

Fiebre Amarilla

Alberto Gianella

INTRODUCCIÓN

A manera de introducción vamos a citar lo que comenta Toledo en su Historia de la Fiebre Amarilla en Cuba: "Parece ser que antes del descubrimiento de las Américas se conocía ya la fiebre amarilla: entre los mejicanos con el nombre de cocolitzle; entre los mayas de Yucatán con el de xekik (vómito de sangre) y entre los caribes con el de poulicantina. La primera epidemia de fiebre amarilla sufrida por los europeos ocurrió en la Española (Santo Domingo), en el año 1494, propagándose la enfermedad hasta la propia población indígena y continuado su acción mortífera hasta el año 1496"¹.

La infección por el virus de la fiebre amarilla causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde síntomas leves a enfermedad severa y muerte. El término "amarilla", en su nombre, se explica por la ictericia que produce en algunos pacientes. Aunque existe una vacuna segura y efectiva que ha estado disponible desde hace 60 años, el número de personas infectadas durante las últimas dos décadas ha aumentado y la fiebre amarilla actualmente es otra vez un serio problema de salud pública².

En Bolivia, la fiebre amarilla es endémica en varias regiones comprendidas dentro de las tierras bajas y húmedas de las zonas tropicales y subtropicales. En estas regiones se producen anualmente brotes de fiebre amarilla selvática en relación con las épocas lluviosas. Habitualmente los casos aparecen durante los meses de diciembre-enero y duran hasta mayo-junio. Durante un brote de fiebre amarilla selvática ocurrido el año 1999, en el departamento de Santa Cruz, se diagnosticaron 51 casos confirmados por laboratorio con 21 fallecidos³. El año 1998, en la ciudad de Santa Cruz, se identificaron 3 casos de fiebre amarilla urbana confirmados por laboratorio⁴. Por un estudio de laboratorio con *A. aegypti* de la ciudad de Santa Cruz⁵, se confirmó su capacidad para transmitir el virus selvático de la fiebre amarilla aislado de pacientes infectados en el área rural.

EL AGENTE

La enfermedad es causada por el virus de la fiebre amarilla, el cual pertenece al grupo de los *flavivirus*. En África existen dos tipos genéticos distintos (llamados topotipos), asociados con el este y oeste de África. En Sud América se han identificado dos tipos diferentes, pero desde 1974 solo se encuentra un tipo como causante de los brotes.

SÍNTOMAS

Una vez infectado el ser humano, el virus se mantiene silencioso en el cuerpo durante el período de incubación que dura de 3 a 6 días. La enfermedad se desarrolla en dos fases⁶: la primera fase "aguda" se caracteriza normalmente por fiebre, dolores musculares (con dolor de espalda prominente), cefalea, escalofríos, anorexia, náuseas y/o vómitos. A menudo, la elevada temperatura se asocia con un pulso relativamente lento. Después de 3 a 4 días la mayoría de los pacientes mejoran y los síntomas desaparecen. Sin embargo, entre un 15% a 20% entran a la fase tóxica en las próximas 24 horas. Durante esta fase, la fiebre reaparece y varios sistemas corporales son afectados. El paciente desarrolla ictericia y aparece dolor abdominal y vómitos. Los cambios patológicos son más pronunciados en el hígado y los riñones, pero se encuentran hemorragias extensas en las superficies mucosas, la piel y en varios órganos internos. El sangrado puede manifestarse por la boca, la nariz, ojos y/o estómago. Una vez que aparecen las manifestaciones hemorrágicas, la sangre puede estar presente en el vómito y las heces. La función renal se deteriora; el rango de afección renal puede variar entre una proteinuria leve (albuminuria) a una falla renal completa con anuria. La mitad de los pacientes que llegan a la "fase tóxica" mueren entre los 10-14 días de iniciada la enfermedad. La otra mitad de pacientes se recuperan sin secuelas importantes.

La fiebre amarilla es difícil de reconocer, especialmente durante la fase inicial. Puede ser fácilmente confundida con malaria, fiebre tifoidea, rickettsiosis, fiebre viral hemorrágica (fiebre

hemorrágica Boliviana), dengue, leptospirosis y hepatitis viral. Se requiere del apoyo de los análisis de laboratorio para confirmar un caso con sospecha clínica. Pero el primer elemento para llegar al diagnóstico es “pensar” en fiebre amarilla.

