



# Fiebre amarilla, dos formas clínicas diferentes de una misma enfermedad. A propósito de 2 casos

## *Yellow fever, two different clinical forms of the same disease, a propos of two cases*

Carlos Alberto Medina-Collado<sup>1</sup>, Fernando Mejía<sup>1,2</sup>

1 Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

2 Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

### Correspondencia

Carlos Alberto Medina Collado  
medinacolladoc@gmail.com

Recibido: 20/05/2016

Arbitrado por pares

Aprobado: 08/06/2016

Citar como: Medina-Collado CA, Mejía Cordero F. Fiebre amarilla, dos formas clínicas diferentes de una misma enfermedad. A propósito de 2 casos. Acta Med Peru. 2016;33(2):142-5

### RESUMEN

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa viral hemorrágica transmitida por la picadura de mosquitos y con un espectro clínico variado. En el Perú se presentan en brotes, en diferentes partes de la selva alta y baja. A pesar de tener elevada mortalidad, es una enfermedad inmunoprevenible con la vacunación que no siempre es seguida por los viajeros. Reportamos dos casos clínicos, con dos espectros clínicos distintos de una misma enfermedad en una pareja de jóvenes previamente sanos, que viajaron por turismo a la selva central del Perú, en la provincia de Chanchamayo, Junín. Se debe recordar a todo viajero a la selva peruana a vacunarse previamente contra la fiebre amarilla.

### Palabras clave:

Fiebre amarilla; Virus de la hepatitis; Enfermedades transmisibles (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

Yellow fever is a hemorrhagic viral infectious disease transmitted by mosquito vectors and with a variable clinical presentation. Yellow fever occurs in Peru as outbreaks, in different parts of the high rainforest and the Amazon basin. In spite of having a high mortality rate, it is a preventable disease with vaccination, but travelers to endemic areas do not always get immunized. We report two cases, with two different forms of the disease in a couple of previously healthy young persons that traveled to the Peruvian central high rainforest in Chanchamayo, Junin. Every traveler to the Peruvian Amazon region must be reminded to get immunized against yellow fever.

### Key words:

Yellow fever; Hepatitis viruses; Communicable diseases (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa aguda causada por el virus de la fiebre amarilla, un flavivirus transmitido en zonas tropicales o subtropicales, principalmente a través de la picadura de mosquitos infectados; *Aedes spp* y *Haemagogus spp* [1].

Se encuentra distribuida en el mundo entre el continente africano y América Latina, siendo el continente africano la región donde se encuentran el 90% de los casos reportados. En el presente año, se han reportado nuevos brotes epidémicos en Uganda, República Democrática del Congo y Angola [2], siendo este último, el país que mayor cantidad de casos confirmados ha reportado (581 casos confirmados, 70% de ellos en la provincia de Luanda, con una tasa de letalidad de 15,5%).

En el Perú, las zonas endémicas, son principalmente aquellas ubicadas por debajo de los 2300 msnm, en las regiones de Amazonas, Loreto, Madre de Dios, San Martín y Ucayali; y áreas designadas de las siguientes regiones: Ancash, Apurímac, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huancavelica, Huánuco, Junín, La Libertad, Pasco y Puno [3-5]. Hasta la semana epidemiológica 21, se reportó 56 casos confirmados, 9 de ellos con desenlace fatal, y 40 casos provenientes del departamento de Junín [6].

El espectro clínico de la enfermedad varía en tres formas clínicas: la infección subclínica, la enfermedad febril inespecífica sin ictericia, y la enfermedad potencialmente mortal con fiebre, ictericia, insuficiencia renal y hemorragia [3].

La enfermedad clásica se caracteriza por tres fases: 1) Un periodo de infección, de inicio brusco, con fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, dolor de espalda, mialgia generalizada, náuseas y mareos. El virus está presente en la sangre con títulos de hasta  $10^5$ - $10^6$  partículas infecciosas / ml, y el paciente puede servir como fuente de infección para los mosquitos; 2) Un periodo de remisión, que se presenta posterior al periodo de infección, y que se caracteriza por la desaparición de la fiebre y síntomas. Tiene una duración de 24 h. La sangre puede contener complejos inmunes no infecciosos, detectables mediante inmunoensayo o PCR; y, 3) Un periodo de intoxicación, que ocurre en aproximadamente el 15-25% de las personas afectadas, después del periodo de remisión. Se caracteriza por la reaparición de los síntomas, en una forma más severa con fiebre, vómitos, dolor epigástrico, ictericia, insuficiencia renal y diátesis hemorrágica [3,7,8].

