

Actualización sobre fiebre amarilla en el contexto de la reemergencia de la enfermedad

Update on Yellow Fever in the Context of the Re-emergence of the Disease

Angelina Odette Fila¹ <https://orcid.org/0000-0003-3757-238X>

Noira Durán Morera^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-7416-9058>

Luis Enrique Rosabal Ferrer³ <https://orcid.org/0000-0003-4150-6895>

¹Dirección Nacional de Salud Pública (DNSP), Departamento de Higiene y Vigilancia Epidemiológica. Luanda, Angola.

²Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Granma, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noiduranmorera@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La fiebre amarilla se ha convertido en una enfermedad reemergente y un problema para la salud pública. Se estima que afecta a más de 200 000 personas anualmente en las regiones tropicales de África, América del Sur y Centroamérica, con al menos 30 000 defunciones. Existen 47 países endémicos, de ellos 34 en el continente africano, que contribuyen con más del 90 % de la morbilidad y mortalidad por fiebre amarilla en el planeta. Quienes viajan a lugares donde la enfermedad es endémica pueden importarla a otros países.

Objetivo: Recopilar información científica actualizada sobre la fiebre amarilla en el contexto de su reemergencia.

Métodos: Se realizó una síntesis de la información científica disponible en la literatura médica sobre la enfermedad. Se consultaron diferentes buscadores y bases de datos, como PubMed, Ebsco, Scielo, ClinicalKey y Google Académico. El periodo de búsqueda estuvo comprendido entre enero y mayo de 2019.

Conclusiones: La circulación del virus de la fiebre amarilla continúa aumentando de una manera desconcertante en poblaciones humanas, tanto en África como en América del Sur y Centroamérica. En el ámbito de su reemergencia, no resulta

suficiente la sostenibilidad de sistemas de vigilancia confiables, combinados con programas de control de la enfermedad. La divulgación de los conocimientos científicos alcanzados, puede contribuir a la actualización permanente del personal de salud en aras de lograr un accionar eficaz que conduzca a la disminución de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad en la población mundial.

Palabras clave: fiebre amarilla; epidemiología; control de enfermedades transmisibles.

ABSTRACT

Introduction: Yellow fever has become a reemerging disease and a public health problem. It is estimated that it affects more than 200,000 people annually in the tropical regions of Africa, South America and Central America, with at least 30,000 deaths. There are 47 endemic countries, 34 of them on the African continent, which contribute more than 90% of morbidity and mortality from yellow fever on the planet. Those who travel to places where the disease is endemic can import it to other countries.

Objective: To collect up-to-date scientific information on yellow fever in the context of its re-emergence.

Methods: A synthesis of the scientific information available in the medical literature on the disease was carried out. Different search engines and databases were consulted, such as PubMed, Ebsco, Scielo, ClinicalKey and Google Scholar. The search period was from January to May 2019.

Conclusions: The circulation of the yellow fever virus continues to increase in a disconcerting way in human populations, both in Africa and in South and Central America. In the field of its re-emergence, the sustainability of reliable surveillance systems, combined with disease control programs, is not enough. The dissemination of the scientific knowledge achieved can contribute to the permanent updating of health personnel in order to achieve an effective action that leads to the reduction of morbidity and mortality from this disease in the world population.

Keywords: yellow fever; epidemiology; control of communicable diseases.

Recibido: 07/11/2019

Aceptado: 04/02/2020

Introducción

La fiebre amarilla se ha convertido en una enfermedad reemergente y un problema para la salud pública, por la coexistencia del virus y de personas no inmunizadas, la alta densidad de vectores y el incremento de desplazamientos

humanos.⁽¹⁾ Históricamente, las epidemias urbanas devastadoras de fiebre amarilla han ocurrido en Europa, África, y en el sur, centro y norte de América. Entre los siglos XVII y XIX, la exportación de la fiebre amarilla a Norteamérica y Europa causó grandes brotes que trastornaron la economía y el desarrollo, y diezmaron la población.^(2,3)

La epidemia de América del Norte y de ciudades europeas se eliminó con el brote que ocurrió en New Orleans en 1905, debido a la ausencia de un ciclo selvático, del saneamiento mejorado y los programas de reducción de mosquitos. Sin embargo, se estima que la fiebre amarilla sigue afectando a más de 200 000 personas anualmente en las regiones tropicales de África, América del Sur y Centroamérica, con al menos 30 000 defunciones.⁽²⁾

África contribuye con más del 90 % de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad en el planeta. Entre diciembre del año 2015 y febrero de 2017, se registró la epidemia más importante de los últimos años, afectando el centro del continente africano, de manera particular a Angola y la República Democrática del Congo.^(4,5,6,7,8,9) Nunca se han notificado casos en Asia, pero la región es una zona de riesgo porque existen las condiciones necesarias para la transmisión. Ocasionalmente, quienes viajan a países donde la enfermedad es endémica pueden importarla a países donde no hay fiebre amarilla.^(2,3,10,11)

Se han obtenido importantes logros en el avance de los conocimientos científicos relacionados con este problema de salud. En el contexto de la reemergencia de la fiebre amarilla y el riesgo que constituye para la población mundial, resulta pertinente proveer de estos conocimientos a profesionales de la salud. Este trabajo tiene como objetivo recopilar información científica actualizada sobre la fiebre amarilla.