DIAGNÓSTICO

Los test hemáticos (ensayos serológicos) pueden detectar anticuerpos contra el virus de la fiebre amarilla a partir del cuarto día de iniciado los síntomas. En esta fase de la enfermedad se puede detectar incrementos de las inmunoglobulinas M (IgM) por medio de un test ELISA de captura. Sin embargo, para confirmar el caso es necesario realizar dos pruebas, una al inicio de los síntomas (muestra de fase aguda) y una segunda muestra a los 7 a 10 días después (muestra de convalecencia). Si en la segunda muestra se encuentra un incremento de los títulos de IgM en 4 veces o más de los niveles iniciales, se puede afirmar categóricamente que el diagnóstico es fiebre amarilla. Otras técnicas de laboratorio pueden ser usadas para identificar el virus en sí mismo, ya sea de muestras de sangre o de tejidos. Entre estas técnicas se pueden citar a la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que permite identificar el ADN viral, o el cultivo del virus en células de mosquitos (C6/36 HT) y su posterior identificación por técnicas de inmunofluorescencia. Estas técnicas requieren personal entrenado y equipos sofisticados. En la actualidad estas técnicas se realizan en Santa Cruz, en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP).

Etapas clínicas de la fiebre amarilla

Días	Etapla clínica	Síntomas	Signos	Datos de laboratorio
0-3	Infección	Inicio brusco: fiebre, cefalea dolor lumbosacro náuseas, vómitos	Fiebre, inyección conjunta val. dolor abdominal, bradicardia relativa	Viremia, leucopenia Proteinuria
3-4	Remisión	Disminución de la fiebre y síntomas.		Proteinuria
4-10	Intoxicación	Fiebre, vómitos, hemorragias, ansiedad	Ictericia, oliguria. shock, agitación, postración, estupor, coma.	función hepática alterada. alteración de la coagulación. hipoglicemia. trast ECG Detección de Ac

*Incubación entre 3 a 6 días

Aspectos importantes a considerar para realizar el diagnóstico de Fiebre Amarilla

La mayoría de las dificultades diagnósticas surgen por no considerar a la fiebre amarilla como una posibilidad diagnóstica.

El examen diario de orina debería realizarse en todo paciente febril donde la fiebre amarilla puede estar presente, y en todos los pacientes con una albuminuria mayor que la justificada para el grado de fiebre, debe ser motivo para sospechar su presencia.

Puntos que deben ser considerados en los exámenes clínicos diarios:

1. Severidad de los síntomas iniciales
2. Comportamiento del pulso y la temperatura en los diferentes estados de la enfermedad (signo de Faget)
3. Intensidad y velocidad del desarrollo de la albuminuria (precoz y progresiva)
4. Grado de la ictericia y tiempo de su aparición (tardía y leve)
5. Aparición de manifestaciones hemorrágicas

Transmisión

Los humanos y los monos son los que se infectan con más frecuencia por el virus de la fiebre amarilla. El virus es transportado de un animal a otro (transmisión horizontal) por la picadura de un mosquito infectado (el vector). El mosquito puede pasar el virus a su descendencia por medio de la infección de sus huevos (transmisión vertical). Los huevos son resistentes a la falta de humedad y se mantienen latentes hasta el retorno del agua. Por ello el mosquito es el verdadero reservorio del virus asegurando la transmisión de un año a otro.

Varias especie de mosquitos *Aedes* (en África y en América) y *Haemagogus* (solo en Sud América) transmiten el virus de la fiebre amarilla.

Infección humana

Existen tres tipos de ciclos de transmisión de la fiebre amarilla: selvática, intermedia y urbana. Los tres ciclos existen en África, pero en Sud América han ocurrido solo el ciclo selvático y urbano.

Fiebre amarilla selvática

En las selvas húmedas tropicales, la fiebre amarilla ocurre en monos selváticos que son infectados por mosquitos silvestres. El virus de un mono infectado puede pasar a otro mono por medio de un mosquito que se alimenta de ellos. Estos mosquitos silvestres infectados pueden picar a humanos que entran a la selva produciéndose de esta manera casos humanos de fiebre amarilla selvática esporádicos. La mayoría de estos casos son hombres jóvenes que trabajan en el monte (cazadores, pescadores, taladores de árboles).

En Bolivia, el año 1887 se reportó un brote de fiebre amarilla selvática que afectó a humanos en la localidad de Abapó .