La tasa de letalidad es alta y debido a que no existe un tratamiento antiviral específico para la enfermedad, la prevención mediante la vacunación es crucial para reducir el riesgo de enfermedad y mortalidad [3].

Se presenta dos casos clínicos, con dos espectros clínicos distintos de una misma enfermedad, en una pareja de jóvenes previamente sanos, provenientes de Chanchamayo en la región de Junín y se hace hincapié en la necesidad de vacunación antes de viajar a zonas de Selva en el Perú.

## REPORTE DE CASOS

### CASO 1:

Una mujer de 20 años de edad, natural y procedente de Lima quien presentó 5 días de fiebre, dolor lumbar, malestar general, náuseas y vómitos persistentes que motivó su visita a emergencia y posterior hospitalización.

Tuvo como antecedente epidemiológico haber realizado viaje a zona de la Merced-Chanchamayo, durante tres días por motivo de recreación y tras dos días de su regreso a Lima inició con los síntomas. Durante su estancia en La Merced, visito las cataratas La Reyna, El Velo de la Novia, Bayoz y Borgoña, así como el Río Perené. La paciente refirió que en todo momento permaneció dentro del circuito del tour que había contratado, y negó adentrarse en la selva virgen. Negó vacunación para fiebre amarilla previa.

Al ingreso a emergencia, la paciente se presenta hemodinámicamente estable, taquicárdica, con dolor abdominal difuso a la palpación superficial y profunda a predominio de hipocondrio derecho. Resto del examen físico fue no contributivo.

En los exámenes de laboratorio se evidenciaron: Hemoglobina: 14,6; leucocitos: 6090 cel/ml con diferencial normal; plaquetas: 192 000 cel/ml; creatinina: 0,5 gr/dl; urea: 16,3 gr/dl; TGO/TGP: 1287/1989 U/l/ml; bilirrubinas totales y directa: 1,1/0,7 mg/dl respectivamente; fosfatasa alcalina: 120 U/l/dl; DHL: 2110 U/l/ml; INR: 1,06.

La paciente fue hospitalizada en sala común, monitorizada y manejada con sintomáticos (antipiréticos, antieméticos e hidratación), mientras se realizó la búsqueda etiológica.

Durante la hospitalización, la paciente evolucionó favorablemente, la fiebre cayó al segundo día, y disminuyeron el dolor abdominal, dolor lumbar y las náuseas, que permitió una adecuada ingesta de alimentos. Al inicio del tercer día de estar afebril, volvieron las náuseas, sin llegar al vómito, sin dolor abdominal, que cedieron en dos días. Los resultados de exámenes solicitados fueron: antígeno de superficie y anticore total para hepatitis B, anticuerpos para hepatitis C, inmunoglobulina IgG e IgM para hepatitis A, inmunoglobulina IgG e IgM para hepatitis E, inmunoglobulina IgG e IgM para dengue y ELISA VIH no reactivos. La inmunoglobulina M para fiebre amarilla fue positiva.

La paciente es dada de alta al octavo día de hospitalización tras comprobarse mejoría clínica y laboratorial.

### CASO 2:

Un varón, de 21 años de edad, natural y procedente de Lima, quien ingresó al servicio de emergencia con tiempo de enfermedad de seis días, caracterizado por fiebre persistente no cuantificada, malestar general, mialgias, dolor lumbar y

cefalea; al tercer día de enfermedad se agrega náuseas y vómitos que lo llevan a la intolerancia oral, en los dos últimos días de enfermedad se asocia postración y dificultad respiratoria, motivo por el que fue llevado a emergencia.

Tuvo como antecedente epidemiológico haber realizado viaje a zona de la Merced-Chanchamayo, durante tres días por motivo de recreación y tras el regreso a Lima presentó los síntomas. Durante su estancia en La Merced, visitó las cataratas El Velo de la Novia, Bayoz y Borgoña, así como el río Perené, refirió que en todo momento permaneció dentro del circuito del tour que había contratado y no se adentró en la selva virgen. Los familiares no refirieron crianza de animales o historia de vacunación ni de profilaxis previa al viaje.