Métodos

Se realizó un estudio cualitativo recopilatorio de la información científica disponible en la literatura médica sobre la reemergencia de la fiebre amarilla. Para ello se realizaron búsquedas bibliográficas en bases de datos como Ebsco, Scielo y MEDLINE (a través de su buscador PubMed), además se consultaron buscadores como ClinicalKey y Google Académico. El periodo de búsqueda se extendió desde enero hasta mayo de 2019. Las palabras clave empleadas para acceder a las fuentes fueron, fiebre amarilla, epidemiología y control de enfermedades transmisibles.

Se aplicó la técnica de análisis documental y de contenido. La síntesis como técnica permitió unir las ideas y la información para facilitar el estudio desde una

perspectiva interpretativa. Se extrajo y organizó la información sobre la base de los siguientes criterios:

- Reseña histórica de la investigación de la fiebre amarilla
- Agente causal
- Transmisión del virus de la fiebre amarilla
- Tipos de ciclos de transmisión
- Poblaciones en riesgo
- Presentación clínica de la infección de fiebre amarilla
- Diagnóstico de la infección
- Diagnóstico clínico
- Diagnóstico de laboratorio
- Tratamiento médico
- Medidas de prevención
- Experiencias en el control de la enfermedad y desafíos para la salud pública

Reseña histórica de la investigación de la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es una de las enfermedades virales que se conocen como fiebres hemorrágicas. Se dice que, probablemente fue transmitida por vez primera a los humanos por primates en África oriental o central, pero se acepta de manera general que es endémica de África y América.^(3,4,12,13,14) Según los datos encontrados en la literatura consultada, su origen constituye objeto de polémica.

Desde el principio se supo que la enfermedad era contagiosa, pero la fuente se atribuyó erróneamente a miasmas. Fue Carlos J. Finlay, un científico cubano, quien primero determinó a finales del siglo XIX que los mosquitos eran responsables de diseminar la enfermedad. Walter Reed y sus colegas, enviados a Cuba por el gobierno de los Estados Unidos de América para investigar, confirmaron que el modo primario de transmisión al hombre era el mosquito *Aedes aegypti* y en estudios virológicos demostraron que la enfermedad fue causada por un agente que podía filtrarse de la sangre de individuos infectados.^(2,10,13,15,16)

En 1927, Mahaffy y Bauer de la Comisión Rockefeller de Fiebre Amarilla (RYFC, por sus siglas en inglés) aislaron el virus de la fiebre amarilla inoculando sangre

de un paciente de Ghana en monos Rhesus. La cepa llamada Asibi (nombre del paciente ganés) se atenuó en la década de 1930 por Max Theiler y colegas, con pases realizados en tejido embrionario de pollo y, posteriormente, el virus modificado (17D) se convirtió en la fuente para la vacuna contra la enfermedad en humanos.^(2,4,17)

Casi al mismo tiempo se desarrolló una segunda vacuna atenuada en vivo a partir de una cepa de virus de fiebre amarilla aislada en Senegal, en 1927. La que fue ampliamente utilizada desde la década de 1940 hasta la década de 1960 en los países africanos de habla francesa, hasta que se discontinuó su uso en 1980.⁽²⁾

La vacuna contra la fiebre amarilla es singular por su antigüedad y gran efectividad. La que se aplica en la actualidad deriva de la cepa 17D original, y Theiler fue galardonado con el Premio Nobel por su investigación para salvar vidas en 1951.^(2,4,18)

Agente causal

El agente causal de la fiebre amarilla es un virus de ARN monocatenario que es miembro prototípico del género *Flavivirus*, familia Flaviviridae (del latín *flavus*, amarillo). Los tres géneros de esta familia contienen una gran cantidad de patógenos humanos y veterinarios importantes, en los que se incluye el dengue, la encefalitis japonesa y el virus del Nilo occidental en el género *Flavivirus*, diarrea viral bovina y el virus de la fiebre de los cerdos (fiebre aftosa), en el género *Pestivirus* y virus de la hepatitis C en el género *Hepacivirus*.^(1,2,3,4,19)

Transmisión del virus de la fiebre amarilla

El virus de la fiebre amarilla es endémico en las zonas tropicales de África y de América Central y Sudamérica, donde infecta a los seres humanos y otros primates (principales reservorios) y es transmitido por vectores, específicamente por mosquitos de los géneros *Aedes*, *Haemogogus* y *Sabethes*. Estos mosquitos se encuentran generalmente a menos de 1300 m s. n. m., pero *Aedes* han sido hallados, ocasionalmente, hasta los 2200 m s. n. m., en las zonas tropicales de América y África.^(1,2,3,9,19)

