

Fiebre Hemorrágica en Bolivia*

Se resumen paso a paso las gestiones y los trabajos llevados a cabo desde 1962 sobre la epidemiología y el control de la fiebre hemorrágica aparecida en forma epidémica, en ciertas áreas de Bolivia, alrededor de 1959. Por su elevada letalidad y virulencia, la fiebre hemorrágica de Bolivia despertó alarma tanto entre las autoridades sanitarias bolivianas como entre las autoridades estadounidenses, la Oficina Sanitaria Panamericana y varios centros de investigación, en especial el laboratorio MARU. La labor concertada de autoridades, equipos de campo y laboratorios de virus, constituye el objeto de este informe, de indudable significación sanitaria para este Hemisferio.

Labor preliminar, 1962

En mayo de 1962, el Dr. Ronald B. Mackenzie, miembro del Middle America Research Unit (MARU), estaba colaborando en un estudio de nutrición, en Bolivia, con un grupo del Comité Interdepartamental para Nutrición en la Defensa Nacional (ICNND), bajo la dirección del Dr. Walter Unglaub, Decano Asistente de la Escuela de Medicina, Universidad de Tulane. El Dr. Mackenzie fue invitado por el Ministro de Salud Pública para que visitase un área en el Departamento del Beni, Bolivia, donde en los últimos tres años venía ocurriendo, en forma epidémica, una enfermedad febril que ocasionaba elevada mortalidad (Fig. 1). La causa de aquella era desconocida. El 19 de mayo de 1962, los Dres. Luis Valverde Ch. y Hugo Garrón, del Instituto Nacional de Bacteriología, de La Paz, y el Dr. Mackenzie visitaron Magdalena, y en junio, el grupo ICNND hizo un reconocimiento de ésta. A fines de junio y principios de julio del mismo año, el Dr. Henry K. Beye,¹ entonces Director del MARU, visitó la isla de Orabayaya, Magdalena, provincia de Itenez, y San Joaquín, provincia de Mamoré, ambas del Departamento del Beni.

Entonces se obtuvieron sueros y especímenes con el objeto de aislar el virus, y se estudiaron los informes del Dr. E. Antezana

y de los doctores G. Jáuregui G., N. Torres M., V. Bertin y R. González G., que fueron de mucha ayuda.

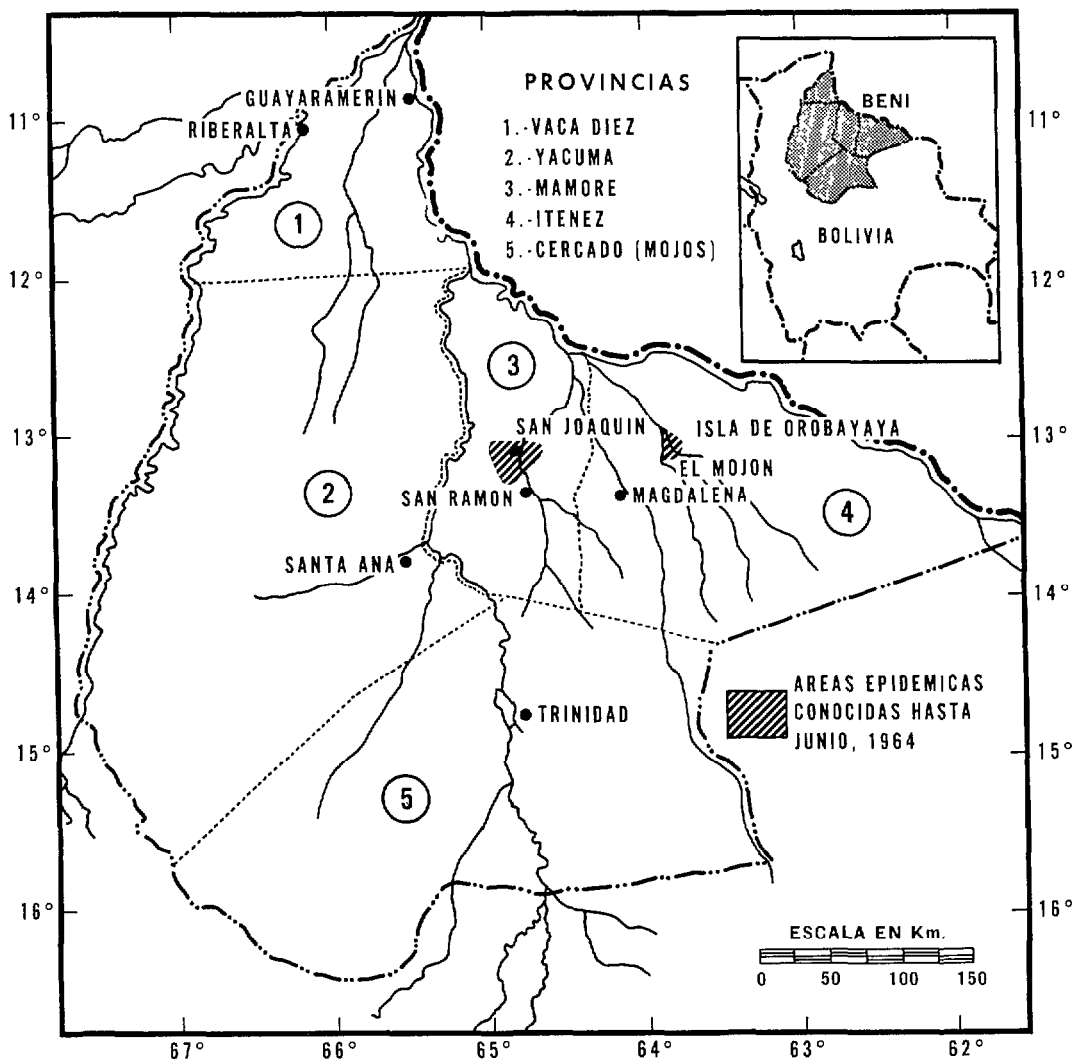
Después de las visitas en mayo, junio y julio de 1962 del Ministro de Salud Pública de Bolivia, Dr. Guillermo Jáuregui G., se designó para estudiar la enfermedad una comisión mixta Boliviano-Norteamericana, que se denominó Comisión de Investigación de la Fiebre Hemorrágica del Beni; y estaba formada por el Dr. Henry K. Beye, el Dr. Ronald B. Mackenzie (epidemiólogo, MARU), el Dr. Luis Valverde Ch., y el Dr. Hugo Garrón. En fechas posteriores se le sumaron otros investigadores.

