

# Fiebre Amarilla

■  
BERTA NELLY RESTREPO J\*

## RESUMEN

**L**a fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa, causada por un virus del género *Flavivirus* y familia *Flaviviridae*, el cual se transmite por la picadura de mosquitos. Existe un ciclo selvático, en el cual el virus se transmite de mono a mono por la picadura de un mosquito infectado, el género *Haemagogus* es el vector principal en América y *Aedes* en África. La infección en humanos es esporádica. El otro ciclo es el urbano, en el cual el virus es transmitido de un humano infectado a otro susceptible por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. La enfermedad tiene una amplia variedad clínica, desde formas asintomáticas o moderadas en la mayoría de las ocasiones, 90%, a formas graves, 10%, con letalidad del 50%. La fiebre amarilla es una enfermedad que se puede evitar con la aplicación de la vacuna 17D, cuya eficacia y seguridad están plenamente documentadas.

## PALABRAS CLAVE

*Fiebre amarilla*

*Historia*

*Epidemiología*

*Clínica*

*Diagnóstico*

---

\* Miembro del Grupo de Investigación del Instituto Colombiano de Medicina Tropical – CES. Médica, Magister en Epidemiología. Correspondencia: brestrepo@ces.edu.co

Manejo

Prevención.

## SUMMARY

*The yellow fever is an infectious illness, caused by a virus of the genus Flavivirus and family Flaviviridae, which is transmitted by the sting of mosquitoes. A jungle cycle exists, in which the virus is transmitted from monkey to monkey for the sting of an infected mosquito, being Haemagogus the main vector in America and Aedes in Africa. The infection in humans is sporadic. The other cycle is the urban, in which the virus is transmitted of a human infected to other susceptible for the bite of the mosquitoes Aedes aegypti infected. The disease has a great clinical variety, from asymptomatic forms in most of the occasions, 90%, to mortal forms, 10%, with lethality of to 50%. The yellow fever is an illness that you can avoid with the application of the vaccine 17D, whose effectiveness and security are documented fully.*

## KEYS WORDS

Yellow fever

History

Epidemiology

Clinic

Diagnostic

Treatment

Prevention.

## INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla (FA) fue durante siglos uno de los más graves problemas de salud pública de la humanidad, pero el desarrollo de una vacuna eficaz

y segura logró su control quedando circunscrita a zonas selváticas. Sin embargo en las dos últimas décadas ha vuelto a emerger de forma inusitada. África y América dan cuenta de esas epidemias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente en el mundo ocurren 200.000 casos de FA y 30.000 muertes (1) y el 90% de los casos ocurren en África (1,2,3). En América anualmente son notificados un promedio de 178 casos y la transmisión es eminentemente selvática, pero el número de afectados ha ido en ascenso (2). En Colombia esta enfermedad ha tenido un comportamiento endemo-epidémico, con tendencia al ascenso desde el año 2000, hasta constituirse en un problema de salud pública en el 2003, año en el cual fueron diagnosticados 104 casos de fiebre amarilla selvática (4).

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa aguda producida por un virus del género *Flavivirus* y familia *Flaviviridae* (5), el cual se transmite por la picadura de mosquitos. En las Américas existen dos ciclos de transmisión, uno selvático y otro urbano (1,5,6) y en África fuera de los anteriores se da el ciclo intermedio, que enlaza el selvático y el urbano (1,7-9).

La fiebre amarilla tiene una amplia variedad clínica, desde formas asintomáticas o leves a formas malignas las cuales se caracterizan por un compromiso hepato-renal con ictericia y hemorragias, albuminuria y a veces oliguria o anuria. La letalidad global de la fiebre amarilla oscila entre 5-10% y en los casos graves oscila entre 40-60% (1,5-7,10).

La principal estrategia de prevención y control es la vacuna, la cual tiene una eficacia mayor del 95% (1,11-13). El futuro de los países americanos si no se toman decisiones correctas frente a la vacunación contra el virus amarílico, será un aumento de las epidemias selváticas y la urbanización de la fiebre amarilla, porque el virus encontrará en las ciudades la posibilidad de circular, por la presencia de *Aedes aegypti*. Serían entonces funestas e imperdonables las consecuencias sociales y económicas que se podrían desencadenar en estos países.

## Historia

Los siguientes son algunos datos registrados en la literatura sobre la historia de la fiebre amarilla. Renán A y col (14) relatan que en el Popol-Vuh, libro sagrado de los mayas quichés, se describe una enfermedad llamada "xekik" (vómito de sangre). En los "Apuntes sobre la Historia Primitiva de la Fiebre Amarilla" del Dr. Finlay C. (15), se registra que "la fiebre amarilla es indígena de la América" y fija en 1495, la primera epidemia ocurrida en los españoles e indígenas en la Isla Isabela, la cual causó la muerte a la tercera parte de la población.

Otros autores señalan que las primeras epidemias de fiebre amarilla ocurrieron en Barbados, Cuba, Guadalupe y México entre 1647 y 1649 (7). Para Carter, (16), la enfermedad fue reconocida en un brote ocurrido en el nuevo mundo en 1648.

Según Patiño (16), en Colombia la aparición de la fiebre amarilla se remonta a los años 1509 a 1520 sobre la región del Darién y las primeras epidemias se describen en Cartagena en 1729 y en Santa Marta en el mismo año, en las cuales fallecieron alrededor de 2.200 hombres, sólo en las tropas españolas. En 1740, el Almirante Vernon, jefe de la escuadra inglesa, perdió en la toma a Cartagena por las balas de los españoles y por las enfermedades, incluida la fiebre amarilla, 18.000 de los 28.000 soldados. De 1830 a 1889 la enfermedad aparece a lo largo de río Magdalena, Catatumbo y Zulia. Después se describen epidemias en Muzo, 1905; en el Valle de Soto de 1910 a 1912; en Tacamocho en 1915 (Antioquia); en Bucaramanga en 1923 y en el Socorro en 1929. Los departamentos del Atlántico, Bolívar, Boyacá, Santanderes, Casanare y Valle sufrieron epidemias en el período comprendido entre 1900 a 1929. Sobre la costa atlántica hay registro de casos de fiebre amarilla hasta 1919, pero el último caso comprobado en grandes puertos, fue en 1912 y en el Pacífico, Buenaventura, en 1920 (16,17).

