

## Comportamiento de algunas pruebas de ictericia en la fiebre amarilla \*

por

Guido Miranda \*\*

(Recibido para su publicación el 15 de Noviembre de 1953)

Es un hecho conocido que el diagnóstico absoluto de fiebre amarilla sólo puede ser logrado por medios biológicos (inoculación experimental y prueba de protección al ratón), o por la anatomía patológica (biopsia de hígado o autopsia). Los medios biológicos exigen condiciones técnicas y materiales un tanto difíciles de conseguir en nuestros medios hospitalarios, a lo que se puede sumar el inconveniente de que los resultados definitivos a veces son un tanto tardíos. El diagnóstico anatómo-patológico, mucho más sencillo y rápido, queda limitado por la imposibilidad de hacer biopsias de hígado en muchos de estos enfermos por las condiciones propias de la evolución de la enfermedad; además, la comprobación exclusiva de la fiebre amarilla por la necropsia limita enormemente los resultados estadísticos y epidemiológicos, puesto que muchos de estos enfermos hacen cuadros relativamente benignos o que siendo francamente graves, no llegan hasta la mesa de autopsias.

A fines del año 1951, a raíz del brote epidémico aparecido en nuestro país de la ya casi olvidada fiebre amarilla, nos vimos enfrentados al problema de fundamentar nuestros diagnósticos clínicos en pacientes sospechosos del mencionado proceso. Sabiendo que la ictericia es uno de los fenómenos más importantes en la evolución de la enfermedad, pensamos en la posibilidad de obtener algunos hallazgos constantes en los resultados del estudio de laboratorio de dicho proceso y que nos permitiera concretar nuestras hipótesis clínicas.

Este trabajo, realizado en un total de 144 enfermos, no pretende obtener conclusiones estadísticas ni sentar hechos definitivos, máxime cuando no tenemos

---

\* Trabajo efectuado en el Laboratorio Bacteriológico del Hospital San Juan de Dios. Presentado al XXIII Congreso Médico Nacional.

\*\* Servicio de Medicina N° 1 del Hospital San Juan de Dios.

la posibilidad de comparar nuestra experiencia con la de autores anteriores. Creemos que la verdadera importancia de nuestros resultados está en la posibilidad de aclarar un tanto el diagnóstico diferencial del proceso, para proceder al tratamiento, a veces de emergencia, mientras se espera por los resultados definitivos obtenidos por los medios biológicos e histopatológicos.

Es seguro que hemos cometido errores y probablemente los tendremos en la interpretación de nuestra experiencia. La fiebre amarilla no es hoy una enfermedad muy frecuente y el último brote ocurrido en Costa Rica y Panamá es un episodio excepcional. Abrigamos la esperanza que otros puedan hacer mayores luces en el problema. Por nuestra parte, en este relato sólo nos referiremos al comportamiento de algunas de las llamadas pruebas de ictericia y su relación con algunos hechos de importancia en la evolución clínica de la fiebre amarilla. La experiencia final recogida en estos enfermos probablemente será objeto de futuras publicaciones de conjunto, especialmente en lo que se refiere al detalle de su relación con los hallazgos clínicos diarios o la anatomía patológica.

### NUESTRA CASUÍSTICA

Hemos tenido oportunidad de observar los resultados obtenidos en poco más de 170 pacientes sospechosos de fiebre amarilla. El estudio posterior de ellos nos ha permitido seleccionar 144 casos del total del material, de los cuales 24 fallecieron, teniendo comprobación necrósica de su diagnóstico; los restantes aunque poseen las mismas características clínicas y los fundamentos de su diagnóstico son los mismos que para aquellos que fallecieron, carecen de estudio histopatológico.

En todos ellos hemos practicado la determinación de bilirrubinemia directa al minuto y total, colesterolemia total, proteinemia total y las pruebas de floculación de cefalina-colesterol, timol, oro y rojo coloidales y agua bidestilada. Estas pruebas han sido hechas en diferentes días del período de estado del proceso, siendo las más tempranas aquellas practicadas en el tercer día del comienzo de los síntomas y las más tardías en el día vigésimoséptimo de la enfermedad. Es así como hemos podido construir curvas continuas para los resultados de cada una de las pruebas entre el tercer y el décimotercer día del período de estado. A partir de entonces no existió continuidad diaria en las determinaciones, por lo que hemos decidido eliminar los resultados logrados en catorce de nuestros pacientes. Con este criterio restringimos el estudio de nuestra casuística a 130 casos con diagnóstico clínico de fiebre amarilla, de los cuales fallecieron 22 pacientes, teniendo todos éstos comprobación histopatológica de su diagnóstico.

### COMPORTAMIENTO DE LA BILIRRUBINEMIA DIRECTA AL MINUTO Y TOTAL

En los gráficos adjuntos (Nos. 1, 2 y 3) aparece el comportamiento de la bilirrubinemia directa al minuto y total, correspondiendo los trazos continuos a los niveles de bilirrubina directa y las líneas punteadas a los de bilirrubina total.

El gráfico N° 1 es la representación de la evolución seguida por la ictericia en los enfermos que fallecieron; el gráfico N° 2 representa la conducta de la ictericia en los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad y el gráfico N° 3 traduce la curva promedio de ictericia de ambos grupos, es decir, el total de los enfermos.

Las dosificaciones de bilirrubina más tempranas las practicamos en el día tercero del período de estado; hemos usado siempre la técnica descrita por WATSON y DUCCI (1) aplicada al fotocolorímetro de Klett-Sommerson. Así, usamos como valores máximos normales para la bilirrubinemia directa al minuto 0,20 mg por ciento y 1,20 mg por ciento para la bilirrubinemia total.

#### PORCENTAJE BILIRRUBINA EN MILIGRAMOS

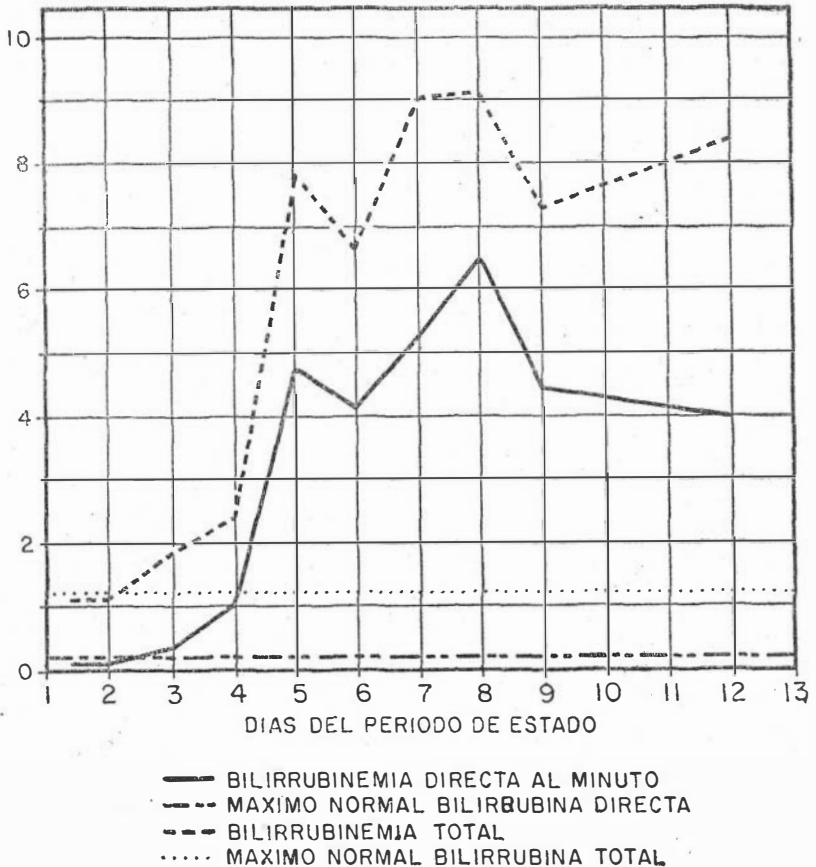


Gráfico N° 1: Comportamiento de la bilirrubinemia directa al minuto y total en los enfermos fallecidos de fiebre amarilla.