En la fiebre amarilla de transmisión urbana, el *Aedes Aegypti* abunda en zonas húmedas alrededor del agua estancada limpia, y pica durante el día.^(12,14) Las diferentes especies de mosquitos viven en distintos hábitats. Algunos se crían cerca de las viviendas (domésticos), otros en el bosque (salvajes), y algunos en ambos hábitats (semidomésticos).⁽¹³⁾

La sangre de los enfermos es infectante para los mosquitos desde 24 hasta 48 horas antes de aparecer la fiebre, y durante los primeros tres a cinco días del cuadro. El ciclo extrínseco en el vector dura de 9 a 12 días. Los mosquitos pueden permanecer infectados por el resto de su vida adulta, que es de entre 4 días a más de 30 días según las condiciones ambientales. La enfermedad confiere inmunidad por largo tiempo y no se conocen segundos ataques. La inmunidad pasiva por anticuerpos maternos dura aproximadamente 6 meses. Se ha documentado transmisión transovárica en *Haemagogus*.⁽¹⁾

Actualmente se reportan 47 países en los que la enfermedad es endémica en todo el país o en algunas regiones. En África hay 34 países en riesgo; el resto de la población en riesgo se encuentra en 13 países de América Central y Sudamérica. En esta “moderna zona endémica” de fiebre amarilla, casi 900 millones de personas se encuentran en riesgo de infección y la mayoría de los casos de fiebre amarilla ocurren en África subsahariana.^(2,3,4,9,10,11,14) A lo largo del tiempo, la información disponible en la literatura médica acerca de los países en los que la fiebre amarilla es endémica varía, en dependencia del control que han podido alcanzar, en cuanto a su transmisión, en algunas áreas geográficas, o por el contrario, la propagación de la enfermedad a otras nuevas.

Tipos de ciclos de transmisión

La epidemiología natural de la fiebre amarilla, es un ciclo del virus entre los mosquitos del bosque y los primates salvajes. La transmisión secundaria a los seres humanos ocurre en diferentes ciclos.⁽²⁾ Según la información disponible, en ambos continentes existen dos tipos de ciclos epidemiológicos diferentes: en las Américas se definen los patrones de transmisión del virus de la fiebre amarilla selvático y urbano, mientras que en África se reconocen tres: selvático, intermedio y urbano.^(1,2,3,4,19)

- *Fiebre amarilla selvática*: se transmiten los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* (este último en las Américas). En las selvas tropicales lluviosas, el virus se transmite endémicamente entre varias especies de monos y mosquitos que habitan el bosque. Los seres humanos que se encuentren en la selva pueden recibir picaduras de mosquitos infectados y contraer la enfermedad. En ocasiones, el virus se transmite a las personas que ingresan a estas áreas durante actividades ocupacionales o recreativas, causando casos esporádicos, usualmente en trabajadores forestales masculinos.^(1,2,3,19)
- *Fiebre amarilla intermedia*: en este tipo de transmisión, los mosquitos semidomésticos que se crían en la selva y cerca de las casas (en aldeas rurales) infectan tanto a los monos como al hombre. Ocurre la transmisión

a los humanos que viven o trabajan en las áreas fronterizas de la selva, de la que resultan epidemias en pequeña escala y puede haber brotes simultáneamente en muchos pueblos de diferentes zonas. Este es el tipo de brote más frecuente en África en las últimas décadas. En este ciclo, el virus puede transmitirse de monos a humanos o de humanos a humanos a través de estos mosquitos.^(2,3,19)

- *Fiebre amarilla urbana*: las grandes epidemias se producen cuando las personas infectadas introducen el virus en áreas con alta densidad de población humana, con gran densidad de mosquitos y donde la mayoría de la población tiene inmunidad escasa o nula, por falta de vacunación. En estas condiciones, los mosquitos infectados transmiten el virus de una persona a otra, dando por resultado epidemias explosivas, de gran escala. En el ciclo urbano, los humanos son el principal anfitrión y la especie de mosquito urbano, *Aedes Aegypti*, es el vector. La fiebre amarilla urbana ocurre indiscriminadamente entre los seres humanos, extendido ya sea por el movimiento de los anfitriones humanos del virus o por el transporte accidental de los mosquitos infectados, por ejemplo, en los neumáticos usados.^(2,3,19)

Las epidemias explosivas causadas por *Aedes Aegypti* ocurren cuando el virus es introducido en centros urbanos o en regiones de sabanas muy secas, donde el agua se almacena en las casas y sus alrededores y la población humana convive con *Aedes Aegypti* doméstico. Bajo tales condiciones, la epidemia puede extenderse a lugares distantes, de población en población, siguiendo las coordenadas del desplazamiento humano. La extensión y la velocidad de diseminación del virus solo se limitan por la distancia que una persona o mosquito infectado pueda recorrer a través de los medios de transporte disponibles.^(2,4)