En América del Norte la fiebre amarilla entra a los puertos de Nueva York, Boston, Charleston y Caro-

lina del Norte en los años 1668, 1691 y 1699 (7). La historia de la fiebre amarilla corrió paralela a la construcción del canal de Panamá. En la primera etapa del proyecto fallecieron 22.000 trabajadores por deslizamientos de tierra y por enfermedades como la malaria como la fiebre amarilla que eran endémicas del Istmo (18).

Posiblemente las grandes epidemias de fiebre amarilla en las Américas durante la época colonial pueden atribuirse a la importación al nuevo mundo del *Aedes aegypti*, causante de brotes urbanos (19) y al tráfico de oro y de esclavos.

Durante el siglo XVIII, la enfermedad se extendió a Italia, Francia y España y en 1800, más de 60.000 muertes se atribuyeron a esta epidemia llevada por los españoles (7). En África (7) se describen diversas enfermedades con sintomatología parecida a fiebre amarilla en 1494, pero la primera epidemia documentada fue en 1778 (7).

El origen de la fiebre amarilla ha sido motivo de múltiples controversias, siendo para unos autores en América y para otros en África, las cuales al parecer quedan aclaradas con el uso de técnicas moleculares a través de las cuales se comprobó que las cepas de fiebre amarilla de América perdieron parte de una secuencia repetitiva del genoma en la región codificante 3' lo que no ocurre en las cepas africanas, indicando así su origen africano. (7,10). El curso de la historia de la fiebre amarilla tiene en el científico cubano Doctor Carlos J. Finlay un de los más grandes avances, cuando en 1881 comunica a la Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de la Habana, su hipótesis de que la transmisión de la infección de la fiebre amarilla es a través de la picadura de un mosquito de un enfermo a un individuo sano (20,21). Pero sólo 20 años después esta teoría fue verificada por los estadodineses en la Habana (1990), cuando Carroll y Lazear contrajeron la enfermedad en forma experimental. El primero se recuperó pero Lazear murió (21). Después se desencadenan las medidas de control de la fiebre amarilla lideradas por Walter Reed (21). Soper y col (22) demostraron

posteriormente la existencia del ciclo selvático de la enfermedad.

Otro avance fue el descubrimiento del agente transmisor en 1927, por Mahaffy y Bauer de la Comisión Rockefeller de Fiebre Amarilla (7).

En 1931, Sawyer, Kitchen, Loyd desarrollaron una vacuna con cerebro disecado de ratones inoculados con la cepa neurotrópica francesa del virus de la fiebre amarilla (12,14), pero por las graves reacciones postvacunales fue descontinuada (7). En 1937, Theiler (23) en Sudáfrica, elabora la vacuna 17 D obtenida a través de la atenuación de la cepa Asibi en tejido embrionario de pollo. Por este descubrimiento Theiler fue reconocido con el premio Nobel de 1951. El virus modificado 17 D se convirtió en la fuente para la vacuna contra la fiebre amarilla en humanos la cual es eficaz y segura y así la historia de la fiebre amarilla cambió.

## Agente etiológico

El género del virus de la fiebre amarilla es *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*. El vocablo viene del latín flavus: amarillo (5,-7,10). A este género y familia pertenecen otros virus responsables de enfermedad en humanos, siendo los más importantes, dengue, encefalitis japonesa, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas (10) y el virus del Nilo occidental (6). Los flavivirus son considerados arbovirus (virus transmitido por artrópodos) en una clasificación eminentemente epidemiológica.

Los flavivirus son de forma esférica, con un diámetro de 40 y 50 nm. Poseen un genoma constituido por RNA de cadena simple no segmentado, de polaridad positiva (1,6). El prototipo de la cepa de fiebre amarilla es Asibi y su genoma consiste en 10.862 nucleótidos (24). El genoma está recubierto por una cápside proteica y una envoltura lipídica de la cual sobresale la glicoproteína con determinantes antigénicos específicos de tipo y grupo (5,10), responsables de la adhesión a la célula y la inducción de inmunidad protectora (5).

Mediante análisis filogenéticos se han sido identificados 7 genotipos diferentes del virus de fiebre amarilla en África lo cual sugiere una evolución diferente del virus amarílico en diferentes áreas de África (1,25). En América identifican dos (1). La variedad genotípica no está acompañada de diferencias antigénicas entre las cepas y por consiguiente la vacuna 17D es efectiva contra todos los genotipos virales de FA en ambos continentes (1)

## Ciclo de transmisión

La transmisión del virus ocurre entre monos, mosquitos y humanos (5-8).

En las Américas existen dos tipos de ciclos básicos de transmisión:

1. Ciclo selvático, en donde el virus se transmite por la picadura de *Haemagogus* (*H. janthinomys*, *H. albomaculatus*, *H. leucelaenus*) (26) y otras especies de mosquitos: *Sabethes sp* infectado. Es decir es una enfermedad zoonótica viral. La transmisión se produce primordialmente de mono a mono, con infección esporádica de humanos.
2. Ciclo urbano, en el cual el virus es transmitido de humano a humano por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* infectado.

En el África existen tres ciclos de transmisión, selvática, intermedia y urbana. Tanto la transmisión urbana y silvestre es por mosquitos del género *Aedes*, siendo *A. aegypti* en la zona urbana y *A. africanus*, *A. furcifer*, *A. luteocephalus*, *A. vittatus* en la zona selvática (7-9). El ciclo intermedio de transmisión ocurre en las sabanas húmedas y semi-húmedas de África, y ahí se pueden producir epizootias periódicas en poblaciones de monos con transmisión interhumana. Éste es el tipo más común de brotes observados en las recientes décadas en África.