Hasta fines de 1962, los esfuerzos del Dr. Ned H. Wiebenga, del Laboratorio de Virología Tropical (LTV) del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), dependiente de los Institutos Nacionales de Higiene (NIH), en Bethesda,

* Informe sobre el progreso del trabajo de la Comisión de Investigación de la Fiebre Hemorrágica en Bolivia, 16 de septiembre de 1964. Presentado en nombre de la Comisión por el Dr. Luis Valverde Ch. del Ministerio de Salud Pública de Bolivia y los Dres. Karl M. Johnson, Ronald B. Mackenzie y Merle L. Kuns, del Middle America Research Unit (MARU), Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Higiene, Estados Unidos.

¹ Fallecido.

FIGURA 1 — Areas epidémicas de fiebre hemorrágica conocidas hasta junio, 1964, en el Departamento del Beni, Bolivia.



Maryland, de aislar un virus o rickettsia de los especímenes de Orobayaya, fueron infructuosos.

Muestras de suero humano, procedentes de Orobayaya y de San Joaquín, fueron enviadas al Hospital Gorgas, en la Zona del Canal de Panamá, a la Universidad de Maryland y al Laboratorio de las Montañas Rocosas, donde se estudió independientemente su posible contenido de varios anticuerpos, entre ellos los de *chaco rickettsiae*.

Sólo se encontraron reacciones positivas de aglutinación respecto del Proteus OX-19 (en el Hospital Gorgas), y anticuerpos por fijación del complemento contra la epidemia del tifo y viruela rickettsial, en la Universidad de Maryland, en títulos bajos y equivalentes, tanto de grupos de sueros de personas con historia reciente de tifo, como en los que no la tenían.

El Cuadro 1 indica el resultado de las pruebas por fijación del complemento en que

CUADRO 1 — Resultados de la prueba de fijación del complemento usando el virus de Junín y 4 antígenos de rickettsia; pares de sueros, 3 casos agudos, Orabayaya 1962.

Fecha de la muestra	Fecha de comienzo	Título de los sueros				
		Junín*	Tifo murino†	Tifo epidémico†	Fiebre Q†	RMSF†
5/20/62	5/ 6/62	<1:4	0	0	0	0
6/29/62		1:64	0	0	0	0
5/20/62	5/20/62	<1:4	0	0	0	0
6/29/62		1:32	0	0	0	0
6/16/62	6/ 3/62	<1:4	0	0	0	0
6/30/62		1:64	0	0	0	0

* Pruebas hechas en el Laboratorio de Virología Tropical.

† Pruebas hechas en el Laboratorio de las Montañas Rocosas.

RMSF: Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

se usó suero tomado durante los períodos agudo y convaleciente de tres casos de Orabayaya. Cada uno demuestra la aparición de los anticuerpos por fijación del complemento al virus de Junín, mientras que ninguno desarrolló anticuerpos al tifo murino, o epidémico, fiebre Q, o fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

Acontecimientos durante 1963

En enero de 1963 el Gobierno de Bolivia extendió una invitación, por medio del Embajador Ben Stephansky, a los Institutos Nacionales de Higiene del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, para que se llevasen a cabo más investigaciones sobre la epidemia del Beni, que para ese entonces había llegado ya al pueblo de San Joaquín. El día 9 se llevó a cabo una reunión en dichos Institutos a la que asistieron, entre otros, el Dr. Humberto Espada, de la Embajada de Bolivia en Washington, D. C., los Dres. Alfredo N. Bica y Earl C. Chamberlayne, ambos de la Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial

de la Salud (PASB/WHO), y los miembros del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, encabezados por su Director, Dr. Justin M. Andrews. En ella se decidió que MARU y LTV continuaran suministrando personal técnico y profesional según fuese necesario, para llevar a cabo un programa de investigación que tuviese como fin el control de la epidemia.

En marzo de 1963, los Dres. Henry K. Beye, Merle L. Kuns, y Ronald B. Mackenzie, del MARU, junto con los Dres. Valverde y Garrón de Bolivia, fueron a San Joaquín acompañados del Contralmirante R. Monje Roca, Comandante de las Fuerzas Fluviales de Bolivia, y se hicieron los arreglos necesarios para obtener espacio para un laboratorio en los terrenos de uno de los chalets de dichas Fuerzas, para la construcción de dos edificios nuevos destinados a laboratorio, y para la construcción, por las Fuerzas Fluviales, de muebles de laboratorio.

Hicieron los arreglos necesarios con el Grupo Militar de Estados Unidos en La Paz y con la Fuerza Aérea de Estados Unidos para el aprovisionamiento, comunicaciones por radio y transporte de los investigadores y su equipo. Este apoyo ha continuado hasta la fecha. Más adelante, la Embajada de Estados Unidos brindó su ayuda, por medio de la Alianza para el Progreso y el Cuerpo de Paz.

Dos meses más tarde, los Dres. Karl M. Johnson, Merle L. Kuns, Ronald B. Mackenzie, Conrad E. Yunker, Luis Valverde Ch. y Sres. John Vogel, Gustavo Justines y Angel Muñoz, técnicos de MARU, además de la Srta. Rose Navarro, enfermera del Cuerpo de Paz, establecieron el laboratorio en San Joaquín y empezaron el estudio intenso de observaciones clínicas de los casos hospitalizados. Durante junio, julio y agosto los médicos y técnicos del Ejército de Estados Unidos prestaron cuidados a los pacientes del hospital de San Joaquín.