En el borde de la selva los ciclos se entremezclan, y los trabajadores infectados que regresan de las zonas selváticas a menudo forman el foco de un brote urbano.⁽²⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica como fiebre amarilla urbana cualquier brote en el cual el mosquito *Aedes Aegypti* es el vector, independientemente de la zona donde se localice; mientras que los brotes que involucran a otras especies se clasifican como fiebre amarilla selvática.⁽²⁾

Poblaciones en riesgo

La enfermedad afecta personas de todas las edades, sexo y razas y su severidad está relacionada, como en otras enfermedades infecciosas, con la inmunidad de base, protección cruzada de otros *flavivirus*, inmunidad natural, vacunaciones, exposición al contagio y por comorbilidades asociadas que producen depresión del sistema inmune y afectación hepática, renal y cardíaca.⁽¹³⁾

De acuerdo con los datos encontrados en la literatura, los grupos etarios más afectados en uno y otro continente difieren. En áreas de África con circulación persistente del virus de la fiebre amarilla, la inmunidad natural se acumula con la edad y, por lo tanto, los niños tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad. En América del Sur, ocurre con mayor frecuencia en hombres jóvenes no vacunados que están expuestos a mosquitos vectores a través de su trabajo en áreas boscosas.^(4,19,20)

El riesgo de un viajero de adquirir fiebre amarilla está determinado por varios factores, incluyendo el estado de inmunización, ubicación del viaje, estación, duración de la exposición, actividades ocupacionales y recreativas durante el viaje, y la tasa local de transmisión del virus en el momento del viaje. Aunque los casos reportados de enfermedades humanas son el principal indicador de riesgo de enfermedad, los informes de casos pueden estar ausentes debido a un bajo nivel de transmisión, un alto nivel de inmunidad en la población (por ejemplo, por vacunación) o el fracaso de los sistemas locales de vigilancia para detectar casos. Este "silencio epidemiológico" no equivale a la ausencia de riesgo y no debe conducir a viajar sin tomar medidas de protección.⁽¹⁹⁾

El riesgo de contraer fiebre amarilla es difícil de predecir debido a las variaciones en los determinantes ecológicos de la transmisión del virus. Para una estadía de dos semanas, los riesgos considerados de enfermedad y muerte debido a fiebre amarilla para un viajero no vacunado que visita una zona endémica en África occidental son 50 por cada 100 000 y 10 por cada 100 000, mientras que en Sudamérica son 5 por cada 100 000 y 1 por 100 000, respectivamente.⁽¹⁹⁾

Presentación clínica de la infección de fiebre amarilla

Un número de casos de fiebre amarilla cursan de forma asintomática. En los casos sintomáticos la enfermedad varía desde un síndrome febril inespecífico a una enfermedad muy grave. La evolución de la enfermedad pasa por tres periodos característicos: infección, remisión e intoxicación.^(1,3,13,14) Un periodo de incubación de 3 a 6 días es seguido por el inicio abrupto de los síntomas. En casos suaves y abortivos de la enfermedad, los síntomas de la infección son típicamente no específicos, manifestados como fiebre, cefalea, pérdida de apetito. En casos más severos, los pacientes experimentan fiebre, frialdad, malestar, cefalea, dolor lumbar, mialgia generalizada, náusea y vértigos.^(1,2,3,14)

Entre el 80 % y el 85 % de los casos la enfermedad es autolimitada y los síntomas desaparecen en 3 o 4 días, sin secuelas duraderas. Durante este "periodo de infección", que dura varios días, los títulos virémicos son suficientemente altos para la transmisión a mosquitos picantes.^(1,2,3,14) Esta etapa es seguida a menudo por un "periodo de remisión", que dura hasta 24 horas, con la disminución rápida de la fiebre y otros síntomas. En este punto, en numerosas infecciones de fiebre

amarilla, muchos enfermos tienen una desaparición completa de la sintomatología y no evolucionan a formas más severas.^(1,2,14)

Entre el 15 % y el 20 % de los pacientes, la enfermedad reaparece en una forma más severa y tóxica, llamada "periodo de intoxicación", con fiebre alta, vómitos, epigastralgia, postración y deshidratación. Un signo clínico clásico es la existencia de bradicardia relativa a pesar de la fiebre elevada (signo de Faget). Al inicio existe leucopenia con neutropenia. Los restantes parámetros bioquímicos traducen solo la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático o renal) y deshidratación (alteraciones iónicas y desequilibrio ácido-básico). La coagulopatía hepática inducida, produce manifestaciones hemorrágicas severas, incluyendo petequias, equimosis, la epistaxis y la hematemesis o "vómito negro"; algunos enfermos pueden llegar al shock hipovolémico. En esta fase es frecuente la ictericia, lo que ha dado nombre a la enfermedad.^(1,2,9,13,14)

La mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica mueren (tasa de letalidad de 50 %). Las últimas manifestaciones son del sistema nervioso central, tales como, confusión, coma y muerte, que sigue típicamente en el plazo de 7 a 10 días del inicio, aunque algunos autores lo describen entre 10 y 14 días. Los demás se recuperan sin lesiones orgánicas importantes. Los anticuerpos se pueden detectar en esta etapa, mientras que la viremia está generalmente ausente.^(1,2,3,9,12,13,14,21)

La fiebre amarilla, se distingue de otras fiebres hemorrágicas virales, por la severidad característica del daño hepático y el aspecto de la ictericia. Por otra parte, el daño a los riñones lleva con frecuencia a la albuminuria extrema y a la falla renal aguda. La recuperación es lenta, pero completa en los que sobreviven.^(2,3,21)

Diagnóstico de la infección

La pronta detección de fiebre amarilla y la respuesta rápida mediante campañas de vacunación de emergencia es esencial para el control de los brotes. Sin embargo, el subregistro es una gran preocupación y se estima que el número real de casos es hasta 250 veces mayor de lo que ahora se informa. Un caso confirmado de fiebre amarilla en una población no vacunada debe considerarse un brote, y se debe investigar a fondo un caso confirmado en cualquier contexto, particularmente en cualquier área donde la mayoría de la población haya sido vacunada. En zonas endémicas suele considerarse a partir de los datos clínicos en un paciente no vacunado.^(2,3,13)

Como en toda enfermedad infecciosa, en el diagnóstico son indispensables tres elementos: antecedentes de tipo epidemiológico, manifestaciones clínicas sugestivas y exámenes complementarios de laboratorio específicos.⁽¹³⁾ Con frecuencia, la fiebre amarilla no se diagnostica hasta que el paciente se haya

recuperado o haya sucumbido, si alguna vez se hace un diagnóstico. Las definiciones de casos indican que un caso sospechoso se caracteriza por un inicio agudo de fiebre seguido de ictericia dentro de las dos semanas posteriores a la aparición de los primeros síntomas, mientras que un caso confirmado requiere confirmación de laboratorio o un vínculo epidemiológico con un caso o brote confirmado por laboratorio.⁽²⁾

Diagnóstico clínico

Se debe sospechar de fiebre amarilla en pacientes en áreas endémicas (o con viajes recientes a áreas endémicas) que presenten fiebre repentina y signos de ictericia. Es una enfermedad difícil de diagnosticar y confirmar, en particular el diagnóstico de casos aislados, por varias razones. Las diferencias caso por caso en la gravedad y en los grupos de síntomas observados hacen que sea una enfermedad difícil de reconocer. Una enfermedad leve a menudo escapa al diagnóstico y puede confundirse con otras infecciones. Aunque los casos clásicos deben reconocerse fácilmente, la ictericia es más a menudo ausente que presente, y la fiebre amarilla puede no incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes que presentan síntomas de dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda y fiebre, especialmente durante las primeras etapas de la infección.^(2,13,22)

Las formas clínicas de la fiebre amarilla también pueden encontrarse en otras enfermedades febriles que evolucionan con ictericia y signos de sangrado, por lo que se confunde fácilmente con la fiebre del dengue, la leptospirosis, la fiebre de Lassa, la fiebre del Ébola, la malaria, la fiebre tifoidea, la hepatitis viral, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y otras, además de la intoxicación.^(1,2,3,13,14,23)

Diagnóstico de laboratorio

La confirmación de laboratorio de la fiebre amarilla es fundamental para el diagnóstico, pero requiere personal de laboratorio altamente capacitado con acceso a equipos y materiales especializados. La OMS recomienda que cada país en riesgo tenga al menos un laboratorio nacional en el que se puedan realizar análisis de sangre básicos de fiebre amarilla.^(2,3,13)

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico son cualesquiera de los siguientes:

- La presencia de IgM específica del virus de la fiebre amarilla o un aumento cuádruple o mayor en los niveles de IgG entre sueros agudos y convalecientes, en ausencia de vacunación reciente.
- Aislamiento del virus de la fiebre amarilla.