Los momentos de mayor densidad vectorial y por ende de mayor riesgo de contraer FA, son al final de las épocas lluviosas y al principio de la época de

verano, principalmente en el ciclo selvático (1). El virus de la FA se mantiene durante los períodos secos por la transmisión transovárica en mosquitos (27).

## Hospederos

Tanto en África como en América los hospederos primarios selváticos son primates no humanos. En América algunos monos muestran gran susceptibilidad al virus amarílico: los monos aulladores americanos (*Alouata sp*), los monos araña (*Ateles sp*), los monos ardilla (*Saimiri sp*) y los monos lechuza (*Ateles sp*) los cuales desarrollan infección fulminante (6) y otros como los monos capuchinos (*Cebus sp*) y los monos lanudos (*Lagothrix sp*) tienen gran resistencia (6,7), presentando infecciones subclínicas o leves, que le permiten desarrollar anticuerpos protectores que neutralizan futuras infecciones.

En África los monos muestran gran resistencia al virus de la fiebre amarilla y los que sufren la infección raramente mueren, perpetuando la enfermedad en la zona (6,7). La supervivencia del virus y la continuidad de las epidemias se mantiene porque el vector permanece infectado de por vida y porque se hace transmisión vertical del virus.

## Patogenia

La patogénesis ha sido determinada por observación de la enfermedad en primates no humanos o en cricetos (hámster) infectados, por hallazgos histopatológicos en casos fatales en humanos y a través de estudios de la respuesta local postvacunal (6,10,28-30).

El virus inoculado en la sangre por el vector, se multiplica en las células del sistema fagocítico-mononuclear (28), para luego llegar por vía hematogena a hígado, bazo, corazón, riñón y a veces cerebro.

El hígado es el órgano más comprometido en la enfermedad. Una vez que los hepatocitos se infectan sufren apoptosis con degeneración eosinofílica, constituyendo los cuerpos de Councilman. El

compromiso de las células hepáticas está circunscrito a la zona mediozonal del lobulillo hepático, respetando las células que están alrededor de la vena central y periportal. La anterior característica y la ausencia de inflamación diferencian a la fiebre amarilla de otras hepatitis (28). Otro cambio importante es el aumento de los nucléolos de los hepatocitos afectados (cuerpos de Torres) y cambios graso microvesicular y acumulación de pigmento y edema de las células de Kupffer (cuerpos de Villela). La recuperación está asociada con una rápida regeneración de hepatocitos (28).

El compromiso renal en la fiebre amarilla se manifiesta por la presencia de albuminuria, oliguria y aumento de creatinina sérica. Estas alteraciones preceden a los cambios histopatológicos y solamente durante la fase final de la enfermedad se desencadena necrosis tubular. Por eso se sugiere que el compromiso renal es el reflejo de factores prerrenales como vómito y miocarditis que causan hipoperfusión (5,6,28) o por degeneración del epitelio tubular renal que puede llegar a necrosis tubular aguda. (5,6,28). Antígenos virales han sido identificados en el riñón.

La miocarditis se debe a la invasión a las células del miocardio (6,28), incluido el sistema de conducción que contribuye al deterioro de la función cardiaca y a las arritmias. Los cambios histológicos en el miocardio son la degeneración grasa y hialina del miocardio (28).

Los hallazgos neurológicos se manifiestan por delirio, estupor y coma en la fase terminal de la infección. Estos probablemente sean el reflejo de disturbios metabólicos, algunos de origen desconocido y otros provocados por hipoperfusión, edema cerebral y hemorragia más bien que por daño directo de la célula (5,6,28). El daño celular por el virus ha sido documentado en un solo caso (28). En estudios con cricetos se detectaron cambios morfológicos en la corteza cerebral, en número y tamaño de las células después de inoculación intracerebral del virus amarílico vacunal (30).

La diátesis hemorrágica en la fiebre amarilla se presenta por la reducción de la síntesis hepática de factores de coagulación. En algunos pacientes hay disminución de los niveles de factor VIII y fibrinógeno, trombocitopenia y coagulopatía intravascular diseminada. (28), además de erosión de la mucosa gástrica que puede generar hemorragias (5).

En el estado terminal de la enfermedad se puede presentar hipoglicemia por el daño hepático (28), que junto a la afección cardíaca y la deshidratación que producen hipoperfusión; la acidosis metabólica y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pueden desencadenar la muerte.

## Inmunidad

Los anticuerpos neutralizantes IgM que se desarrollan durante la primera semana de la enfermedad son capaces de eliminar el virus y la recuperación va seguida de inmunidad duradera. La inmunización primaria por flavivirus heterólogos protege de la presencia de formas fatales de fiebre amarilla (29).

## Aspectos clínicos

La fiebre amarilla es una infección viral aguda, con una amplia variedad clínica, desde formas asintomáticas a formas mortales en la que los síntomas clásicos de ictericia, albuminuria y hemorragias están presentes. El período de incubación es de 3 a 6 días. Se estima que por lo menos 5 a 50% de las infecciones son inaparentes (5,10,28); entre infecciones y los casos leves este porcentaje podría ser del 90% y raramente son diagnosticados (1,6). Un 10% son formas graves (6), las cuales están asociadas a elevada letalidad (50%) (1,5,6,10,28), lo cual puede variar por regiones. Por ejemplo en Nigeria (África) se ha reportado 75% de casos fatales en la población general y 80-84% de letalidad en niños menores de 10 años (31).