En el grupo de enfermos que fallecieron (gráfico N° 1) el día tercero del período de estado, ya se observó la presencia de ictericia en los resultados de

laboratorio. Esta hiperbilirrubinemia alcanzó un promedio de 0,35 mg por ciento para la bilirrubinemia directa al minuto, con una bilirrubinemia total de 1,9 mg por ciento, lo que corresponde a un 18 por ciento de bilirrubina directa al minuto sobre la total. La progresión violenta de la ictericia es un hecho definido en este grupo; las dosificaciones de bilirrubina hechas 24 horas más tarde (día 4), mostraron que la bilirrubina directa al minuto había ascendido a 1 mg por ciento y la total a 2,4 mg por ciento, siendo la relación de estos valores de 42 por ciento. Esta progresión violenta se acentuó notablemente en el día 5 del período de estado, en que las determinaciones señalaron 4,75 mg por ciento de bilirrubinemia directa al minuto con bilirrubina total de 7,85 mg por ciento, lo que equivale a 60 por ciento de bilirrubina directa al minuto sobre la total.

En general podemos decir que los días cruciales en la evolución clínica de la enfermedad fueron el quinto y el sexto del período de estado, lapso durante el cual la sintomatología fué más grave y ocurrió el mayor número de muertes. En concordancia con este hecho, los caracteres de la intensa ictericia presentada en el día 5 se repitieron en el día 6, ya que cualitativamente sus valores son bastante semejantes: 4,1 mg por ciento de bilirrubina directa al minuto, 6,60 mg por ciento de bilirrubina total, con 62 por ciento de bilirrubina directa.

En los días subsiguientes (7 y 8 del período de estado), la ictericia se hizo aún más intensa; los valores respectivos de bilirrubina directa al minuto fueron de 5,25 mg por ciento y 6,50 mg por ciento y la bilirrubinemia total alcanzó a 9,05 mg por ciento y 9,10 mg por ciento, lo que significa correspondientes porcentajes de 58 por ciento y 71 por ciento. El intenso daño orgánico y funcional de la célula hepática, que al parecer ocurre alrededor del día 6, parece incrementarse en este período, en lo que al menos a retención de pigmento biliar se refiere.

Después del día 9, los enfermos mantuvieron cifras de bilirrubina directa al minuto y total dentro de los valores altos alcanzados previamente. En algunos de ellos hubo una discreta tendencia a la remisión, especialmente en lo que se refiere a los valores de bilirrubinemia directa; ocasionalmente este fenómeno fué lo bastante notorio como para interpretarlo como una mejoría de la ictericia, pero la aparición de síntomas en relación con el daño renal coexistente entonces, provocó la muerte de estos pacientes.

En el grupo de enfermos que sobrevivió a la enfermedad, los hechos ocurrieron en una forma completamente diversa (gráfico N° 2). Fué así como el promedio de los valores correspondientes al día 3 del período de estado mantuvieron niveles normales: 0,05 mg por ciento de bilirrubina directa al minuto, 1 mg por ciento de bilirrubina total, con 5 por ciento de bilirrubinemia directa. En el día 4, el promedio de las dosificaciones de bilirrubina en el suero ya mostró un discreto ascenso para ambos valores: 0,45 mg por ciento de bilirrubina directa al minuto, 1,30 mg por ciento de bilirrubina total, con 26 por ciento de bilirrubinemia directa.

En el día 5 de la enfermedad aparece en las curvas de la bilirrubinemia una deflexión que las hace regresar a límites normales, con valores de 0,2 mg por ciento para la bilirrubina directa, 1,2 mg por ciento de bilirrubina total y un porcentaje correspondiente de 18 por ciento de la primera sobre la segunda. Aun-

PORCENTAJE BILIRRUBINA  
EN MILIGRAMOS

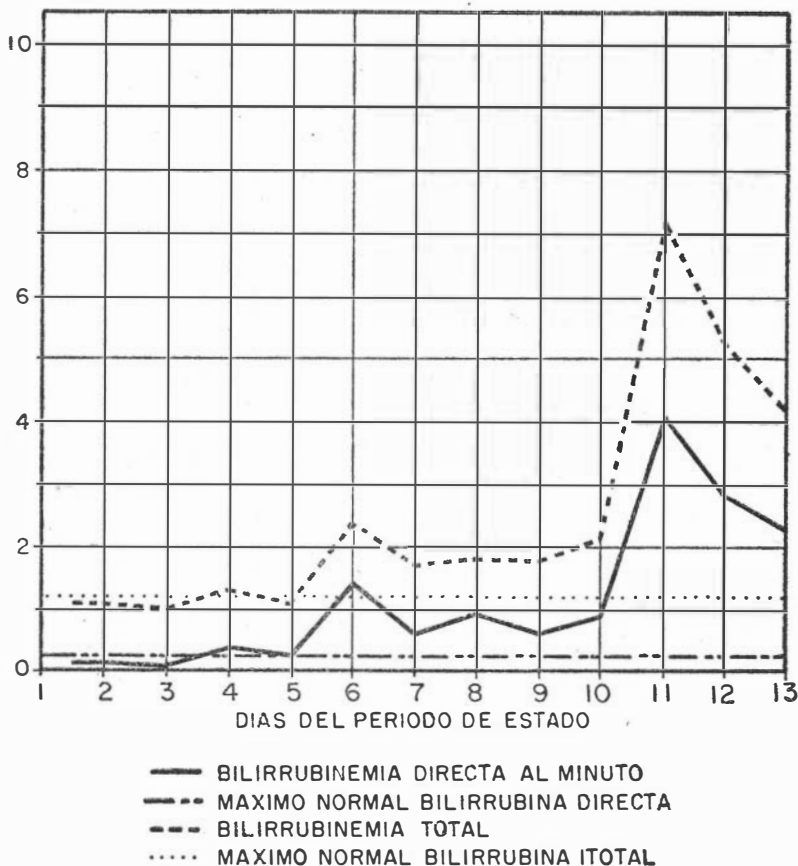


Gráfico N° 2: Comportamiento de la bilirrubinemia directa al minuto y total en los enfermos que sobrevivieron a la fiebre amarilla.

que aquellos enfermos que sobrevivieron a cuadros graves de fiebre amarilla presentaron ictericia en esta época, creemos que el promedio total se vió rebajado por el ingreso de un mayor número de pacientes cuyo cuadro clínico posterior fué atenuado y en los cuales los niveles de bilirrubina en el suero sólo se alteraron tardíamente y en forma discreta. Nos confirmó esta suposición el hecho de que las dosificaciones del pigmento hechas 24 horas más tarde (día 6), aumentaron sus valores hasta alcanzar promedios de 1,4 mg por ciento para la bilirrubina directa al minuto y 2,35 mg por ciento para la bilirrubina total, lo que equivale a un porcentaje de 59 por ciento de bilirrubina directa sobre la total. Aparece en este grupo de enfermos que mejoró de su enfermedad, aunque un poco más tardío, el mismo fenómeno que hemos descrito para los pacientes que fallecieron, o sea, una acentuación evidente de la ictericia con un aumento preponderante de

la bilirrubinemia directa al minuto sobre la total; su porcentaje de 59 por ciento es significativamente semejante al correspondiente de 62 por ciento, aunque también es notorio que los valores de bilirrubinemia directa al minuto y total de los enfermos que sobrevivieron a la enfermedad son mucho más bajos que los de los pacientes que fallecieron.

En el día 7 apareció un descenso en la curva de ictericia de este grupo de enfermos: 0,55 mg por ciento de bilirrubinemia directa al minuto, 1,7 mg por ciento bilirrubinemia total, con 33 por ciento de bilirrubina directa sobre la total, valores que se mantuvieron con pequeñas oscilaciones durante los días 8, 9 y 10 del período de estado.