- Histopatología hepática *post mortem* positiva.
- Detección de antígeno del virus de la fiebre amarilla en tejidos mediante inmuno histoquímica.
- Detección de secuencias genómicas del virus de la fiebre amarilla en sangre u órganos por reacción en cadena de la polimerasa.^(2,13)

El diagnóstico serológico se realiza por detección de IgM, generalmente por ELISA, aunque también puede usarse inhibición de la hemaglutinación y seroneutralización. La detección de IgM en fase aguda o convaleciente temprana constituye un diagnóstico de sospecha, que puede confirmarse si se observa un aumento de título de anticuerpos en muestras pareadas. Los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de la enfermedad y perduran meses. Los anticuerpos neutralizantes duran años y confieren protección frente a la reinfección. Puede haber reacciones cruzadas con otros *Flavivirus* (dengue, virus del Nilo occidental).^(13,14,21,23)

La detección del virus por RT-PCR en muestras de sangre o suero es más sensible que el cultivo y, probablemente, el método diagnóstico de elección durante la fase preictérica.⁽¹³⁾

Deben realizarse hemogramas completos, análisis de orina, pruebas de función hepática, pruebas de coagulación, hemocultivo viral y pruebas serológicas. Los niveles de bilirrubina y aminotransferasa pueden elevarse de forma aguda y durante varios meses. La albuminuria ocurre en el 90 % de los pacientes y ayuda a diferenciar la fiebre amarilla de otras formas de hepatitis. La leucopenia con neutropenia relativa, trombocitopenia, coagulación prolongada y aumento del tiempo de protrombina son frecuentes.⁽²⁾

Tratamiento médico

No hay tratamiento antivírico para la fiebre amarilla; en ausencia de una terapia específica, el tratamiento de los casos es básicamente de apoyo y puesto que la mayoría ocurre en áreas carentes de las facilidades hospitalarias básicas, los pacientes no tienen acceso a los modernos cuidados intensivos. En la fase temprana de la enfermedad, la terapia debe centrarse en el control de la fiebre y el vómito, el alivio de la cefalea y los dolores abdominales y el manejo de la deshidratación. Durante la etapa de intoxicación, la terapia más adecuada se basa en la supervisión cuidadosa del paciente para controlar la hemorragia y las manifestaciones asociadas con el daño hepatorenal. Cuando sea necesario se

deberá administrar el tratamiento para el control de la malaria y de las infecciones bacterianas.^(3,4,9,13)

La instauración temprana de un buen tratamiento de apoyo en el hospital aumenta la tasa de supervivencia. No hay tratamiento antivírico específico para la fiebre amarilla, pero el desenlace mejora con el tratamiento de los síntomas; las infecciones bacterianas asociadas pueden tratarse con antibióticos.^(3,13,14)

Medidas de prevención

Vacunación: la vacunación es la medida más importante para prevenir la fiebre amarilla;^(9,14,24) se realiza para proteger a las poblaciones que viven en áreas sujetas a enfermedades endémicas y epidémicas, para proteger a los viajeros que visitan estas áreas y para evitar la propagación internacional minimizando el riesgo de importación del virus por viajeros infectados.^(14,24)

La vacuna es segura, asequible y proporciona inmunidad efectiva dentro de los 10 días para más del 90 % de las personas vacunadas y dentro de los 30 días para el 99 %. Una dosis única confiere inmunidad sostenida y protección de por vida. Los efectos secundarios son poco frecuentes y rara vez se informan eventos adversos graves. En una situación no epidémica, todas las personas mayores de 9 meses son elegibles para ser vacunadas, con excepción de las mujeres embarazadas y lactantes, las personas que son alérgicas severas al huevo u otro componente de la vacuna, y las personas inmunocomprometidas. En una situación epidémica, la elegibilidad para la vacunación se extiende a los bebés de 6 meses en adelante y a las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.^(3,9,14)

Atendiendo a la transmisión continua del virus de la fiebre amarilla y la eficacia y seguridad comprobadas de la vacunación contra la enfermedad, se recomienda que todos los países endémicos introduzcan la vacuna contra la fiebre amarilla en sus programas de inmunización de rutina.^(14,24) Además de la introducción efectiva y el logro de altos cubrimientos con la vacuna contra la fiebre amarilla en niños, la enfermedad puede controlarse si se llevan a cabo campañas de inmunización masiva en un periodo de cinco a diez años. La duración de dichas campañas, en su grupo objeto, depende de la epidemiología de la enfermedad en cada país en riesgo.⁽⁴⁾

Para prevenir las epidemias en zonas de alto riesgo con baja cobertura de vacunación es fundamental que los brotes se identifiquen y controlen rápidamente, evitando la transmisión, mediante la inmunización a la mayoría de la población (80 % o más).^(3,13,24) En el contexto de la disponibilidad limitada de vacunas, donde la cobertura de inmunización es inferior al 80 %, la vacunación preventiva puede posponerse, a menos que el riesgo de brote evaluado sea alto. La OMS trabajará con los países para mapear las áreas con mayor riesgo de

importación y priorizar las áreas de vacunación preventiva para mitigar este riesgo.⁽⁹⁾

Para evitar casos importados, muchos países exigen un certificado de vacunación contra la fiebre amarilla antes de expedir visados, que es válido 10 días después de la vacunación, sobre todo cuando los viajeros proceden de zonas endémicas. De conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, los países tienen derecho a exigir a los viajeros que presenten el certificado de vacunación, pero esto queda a discreción de los Estados Parte, y no todos los países lo exigen.^(3,9,10,13)