Al ingreso a la emergencia se encontró: presión arterial: 120/60; frecuencia cardíaca: 102 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 29 respiraciones por minuto; T°: 37,2 °C; con saturación de oxígeno en 100% al ambiente. Al examen físico se evidenció palidez de piel e ictericia de escleras, erupción petequeal en los tobillos y dorso de ambos pies, equimosis en los sitios de punción venosa, el llenado capilar fue <2 segundos. No hubo edemas, ni linfadenopatías. El examen cardiovascular y de tórax no mostró alteraciones; el abdomen mostró distensión, dolor a la palpación del cuadrante superior derecho con el hígado a 3 cm por debajo de reborde costal derecho. El examen neurológico fue no contributivo.

Los exámenes de laboratorio mostraron una hemoglobina en 17,8 g/dl, leucocitos: 5500, plaquetas: 180 000; INR: 5,22, fibrinógeno: 126 mg/dl;  $\beta_2$ -microglobulina: 8,98 ug/ml; Glucosa: 68 mg/dl; urea: 139,3 mg/dl; creatinina: 9,0 mg/dl; Na: 132 mEq/L; K: 5,8 mEq/L; Cl: 99 mEq/L; Bilirrubina total: 7,2 mg/dl (conjugado 6,2 mg/dL); TGO/TGP: 14 954/8 889 U/L, FA/GGT: 241/174 U/L, CPK 891 U/L ; CPK-MB 20 U/L. Análisis de orina: proteinuria y hematuria microscópica. La prueba de gota gruesa fue negativa para malaria.

El paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos donde recibió soporte ventilatorio, dialítico y de hemoderivados. Poco después de su ingreso, el paciente desarrolló insuficiencia respiratoria y mostró una evolución desfavorable en los primeros días, asociándose trastorno de coagulación y falla renal que no respondía a hemoderivados y a terapia dialítica. Con todo el soporte médico intensivo, el paciente logró estabilizarse posteriormente. Se recibe los resultados de exámenes evidenciándose: Antígeno superficie y anti core total para hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, anticuerpos para hepatitis A y E, así como serología para dengue y leptospira; todos ellos negativos. La serología inmunoglobulina M para fiebre amarilla fue positiva

El paciente durante su estancia en UCI, cursó con neumonía asociada a ventilador por *Acinetobacter* que resuelve posteriormente con uso de antibióticos de amplio espectro y soporte ventilatorio. Tras su mejoría clínica fue dado de alta de UCI y pasó a sala común, donde tras completar tratamiento es dado de alta posteriormente.

## DISCUSIÓN

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa viral hemorrágica transmitida por la picadura de mosquitos y con un espectro clínico variado. Se puede manifestar en 3 formas clínicas diferentes: La infección subclínica, la enfermedad febril inespecífica sin ictericia, y la enfermedad potencialmente mortal con fiebre, ictericia, insuficiencia renal y hemorragia. La enfermedad clásica se caracteriza por tres fases: Periodo de infección, periodo de remisión, y periodo de intoxicación, siendo este último periodo, el que presenta una tasa de letalidad del 50%. Estas formas clínicas, no siempre pueden distinguirse dentro del curso de la enfermedad.

En el caso 1, la paciente presentó una forma clínica clásica de enfermedad febril inespecífica sin ictericia, en la que se pueden distinguir claramente las tres fases de la historia natural de la enfermedad. La fase 1, o fase febril, que es como la paciente ingreso al servicio de urgencias, con un cuadro febril agudo sin foco aparente, asociado a síntomas constitucionales, y con el antecedente epidemiológico de reciente estancia en una zona de brote de fiebre amarilla. Los exámenes de laboratorio de la paciente, presentaron una gran elevación de las transaminasas, que no coincidía con la aparente estabilidad clínica de la paciente, que es lo que se suele verse en la fase febril de fiebre amarilla, en el que a partir de las 48 a 72 horas de enfermedad, inicia un incremento marcado de enzimas hepáticas, a predominio de TGO. Esta discordancia entre el compromiso hepático y el cuadro clínico, alejaban otras posibles agentes causales, como dengue, malaria o hepatitis virales. Posteriormente, la paciente presentó un periodo corto de defervescencia, que coincide con el inicio de la fase de remisión de fiebre amarilla. Luego de este corto periodo asintomático, la paciente curso con síntomas similares a los del motivo del ingreso, marcando el inicio de la fase de intoxicación, sin llegar a causar falla hepática que es una presentación típica de esta fase [7,8].