La enfermedad se inicia con la "fase infecciosa", que corresponde a la fase virémica de la enfermedad y es cuando puede diseminarse. En este período los

pacientes con formas leves presentan fiebre, escalofrío, cefalea, mialgias, dolor lumbar, astenia. En las formas moderadas, se pueden observar los síntomas clásicos de la enfermedad como son: epistaxis ligera, albuminuria y leve ictericia y a veces se observa el signo de Faget (bradicardia acompañada de fiebre). Este cuadro puede durar 2 a 3 días para luego recuperarse sin secuelas. En la forma grave o maligna, el cuadro clínico es de inicio súbito y los síntomas ya descritos son más severos. Hay ictericia franca, albuminuria persistente y a veces oliguria. Se observa el signo de Faget. Se desencadenan hemorragias como hematemesis. Esta forma clínica puede durar de 3 a 4 días y el paciente se puede recuperar. (5,6,10,28). Pero en un 10% de los casos (5) o en un 12 a 25% para otros autores (1,5,31) después de la "fase infecciosa", viene un período de mejoría y recuperación inminente el cual puede durar desde horas hasta 1 a 2 días, "período de remisión", para luego seguir una segunda fase clínica denominada "período de intoxicación" en el que el virus deja de circular en la sangre, pero se puede encontrar en el hígado, bazo, corazón, nodos linfáticos y otros órganos. Las náuseas y vómitos se intensifican, inicialmente con restos alimenticios y luego son hemáticos (vómito negro) (5,6,10,28). Otras manifestaciones hemorrágicas ocurren en piel y encías. También se pueden observar melenas.

Otro hallazgo es la trombocitopenia. Parece que no siempre la gravedad de la hemorragia se asocia con el número de plaquetas, pero está relacionada con la activación del complemento y el consumo de factores de coagulación, indicando que la fiebre amarilla desarrolla coagulopatía intravascular diseminada, con reducción de fibrinógeno y de síntesis de factores de coagulación (1,5,6,28). La albuminuria es un hallazgo constante que ayuda en la diferenciación de fiebre amarilla de otras causas de hepatitis virales (5,28)

Acompañando a este cuadro surge la ictericia, la cual se debe al aumento de la bilirrubina directa, con valores por encima de 10 mg/dl. Las aminotransferasas se aumentan mucho, con valo-

res que pueden llegar a 5.000U/cm<sup>3</sup> de sangre. La aspartato aminotransferasa (AST) supera a la alanino amino transferasa (ALT), posiblemente debido al efecto citopático del virus en miocardio y músculo esquelético. Se encuentra que cuando las enzimas AST y ALT están por encima de 2.766 U y 660U se observan casos fatales (6,28) y con cifras superiores a 1.000 unidades de cualquiera de ellas hay mal pronóstico (5).

A los 5 o 7 días se instala la insuficiencia renal que se manifiesta inicialmente por la disminución del volumen urinario. Cerca del 20-50% de los pacientes con falla hepato-renal, mueren en la mayoría de los casos de 7 a 10 días después del inicio de la enfermedad. Los niños jóvenes y las personas mayores tienen mayor riesgo de mortalidad (1) y la encefalopatía es un signo de mal pronóstico (6). Las personas que sobreviven, experimentan una larga convalecencia, pero la recuperación hepática y renal son usualmente completas (1,28).

Las formas abortivas y las leves ocurren más frecuentemente en recién nacidos cuyas madres fueron vacunadas y que transmitieron vía transplacentaria anticuerpos IgG maternos (6) y en pacientes vacunados para otros flavivirus (5,10).

## Diagnóstico

No existe una prueba diagnóstica comercial para FA, por lo tanto el diagnóstico se realiza en laboratorios de referencia, en Colombia lo realiza el Instituto Nacional de Salud. Las pruebas diagnósticas que allí se realizan son las siguientes:

Estudio serológico, para la detección de anticuerpos IgM contra el virus de la fiebre amarilla. Estos anticuerpos aparecen aproximadamente a los 5 días de la fecha de inicio de síntomas y persisten por 2 o 3 meses (32,33).

La confirmación se puede hacer mediante:

- Aislamiento viral, a partir de sueros tomados en los 5 primeros días de la enfermedad (32).

- Transcriptasa reversa-reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) para detección de RNA viral.
- Técnicas inmuno-histoquímicas para la detección de antígeno depositado en hígado (32).

Para realizar las tres primeras pruebas se debe ser enviar una muestra de 5 ml de suero no hemolizado de la fase aguda y otra de la fase de convalecencia. Estas muestras deben ser conservadas y luego enviadas en refrigeración (32).

Para los estudios postmortem se debe realizar una punción cardíaca para obtener sangre, la cual debe tomarse lo más rápido posible después de la muerte, separar el suero y enviarlo refrigerado al laboratorio de referencia para estudio serológico. Además se debe realizar viscerotomía o biopsia hepática en las primeras 10 horas después de la muerte. Enviar un fragmento de tejido de 2x1 cm en formol al 10%.(32,33) y otro fragmento sin preservativo que se conserva y envía en refrigeración para hacer aislamiento viral y pruebas de inmunohistoquímica (32).

## Clasificación de los casos

El Ministerio de Protección Social, tiene las siguientes definiciones de caso de fiebre amarilla (32,33).

**Caso probable:** persona residente o procedente de área enzoótica o epizootica de fiebre amarilla que presente fiebre, escalofrío, ictericia, síntomas hemorrágicos, dolor osteomuscular, oliguria con albuminuria. Puede presentar temperatura elevada y frecuencia cardiaca baja (signo de Faget).

**Caso confirmado:** caso probable con la confirmación de laboratorio por uno de los siguientes métodos:

- Aislamiento del virus de la fiebre amarilla en sangre o tejido hepático. Presencia del antígeno vírico detectado por técnicas inmunohistoquímicas o RT-PCR
- Presencia de IgM específica en suero inicial o un aumento de 4 veces los títulos de anticuerpos para fiebre amarilla entre suero de la fase aguda y la fase convaleciente

- Presencia de lesiones típicas en el hígado observadas en cortes de anatomía patológica.
- Asociación epidemiológica en brotes con casos confirmados de fiebre amarilla y presencia del vector.

## Tratamiento

No existe terapia o medicamento específico contra este virus. Por lo tanto el manejo es de sostén acorde a los síntomas, signos y complicaciones que presenta el paciente. Ante la sola sospecha de un caso de fiebre amarilla se debe iniciar el tratamiento de apoyo. En las formas graves se recomienda la hospitalización del paciente en una unidad de cuidados intensivos (6,33). Es necesario colocarle toldillo al paciente por 5 días, para prevenir transmisión.

