

Fiebre amarilla: un padecimiento con potencial de reemerger en México

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano**

* Jefe del Departamento de Epidemiología. HGR Núm. 251 IMSS, Metepec, Estado de México.

** Coordinadora de Educación e Investigación HGZ C/MF Núm. 1 IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

La Fiebre Amarilla es una enfermedad viral, pertenece a la familia de los Flaviviridae, y del género Flavivirus. Es una causa importante de enfermedad hemorrágica en varios países de África y norte de Sudamérica, en estas regiones llega a ser una enfermedad endémica. Es transmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y otros mosquitos de los géneros *Aedes*, *Haemagogus* y *Sabethes*. El periodo de incubación se sitúa entre los tres y los siete días. La duración de la enfermedad en caso de curación es de una a dos semanas. Tras el periodo de incubación cabe distinguir dos formas clínicas: leve y grave; la forma leve comienza con fiebre elevada, escalofríos, cefalea, mialgias y náusea, suele durar de uno a tres días y curar sin complicaciones. En la forma grave están presentes los síntomas anteriores y presentar epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melena hay presencia de ictericia, puede evolucionar a insuficiencia hepática o renal. El tratamiento es sintomático, existe vacuna para dicho padecimiento.

Palabras clave: Fiebre amarilla, Sudamérica, *Aedes*, *Haemagogus*, *Sabethes*.

Yellow fever: a condition with the potential for resurfacing in Mexico

ABSTRACT

Yellow fever is a viral disease belonging to the Flaviviridae family, and the genus Flavivirus. It is an important cause of hemorrhagic disease in several countries of Africa and North of South America, in these regions arrives to be an endemic disease. It is transmitted by the bite of the mosquito Aedes aegypti and other mosquitoes of the genera Aedes, Haemagogus and Sabethes. The incubation period is between 3 and 7 days. The duration of illness in case of cure is one to two weeks. After the incubation period, two clinical forms can be distinguished: mild and severe; The mild form begins with high fever, chills, headache, myalgias and nausea, usually lasts from 1 to 3 days and heals without complications. In the severe form are present the previous symptoms and present epistaxis, gingivorrhagia, hematemesis, melena there is presence of jaundice, can evolve to hepatic or renal insufficiency. The treatment is symptomatic, there is a vaccine for this condition.

Key words: Yellow fever, South America, *Aedes*, *Haemagogus*, *Sabethes*.

El 26 de enero de 2016, el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) emitió el aviso epidemiológico sobre «Situación epidemiológica de fiebre amarilla». Durante 2016, Brasil confirmó seis casos de fiebre amarilla, con un incremento del número de epizootias, especialmente en el estado de São Paulo, donde se notificaron 163 epizootias en primates no humanos, con un total de 227 animales afectados. Durante 2017 se han notificado 607 casos sospechosos y probables en el estado de Minas Gerais, incluidas 47 defunciones. Los casos

ocurrieron en 29 municipios; el 94.5% de ellos fueron del sexo masculino y la edad promedio de 46 años. En el estado de Espírito Santo se notificaron en ese periodo 45 casos sospechosos y la ocurrencia de epizootias en 401 municipios de este estado. En Colombia se notificaron 12 casos de fiebre amarilla durante 2016, de los cuales siete se confirmaron por laboratorio y cinco se clasificaron como probables. Los casos confirmados fueron notificados por los departamentos de Antioquia, Amazonas, Guainía, Meta, Vaupés y Vichada. Los siete casos confirmados fueron hombres, 57% se encontraban en el grupo de 20 a 29 años de edad. Se calculó una letalidad de 85.7%. En Perú, durante 2016, se notificaron 79 casos de fiebre amarilla, de los cuales 62 se confirmaron y 17 se clasificaron como probables,

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>

incluidas 24 defunciones. Los casos ocurrieron en 10 departamentos: los más afectados fueron Junín, Ayacucho y San Martín.¹

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde 1980 se ha observado la reemergencia de esta enfermedad en América Latina y África. Los países latinoamericanos que reportan un mayor número de casos son Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha demostrado por estudios epidemiológicos que existe una gran subnotificación de los casos; por ajuste se estiman alrededor de 200,000 nuevos casos por año, la mayoría de ellos en el África subsahariana.²

Es posible que la fiebre amarilla existiera antes del descubrimiento de América; sin embargo, autores anglosajones atribuyen el origen africano a la virosis, fundándose, entre otras razones, en la inexistencia del mosquito vector (*Aedes aegypti*) en América antes del periodo colonial y en la presencia endémica de la enfermedad en los territorios del África occidental y el Golfo de Guinea, de donde procedían muchos de los esclavos llevados a América, más los estudios inmunológicos comparados entre indígenas africanos y americanos, que demuestran mayor experiencia inmunitaria entre los primeros; también se argumenta que el virus está presente en los monos americanos, especialmente en las zonas en torno al Ecuador, con ciclo selvático en el que intervienen mosquitos del género *Haemagogus janthinomys*, *Sabethes* y *leucolaemus*. Cristóbal Colón pasó por el archipiélago de Cabo Verde en su tercer viaje (1498) y abandonó rápidamente la isla de Santiago, que calificó como «enfermísima»: tanto él como muchos otros miembros de la expedición enfermaron de un proceso identificado como «fiebre amarilla». Francis Drake tuvo idéntica experiencia en este mismo archipiélago en 1585, cuando se dirigía a atacar los establecimientos españoles en América. Por todo ello, se cree que, hubiera o no fiebre amarilla antes del descubrimiento, otras ondas epidémicas se asocian al tráfico europeo relacionado con África, aparte de admitirse que *Aedes aegypti* fue trasladado desde el área mediterránea.³