En el caso 2, el paciente presentó un cuadro clínico clásico de enfermedad potencialmente mortal con fiebre, ictericia, insuficiencia renal y hemorragia, sin que puedan diferenciarse las 3 fases de la enfermedad. El paciente, ingreso a urgencias, con cuadro clínico compatible con la fase de intoxicación de la enfermedad, con falla renal, hiperbilirrubinemia a predominio directo, trastorno de la coagulación, y proteinuria masiva. La elevación marcada de las enzimas hepáticas, suele tener una característica especial en los pacientes en fase de intoxicación por fiebre amarilla, que se caracteriza por el predominio de TGO sobre TGP en el examen bioquímico, esto es debido a daño viral a nivel de miocardio y de musculo esquelético que se da en fiebre amarilla. Asimismo, el trastorno de la coagulación, es una característica de esta enfermedad, que le da su nombre de fiebre viral hemorrágica [9,10].

El diagnóstico confirmatorio en ambos casos, se realizó mediante serología (inmunoglobulina M). Existen otros métodos diagnósticos como reacción en cadena de polimerasa (PCR) y el aislamiento viral por cultivo, que son útiles durante la fase febril y de remisión donde la carga virémica es más alta.

Ninguno de los casos presentados requirió confirmación histopatológica del hígado, que suele hacerse post mortem, y que a menudo demuestra las características típicas de la fiebre amarilla como son la apoptosis, la esteatosis y la necrosis lítica de los hepatocitos con el patrón de la zona media y necrosis coagulativa de aproximadamente el 80% de los hepatocitos [5,11].

Los dos casos presentados, guardan varias características similares: (a) El periodo de incubación corto que presentaron, entre la exposición a zona de riesgo y el inicio de enfermedad, característico de fiebre amarilla, que suele ser en 3 y 6 días. (b) La ausencia de vacunación previa para fiebre amarilla de ambos pacientes. (c) La exposición a la misma zona de riesgo, un circuito turístico, frecuentemente visitado, en donde no se habían reportado casos confirmados en el año previo.

Llama la atención, las diferentes formas clínicas presentadas en estos dos pacientes, que visitaron los mismos lugares, y estuvieron expuestos a los mismos vectores. Lo que indica que el cuadro clínico en esta enfermedad varía de acuerdo a una respuesta inmune diferente del sujeto afectado.

La presentación de estos dos casos en simultáneo, y los posteriores casos reportados que al momento llegan a 56 casos confirmados en el año, con 9 muertos [6]; nos obliga a reforzar la vigilancia epidemiológica de una enfermedad completamente inmunoprevenible. Asimismo, nos obliga a insistir en la importancia de la vacunación, la misma que es segura, asequible y proporciona una inmunidad efectiva contra la enfermedad al 80-100% de los vacunados al cabo de 10 días, y una inmunidad del 99% al cabo de 30 días. Una sola dosis es suficiente para conferir inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de dosis de recuerdo. Para prevenir los brotes en las regiones afectadas, la cobertura vacunal debe ser como mínimo de un 60% a 80% de la población en riesgo. Los efectos colaterales graves son extremadamente raros. [4,12-14].

Los pacientes reportados viajaron a la selva sin vacunación previa para fiebre amarilla, pudiendo haber evitado poner en riesgo su vida y costos al sistema de salud. Hacemos hincapié la necesidad de vacunar a todo viajero nacional o extranjero que visita la selva del Perú y a difundir esta recomendación.

#### Fuente de financiamiento:

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

#### Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con la publicación de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(8):622-32.
2. Chang M. Yellow fever: the resurgence of a forgotten disease. *Lancet.* 2016;387(10034):2165-6.
3. Monath TP. Yellow fever: a medically neglected disease. Report on a seminar. *Rev Infect Dis.* 1987;9(1):165-75.
4. Barros ML, Boecken G. Jungle yellow fever in the central Amazon. *Lancet.* 1996;348(9032):969-70.
5. Espinoza M, Cabezas C, Ruiz J. Un acercamiento al conocimiento de la fiebre Amarilla en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2005;22(4):308-15.
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Enfermedades sujetas a vigilancia epidemiológica a la SE21. *Bol Epidemiol (Lima).* 2016;25(21):445-9.
7. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):850-6.
8. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA.* 1996;276(14):1157-62.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal yellow fever in a traveler returning from Amazonas, Brazil, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(15):324-5.
10. Elton NW, Romero A, Trejos A. Clinical pathology of yellow fever. *Am J Clin Pathol.* 1955;25:135-46.
11. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res.* 2003;60:343-95.
12. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):116-24.
13. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):434-44.
14. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-7):1-27.