En el día 10 empieza a insinuarse en el cuadro de la curva de ictericia de estos enfermos, un fenómeno que aparentemente resulta paradójico, como es el de un pequeño aumento en los valores de bilirrubinemia directa y total, aumento que se hace franco en el día 11, para empezar a decrecer posteriormente. La explicación la encontramos en la evolución clínica de estos pacientes: mientras en el mayor número de ellos empezó a decrecer su ictericia pasado el séptimo día del período de estado, entrando en franca etapa de convalecencia, otros, muy pocos, reaccionaron en forma contraria, es decir, fueron progresivamente aumentando su ictericia en los días sucesivos, aunque su sintomatología clínica fuera mucho más moderada. Con esto, el promedio de la cifra de bilirrubinemia se fué desplazando sin representar al grupo de mayoría. Esta circunstancia se hizo más significativa cuando dejamos de practicar determinaciones de bilirrubina en los pacientes en franco período de convalecencia y alcanzó su máxima expresión en los días en que las dosificaciones en los enfermos que se recuperaron fueron escasas (días 10, 11 y 12).

Estos enfermos excepcionales a que hemos hecho referencia en el párrafo anterior y que fueron intensificando su ictericia (recordamos un caso que en el día 12 alcanzó una ictericia de 28 mg de bilirrubinemia total) constituye un pequeño grupo de extraordinario interés por su comportamiento, pero resulta prácticamente imposible poder interpretar su conducta desde que no practicamos otras pruebas hepáticas para completar su estudio, ni disponemos de suficientes datos anatomopatológicos para hacerlo. Anotada su original evolución, sólo queda por agregar que su regreso a la normalidad se hizo en un plazo más largo de lo habitual (alrededor de 30 días).

El gráfico N<sup>o</sup> 3, que representa los valores de bilirrubina directa al minuto y total de todos los pacientes, viene a resultar una aceptable media entre las dos curvas anteriores, ya que contiene en sí los hechos más importantes. Así, entre el día 3 y el día 6 vemos instalarse una ictericia rápidamente progresiva, que cuenta con su componente principal entre el día 5 y el día 6. Además, las determinaciones fraccionadas de las diferentes bilirrubinas en el suero de estos enfermos evidenció también que la retención de pigmento no se hace en forma proporcional, sino predominantemente a base de la bilirrubina directa, hasta alcanzar porcentajes que recuerdan mucho los valores descritos en las ictericias hepatocelulares. Es así como en esta curva vemos que sucesivamente y a partir del día 3, los porcentajes de bilirrubina directa al minuto sobre la total

**PORCENTAJE BILIRRUBINA  
EN MILIGRAMOS**

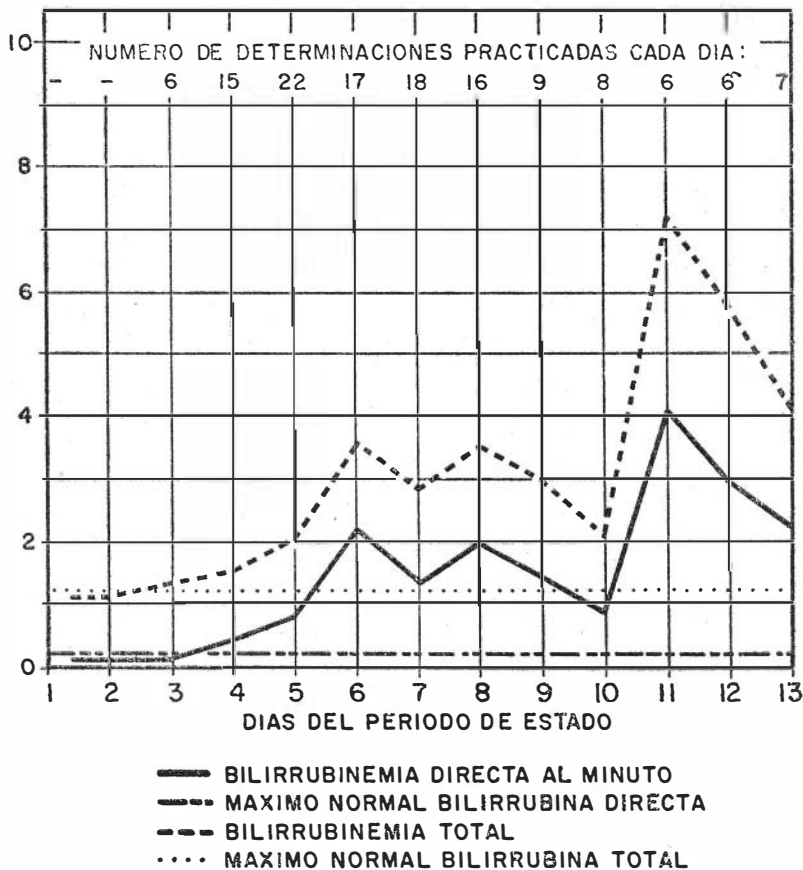


Gráfico N° 3: Comportamiento de la bilirrubinemia directa al minuto y total en los enfermos de fiebre amarilla.

van aumentando de modo significativo: 11, 31, 40 y 60 por ciento, respectivamente. A partir del día 6 y quizás hasta el día 8, los niveles de bilirrubina en el suero se mantuvieron más o menos estacionarios, para empezar a disminuir en los días subsiguientes, en forma más o menos rápida, hasta desaparecer por completo alrededor de dos semanas después del comienzo de los síntomas. En su descenso, parece guardarse la misma regla que para su ascenso, o sea, a base de mayor eliminación de bilirrubina directa, lo que se traduce en una disminución progresiva del porcentaje de bilirrubina directa sobre la total.

Creemos que la ictericia de la fiebre amarilla posee fisonomía propia. Aparece precozmente, puesto que la demostramos ya en el día 3 del comienzo de los síntomas; progresa rápidamente, encontrando su componente principal de ascenso entre el día 5 y el día 6, que corresponde con la fase crítica de la evolución

3). En plena fase crítica de la ictericia, alcanzada en el día 6, después de un rápido aumento de la bilirrubina, se nota un predominio evidente de la bilirrubina directa sobre la total, ya que la relación de la primera sobre la segunda llegó a 59 por ciento.

4). Pasado el séptimo día, la ictericia empezó a disminuir más o menos rápidamente, guardando paralelismo con la mejoría clínica de los pacientes. En su regreso a la normal, los valores de bilirrubina parciales siguieron un camino inverso que para su ascenso.

5). Hemos anotado dentro de este grupo de pacientes un pequeño número de casos en los cuales la ictericia apareció y alcanzó su acme siguiendo los límites generales ya expuestos, pero que pasada la fase crítica de la ictericia y por ende la máxima manifestación sintomática clínica, continuaron incrementando su ictericia en los días sucesivos, alcanzando cifras de bilirrubinemia muy altas. Su regreso a la normal se hizo en un tiempo mucho más largo y aparentemente son los responsables del paradójico ascenso de la curva de ictericia después del décimo día.

#### COMPORTAMIENTO DEL COLESTEROL TOTAL EN LOS ENFERMOS DE FIEBRE AMARILLA

Hemos practicado determinaciones de colesterol total en el suero de todos nuestros casos entre el día 3 del período de estado y su recuperación completa. Entre el tercer día y el décimotercero, las curvas obtenidas son continuas; a partir de entonces, su continuidad se vió interrumpida, por lo que hemos limitado los trazos hasta ese momento, siguiendo el mismo criterio que en el capítulo anterior. En esta forma, estudiamos los mismos 130 casos que comprenden 22 pacientes fallecidos.

Para estas determinaciones de colesterol en suero empleamos la técnica de Allen, Pelkan y Bloor, como recomienda DUCCI (1), leyendo la intensidad del color obtenida en la reacción final en el fotocolorímetro de Klett-Sommerson (1).

Los resultados están representados en el gráfico adjunto (gráfico 4) en el cual la curva de línea continua representa la colesterolemia total de los pacientes fallecidos y la curva de línea interrumpida representa la colesterolemia total de los pacientes que sobrevivieron.

