond RTD, Evans B, Bowen ETW, Lloyd G: A case of Ebola virus infection. *Br Med J* 2: 541-544, 1977.