Aislamiento del virus

El primer virus se aisló como consecuencia de la inoculación, el 18 de mayo, de hámsters

recién nacidos, con material del bazo de un caso mortal de fiebre hemorrágica.

Esta cepa del virus causa la enfermedad y muerte de ratones blancos y de hámsters recién nacidos, entre los 7 y 18 días, por lo general a los 10 días de su inoculación. Comúnmente los ratones y hámsters enferman y muestran síntomas característicos del sistema nervioso central. Se ha visto que este virus se multiplica en ciertas líneas de células de cultivo de tejido, entre ellas una de pulmón embrionario (WI-26), en las cuales, bajo ciertas condiciones, produce un efecto citopatógeno que se completa entre los 9 y los 14 días. Es sensible al cloroformo, contiene ácido ribonucleico, se inactiva rápidamente a un pH 5 ó menos, y su tamaño se estima de modo provisional entre 120 y 180 milimicras. Se ha encontrado que una especie de mono tití es sumamente susceptible al virus.

El virus se recobró de 5 de 20 especímenes humanos pertenecientes a 16 pacientes, y se obtuvo de cada uno de tres casos en que se examinaron tejidos de autopsia. Todas las cepas humanas aisladas son idénticas.

Durante el mes de julio de 1963, tres investigadores y un técnico del Ejército de Estados Unidos enfermaron de fiebre hemorrágica, por lo cual se suspendió el trabajo de campo. Dos casos secundarios ocurrieron entre las cuatro esposas que visitaron a sus maridos en el Hospital Gorgas.

En agosto y septiembre, el grupo MARU reanudó el trabajo en San Joaquín y en esta ocasión se obtuvieron varios miles de artrópodos hematófagos, y se hizo su identificación y la agrupación correspondiente; a continuación, éstos fueron preparados para tratar de recobrar el virus. Se repitió esta misma labor de febrero a mayo de 1964, principalmente bajo la dirección del Dr. Kuns, siempre con resultado negativo.

La prueba por fijación del complemento ha sido hasta aquí la única prueba serológica adaptada a la rutina de suero humano y no humano. Para las pruebas serológicas se usan

antígenos de cerebro de ratón extraídos con acetona-sucrosa y antígenos crudos preparados a pH alcalino para la identificación de aislamientos de virus en suspensión. Se prepara líquido ascítico inmune en hámsters y ratones.

El virus aislado de pacientes de fiebre hemorrágica está estrechamente relacionado, por la prueba de fijación del complemento, con el virus de Junín. Sin embargo, es distinto por la prueba de neutralización, y se le ha llamado el virus Machupo (nombre del río que pasa cerca de San Joaquín). Ambos virus, Junín y Machupo, están relacionados, por la prueba de fijación del complemento, con el virus Tacaribe, un agente aislado del cerebro de murciélagos del género *Artibeus*, en la isla de Trinidad. Parece ser que no hay relación entre el virus Machupo y los agentes causantes de otras fiebres hemorrágicas halladas en otros continentes.

Durante 1963 el virus Machupo fue aislado dos veces de ejemplares de la especie *Calomys callosus*, capturados en San Joaquín. Este hallazgo se considera de importancia epidemiológica.

Epidemiología

Estimamos que, desde 1959 hasta el final de 1962, hubo 470 casos en la isla de Orobayaya, provincia de Itenez, y en las comunidades que rodean a San Joaquín; de éstos, 142 (30%) murieron. La población total de estas áreas epidémicas tal vez fuese de 4.000 a 5.000 personas. Los casos eran principalmente varones adultos que habían atendido poco antes sus haciendas y pequeñas fincas. Parecía que hubiera una tendencia estacional marcada, el punto culminante de cuyas curvas epidémicas correspondía a julio y agosto.

A causa del pánico causado por la epidemia, la mayor parte de los 600 residentes de Orobayaya huyeron a Magdalena a mediados de 1962, lo que dio por resultado un marcado descenso de la incidencia de casos de Itenez. Entonces, San Joaquín, en la

provincia de Mamoré, se convirtió en el centro epidémico principal.

A fines de 1962 empezaron a ocurrir casos entre los vecinos de San Joaquín que no habían salido del pueblo. Fueron afectados por igual todos los grupos de edad y sexo, y había muchos indicios de que el virus estaba activo dentro del mismo San Joaquín.

Desde el 1° de enero de 1963 hasta el 30 de mayo de 1964, se hospitalizaron en San Joaquín 778 personas que se sospechaba habían tenido fiebre hemorrágica. Ciento veintidós de ellas murieron. De 656 sobrevivientes, se examinaron 336 pares de sueros de pacientes agudos y convalecientes y, de éstos, 282 (84 %) mostraron anticuerpos por fijación del complemento al virus Machupo después de iniciarse la enfermedad, lo cual es indicio de que un total aproximado de 650 personas fueron hospitalizadas con fiebre hemorrágica durante este período. La tasa de mortalidad fue de 19 % (122/651).

Durante 1963, alrededor del 90% de casos de San Joaquín ocurrieron entre un 50 % de la población residente en la parte sur del pueblo. Hubo una frecuencia de casos notablemente alta en ciertas casas y falta de ellos en otras; ciertas manzanas del pueblo fueron afectadas de modo intenso y otras cercanas, lo fueron sólo levemente.

Durante junio de 1963 se tomaron muestras de sueros de 305 vecinos de San Joaquín que habitaban 50 casas seleccionadas al azar. La frecuencia y la distribución de los sueros positivos por fijación del complemento corresponderían a la distribución clínica de casos observados anteriormente dentro del pueblo. Los datos acumulativos sugirieron que la transmisión del virus estaba ocurriendo en o cerca de los hogares, en especial en la mitad sur de San Joaquín.