Nos llamó la atención desde el primer momento la colesterolemia total tan baja que evidenciaron algunos pacientes. Es así como en el grupo que falleció, en las primeras determinaciones que se practicaron en el día 3 del comienzo de los síntomas, ya resultaron un tanto disminuídas. Aceptando como límites normales mínimo y máximo de colesterol total en el suero 140 mg por ciento y 200 mg por 100cc respectivamente, vemos que dichos pacientes estuvieron entonces en el límite de la mínima (141 mg por ciento). Entre el tercer y quinto día del período de estado, los valores se mantuvieron más o menos dentro de los límites iniciales señalados. Antes de continuar, debemos tener presente que el día 5 y el día 6 constituyen el período de máxima gravedad clínica. Estas fechas corresponden en nuestro trazo a la disminución del colesterol total en el suero



de estos pacientes por debajo de sus niveles mínimos normales: 140 mg en el quinto día y 136 mg en el sexto día. Esta misma cifra de 136 mg se mantiene 24 horas después (día 7).

PORCENTAJE TOTAL COLESTEROL  
EN MILIGRAMOS

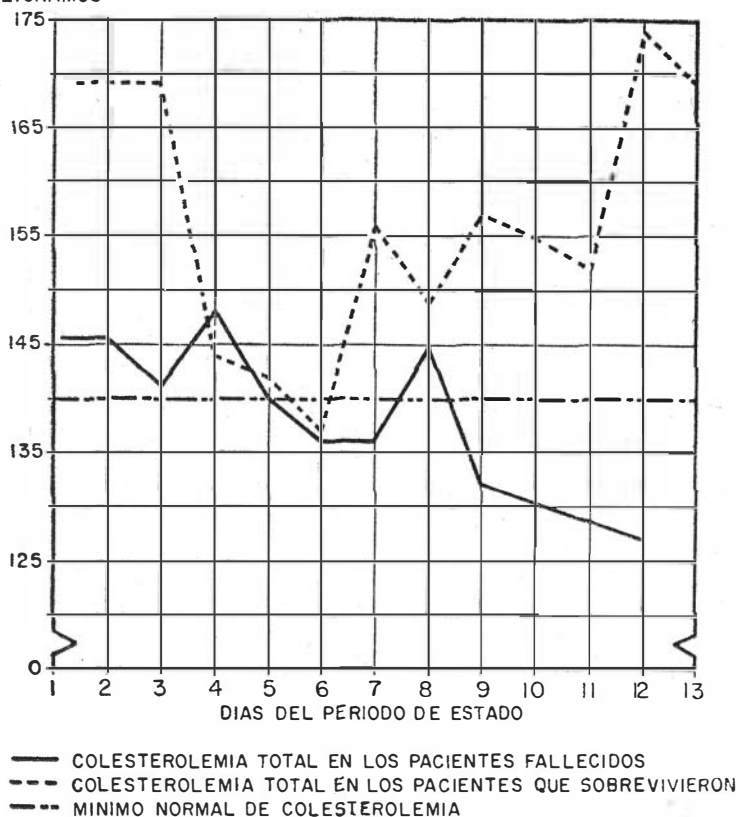


Gráfico N° 4: Comportamiento del colesterol total en el suero de los enfermos de fiebre amarilla.

En el día 8 apareció un modesto aumento del bajo nivel anterior, aumento que llegó a 145 mg por ciento, para caer nuevamente a las 24 horas (día 9) hasta cifras más bajas que las obtenidas anteriormente: 132 mg por ciento. En el día 12, el nivel de colesterol total en el suero fué de 127 mg.

En general podemos decir que nuestros pacientes fallecidos de fiebre amarilla, demostraron desde el tercer día una colesterolemia total disminuída o en los límites mínimos normales, disminución que ignoramos cuándo empieza a producirse. Estos bajos niveles de colesterol se mantuvieron y acentuaron en los días sucesivos, llegando a estar por debajo de la mínima normal durante el período clínico crítico de la enfermedad (días 5 y 6) y continuaron posteriormente intensificando su disminución.

Muy diferente fué el comportamiento del colesterol total en los pacientes que sobrevivieron a la fiebre amarilla. En el gráfico podemos ver que el nivel inicial de su colesterolemia total en el día 3 del período de estado (curva de línea interrumpida), fué de cifras francamente normales: 169 mg. Al día siguiente (día 4), se produjo una caída brusca hasta cifras homólogas a las de los pacientes del grupo anterior (144 mg). A partir de entonces las curvas marchan paralelas y confundidas a través de todo el período crítico en la evolución clínica de la enfermedad. Fué así como obtuvimos valores de 142 mg y 136 mg para los días 5 y 6 del período de estado.

Fué al finalizar este lapso cuando el comportamiento de la colesterolemia total de este grupo de enfermos cambió radicalmente, comparada con el grupo anterior. Vimos aparecer súbitamente un ascenso del colesterol del suero en el día 7 hasta lograr 156 mg, nivel que se mantuvo con muy pequeñas variaciones durante los días 8, 9, 10 y 11. En el décimosegundo y décimo tercero días que correspondieron casi siempre con la convalecencia de la mayoría de los enfermos, los niveles ascendieron todavía más, hasta lograr cifras muy semejantes a las iniciales de la curva: 174 mg y 169 mg.

Así pudimos establecer que el colesterol total en el suero de los pacientes con fiebre amarilla que mejoraron, estuvo presente en cantidades perfectamente normales durante la primera parte de la enfermedad, para caer bruscamente hasta bajos niveles durante el período de máxima sintomatología clínica. Durante este período, vimos confundirse los valores de la colesterolemia total de los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron. Cubierto este lapso, se produjo entonces una alza brusca hasta recuperar rápidamente sus valores iniciales en el período de la convalecencia.

### CONCLUSIONES

1). La cantidad de colesterol total en el suero de los pacientes que fallecieron de fiebre amarilla apareció disminuída (en el límite mínimo normal), en el día 3 del período de estado.

2). La disminución anotada se acentuó hasta por debajo de la normal durante el período crítico de la etapa sintomática.

3). En los días posteriores, el descenso se hizo aún más intenso, hasta llegar a cifras extremas durante la segunda semana de sintomatología clínica.

4). Los valores iniciales de colesterol total en el suero de los enfermos que sobrevivieron a la enfermedad fueron más altos que en el grupo de fallecidos. Esta diferencia desapareció hasta igualar ambos valores durante la fase clínica crítica de la enfermedad. Salvada esta etapa, se produjo, en los enfermos sobrevivientes un ascenso rápido de su colesterolemia total, que llevó sus valores hasta los límites iniciales.

## COMPORTAMIENTO DE LA PROTEINA TOTAL DEL SUERO EN LOS PACIENTES DE FIEBRE AMARILLA

Para determinar la cantidad de proteínas totales en el suero de los enfermos de fiebre amarilla, empleamos el método densimétrico de sulfato de cobre en soluciones progresivamente concentradas. Comprendemos que no es el método ideal y que habría sido más interesante practicar proteinemias fraccionadas, pero nuestras limitaciones de tiempo y material no nos lo permitieron.