Control del mosquito: el riesgo de transmisión de la fiebre amarilla en zonas urbanas puede reducirse a partir del control de los mosquitos, eliminando los posibles lugares de cría, y aplicando larvicidas a los contenedores de agua y a otros lugares donde haya agua estancada. La fumigación de insecticidas para matar los mosquitos adultos durante las epidemias urbanas puede contribuir a reducir el número de mosquitos y, por consiguiente, las potenciales fuentes de transmisión de la fiebre amarilla.⁽³⁾

Las campañas de control de los mosquitos han tenido éxito para eliminar el vector de la fiebre amarilla urbana, en la mayor parte de América Central y Sudamérica; sin embargo, el mosquito ha vuelto a colonizar zonas urbanas de la región, con la consiguiente reaparición del riesgo. Los programas de control de los mosquitos salvajes en las zonas boscosas no son prácticos para prevenir la transmisión selvática de la enfermedad.⁽³⁾

Experiencias en el control de la enfermedad y desafíos para la salud pública

La reemergencia de la enfermedad y el fracaso en su control es el resultado de la combinación de varios factores, que incluyen: el colapso de los servicios de atención en salud; la falta de comprensión sobre el verdadero impacto de la fiebre amarilla en el desarrollo social y económico de las comunidades afectadas; la falta de compromiso político con el control de la enfermedad de parte de los gobiernos de los países endémicos; una vigilancia de la enfermedad deficiente o inadecuada; medidas inadecuadas de control de la enfermedad, y niveles de pobreza, aunados a una incorrecta selección de prioridades en la asignación de presupuestos.⁽⁴⁾

Situaciones ocurridas en África ilustran que la enfermedad puede controlarse. Entre 1939 y 1952, la enfermedad virtualmente desapareció en varias zonas del continente en las que se adelantaron programas de vacunación masiva de manera regular. Más recientemente, después de la epidemia de 1978-1979 en Gambia, se llevó a cabo una campaña masiva de vacunación contra la fiebre amarilla, logrando un cubrimiento del 97 % de la población mayor de seis meses de edad. Desde

entonces, la vacuna se incorporó permanentemente al programa de inmunización y el país ha mantenido cubrimientos de más del 80 %.⁽⁴⁾

Como parte de la respuesta ante epidemias, la OMS lanzó la “Iniciativa de fiebre amarilla” en el año 2006, para garantizar el suministro mundial de vacunas y aumentar la inmunidad de la población mediante la vacunación. La iniciativa se centró especialmente en los países africanos más endémicos.^(2,3)

A partir del brote de fiebre amarilla declarado en 2016 en el centro de África, la OMS presentó el “Plan de respuesta estratégica contra la fiebre amarilla”, con el objetivo principal de erradicar los brotes de dicha enfermedad en los países afectados y ayudar a otros países a prepararse para la importación de casos, con el fin de frenar la propagación internacional. El marco de respuesta estratégica, contenida en el referido Plan estratégico, orienta la respuesta internacional al brote de fiebre amarilla declarado, y se centra en lo necesario para acelerar la vigilancia, poner en marcha campañas de vacunación colectiva, intensificar la lucha antivectorial, comunicar con eficacia los riesgos, gestionar los casos clínicos y apoyar la investigación y desarrollo de vacunas, medios de diagnóstico y tratamientos.⁽⁹⁾

Conclusiones

La circulación del virus de la fiebre amarilla continúa aumentando de una manera desconcertante en poblaciones humanas, tanto en África como en América del Sur y Centroamérica. En el ámbito de su reemergencia, no resulta suficiente la sostenibilidad de sistemas de vigilancia confiables, combinados con programas de control de la enfermedad. La divulgación de los conocimientos científicos alcanzados, puede contribuir a la actualización permanente del personal de salud en aras de lograr un accionar eficaz que conduzca a la disminución de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad en la población mundial.

Referencias bibliográficas

1. Echenique H. Enfermedades infecciosas: fiebre amarilla. Diagnóstico de fiebre amarilla. Guía para el equipo de salud. Argentina: Ministerio de Salud Presidencia de la Nación; 2010 [acceso 30/01/2019]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000064cnt-01-guia-fiebre-amarilla.pdf>