Fiebre amarilla intermedia

En las selvas húmedas y semihúmedas de África, ocurren epidemias de fiebre amarilla en pequeña escala. Esta forma de transmisión de la fiebre amarilla se diferencia de las epidemias urbanas, ya que en esta forma se ven afectadas varias poblaciones pequeñas al mismo tiempo, pero pocas personas mueren de la infección. Mosquitos semidomésticos infectan tanto a los monos como a los humanos. Estas áreas a veces son denominadas la "zona de emergencia", donde un incremento del contacto entre hombres y mosquitos infectados conduce al surgimiento de la enfermedad. Esta es la forma más común de brotes de fiebre amarilla en África, en la actualidad. El peligro de esta forma de transmisión de la fiebre amarilla está dado por el riesgo que la enfermedad se propague a ciudades altamente pobladas con elevada infestación de *A. aegypti* y humanos no vacunados.

Fiebre amarilla urbana

En ciudades densamente pobladas pueden ocurrir grandes epidemias de fiebre amarilla, al ingresar a las ciudades, seres humanos infectados en fase virémica. Si los niveles de personas inmunes es bajo los mosquitos domésticos de la especie *A. aegypti* pueden propagar el virus de persona a persona. En la ciudad de Santa Cruz, se reportó un brote de fiebre amarilla urbana el año 1932, con confirmación por histopatología hepática. Posteriormente el año 1998, se diagnosticaron 5 casos de fiebre amarilla, de los cuales 3 no habían salido de la ciudad y fueron reportados como casos urbanos de fiebre amarilla. Este pequeño brote en la ciudad no se convirtió en una gran epidemia por las medidas de control tomadas a los pocos días de detectados los casos y por una buena cobertura vacunal.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se debe vigilar cualquier infección bacteriana agregada para ser tratada adecuadamente. El ingreso a una unidad de terapia intensiva de los pacientes graves puede ser de utilidad. Se debe evitar el transporte de los pacientes en estado crítico del área rural a la ciudad ya que se les puede causar más daño a su salud que el beneficio que se podría obtener en la ciudad.

PREVENCIÓN

La vacuna contra la fiebre amarilla es segura y altamente efectiva. La inmunidad ocurre dentro de la semana de su administración en el 95% de los vacunados. Una dosis simple de vacuna provee inmunidad por más de 10 años y probablemente por toda la vida. Sin embargo, se han citado algunos efectos adverso poco frecuentes. La vacuna está contraindicada en inmunodeprimidos y alérgicos al huevo. La gestación no parece

ser una contraindicación para la vacuna contra la fiebre amarilla especialmente si existe una epidemia.

REFERENCIAS

1. Toledo G. La historia de la fiebre amarilla en Cuba. 1492-1909. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000; 38(3):220-227.
2. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, et al. Yellow fever: a decade of reemergence. *Jama* 1996; 276(14):1157-62.
3. Gianella A, Holzman A, Lora J, et al. Brote de Fiebre Amarilla Selvática en el departamento de Santa Cruz-Bolivia, año 1999. *Bol Cient CENETROP* 1999; 17:10-17.
4. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353(9164):1558-62.
5. Mutebi JP, Gianella A, Travassos da Rosa A, et al. Yellow fever virus infectivity for Bolivian *Aedes aegypti* mosquitoes. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(9):1657-60.
6. Shope R, Meegan J. Arboviruses. In Evans A, Kaslow R, eds. *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. New York: Plenum Medical Book Company, 1997.
7. Monath TP. Flaviridae. In Mandell GL, Dolin R, editors, ed. *Fields Virology*. Third ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
8. Masini R. Fiebre Amarilla. In Cecchini E, González Ayala S, eds. *Infectología y enfermedades infecciosas*. Buenos Aires: Ed. Journal, 2008.
9. Stokes A, Bauer JH, Hudson NP. The transmission of yellow fever to *Macacus rhesus*. 1928. *Rev Med Virol* 2001; 11(3):141-8.
10. Camó J, Ortiz N. Reprint of "Fiebre amarilla. Informe de los Doctores J. Camó y Nicolás Ortíz. Sucre 1887". *Rev Inst Med Sucre* 1932:53-56.
11. Mazza S. Comprobación de focos de Fiebre Amarilla. En el departamento de Santa Cruz. República de Bolivia. Universidad de Buenos Aires. Misión de estudios de patología regional Argentina. Buenos Aires, 1932.
12. Pirard M, Gianella A, Gil F, et al. La cobertura de la vacuna de fiebre amarilla en Santa Cruz-Bolivia entre 1980 y 1999. *Bol Cient CENETROP* 1999:34-41.

13. Smith H, Penna H, Paoliello A. Yellow fever vaccination with cultured virus (17D) without immune serum. *Am J Trop Med* 1938; 18:437-468.
14. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, et al. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 1981; 59(6):895-900.
15. Chan RC, Penney DJ, Little D, et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358(9276):121-2.
16. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(4):698-701.
17. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87(3):337-9.