### PORCENTAJE TOTAL PROTEINEMIA EN GRAMOS

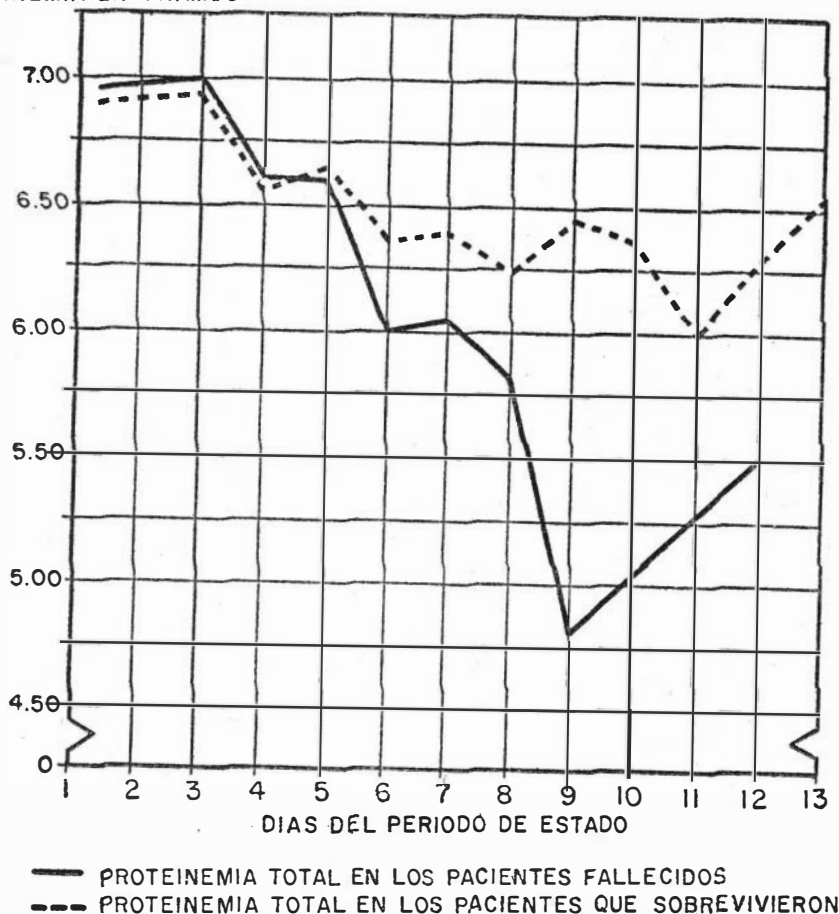


Gráfico N° 5: Comportamiento de las proteínas totales en el suero de los enfermos de fiebre amarilla.

Estas determinaciones se hicieron en todos los pacientes, pero por las razones explicadas al comienzo de los capítulos anteriores, restringiremos nuestra

## CONCLUSIONES

1). La determinación de la cantidad de proteínas del suero de los pacientes de fiebre amarilla por el método densimétrico del sulfato de cobre mostró cifras normales (6.98 gm por ciento) en el día 3 del período de estado.

2). Entre el día tercero y quinto, todos los pacientes presentaron una disminución semejante de su proteinemia, siendo 6.62 gm por ciento el valor alcanzado para este día.

3). A partir del día 5, los enfermos que fallecieron a consecuencia de la enfermedad presentaron un descenso rápido de su cantidad de proteínas del suero, descenso que alcanzó su máxima expresión en el noveno día (4.80 gm por ciento). Desde entonces hasta el día 12, los valores reducidos se mantuvieron con pequeñas variantes.

4). Los enfermos que convalescieron también presentaron un descenso de su proteinemia, pero este descenso fué comparativamente menor (6 gm por ciento) y retardado en el tiempo, ya que sus valores mínimos se obtuvieron en el día 11. En los días posteriores la proteinemia empezó a recuperar sus valores normales rápidamente.

5). La curva que representa el promedio del total de los pacientes siguió una trayectoria paralela a la curva de los pacientes que se recuperaron.

## COMPORTAMIENTO DE LAS LLAMADAS PRUEBAS DE FLOCULACION EN LA FIEBRE AMARILLA

Desde hace algún tiempo se denomina pruebas de floculación a un conjunto de "tests" aplicados al diagnóstico diferencial de las ictericias.

Sin entrar a pormenorizar su mecanismo de reacción o comportamiento frente a diversos cuadros, por lo demás ya bien conocidos, sólo queremos mostrar su conducta en los diferentes días del período de estado de la fiebre amarilla.

En cada uno de los pacientes practicamos las siguientes pruebas: cefalina-colesterol, oro coloidal, rojo coloidal, floculación del timol y prueba del agua bidestilada. La técnica seguida para cada una de ellas ha sido la clásica (1) y para la interpretación de la prueba del agua bidestilada también seguimos el criterio de sus autores (2).

Al igual que en los capítulos anteriores y por las razones ya expuestas, limitaremos nuestros resultados entre el día 3 y el décimotercer día del período de estado, con el total ya conocido de 130 pacientes, que comprenden 22 fallecidos y 108 convalescientes.

La representación de nuestros resultados aparece en los gráficos adjuntos, en los cuales las columnas en negro representan el grupo total de pacientes de fiebre amarilla, la columna a rayas el grupo de enfermos que se recuperó de su padecimiento y la columna en blanco, el comportamiento de los enfermos que fallecieron.

## COMPORTAMIENTO DE LA PRUEBA DE CEFALINA-COLESTEROL

Desde el primer momento nos llamó la atención el bajo porcentaje de enfermos que presentaron sus reacciones de cefalina-colesterol positivas: en el grupo total de enfermos, en el día 3, sólo hubo un 17 por ciento (gráfico N° 6). En el día 4 el porcentaje subió a 47 por ciento y en el día 5 descendió hasta 41 por ciento, para continuar descendiendo en los días posteriores, con 29 por ciento en el sexto y 22 por ciento en el séptimo. De entonces en adelante apareció un nuevo aumento hasta alcanzar valores alrededor del 50 por ciento en el décimo día, valores que se mantienen con pequeñas variaciones hasta el décimo tercer día.

## PORCENTAJES REACCIONES POSITIVAS

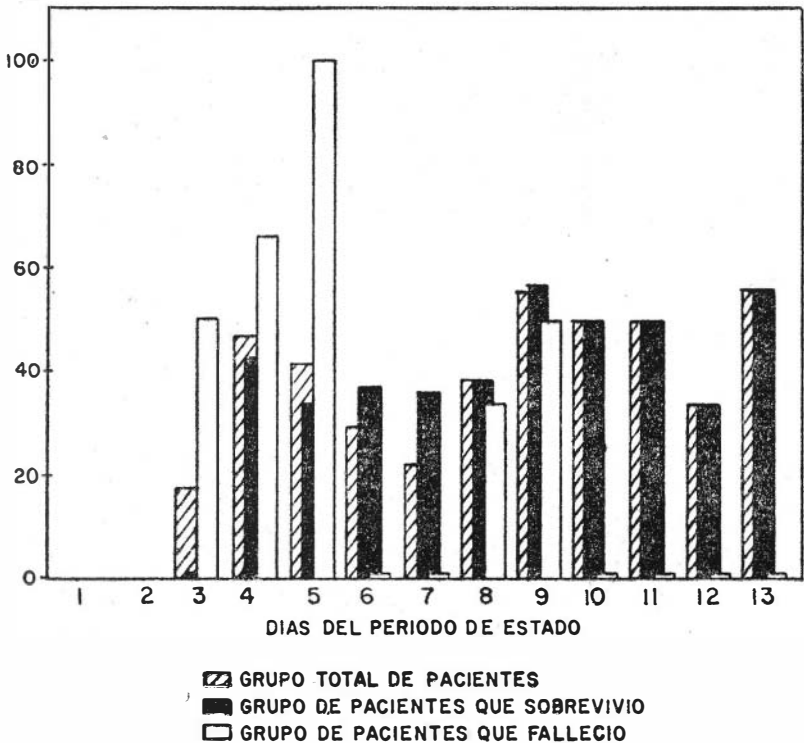


Gráfico N° 6: Comportamiento de la prueba de cefalina-colesterol en los enfermos de fiebre amarilla.

El grupo de pacientes que se recuperó ofreció porcentajes casi iguales a los del grupo total, siguiendo en detalle las variaciones anotadas para este grupo.