También parecían indicar que algunas casas estaban infectadas en alto grado, y sus residentes corrían un riesgo mayor de lo corriente de enfermar, y que las infecciones benignas o subclínicas eran muy raras.

Durante 1963 la curva epidémica culminó durante los meses de marzo y junio, y

la menor actividad viral correspondió a enero, octubre, noviembre y diciembre. En enero de 1964 la tasa de casos de fiebre hemorrágica comenzó a aumentar, y alcanzó de nuevo su nivel alto en marzo, y continuó hasta principios de mayo, fecha en que se iniciaron las actividades de control de la enfermedad. Esto trajo una caída brusca a cero de la curva, a fines de julio.

Durante el primer semestre de 1964 hubo evidencia de mucha más actividad del virus en la mitad norte de San Joaquín, comparada con el año anterior; sin embargo, continuaba aún la actividad del virus en la parte sur.

Aunque hay pruebas convincentes de que puede haber transmisión directa de persona a persona, no hay nada que indique que ésta haya sido la forma común de transmisión en San Joaquín.

Enfermedad clínica

La base de la descripción clínica de la enfermedad hasta el presente han sido alrededor de 80 personas que enfermaron y fueron hospitalizadas durante 1963, que se recobraron y adquirieron un aumento significativo de anticuerpos por fijación del complemento, y cerca de 20 casos fatales.

Todos tuvieron fiebre alta y constante (tipo "plateau") por lo menos durante cinco días (38–41°C.), que por lo regular desaparecía en un período de 24 a 48 horas. Casi invariablemente sufrían mialgias y dolores de cabeza, y más del 70 % de los pacientes acusaron un recuento de glóbulos blancos menor de 3.000/mm³. Esta leucopenia era más marcada entre el 5° y 9° días. Durante los días de enfermedad se observaron muy rara vez eosinófilos en los frotis de sangre, aunque por lo general éstos son abundantes en los vecinos sanos de San Joaquín. También eran comunes los síntomas gastrointestinales, conjuntivitis y síntomas respiratorios moderados. La mitad de los casos, poco más o menos, dieron indicios de hemorragia gastrointestinal. Eran comunes las

petequias de la mucosa oral; a veces se veían petequias epidérmicas, en especial en la región axilar. Rara vez ocurrían hemorragias grandes. Cerca de una cuarta parte de los casos mostraron síntomas de complicación del sistema nervioso central, con temblores de la lengua y las extremidades y, algunas veces, coma y convulsiones; también se dio severa hipotensión aguda. El período crítico usual es del séptimo al décimo días después de comenzada la enfermedad. Fueron frecuentes durante la convalecencia la alopecia y las acanaladuras transversas de las uñas.

Hasta la fecha no se han observado secuelas de la enfermedad.

Entre los hallazgos patológicos se registraron hemorragias de la submucosa gastrointestinal y hemorragias locales del cerebro. Los exámenes histopatológicos continúan.

Se ha tratado de evaluar ciertas medidas terapéuticas, entre ellas el uso de antibióticos, esteroides y terapia de plasma inmune. Algunos de los resultados son inconcluyentes, y otros quedan todavía por analizar. Sin embargo, es nuestra impresión que los antibióticos y los esteroides, por lo regular, no tienen efectos benéficos. En cambio, es beneficioso el tratamiento inespecífico, incluso los cuidados de enfermería.

El análisis de los datos reunidos durante períodos de observación muy minuciosa de 10 casos bajo estudio, y de más de 100 casos de rutina, hechos por el Capitán James Ryan, del Ejército de Estados Unidos, y el Dr. Sáenz-Nery, de Bolivia, durante los meses de mayo, junio y julio de 1964, harán posible una descripción más adecuada del síndrome clínico, y permitirán evaluar la terapia.

Ecología

El análisis de los informes sobre los estudios del virus de Junín, en Argentina, y los estudios preliminares llevados a cabo en Bolivia, en 1962, indicaron que, con toda probabilidad, la fiebre hemorrágica era una enfermedad de los animales silvestres cau-

sada por un virus que transmiten los artrópodos.

En marzo de 1963 se iniciaron estudios ecológicos intensivos en el área epidémica de San Joaquín. El trabajo inicial consistió en recolectar e identificar muestras representativas de la fauna, en especial de roedores, animales silvestres que pueden ser reservorios del agente, y de ácaros y garrapatas, posibles vectores biológicos. Se recolectaron muestras de sangre de mamíferos y aves para su estudio serológico, y, en muchos casos, se obtuvieron, para estudios virológicos, muestras de tejidos de vertebrados y grupos de artrópodos. Se clasificaron los varios tipos de hábitat y se estudiaron las secuencias ecológicas que culminan en la comunidad vegetal del bosque de hoja semicaduca.

Este trabajo fue ampliado durante las cuatro visitas subsiguientes a Bolivia hasta alcanzar un total de 32 semanas de observaciones sobre el terreno. Los especialistas del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, el Dr. Conrad Yunker, acarólogo, el Dr. Paul Woke, entomólogo médico, y el señor Ed Tyson, especialista en murciélagos, pasaron seis semanas en San Joaquín haciendo estudios detallados de artrópodos que pueden ser vectores del virus.

Los centros epidémicos de Bolivia, están situados en la inmensa planicie denominada "llanos de Mojos". El tipo de vegetación predominante son pastizales abiertos y sabanas alternadas con "islas" de selva de vegetación semidecidua.

Los pastizales son de dos tipos: los bajíos, que son planicies bajas con pasto cubiertas por unas pocas pulgadas de agua durante los primeros meses de cada año, y las sabanas, que ocupan sitios más altos, llamados alturas, y que se mantienen por la quemazón anual. Las "islas" de vegetación de selva también se encuentran a una altura de uno o dos metros respecto de los bajíos.

Las colectividades agrícolas se encuentran en general en la periferia de las "islas" selváticas, a mayor altura que los bajíos cubiertos de pasto. Hasta ahora sólo se han

observado epidemias de fiebre hemorrágica en los pueblos y poblados aislados que se encuentran en este ambiente ecológico.