Al paciente se le debe instaurar terapia de sostén y brindar vigilancia estrecha a través de monitoreo de líquidos, electrolitos, signos vitales y temperatura. Se deben realizar los siguientes exámenes: hemoleucograma, plaquetas, factores de coagulación, citoquímico de orina, dosificación de aminotransferasas séricas, bilirrubina, urea, creatinina y glicemia.

La fiebre se puede controlar con acetaminofén (5,6,28,34), el ácido acetilsalicílico está contraindicado debido a que favorece los fenómenos hemorrágicos, empeora la acidosis y causa irritación de la mucosa gástrica (34). Se debe suministrar antiemético tipo metoclopramida y también medicamentos para proteger mucosa gástrica (bloqueadores H<sub>2</sub>), tales como cimetidina, omeprazol, o ranitidina (6). Se usa sonda nasogástrica para prevenir el sangrado y la distensión gástrica (5). En el caso de hipotensión y choque se debe suministrar soluciones cristaloides y coloides (5). En los inicios de insuficiencia renal es importante suministrar diuréticos y en caso de que ésta se instale o sea resistente a los diuréticos, se indica el uso de diálisis peritoneal o hemodiálisis, acorde a la gravedad del proceso (6). Otras medidas, como la administración de sangre, pueden ser requeridas en caso de hemorragia. Así mismo, se

recomienda mantener el aporte calórico necesario para evitar la hipoglicemia.

La terapia anticoagulante es discutida y al parecer está reservada para casos con coagulación vascular diseminada. La terapia antibiótica adecuada debe administrarse oportunamente ante la evidencia de aparición de complicaciones infecciosas, las cuales suelen ser frecuentes en los casos severos (33).

Algunas drogas específicas para el tratamiento del virus amarílico en primates no humanos, has sido limitados (28).

## Diagnósticos diferenciales

Se debe hacer diagnóstico diferencial con malaria, leptospirosis, hepatitis virales, dengue (6). En otros países se hace con enfermedad por virus de Ebola y con otras fiebres hemorrágicas virales (10,31).

## Epidemiología de la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es considerada una de las enfermedades virales emergentes, que se entiende como aquellas infecciones nuevas que han aparecido en una población en las últimas dos décadas o que han existido pero están aumentando en forma rápida tanto en incidencia como en espacio geográfico. Lo cual puede ser explicado por la globalización, condiciones políticas, económicas y sociales (34,35). La distribución de la enfermedad está ubicada entre los paralelos 12°N y 12°S (36) y aunque los mosquitos *A aegypti* se encuentran en zonas de clima cálido, sólo América y África han estado afectadas por fiebre amarilla en los últimos 90 años. Se considera que la ausencia de la enfermedad en Asia puede deberse a la inmunidad heteróloga que confiere la infección por dengue tan frecuente en ese continente (10).

### a. Epidemiología de la fiebre amarilla en África

Entre 1939 y 1952 la enfermedad desapareció en varios países del continente africano por la introducción de la vacuna contra el virus amarílico (7),



pero por el deterioro de los programas de vacunación la enfermedad emerge y se convierte en el continente que aporta el 90% de los 200.000 casos de fiebre amarilla que son reportados anualmente a la OMS. Se considera que alrededor de 500 millones de personas de 33 países del África están en la zona de riesgo de fiebre amarilla (1,31). El 70-90% de los casos se presentan en los niños por debajo de 15 años de edad (37,38). Los brotes son en la actualidad tanto selváticos como urbanos y constituyen un riesgo importante para 3 millones de turistas que visitan cada año áreas afectadas con fiebre amarilla.

### b. Epidemiología de la fiebre amarilla en América

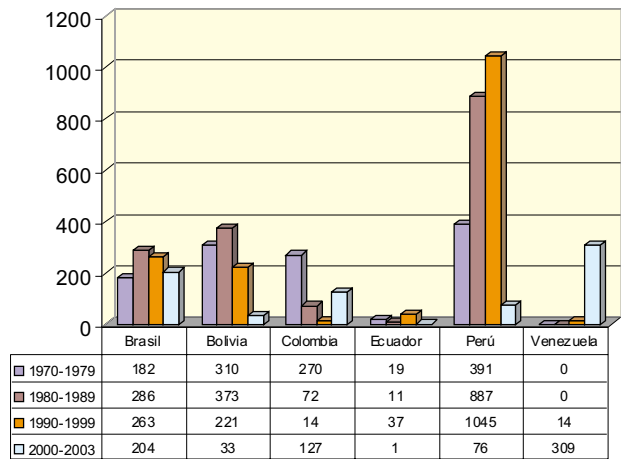
La fiebre amarilla urbana no se ha informado en las Américas desde 1954 (7). En la actualidad los países que notifican casos son: Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela (39). Entre 1985 a 2002 fueron notificados a la Organización Panamericana de la Salud 3.212 casos y 1.913 muertes, para un promedio anual de 178 casos y una letalidad del 59.5% (en 2002 los datos son parciales). En ese período los países que notificaron mayor número de casos fueron Bolivia con 669 y Perú con 1.553. Este último país presentó en 1995, la mayor epidemia de fiebre amarilla registrada en un país suramericano desde 1950 (40). Sin embargo en los últimos años en Brazil y Colombia se han incrementado los casos (39). Ver Gráfico No 1.

En América el 80% de los casos de FA se ha presentado en adultos, hombres, trabajadores del campo (31).