El grupo de enfermos que falleció mostró un 50 por ciento de reacciones positivas en el tercer día, porcentaje que subió a 66 por ciento en el cuarto día y a 100 por ciento en el quinto día del período de estado. Sin que tuviéramos

PORCENTAJES REACCIONES  
POSITIVAS

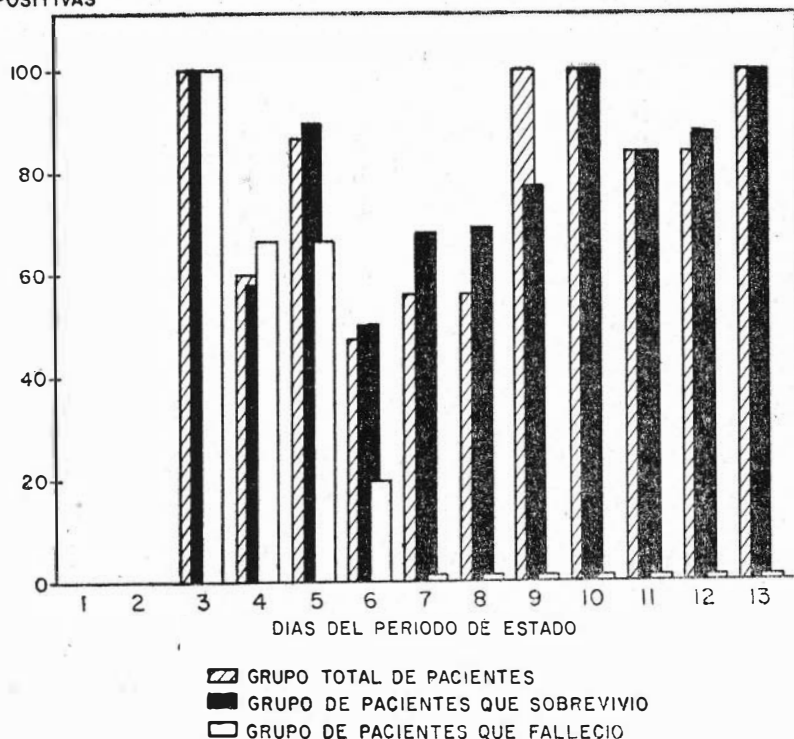


Gráfico N° 8: Comportamiento de la prueba de rojo coloidal en los enfermos de fiebre amarilla.

una explicación definitiva, vimos que en el día 6 del período de estado, el porcentaje cae bruscamente a 0 por ciento y se mantiene en este nivel en el día 7; en los días 8 y 9 los porcentajes suben nuevamente (33 y 50 por ciento, respectivamente), para volver a caer a 0 por ciento en el día 10 y continuar en este nivel hasta el décimotercer día. De esta manera, a la par de enfermos que fallecieron con sus reacciones intensamente positivas, otros no evidenciaron la menor alteración.

En general podemos decir que la prueba de la cefalina-colesterol fué positiva en la primera semana en el 30 por ciento del total de los pacientes, positividad que ascendió a cerca del 50 por ciento durante la segunda semana del período de estado.

En los pacientes que fallecieron, los resultados de la prueba fueron un tanto anárquicos: mientras en la primera semana sus porcentajes fueron significativamente altos, en la segunda semana su positividad fué muy baja (43 y 13 por ciento respectivamente).

## COMPORTAMIENTO DE LA PRUEBA DEL ORO COLOIDAL

En el día 3 (gráfico N<sup>o</sup> 7), todos los pacientes mostraron sus reacciones de oro coloidal positivas; en el día 4 el porcentaje disminuyó a 60 por ciento, para subir en el día 5 a 86 por ciento. En los días 6, 7 y 8, los porcentajes de positividad de la prueba del oro coloidal oscilaron entre el 50 y el 60 por ciento, para volver a ascender y mantenerse por encima del 80 por ciento de reacciones positivas después del noveno día.

En el grupo de pacientes que se recuperaron, la curva de reacciones positivas sigue estrechamente a la curva del total de los pacientes; en ciertos momentos apareció un moderado predominio de aquellos valores sobre éstos, pero sin llegar a establecer una marcada diferencia.

El grupo de pacientes que falleció mostró altos porcentajes de reacciones positivas en los primeros días: 100 por ciento el día 3, 66 por ciento el día 4 y 66 por ciento el día 5. En el sexto día el porcentaje disminuyó hasta 20 por ciento y del día séptimo en adelante, sus valores de reacciones positivas fueron prácticamente de 0 por ciento.

De esta manera, la reacción del oro coloidal en el grupo total de pacientes de fiebre amarilla, fué positiva en el 70 por ciento durante la primera semana y en el 83 por ciento de los casos en la segunda semana. Los pacientes fallecidos presentaron sus reacciones frecuentemente positivas sólo durante la primera semana.

## COMPORTAMIENTO DE LA PRUEBA DE ROJO COLOIDAL

La observación comparativa del cuadro anterior con los resultados obtenidos con el rojo coloidal (gráfico N<sup>o</sup> 8), muestran tal similitud, que lo dicho para aquél se aplica enteramente a éste. De este modo vemos cómo el grupo de pacientes obtuvo 64 por ciento de reacciones positivas en la primera semana y 82 por ciento durante la segunda semana y los enfermos que fallecieron presentaron sus reacciones positivas principalmente durante la primera semana.

## COMPORTAMIENTO DE LA PRUEBA DEL TIMOL

Antes de abordar los resultados que aparecen en el gráfico correspondiente (gráfico N<sup>o</sup> 9), debemos aclarar que éstos traducen exclusivamente la floculación del timol leída a las veinticuatro horas, ya que por causas ajenas a nuestra voluntad nos vimos imposibilitados de practicar la prueba de la turbidez del timol.

Como pauta general podemos adelantar que los resultados de la floculación del timol fueron pobres. El grupo total de pacientes ofreció floculaciones positivas sólo en el 17 por ciento de los casos en el día 3 y en el 33 por ciento en el día 4, para descender a 5 por ciento en el día 5 y a 6 por ciento en el día 6. A partir de entonces, aparece un lento ascenso en la positividad de las pruebas que se prolonga durante la segunda semana, para alcanzar a 25 por ciento en el día 10, 34 por ciento en el día 12 y 57 por ciento en el décimotercer día.

PORCENTAJES REACCIONES  
POSITIVAS

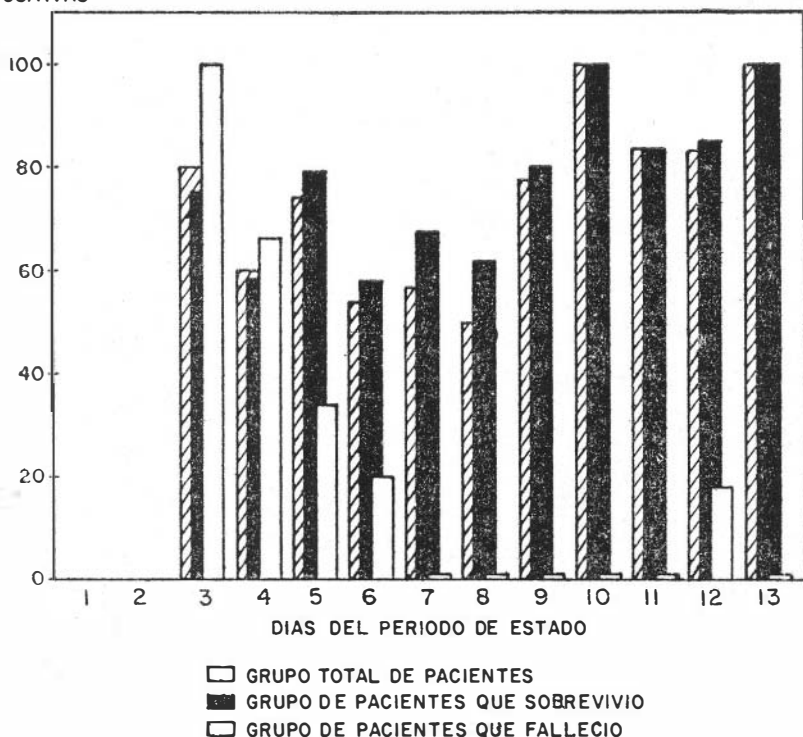


Gráfico N° 7: Comportamiento de la prueba del oro coloidal  
en los enfermos de fiebre amarilla.

El grupo de pacientes que sobrevivió la enfermedad, prácticamente tuvo sólo reacciones negativas durante los días tercero, cuarto, quinto y sexto. En el día séptimo, sus porcentajes alcanzaron a 13 por ciento y de entonces en adelante, empieza a incrementar lentamente sus valores positivos, siguiendo estrechamente la curva del grupo del total de los pacientes durante los últimos días.