Los "llanos de Mojos" limitan al norte con selvas impenetrables de la región del Amazonas. Este límite coincide de modo aproximado con el paralelo 12 S. La selva amazónica penetra profundamente en los "llanos de Mojos" como un corredor de selva que cubre las orillas de los ríos principales y sus tributarios. Estas orillas pobladas de selva proporcionan avenidas de continuo abrigo a animales que, de otra manera, no saldrían de la selva amazónica.

La búsqueda del vector de la fiebre hemorrágica en Bolivia ha sido hasta ahora improductiva. Los esfuerzos intensivos para la recolección de estos animales silvestres, seguidos por estudios taxonómicos, han dado por resultado la identificación de especies de artrópodos hematófagos que se encuentran en la vecindad de San Joaquín. Se recolectaron artrópodos vivos de muchas fuentes; éstos fueron agrupados por especie y conservados en líquido para su transporte al laboratorio. La cantidad de artrópodos de cada grupo varió de 10 a 200 individuos, según tamaño y abundancia de ejemplares de cada especie. De más o menos la mitad del material de estas recolecciones (cerca de 405) se inyectó parte a ratones o hámsters recién nacidos, en un esfuerzo de aislar el virus Machupo, lo que, hasta la fecha, no se ha conseguido. En el Cuadro 2 se compara el número de grupos que quedan por inocular con el de los que han sido ya inoculados.

Aunque no se han agotado todavía todas las posibilidades, los datos negativos acumulados hasta la fecha indican que quizá no son de importancia como vectores biológicos (en el sentido de que la multiplicación del virus ocurre dentro del cuerpo del artrópodo) en la epidemiología de la fiebre hemorrágica boliviana. Esto no descarta la posibilidad de la transmisión del virus Machupo por vectores "mecánicos" (es decir, no biológicos).

Los roedores capturados en las proximidades

CUADRO 2 — Resumen de los grupos de artrópodos recolectados en San Joaquín, Beni, Bolivia, para aislamiento del virus.

Vectores	Procesados	Aún no procesados
Acaros.....	220	99
Garrapatas.....	150	0
Mosquitos.....	6	299
Pulgas.....	23	0
Vinchucas.....	6	0
Total.....	405	398

de San Joaquín se hallan detallados en el Cuadro 3, junto con los tipos de habitat en que de ordinario se encuentran. El género *Proechimys* y el *Oryzomys* abarcan sólo los roedores que habitan en la selva, y sólo uno de ellos invade las casas (*Oryzomys bicolor*). El *Calomys callosus* es una especie silvestre que vive en el monte de arbustos sólo cuando hay espacios bastante abiertos como para permitir que crezca el pasto. La forma de distribución de estos roedores en el Departamento del Beni es una función de la distribución de los habitats propicios a esta especie.

Durante el mes de septiembre de 1963 y desde mediados de mayo hasta junio de 1964, se utilizaron aviones para llevar a cabo estudios ecológicos comparativos en pueblos y ciudades fuera del área epidémica de San Joaquín. Un avión con su tripulación fue proporcionado por la Fuerza Aérea Boliviana, y un segundo, por unidades del Comando Aéreo de la Fuerza Aérea de Estados Unidos.

En el transcurso de estas investigaciones se estudió la fauna de roedores de veinticinco localidades del Departamento del Beni, mientras en dos de ellas estaban ocurriendo casos humanos de fiebre hemorrágica. Se registraron casos de fiebre hemorrágica durante el año anterior en tres de las poblaciones estudiadas. Se notó la presencia constante de la rata espinosa, *Proechimys guyanensis*, y del ratón *Calomys callosus* en las localidades donde ocurrían las epidemias, pero no se los

CUADRO 3 — Habitat preferido de los roedores capturados en la vecindad de San Joaquín, Beni, Bolivia.

Roedores	Bajo	Sabana	Barbecho	Monte bajo	Monte alto	Casas
<i>Calomys callosus</i>		x	x			x
<i>Dasyprocta aguti</i>			x		x	
<i>Holochilus brasiliensis</i>	x		x	x		x
<i>Mus musculus</i>						x
<i>Oryzomys bicolor</i>				x	x	x
<i>Oryzomys capito</i>				x	x	
<i>Oryzomys concolor</i>				x	x	
<i>Oryzomys subflavus</i>				x	x	
<i>Oryzomys nigripes</i>					x	
<i>Proechimys guyannensis</i>			x	x	x	
<i>Rattus rattus</i>			x			x
<i>Zygodontomys lasiurus</i>			x	x		

encontró juntos en las localidades donde la fiebre hemorrágica no había sido registrada anteriormente. El virus Machupo se aisló de dos *Calomys callosus* enfermos, obtenidos en San Joaquín en 1963. Se ha descubierto que los hámsters adultos, inoculados con el virus Machupo, se infectan crónicamente y excretan el virus por la orina durante seis meses por lo menos. Se está tratando de repetir esta observación en los *Calomys* criados en el laboratorio. Si se confirma, este hallazgo podría ser de suma importancia en la epidemiología de la enfermedad.

En la primera semana de mayo de 1964 se inició en San Joaquín un programa de control de la enfermedad bajo la supervisión del Mayor Stewart McConnell y del Capitán Jack Riddell, del Ejército de Estados Unidos. El programa consistió en medidas de control de roedores dirigidas principalmente contra el ratón que infecta las casas, *Calomys callosus*, y, en segundo lugar, contra el *Oryzomys bicolor* o cualquier otro roedor que frecuente los hogares de los vecinos de San Joaquín. Las medidas de control adoptadas fueron las siguientes: Se inspeccionó cada construcción del pueblo y se registró la localización de madrigueras, nidos y otros signos de actividad de los roedores. Los serderos y las cercanías de las entradas a las madrigueras fueron espolvoreados con un insecticida que contiene 2% de polvo de

malatión. Cinco días después, se colocaron en cada edificio de 15 a 25 ratoneras. Estas fueron inspeccionadas dos veces al día, y los roedores muertos se enviaron al laboratorio especial de identificación e inspección de ectoparásitos vivos. Después de tres a cinco días, las ratoneras se trasladaron a nuevos sitios dentro del mismo edificio. Los cebos envenenados consistían en maíz entero, aceite vegetal, fosforo de zinc y tártaro emético, y se colocaron en la parte anterior de las trampas. De esta manera se destruyeron, durante un período aproximado de 60 días, 3.000 *Calomys callosus*, 60 *Oryzomys bicolor* y 13 *Mus musculus*. El programa de control de roedores dio como resultado una reducción impresionante de la incidencia de casos humanos de fiebre hemorrágica en San Joaquín.