### c. Epidemiología de la fiebre amarilla en Colombia

En Colombia los últimos casos de fiebre amarilla urbana se presentaron en Socorro, Santander en 1929 (16). Esta enfermedad fue controlada con la introducción de la vacunación en 1936 y desde entonces la transmisión de la enfermedad ha sido eminentemente selvática. Las regiones considera-

**Gráfico 1.**  
**Casos de fiebre amarilla selvática en América, notificados a la Organización Panamericana de la Salud, 1970-2003.**

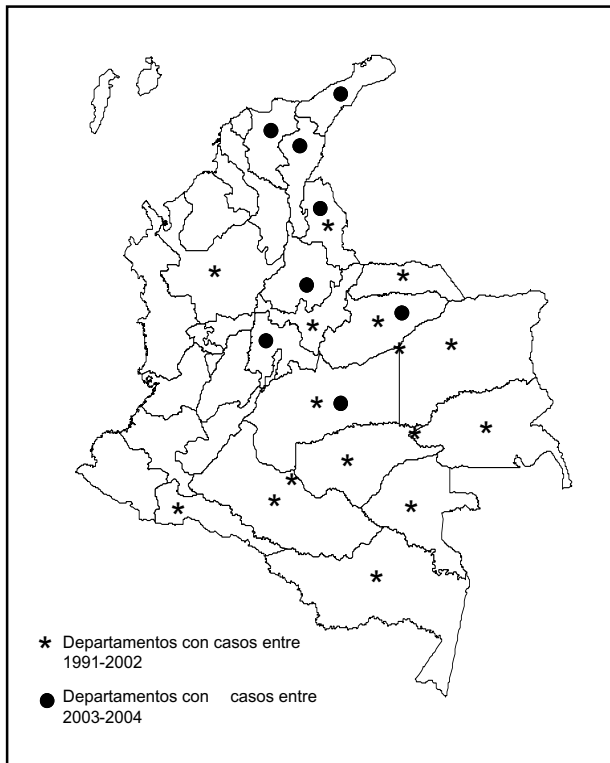


das de riesgo son las zonas tropicales de las cuencas de los ríos Amazonas, Catatumbo, Guaviare, Meta, Vaupés, Orinoco y Magdalena, así como la Serranía de Perijá, la Sierra Nevada de Santa Marta y la vertiente Oriental de la Cordillera Central.

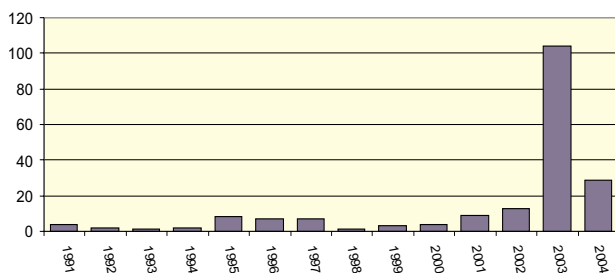
Según datos del Sistema de Vigilancia en Salud Pública, del Instituto Nacional de Salud, (4,41) entre 1991 y 2002, 13 departamentos notificaron 64 casos de fiebre amarilla, para un promedio de 3.7 casos anuales. Los departamentos de las regiones Amazónica y de los Llanos Orientales fueron los de mayor riesgo, con Guaviare, Caquetá, Meta y Amazonas que tuvieron 19, 10, 9 y 4 casos respectivamente. Pero el problema se ha incrementado hasta constituir un problema de salud pública en el 2003, año en el que se presentó una epidemia con 104 casos diagnosticados, la letalidad fue de 42% afectando principalmente la región del Catatumbo y que continuó hasta febrero de 2004, con 28 casos, con mayor predominio en la región de la Sierra Nevada de Santa Marta. Los departamentos comprometidos fueron Norte de Santander con 76 casos (71%), le siguen Cesar con 10; Meta, 7; La Guajira, 6; Santander, 3; Casanare, 2 y Cundinamarca, 1. Los municipios más afectados fueron Convención y

Tibú, le siguen El Carmen, Teorama, El Tarra, La Jagua de Ibérico, Becerril, Codazzi, Dibulla y Santa Marta. (41,42). Ver mapa No 1

**Mapa No. 1**  
**Fiebre amarilla selvática en Colombia,**  
**1991-2004**



**Gráfico No. 2**  
**Casos de fiebre amarilla en Colombia**  
**1991-2004**



La población más afectada en la epidemia de la región del Catatumbo fueron los agricultores, 34%, seguido de los menores de edad, 24.5% y los recolectores de hoja de coca, 2.6%. El 61% eran hombres y todos los casos procedían de la zona rural (4,41).

Este brote estuvo acompañado de dos epizootias. Una en el Parque Natural de los Besotes, en el Cesar, en diciembre de 2003, en el que se confirmó la presencia de fiebre amarilla en dos micos que fallecieron y la otra epizootia en el corregimiento de Minca en Santa Marta, en el que se confirmó fiebre amarilla en un mono (4,41).

Las posibles causas que favorecieron la presentación de este brote en Colombia fueron el desplazamiento masivo de personas susceptibles a las zonas de transmisión, el desmejoramiento en los programas de vacunación y el desmedro de los programas de salud pública y vigilancia epidemiológica.

#### **d. Epidemiología de la fiebre amarilla en Antioquia**

En Antioquia se han reportado casos de FA selvática en Anorí, San Luis, San Carlos, San Miguel, Puerto Triunfo, Vigía del Fuerte, Murindó, Caracolí, Amalfi, Tarazá, Yondó y Zaragoza. El último caso se presentó en el municipio de Uramita 1997 (43).

#### **Medidas de prevención y control**

La mejor estrategia de control de la FA es la vacunación. Otro procedimiento de gran importancia es el control del *A aegypti*, por la posibilidad de urbanización del virus amarílico. Además, para la detección y control oportuno de brotes se debe fortalecer el sistema de vigilancia epidemiológica. Estas tres estrategias deben ir acompañadas del fortalecimiento de la salud pública con personal idóneo, capacitación de los profesionales de salud, cumplimiento de los programas de prevención y control municipales y fortalecimiento de la participación comunitaria.

La fiebre amarilla es un evento de notificación clase I según Reglamento Sanitario Internacional (OMS Ginebra) e internacionalmente es objeto de cuarentena, como la peste y el cólera, la notificación es obligatoria e inmediata ante la sola sospecha de un caso (32,33).