2. Gardner ChL, Ryman KD. Yellow Fever: A Reemerging Threat. Clin Lab Med. 2010 [acceso 30/01/2019];30(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513550>
3. Organización Mundial de la Salud. Fiebre amarilla. Ginebra: OMS; 2016 [acceso 29/01/2019]. Disponible en: <http://origin.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/es/>
4. Tomori O. Fiebre amarilla en África: su impacto en salud pública y perspectivas para su control en el siglo XXI. Biomédica. 2002;22(2). DOI: [10.7705/biomedica.v22i2.1157](https://doi.org/10.7705/biomedica.v22i2.1157)
5. Asociación Española de Pediatría. Fin de la fiebre amarilla en el centro de África. Madrid: Comité Asesor de Vacunas; 2017 [acceso 29/01/2019]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/fin-fiebre-amarilla-en-centro-africa>
6. Organización Mundial de la Salud. Angola se enfrenta al peor brote de fiebre amarilla en 30 años. Ginebra: OMS; 2016 [acceso 29/01/2019]. Disponible en: <http://www.who.int/features/2016/angola-worst-yellow-fever/es/>
7. World Health Organization. Yellow Fever - Angola. Disease Outbreak News [internet]. Geneva: WHO; 12 febr. 2016 [acceso 29/01/2019]. Disponible en: <http://who.int/csr/don/12-february-2016-yellow-fever-angola/en/>
8. Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante emergencias. Fiebre amarilla. Ginebra: OMS; 2016 [acceso 30/01/2019]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/14-june-2016-yellow-fever-angola/es/>
9. World Health Organization. Yellow fever strategic response plan. Suiza: WHO; 2016 [acceso 05/04/2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246103/WHO-YF-ENB-16.2-eng.pdf;jsessionid=862D54256E8B8E0C3E6BEB248E396EE8?sequence=1>
10. Ortiz Martínez Y, Patiño Barbosa AM, Rodríguez Morales AJ. Yellow fever in the Americas: the growing concern about new epidemics. J List. 2017 [acceso 30/01/2019];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414809/>
11. Shearer FM, Longbottom J, Browne AJ, Pigott DM, Brady OJ, Kraemer MU, *et al.* Existing and potential infection risk zones of yellow fever world wide: a modelling analysis. Lancet. 2018 [acceso 11/03/2019];6(3). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(18\)30024-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(18)30024-X/fulltext)
12. García Álvarez JA, Ruiz Juan Y, Baño Lazo GF, Columbié Singh A. Fiebre amarilla: actualización. Rev Inf Cient. 2016 [acceso 30/01/2019];95(6). Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/63/1533>

13. Serra Valdés M. Fiebre amarilla: vale la pena una revisión en el contexto epidemiológico actual. *Medisur*. 2017 [acceso 01/02/2019];15(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100010&lng=es
14. Organización Mundial de la Salud. Fiebre amarilla. Ginebra: OMS; 2019 [acceso 15/05/2019]. Disponible en: https://www.who.int/topics/yellow_fever/es/
15. Acao Francois L, Betancourt Bethencourt JA, Gonzales Ronquillo Y. Actualización sobre fiebres hemorrágicas virales. *Arch Méd Camagüey*. 2015 [acceso 30/01/2019];19(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v19n3/amc110315.pdf>
16. López Espinosa JA. La prioridad de Carlos J. Finlay en el descubrimiento del vector amarílico. *ACIMED*. 2004 [acceso 02/02/2019];12(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352004000100007&lng=es
17. *The History of Vaccines*. Filadelfia: The College of Physicians of Philadelphia; 2018 [acceso 29/01/2019]. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/fiebre-amarilla>
18. Gómez-Dantés H. Evolución de la teoría y las prácticas en el control de las enfermedades transmitidas por vector. *Salud Pública Méx*. 2015 [acceso 05/04/2019];57(6). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000600014
19. Mark D, Gershman J, Staples E. Infectious Diseases Related to Travel. *Cent Dis Cont Prev*. 2018 [acceso 29/01/2019];3(83). Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>
20. Alhakimi HA, Mohamed OG, Khogaly SE, Arafa AO, Ahmed WA. Epidemiological, Clinical and Entomological Characteristics of Yellow Fever Outbreak in Darfur 2012. *AIMS Public Health*. 2015;2(1). DOI: [10.3934/publichealth.2015.1.132](https://doi.org/10.3934/publichealth.2015.1.132)
21. Heymann DL. Fiebre amarilla. En: Chin J, editors. *El control de las enfermedades transmisibles*. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2013. p. 268-73.
22. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Ronveaux O, Lewis RF, Staples JE, *et al*. Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. *PLoS Med*. 2014 [acceso 30/01/2019];11(5). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001638>

23. Bausch DG. Fiebres hemorrágicas virales. En: Goldman L, Schafer AI. Cecil y Golman. Tratado de Medicina Interna. 24.^a ed. Madrid: Elsevier; 2013. p. 2151-60.

24. World Health Organization. WHO position paper on vaccines and vaccination against yellow fever. Geneva: WHO; 2016 [acceso 11/04/2019]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/newsroom/news_WHO_position_paper_yellow_fever/en/

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Angelina Odette Fila: conceptualización; administración del proyecto; recursos informáticos; supervisión; redacción-revisión y edición.

Noira Durán Morera: metodología; investigación; redacción-borrador original; redacción-revisión y edición.

Luis Enrique Rosabal Ferrer: metodología; investigación; redacción-borrador original.