Los enfermos que fallecieron tuvieron sus reacciones de floculación del timol positivas en el 50 por ciento de los casos en el día 3; tanto en el día 4 como en el día 5, los porcentajes alcanzaron a 33 por ciento, para descender a 20 por ciento en el día 6; en el séptimo día las reacciones positivas ascendieron a 33 por ciento de nuevo. A partir del octavo día, puede decirse que ya no hubo reacciones de floculación del timol positivas.

En líneas generales, anotamos que la reacción de floculación del timol fué positiva sólo en el 16 por ciento del total de los enfermos en la primera semana y en el 28 por ciento de ellos, durante la segunda semana. En los enfermos que se recuperaron, los porcentajes de positividad fueron más bajos para la primera semana (4 por ciento) que para la segunda semana (30 por ciento), mientras



que en el grupo de pacientes fallecidos el porcentaje de la primera semana alcanzó a 34 por ciento, para caer durante la segunda semana prácticamente a 0 por ciento.

**PORCENTAJES REACCIONES POSITIVAS**

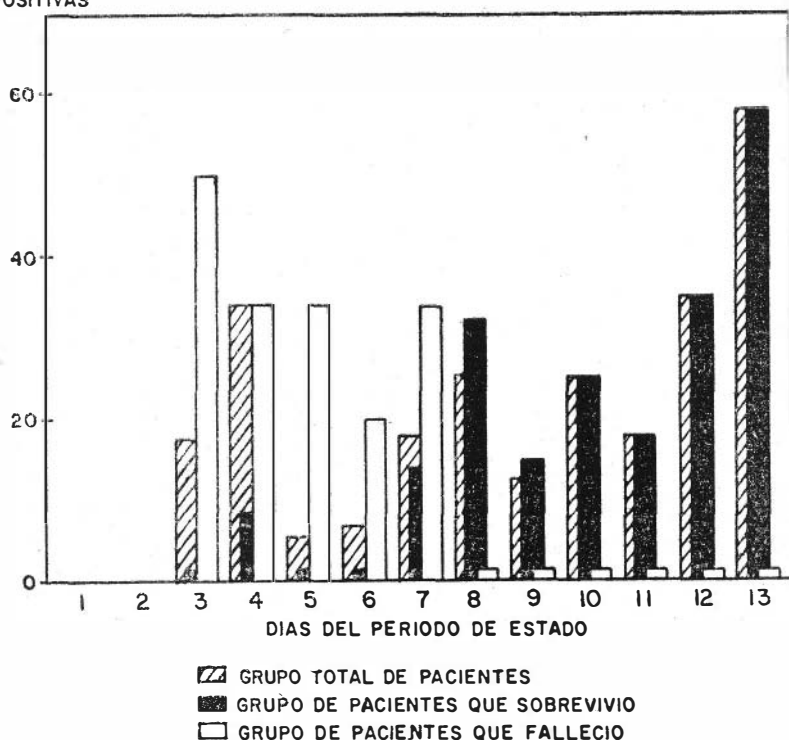


Gráfico N° 9: Comportamiento de la prueba de floculación del timol en los enfermos de fiebre amarilla.

**COMPORTAMIENTO DE LA PRUEBA DEL AGUA BIDEUTILADA**

Los resultados obtenidos con esta prueba fueron los más bajos de todo el grupo. Así, el grupo total de pacientes tuvo 0 por ciento de reacciones positivas en el día 3, (gráfico N° 10) y 13 por ciento en el día 4, para disminuir a 9 por ciento en el día 5. En el día 6 las reacciones positivas alcanzaron a 24 por ciento, para disminuir a 11 por ciento en el séptimo día y a 6 por ciento en el octavo, llegando a 0 por ciento en el día 9. Posteriormente los porcentajes tienden a presentar un incremento, con cifras alrededor del 20 por ciento. Estos valores dan un promedio aproximado de 11 por ciento de reacciones positivas en la primera semana y 13 por ciento para la segunda.

PORCENTAJES REACCIONES  
POSITIVAS

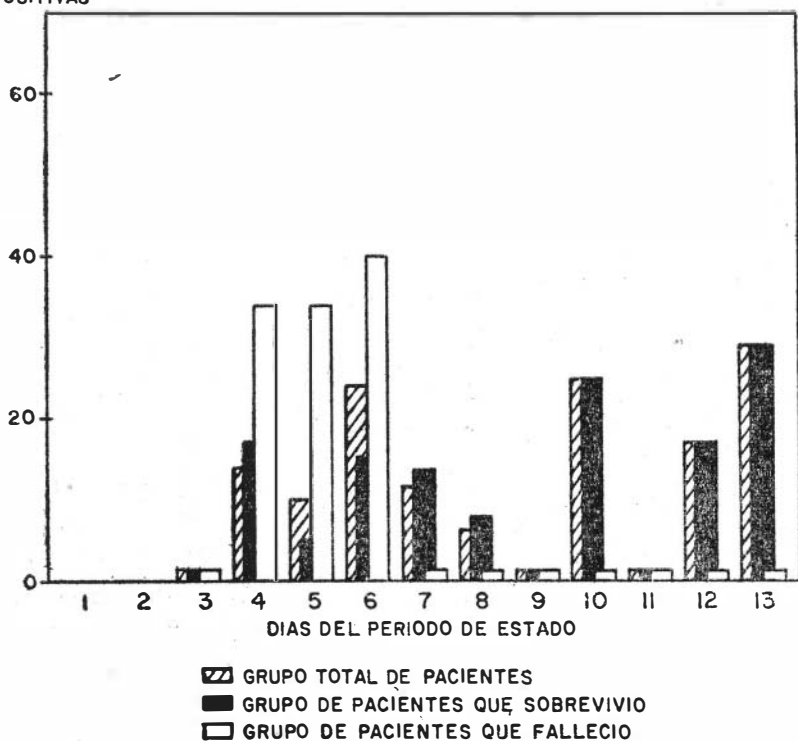


Gráfico N° 10: Comportamiento de la prueba del agua bidestilada en los enfermos de fiebre amarilla.

El grupo de enfermos que se recuperó presentó valores sensiblemente iguales a los del grupo total de pacientes y las fluctuaciones descritas para aquél son aplicables a éste.

La prueba positiva del agua bidestilada en los enfermos fallecidos apareció en el cuarto día (33 por ciento), porcentaje que se repitió en el quinto día y ascendió hasta 40 por ciento en el sexto; en el día 7 el porcentaje de positividad cayó a 0 por ciento y se mantuvo en este nivel prácticamente por el resto del tiempo, con lo cual las reacciones positivas se hicieron presentes sólo en el curso de la primera semana del período sintomático.

#### CONCLUSIONES

1). En el grupo total de pacientes de fiebre amarilla, la prueba de cefalina-colesterol-colesterol fué positiva en el 30 por ciento de los enfermos en la primera semana y alrededor del 50 por ciento de ellos en la segunda.

2). En los pacientes fallecidos, el comportamiento de la prueba de cefalina-colesterol fué arbitrario por su poca regularidad.

En todos ellos hemos practicado la determinación de bilirrubinemia directa al minuto y total, colesterolemia total, proteinemia total y las llamadas pruebas de floculación de cefalina-colesterol, timol, oro y rojo coloidales y agua bides-tilada.

Nuestros hallazgos los podemos resumir así:

La ictericia de la fiebre amarilla se caracteriza por ser de aparición precoz en el período sintomático (día 3), de evolución rápidamente progresiva y con un incremento máximo entre el cuarto y sexto días, para desaparecer paulatinamente al final de la segunda semana. Al lograrse las cifras máximas de bilirrubinemia, los porcentajes de la bilirrubina directa al minuto oscilan alrededor del 60 por ciento sobre la bilirrubinemia total.

Los enfermos fallecidos de fiebre amarilla mostraron siempre cifras de bilirrubina considerablemente mayores que los valores de los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad. Esta diferencia entre ambos grupos fué tan notoria y guardó siempre tal correspondencia con la evolución clínica, que para nosotros su estudio constituyó un dato de mucha importancia para el pronóstico de cada caso en particular.