El éxito del control de la enfermedad entre los humanos, en San Joaquín, mediante la destrucción de roedores, junto con otros estudios ecológicos, virológicos y epidemiológicos, proporcionan mucha información que, en la actualidad, contribuye a explicar algunos de los rasgos epidemiológicos de la enfermedad tal como ocurre en Bolivia, y que mantiene perpleja a la gente.

1) La enfermedad se contrae en el hogar por contacto con el ratón, *Calomys callosus*, en una forma que todavía no está explicada. La pronta reducción de los casos humanos

después de la destrucción de los roedores indica que es posible que el vector biológico no haya estado conectado con la epidemia de San Joaquín. No se puede descartar la posibilidad de una transmisión mecánica por medio de un vector artrópodo.

2) Se observó un lento movimiento de la enfermedad hacia el norte, dentro de los límites de San Joaquín, durante el año 1963. Esto sólo puede explicarse como un movimiento gradual de la enfermedad, mediante los roedores, ya que la densidad de población de *Calomys callosus* era aproximadamente igual en la parte norte y sur del pueblo durante todo este período. Estas observaciones sugieren que el virus fue introducido en el pueblo por medio de un reservorio migratorio que, al principio, se redujo a la sección sur del pueblo. Esto lo sugieren los datos de las capturas, que indican que la distribución de la rata espinosa, *Proechimys guyannensis*, dentro del pueblo, estaba en efecto restringida a la parte sur durante el año 1963, y que desde entonces se esparció más extensamente en San Joaquín. El habitat o ambiente conveniente a este roedor que habita la selva está restringido a la periferia sur y sudoeste del pueblo y a la densa maraña de vegetación que se ha dejado crecer en el centro de las manzanas del pueblo.

Entre otras explicaciones posibles, cabe una expansión lenta de los artrópodos infectados, o la propagación gradual y directa de la infección, de un animal susceptible a otro, por medio de la población susceptible de roedores *Calomys*, en San Joaquín.

3) Se puede explicar la separación geográfica de las dos áreas epidémicas cuyos centros respectivos son Orobayaya y San Joaquín, y la ausencia de la enfermedad en Magdalena y los pueblos de sus proximidades, basándose en la distribución de las especies *Calomys callosus* y *Proechimys guyannensis*. Hasta la fecha sólo ha habido casos humanos en pueblos y poblaciones aisladas, situados en la periferia de "islas" selváticas (el habitat de *Proechimys*) con vista

a los llanos cubiertos de pasto (el habitat de *Calomys*). Las poblaciones cercanas, situadas en orillas elevadas de los ríos bordeados por la selva, no han tenido hasta ahora casos humanos de fiebre hemorrágica. El *Calomys callosus* no ha llegado a ellas, tal vez por falta de una avenida de habitat con pastizales convenientes a lo largo de la cual pudiese avanzar hasta los pueblos.

En esta temprana etapa de los estudios sobre la fiebre hemorrágica en Bolivia, la hipótesis más tentadora para explicar la historia natural de la enfermedad es la siguiente: El virus Machupo es un parásito benigno, y tal vez difundido, de la rata espinosa, *Proechimys guyannensis*, de las selvas del norte de Bolivia. A juzgar por su frecuente ausencia en habitats convenientes para ella, parece que está avanzando hacia el sur desde las selvas del Amazonas siguiendo los ríos bordeados de selva que desaguan en los "llanos de Mojos". En aquellos pocos casos en que las islas selváticas están contiguas a las selvas de las orillas del río y a otras islas selváticas, la rata espinosa se ha propagado lejos de los sistemas fluviales. Las encuestas de anticuerpos indican que hay otras especies de roedores cricétidos (*Cricetidae*) que se hallan frecuentemente infectados del virus Machupo cuando comparten su habitat con la rata espinosa. Aunque la rata espinosa entra en los pueblos, nunca entra en las casas y de ordinario no pasa la infección a los humanos directamente. Sólo en aquellos casos aislados en que la distribución geográfica de *Proechimys* y la de *Calomys* se superponen, se han observado epidemias de fiebre hemorrágica en Bolivia.

Se ha encontrado el ratón *Calomys callosus* en otras cinco localidades en el Departamento del Beni, de donde no se han recibido noticias aún de casos humanos de fiebre hemorrágica boliviana, y es probable que se encuentre en muchas otras aldeas que hasta la fecha no han sido estudiadas. El año pasado se hicieron capturas de esta especie en San Juan, provincia de Cercado, y en

Magdalena, Huacaraje y Baures, provincia de Itenez. No habiendo casos de infección humana, es problemática la decisión de si se debe hacer extensivo a estos pueblos y aldeas el programa de exterminio de roedores. *El Proechimys* no ha sido capturado en estos sitios, y a falta de este reservorio animal, la enfermedad humana puede que no aparezca.

RECOMENDACIONES Y PLANES DE LA COMISION

Estudios de la población humana

Los datos obtenidos en el intervalo 1959-1964 sugieren un cambio de la distribución, por estación, de los casos de fiebre hemorrágica. Para poder explicar los cambios estacionales de la curva epidémica se hace importante estudiar el movimiento de la población en relación con las estaciones. Desde febrero de 1964 se mantuvo un registro minucioso de la población de San Joaquín, y se tomó un censo completo cada dos semanas.