## Vacunación

La medida de prevención más importante de la FA es la vacunación, ya que no existe un tratamiento específico para la enfermedad y el control del vector en la zona selvática es imposible y en la urbana, difícil. La vacuna disponible contra la fiebre amarilla está basada en la cepa Asibi, aislada en Ghana en 1927, la cual ha sido atenuada por pasos sucesivos en cultivos de tejidos de embriones de pollo. Existen en la actualidad dos subcepas, 17D-204 y 17DD (1,6).

Esta vacuna es la recomendada por la OMS para ser aplicada a personas mayores de 9 meses residentes y visitantes de los países con riesgo. Los niveles protectores de anticuerpos neutralizantes han sido detectados en el 90% de los vacunados a los 10 días y el mes siguiente a la vacunación en el 99% (1). La inmunidad perdura por décadas.

Se aplica una sola dosis de 0.5 ml por vía intramuscular o subcutánea, (preferiblemente ésta última) en la región del muslo o en el deltoides. La OMS aconseja la revacunación cada 10 años en caso de epidemias o visita a zonas de riesgo (6,12). La vacuna de la FA puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, pero con diferente jeringa y en sitios distintos. Si no se administra simultáneamente se debe esperar un mes entre la aplicación de la vacuna de la FA y la aplicación del otro biológico (1).

Una experiencia de más de 60 años y alrededor de 400 millones de dosis ha demostrado satisfactoriamente la seguridad de esta vacuna. Las reacciones posteriores a los primeros días de la vacunación son cefalea, mialgias, malestar y debilidad en el 10-30% de los vacunados. Las reacciones adversas son

excepcionales, pero puede ocurrir encefalitis en los niños (44), de las cuales han sido reportados 26 casos desde 1945. Durante 1996 a 2001 se han informado 7 casos de enfermedad viscerotrópica, en Brasil, Australia y Estados Unidos, de los cuales 6 fallecieron (45), para lo cual se están realizando investigaciones sobre las causas de estos efectos adversos y monitoreo para la detección de estos incidentes (9).

La vacuna está contraindicada en personas alérgicas al huevo, porque puede desencadenar reacción anafiláctica. En lo posible no vacunar durante el embarazo y no aplicar antes del 6º mes del embarazo, porque una vacuna de virus vivo atenuado está considerada potencialmente teratogénica (6). Tampoco aplicar a personas inmunosuprimidas ni a niños menores de 6 meses por ser un virus vivo atenuado neurotrópico que puede causar encefalitis. No está recomendada en niños entre los 6-8 meses, excepto durante epidemias donde el riesgo de sufrir FA sea muy alto (11). No está determinado el riesgo de complicaciones graves atribuibles a la vacunación antimalárica en personas infectados por HIV (47). Las directrices de la OMS para inmunizar a los niños infectados por HIV y los lactantes nacidos de mujeres infectadas por el HIV difieren muy poco de las directrices generales (1). Hay que evitar la BCG y la vacuna anti-malaria en los niños con HIV que tienen síntomas (47). No han ocurrido efectos adversos en el pequeño grupo de niños con infección por HIV con bajos conteos de CD4+ que recibieron la vacuna (1).

En Colombia, el Ministerio de Protección Social estableció un plan de vacunación contra la fiebre amarilla que comprende tres etapas (4):

Primera etapa. Vacunar al 100% de los mayores de 1 año residentes en los municipios endémicos de fiebre amarilla y vacunar a los mayores de 1 año residentes en municipios infestados con *A. aegypti* que sean vecinos de los municipios anteriores.

Segunda etapa. Vacunar al 100% de los mayores de 1 año residentes en otros municipios con altas infestaciones de *A. aegypti*.

Tercera etapa. Vacunar al 100% de los mayores de 1 año residentes en municipios con condiciones ecológicas favorables para el desarrollo de la fiebre amarilla.

Además se está vacunando contra la fiebre amarilla a todos los niños de un año del país.

### Futuro y recomendaciones

Ante el brote de fiebre amarilla selvático ocurrido en Colombia, la preocupación inminente es la urbanización de esta enfermedad, ya que en gran parte del territorio colombiano existe el vector, *Aedes aegypti*. Por lo tanto las estrategias descritas deben constituirse en la prioridad de los servicios de salud.

## REFERENCIAS

1. WHO. Yellow fever vaccine. WER [en línea] Oct 3, 2003; 78(40):349-6. [Fecha de acceso julio 12/2004]. Disponible en: <http://www.who.int/2003/wer7840/en/>
2. OPS. Actualización sobre la fiebre amarilla en las Américas. Bol Epid 2000; 21(2). [Fecha de acceso julio 12/2004]. Disponible en: [http://www.paho.org/Spanish/SHA/be\\_v21n2-fiebreamarilla.htm](http://www.paho.org/Spanish/SHA/be_v21n2-fiebreamarilla.htm)
3. WHO. Expanded Programme on Immunisation. The resurgence of deadly yellow fever. Geneva, World Health Organization, March 1992 (EPI update No 21).
4. Velandia MP. Fiebre Selvática en Colombia 2003. SIVIGILA. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Protección Social. 2003.
5. Díaz FJ. Fiebre amarilla, dengue y encefalitis por arbovirus. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya VE. Enfermedades Infecciosas. 6ªed. CIB Medellín; 2002.p.783-95.
6. Vasconcelos PFC. Fevre amarela. Rev Soc Bras Med Trop 2003;36:275-293.
7. Tomori O. Fiebre amarilla en África: su impacto en salud pública y perspectivas para su control en el siglo XXI. Biomédica 2002;22:194-210.
8. World Health Organization. Prevention and control of yellow fever in Africa. Geneva: EHO:1986.
9. WHO. Overview. Yellow fever [en línea] sin año [fecha de acceso en julio 12/2004]. Disponible en: <http://www.afro.who.int/yellowfever/>
10. Theodore F. Flaviviruses. En: Mandel G.L. Bennet JL, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5ª Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000 p 1714-29
11. Osei-Kwasi M, Dunyo SK, Koram KA, Afari EA, Odoom JK, Nkrumah FK. Antibody response to 17 D yellow fever vaccine in Ghanaian infants. Bull Wld Hlth Org 2003;81:61-70.
12. Robertson SE.: The immunological basis for immunization series: Yellow fever Geneva: World Health Organization (Document WHO/EPI/GEN/93.18;Geneva,1993.
13. Wilson ME, Chen LH, Barnett ED. Yellow Fever Immunizations: Indications and Risks. Curr Infect Dis Rep. 2004;6:34-42.
14. Renán A. Góngora B. La Fiebre Amarilla en Yucatán durante las épocas precolombina y colonial. Biomed 2000;11:301-7.
15. Finlay C. Apuntes sobre la Historia Primitiva de la Fiebre Amarilla. Imprenta La Antilla. Habana 1884:17.
16. Patiño L. Notas sobre Fiebre Amarilla en Colombia. Editorial "Cromos" Bogotá Reimpreso del No 6 Vol VI, 1936 Rev Fac Med Bogotá.
17. Ferrocarril de Antioquia. La Fiebre de Tacamocho. Imprenta Oficial- Medellín. 1915.
18. La Historia ... en letra pequeña. Coberos en la construcción del Canal de Panamá. [en línea] sin año [fecha de acceso julio 12/2004].