Los pacientes fallecidos de fiebre amarilla demostraron desde el tercer día del período de los síntomas, una colesterolemia total disminuída o en los límites mínimos normales, disminución que ignoramos cuándo empieza a producirse. Estos bajos niveles de colesterol total se mantuvieron o acentuaron en los días sucesivos, llegando a estar por debajo del mínimo normal durante el período clínico crítico de la enfermedad (días 5 y 6) y continuaron posteriormente su disminución hasta el fallecimiento del enfermo. En contraste con esto, pudimos llegar a establecer que el colesterol total en el suero de los pacientes que mejoraron estuvo presente en cantidades perfectamente normales durante la primera parte de la enfermedad, para caer hasta bajos niveles durante el período de máxima sintomatología clínica, niveles del todo semejantes a los del grupo de fallecidos. Cubierto este lapso, se produjo entonces una alza brusca hasta recuperar rápidamente sus valores iniciales en el período de la convalecencia.

La determinación de la cantidad total de proteínas del suero de los pacientes de fiebre amarilla mostró cifras normales en el día 3 del período de estado. Entre el día tercero y quinto, todos los enfermos presentaron una disminución semejante en su proteinemia. A partir de entonces, los pacientes que posteriormente fallecieron presentaron un descenso rápido de su proteinemia total, descenso que alcanzó su máxima expresión en el noveno día. En los enfermos que convalecieron también se observó un descenso de su proteinemia total, pero este descenso fué comparativamente menor y retardado en el tiempo, ya que sus valores mínimos se obtuvieron en el día 11. En los días posteriores la proteinemia empezó a recuperar rápidamente sus valores normales.

En general, las llamadas pruebas de floculación en los enfermos de fiebre amarilla tuvieron tendencia a aparecer predominantemente negativas durante la primera semana del proceso. Conforme fueron transcurriendo los días del período de estado fueron virando hacia la positividad, aunque sin llegar a alcanzar caracteres notorios o específicos en sus resultados. Además, no hubo apa-

rentemente una correlación estricta entre el resultado de estas pruebas de floculación y la evolución de la enfermedad o la intensidad de sus síntomas clínicos.

## SUMMARY

We have had the opportunity to study the laboratory results in 170 patients with the provisional diagnosis of Yellow Fever. From this study we have selected 130 cases, 22 of which died and the clinical diagnosis was confirmed with autopsy and although the rest never had pathological diagnosis, they had the same clinical picture.

The following laboratory data was obtained in all of them: direct bilirubin and total, total cholesterol, total serum proteins and the following flocculation tests: cephalin-cholesterol, thymol, colloidal red, colloidal gold and bidestiled water.

We might summarize our findings as follows:

1.—The yellow fever jaundice is characterized by its early appearance in the symptomatic period (third day). It is then rapid and progressive and at its highest between fourth and sixth days, then decreasing slowly and vanishing at the end of the second week. At the highest point of the jaundice the direct bilirubin was always found to be around 60 per cent of the total. This is the same result that we see in any other hepato-celular jaundice.

Those patients who died always showed much higher levels of bilirubin than those who survived the disease. This difference was so marked and agreed so well with the clinical course, that we use this study as an very important factor in determining the prognosis of each particular case.

2.—It was found that those patients who died of yellow fever had shown from the third day of their symptoms a decreased total cholesterol or a very low normal. We do not know when it was initiated. This finding was maintained or even accentuated in the following days and continue to be so until the critical part of the disease (fifth and sixth days) or until death. In the other hand, we found that patients who survived had a normal total cholesterol during the first part of the disease; during the critical part, their cholesterol levels were similar to the other group. At the time of the convalescence we noted a very rapid increase in their cholesterol levels, reaching the originals around the fifteenth day.

3.—The total serum proteins of the yellow fever patients showed normal levels in the third day of the disease. Between the third and the fifth days all the patients showed a relative decrease in their serum proteins. From then on, those patients who died showed a very marked decrease in their levels, reaching the lowest in the ninth day. Those patients who survived also showed a decrease in their protein levels; these figures were relatively less marked and their lowest values were found to be around the eleventh day instead of the ninth.

During the recovery period the serum protein levels rapidly increased to their normal values.

4.—In general, the so-called flocculation tests in the yellow fever patients had a tendency to be negative during the first week of the disease. As the disease progress the flocculation tests became positive, but they never reached high levels or specificity. We never found a correlation between the flocculation tests and the course of the disease of its prognosis.

### RIASSUNTO

Abbiamo avuto la possibilità di osservare i risultati di laboratorio in più di 170 pazienti sospetti di febbre gialla. Di questi furono selezionati 130 casi dei quali 22 morirono e abbiamo di questi la conferma necroscopica della malattia. I casi rimanenti, benché presentassero il medesimo quadro clinico degli antecedenti, per confermarne il diagnostico, non furono studiati anatomopatologicamente.

A tutti gli ammalati si fecero i seguenti esami: bilirubinemia diretta al minuto e totale, colesterolemia totale, proteinemia totale e le prove di flocculazione della cefalina-colesterolo, timolo, oro e rosso colloidale, acqua bidistillata.

I nostri risultati si possono riassumere come segue:

L'itterizia della febbre gialla si manifesta precocemente nel periodo sintomatico (terzo giorno), evolve progressivamente in breve tempo toccando il suo apice tra il quarto e il sesto giorno e scompare paulatinamente al termine della seconda settimana. Le cifre massime di bilirubinemia si presentano in questi casi e la percentuale della bilirubina diretta al minuto oscilla intorno al 60 sulla bilirubinemia totale.

I casi deceduti hanno presentato sempre cifre di bilirubinemia superiori ai sopravvissuti. Questa differenza fu così evidente e parallela con la evoluzione del quadro clinico che per noi fu molto indicativa per il prognostico di ciascun caso.

I pazienti deceduti presentarono in terza giornata una colesterolemia totale diminuita o nei limiti normali, diminuzione che non ci fu possibile determinare quando incomincia. Il livello del colesterolo totale si è sempre mantenuto basso nei giorni seguenti, ed in quinta sesta giornata, periodo critico della malattia, fu inferiore al minimo normale. Il colesterolo continuò a diminuire fino alla morte dei pazienti.

Al contrario nei sopravvissuti il colesterolo totale nel siero mantiene il livello normale nei primi giorni, decresce nel periodo di massima sintomatologia clinica come nei casi deceduti, riprendendo però immediatamente il valore iniziale e continuando così durante la convalescenza.

La determinazione delle proteine totali del siero dei nostri pazienti fu normale in terza giornata di malattia. Al contrario fra il terzo ed il quinto giorno tutti i pazienti presentarono la medesima ipoproteinemia totale. A partire da questo periodo i pazienti deceduti presentarono una caduta rapida delle proteine totali nel sangue, caduta che toccò il suo vertice inferiore in nona giornata. Anche

gli ammalati che sopravvissero presentarono una caduta della proteinemia, caduta che però fu comparativamente inferiore a che fu massima in undicesima giornata. Nei giorni seguenti la proteinemia ritornó in breve tempo ai valori normali.

In generale le prove di flocculazione nei nostri ammalati furono prevalentemente negative durante la prima settimana in corso. Conforme passavano i giorni le prove di flocculazione diventavano positive non presentando mai caratteri ben specifici. Inoltre desideriamo manifestare che non abbiamo mai potuto fare una correlazione fra i risultati della prove di flocculazione, la evoluzione della malattia e la intensità dei sintomi clinici.

## BIBLIOGRAFIA

1. DUCCI, H.  
1948. *Ictericias y Laboratorio*. 239 pp. Universidad de Chile.
2. CABELLO, J., LOBO-PARGA, G, MADRID, M. y SILVA, S.  
1949. Flocculación de las euglobulinas del suero sanguíneo con agua destilada. *Rev. Med. Chile* 77:24-32.
3. STRODE, G. K.  
1951. *Yellow Fever*. Prepared by The Institute Health-Division of Rockefeller Foundation. 710 pp., Mc. Graw-Hill Co. New York.
4. RIVERS, T. M.  
1952. *Viral and Rickettsial infections of man*. Ed. II, 719 pp. Lippincott Co. Philadelphia, Pa.