Vigilancia de la enfermedad

La evaluación del control continuo de roedores como medida antiepidémica requiere la notificación continua de todos los casos posibles de fiebre hemorrágica en San Joaquín. Esto se debe hacer no sólo a base de informes sobre casos hospitalizados, sino también visitando cada casa no menos de una vez por semana con el propósito de descubrir posibles casos no hospitalizados. Desde mediados de abril, han estado a cargo de esta labor, así como también del censo semanal, quince maestros de escuela. Se tomaron especímenes de suero durante los períodos agudos y convalecientes de todas las personas con cualquier tipo de enfermedad aguda, tanto en sus hogares, como en el hospital.

Se pidió al médico representante del Ministerio de Salud Pública en Magdalena,

(Dr. René Ramírez) que notificara al Ministerio y a la Comisión cualquier nuevo brote entre los vecinos de Orobayaya, y de cualquier caso de fiebre hemorrágica que no provenga de Orobayaya.

Se anticipa que la Comisión hará los arreglos necesarios para informar más adecuadamente sobre posibles casos de fiebre hemorrágica en todas partes de Bolivia, especialmente en los Departamentos del Beni, Pando y Santa Cruz. También se piensa emprender entre humanos encuestas serológicas más extensas en esas mismas tierras bajas de Bolivia, y estas encuestas deberán ser incorporadas en un estudio ecológico más completo tendiente al establecimiento de los límites geográficos de las áreas epidémicas, endémicas y enzoóticas.

El Dr. Mackenzie y posiblemente uno o dos científicos de MARU piensan prestar apoyo a esta labor de la Comisión visitando a San Joaquín, tan pronto como sea posible, para obtener muestras de sangre de un grupo de personas escogidas al azar (un 20 % de la población de San Joaquín) y de quienes previamente se habían tomado muestras de esta clase en marzo de 1964.

Estudios de laboratorio

Se piensa continuar el estudio del virus de Machupo en el laboratorio de MARU y en el laboratorio de Virología Tropical. El examen por fijación del complemento como arma sero-epidemiológica, en especial con suero no humano, tiene serias limitaciones, por lo cual se hacen necesarias otras pruebas. No se ha resuelto todavía el problema de la transmisión por artrópodos; los resultados negativos no excluyen por completo la posibilidad de estos vectores. Debe intentarse, bajo condiciones de laboratorio, la transmisión misma, mediante cepas de artrópodos hematófagos de San Joaquín.

Se anticipa que se intentará sin demora la elaboración de una vacuna humana, segura y efectiva.

Control y prevención epidémica

El éxito aparente del programa de control de la enfermedad, recientemente llevado a cabo en San Joaquín, indica que dicho programa puede ser un medio de protección de vidas y de la salud en otras partes del Departamento del Beni que corren riesgo. Se sugiere que las medidas recomendadas y parcialmente supervisadas por los miembros bolivianos de la Comisión, sean transferidas al Ministerio de Salud Pública, en las siguientes áreas:

1) San Joaquín (Mamoré, Beni): Se cree que la fase más importante del control en Beni es la continua vigilancia de la densidad de población de roedores dentro de los límites del pueblo, y la pronta aplicación de medidas de exterminio en las casas que los contengan. Esta tarea puede hacerse mensualmente espolvoreando partes del piso para descubrir las huellas de los roedores y poniendo después un gran número de trampas dentro de las casas positivas. Además de esto, la aldea y la barrera exenta de vegetación alrededor de aquélla deben mantenerse despejadas de matas y demás escondrijos.

2) Nuevos centros epidémicos: El virus Machupo parece estar extendiéndose por el Departamento del Beni. La estancia Berlín, situada 25 Km. al suroeste de San Joaquín, solo comenzó a tener casos humanos de fiebre hemorrágica boliviana en mayo de este año. Las medidas de control de roedores deben iniciarse tan pronto como se obtengan datos epidemiológicos que establezcan que la infección ha brotado en una nueva localidad.

3) Pueblos y aldeas con antecedentes de fiebre hemorrágica boliviana: En los últimos 5 años comenzaron a aparecer en varias localidades de las provincias de Mamoré e Itenez, casos humanos de fiebre hemorrágica. Algunas de estas aldeas, o bien han sido abandonadas, o están actualmente habitadas por personas que han padecido la enfermedad. Los datos recogidos indican que, una

vez establecido en una aldea, el virus Machupo tiende a persistir indefinidamente y a infectar a las personas susceptibles que pueda haber en ella. Las medidas de control de roedores deben ser aplicadas a la mayor cantidad posible de estas áreas antes de terminar el año, para reducir el número de infecciones que puedan ocurrir durante la próxima estación epidémica. Las siguientes aldeas están incluidas en esta categoría: Provincia de Mamoré: Las Moscas, Provincia de Barranquita, Yotatre, Yutiole y San Marco; provincia de Itenez: El Mojón y Acapulco.

Resumen

La epidemia de fiebre hemorrágica en el Departamento del Beni llegó al conocimiento de los investigadores en mayo de 1962. A mediados de 1962 el Ministro de Salud Pública de Bolivia nombró la Comisión de Investigación de la Fiebre Hemorrágica. A fines de 1962 se estableció que la epidemia era causada por un virus, bien idéntico o relacionado con el virus de Junín, el causante de la fiebre hemorrágica en Argentina.

Durante 1963 se aislaron varios virus, todos idénticos, de casos agudos y fatales de fiebre hemorrágica, en San Joaquín, y del roedor *Calomys callosus*. Se encontró que, aunque no es idéntico, el virus de la fiebre hemorrágica boliviana está relacionado con los virus de Junín y Tacaribe, y se le llamó el virus Machupo.