Disponible en: <http://usuarios.lycos.es/vacariza/cobahist10.html>

19. Sanfilipo J. El espectacular y terrible "vómito negro". *Méd Moderno* 1987;26:66-85.
20. Finlay CJ. Yellow fever: its transmission by means of the *Culex* mosquito. *Am J Med* 1886;92:395.
21. Delaporte F. Historia de la Fiebre Amarilla. Nacimiento de la Medicina Tropical. Instituto de Investigaciones Históricas. Universidad Autónoma de México. Centro d'Études Mexicaines et Centroaméricaines. México D.F. 1989.
22. OPS. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. La Batalla contra el *Aedes aegypti* 1992;113:462-5.
23. Los Grandes Descubrimientos médicos. Medivisión. [en línea] sin año [fecha de acceso en julio 12/2004]. Disponible en: <http://www.revistamedica.8m.com/medmoder3.htm>
24. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, Shin SH, Strauss JH. Nucleotide sequence of yellow fever virus. Implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 229:726-33.
25. Mutebi JP, Wang H, Li L, Bryant JE, Barrett ADT. Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa. *J Virol* 2001;75:6999-7008.
26. Kumm HW, Osorno-Mesa E, Boshell-Manrique J. Studies on mosquitoes of the haemagogus in Colombia (Diptera, Culicidae). *Clásicos del INS. Biomédica* 1996;16:269-92.
27. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Mic Rev* 1998;11:480-96.
28. Monath T. Yellow fever: A medically neglected disease. Report on a seminar. *Rev Infect Dis* 1987;9:165-75.
29. Xiao SY, Guzman H, Travassos da Rosa APA, Zhu HB, Tesh RB. Alteration of clinical outcome and histopathology of yellow fever virus infection in a hamster model by previous infectious with heterologous flaviviruses. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68:695-703.
30. Museteanu C, Haase J, Stiens R, Henneberg G. Quantitative determination of the cortex caused by viral encephalitis (17 D yellow fever), a basis for the evaluation of the pathological processes in the central nerve system. *Zentralbl Bakteriol* 1980;247:143-63.
31. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Okwo B, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA* 1996;276:1157-1162.
32. Dirección Seccional de Salud de Antioquia.. Dirección de Salud Pública. Protocolos de vigilancia epidemiológica. Guías Integrales de Atención V edición. 2001:116-21.
33. Ministerio de Salud Pública. República de Colombia. Guía de atención de la Fiebre Amarilla. [en línea] sin año [fecha de acceso en julio 12/2004]. Disponible en: <http://www.metrosalud.gov.co/Paginas/Protocolos/MinSalud/guias/37-FIEBREAMARILLA.htm>
34. Satcher OD. Emerging infections: getting ahead of the curve. *Emerg Infect Dis* 1995;1:1-6.
35. Morse SS. Factors in the emergent of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995;1:7-15.
36. Vanio J, Cutts F. Yellow fever. World Health Organization. Document WHO/EPI/GEN/18.11, Geneva, 1998.
37. Monath TP. Yellow fever in the Gambia, 1978-1979: Epidemiologic aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:912-28.
38. World Health Organization. Yellow fever in 1983. *Weekly Epidemiological Record* 1984;59:329-335 Geneva: WHO;1985.
39. Pan American Health Organization. Yellow Fever. Number of cases and deaths notified to PAHO, 1985-2003. Division of Vaccines and Immunization (HVP). [en línea] sin año [fecha de acceso en julio 12/2004]. Disponible en: [http://www.paho.org/english/AD/FCH/IM/2003\\_07\\_02\\_yf85-03.pdf](http://www.paho.org/english/AD/FCH/IM/2003_07_02_yf85-03.pdf)
40. World Health Organization. Yellow fever, Peru. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;70:235.

41. INS. Fiebre Amarilla. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Protección Social de Colombia. 2004. Documento
42. SIVIGILA. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Protección Social de Colombia. 2004;8:1-11.
43. Sierra ML, Vélez LM, Castañeda AM, Galeano LA, Molina AL, Tabares Z, et al. Análisis de la morbimortalidad. Diagnóstico de la Situación de Salud en Antioquia. Rev Epidemiol Antioquia 2000;25:83-205.
44. Monath TP. Yellow fever. En: Plotkin SA, Orensterin WA. Vaccine, 3rd edition. Philadelphia, W.B. Saunders 1999:815-79.
45. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VLR et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001;358:91-7.
46. Tavares-Neto J, Freitas-Carvalho J, Nunes MR, Rocha G, Rodrigues SG, Damasceno E et al. Serologic survey for yellow fever and other arboviruses among inhabitants of Rio Branco, Brazil, before and three months after receiving the yellow fever 17D vaccine. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37:1-6.
47. Moss WJ, Clements C, Jhon, Halsey, Neal A. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. Bull Wld Hlth Org 2003;81:61-70.