Según los informes, han ocurrido alrededor de 1.100 casos de fiebre hemorrágica en las provincias de Itenez y Mamoré desde 1959, de los cuales murieron aproximadamente 260 (24%) en una población de 4.000 a 5.000 personas. Durante 1963 y 1964 hubo muestras de actividad viral dentro del mismo pueblo de San Joaquín.

Durante mayo y junio de 1964 se exterminó de un modo sistemático la población de roedores dentro de San Joaquín. A los catorce días, más o menos, de iniciarse dicho

programa de exterminio, declinaron bruscamente los casos humanos. El más abundante de los roedores, el *Calomys callosus*, vivía, antes de este programa de exterminio, en próximo contacto con los vecinos de San Joaquín. Allí y en otras colectividades epidémicas se encontró siempre la rata espinosa *Proechimys guyannensis* junto con el roedor, *Calomys callosus*, y éstos no se encuentran juntos en localidades donde la fiebre hemorrágica no ha ocurrido. Hay poca duda de que el *Calomys callosus* sirvió de portador de la enfermedad humana en San Joaquín; hay algunos indicios en apoyo de la hipótesis de que el virus Machupo fue transmitido al *Calomys*, que habita en el pueblo, por el roedor habitante de la selva, *Proechimys*. La manera de transmisión del virus entre los animales y los humanos no ha sido esclarecida. No hemos encontrado indicio de la

transmisión por artrópodos, aunque se han hecho los máximos esfuerzos por lograrlo.

La enfermedad clínica se caracteriza por fiebre, severos dolores del cuerpo, dolor de cabeza, leucopenia y proteinuria. En los casos más severos, ocurren también temblor, coma e hipotensión. En 1963 y 1964 la tasa media de mortalidad entre los casos hospitalizados fue de 19%.

Las recomendaciones y planes de la Comisión abarcan la vigilancia continua de los roedores y de la enfermedad humana, estudios de la población humana en San Joaquín, vigilancia de la enfermedad en otras partes de las tierras bajas de Bolivia, y una extensión de las medidas de control de roedores a las colectividades que han tenido ya casos de fiebre hemorrágica. Además, se está tratando de conocer en forma completa la distribución geográfica de reservorios, sospechados y conocidos en Bolivia.

BIBLIOGRAFIA

Johnson, K. M.; Wiebenga, N. H.; Mackenzie, R. B.; Kuns, M. L.; Tauraso, N. M.; Shelokov, A.; Webb, P. A.; Justines, G., y Beye, H. K.: Virus Isolations from Human Cases of Hemorrhagic Fever in Bolivia, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* (En prensa).

Mackenzie, R. B.; Valverde Ch., L.; Garrón, T. H., y Beye, H. K.: Fiebre hemorrágica en Bolivia, *Rev. Salud Pub. Bol.*, Año IV, 19:11-34, 1963.

Mackenzie, R. B.; Beye, H. K.; Valverde Ch., L.,

y Garrón, T. H.: Epidemic Hemorrhagic Fever in Bolivia, I) A Preliminary Report of the Epidemiologic and Clinical Findings in a New Epidemic Area in South America, *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 13:620-625, 1964.

Wiebenga, N. H.; Shelokov, A.; Gibbs, Jr. C. J., y Mackenzie, R. B.: Epidemic Hemorrhagic Fever in Bolivia; II. Demonstration of Complement-Fixing Antibody in Patients Sera with Junín Virus Antigen, *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 13:626-628, 1964.

Progress Report of the Hemorrhagic Fever Commission of Bolivia (Summary)

The epidemic of hemorrhagic fever (HF) in the Department of Beni came to the attention of the current investigators in May 1962. In mid-1962 the *Comisión de Investigación de la Fiebre Hemorrágica del Beni* was appointed by the Minister of Health of Bolivia. Late in 1962 it was established that the epidemic was caused by a virus which was identical with or related to Junín virus, the cause of HF in Argentina.

During 1963 several viruses, all identical with one another, were isolated from acute and fatal cases of clinical HF in San Joaquín, and from *Calomys callosus*. The virus of BHF was found to be related to but not identical with both the Junín and Tacaribe viruses, and has been named Machupo virus.

Reports suggest that since 1959 about 1,100 cases of HF have occurred in the Provinces of

Itenez and Mamoré, with about 260 deaths (24 per cent), among a population of 4,000-5,000 persons. During 1963 and 1964 there was evidence of virus activity within the town of San Joaquín itself.

During May and June 1964 the rodent population within San Joaquín was systematically destroyed. About fourteen days after initiation of such rodent destruction a sharp drop in human cases occurred. *Calomys callosus* was the most abundant rodent, lived in close contact with San Joaquín residents previous to the rodent control program and was killed in the greatest numbers. In San Joaquín and in other epidemic communities the spiny rat *Proechimys guyannensis* and the mouse *Calomys callosus* were found to be constant features but were not found together in localities where HF had not previously been recorded. There is little doubt that *Calomys callosus* served as the carrier for human disease in San Joaquín; there is some evidence to support the hypothesis that the Machupo virus was intro-

duced into the town-dwelling *Calomys* by the forest-dwelling rodent, *Proechimys*. The means of transmission of virus between animals and to humans has yet to be established; we have not found evidence of arthropod transmission, though a maximum effort has been made to do so.

The clinical disease is characterized by fever, severe body pain, headache, leukopenia and proteinuria. In more severe cases tremors, coma and hypotension occur. Among hospitalized cases in 1963 and 1964 the case fatality rate averaged about 19 per cent.

Commission recommendations and plans include continued rodent population and human disease surveillance, human population studies in San Joaquín, disease surveillance in other parts of the Bolivian lowlands and an extension of rodent control measures to communities which have experienced HF in the past. In addition, more complete definition of the geographic distribution of known and suspected reservoir hosts within Bolivia is being considered.

7 de abril

DIA MUNDIAL DE LA SALUD

Tema para 1965:

Viruela—Amenaza constante

* * *

April 7th

WORLD HEALTH DAY

Theme for 1965:

Smallpox—Constant alert