Fray Diego de Landa, en su obra *Relación de las Cosas de Yucatán*, escrita alrededor de 1560, hace mención de las epidemias de fiebre amarilla referidas en los libros del *Chilam Balam* (libros que relatan hechos y circunstancias históricas de la civilización maya): describe la posibilidad de que el mal se presentará en el futuro, ya que había aparecido anteriormente en tres ocasiones. Landa refiere que

la primera epidemia en la región fue 22 o 23 años después la destrucción de la ciudad de Mayapán y 16 años después de un devastador huracán. Así, el inicio de esta epidemia de fiebre amarilla aconteció aproximadamente en 1483-84. Aunque este autor narra que en 1699 ocurrió una epidemia «no identificada», es muy probable que haya sido fiebre amarilla, ya que en ese año hubo en Veracruz un brote de gran magnitud, asociado con la llegada de un buque inglés con un cargamento de esclavos procedentes de África.

Fray Diego López Cogolludo, en su «*Historia de Yucatán*», escrita en 1688, hace una crónica muy interesante de este evento y describe la sintomatología de la siguiente manera: «Lo más común era sobrevenir a los pacientes un gravísimo e intenso dolor de cabeza y de todos los huesos del cuerpo, tan violento que parecían descoyuntarse y que una prensa los oprimía. A poco rato, daba tras el dolor calentura vehementísima que a los más ocasionaba delirios, aunque a algunos no. Seguíanse unos vómitos de sangre como podrida, y de éstos muy pocos quedaron vivos. A otros daba flujo de vientre de humor colérico, que corrompido ocasionaba disentería, que llaman sin vómitos, y otros eran provocados a ello con gran violencia sin poder hacer evacuación alguna, y muchos padecieron la calentura con el dolor de hueso sin alguno de los otros accidentes. [...] A los más, al tercer día parecía remitirse totalmente la calentura, decían que ya no sentían dolor alguno, cesaba el delirio, conversando muy en juicio, pero no podían comer ni beber cosa alguna, y así duraban otro u otros días, con que hablando y diciendo que ya estaban buenos, espiraban».

Aunque al inicio la epidemia se presentó principalmente en Campeche y Mérida, en septiembre ya había afectado a la villa de Valladolid; al poco tiempo se había extendido a la mayoría de las poblaciones de la Península de Yucatán. Por la descripción de López Cogolludo, puede deducirse que tuvo una dinámica de poblaciones urbanas a poblaciones rurales. La epidemia predominó en la región por un lapso de dos años y su efecto fue tan devastador que la actividad milpera se colapsó en 1650. La fiebre amarilla en Yucatán ya era endémica. Sin embargo, tuvo que afrontar cuatro brotes epidémicos más: en 1699, 1715, 1730 y 1744. Así, la fiebre amarilla persistiría hasta el fin de la época colonial.⁴⁻⁷

Carlos J. Finlay es el médico cubano y bacteriólogo a quien la ciencia debe el descubrimiento del *Aedes aegypti* como transmisor de la fiebre amarilla, todavía con el nombre de *Culex mosquito*. El concurrió en 1881 a la Conferencia Sanitaria Internacional reunida en Washington, y en ella esbozó por primera vez su teoría.

El 14 de agosto de ese año, la expuso en la Academia de Ciencias de La Habana en su trabajo: «El mosquito hipotéticamente considerado como el transmisor de la fiebre amarilla». Plenamente confirmada la teoría de Finlay, en mayo y julio de 1901 se tomaron las primeras consignas sanitarias para combatir a los mosquitos. En Veracruz, Brasil, París y Hamburgo, las sociedades, comisiones e institutos médicos se aprestaron a declarar al descubierto enemigo una guerra de exterminio. Mientras tanto, Carlos Finlay, como presidente de la Comisión de Enfermedades Infecciosas de Cuba y jefe del Departamento de Sanidad de la isla, de 1899 a 1902, emprendía la persecución del nocivo mosquito e iniciaba el concepto de vacunación eficazmente preventiva. Frente a tan alentadores resultados, México se dispuso a lograrlos en sus territorios endémicos. Para 1910, sólo quedaba Mérida como centro urbano del que dependió el sostenimiento de la epidemia que originó la epidemia final de 1920. Siete años—de 1903 a 1910—bastaron para doblegar hasta su extinción la curva veracruzana de la fiebre amarilla. En 1921, el gobierno de Álvaro Obregón decretó, el 19 de enero, la creación de una «Comisión Especial para la Campaña contra la Fiebre Amarilla», que empezó a trabajar en colaboración técnica y económica con la Oficina de Higiene Internacional de la Fundación Rockefeller. En octubre del propio año, se celebró en México la Primera Convención Mexicana de Fiebre Amarilla, y se resolvió dividir el territorio nacional en seis zonas endémicas que abarcaban a Tampico, Tuxpan y Veracruz; Colima; Manzanillo y Mazatlán; Culiacán (comprendidos en ésta los estados de Sinaloa, Sonora y Nayarit); Tehuantepec; Yucatán y Campeche. Se establecieron laboratorios en Tampico, Veracruz, Mérida y la ciudad de México. Una intensa campaña de publicidad propagó los métodos de destrucción de los criaderos de mosquitos en aquellas zonas. En 1923, gracias a este sostenido esfuerzo, México logró desterrar de su territorio al viejo azote de la fiebre amarilla. Para 1925, pudo estimarse desaparecida en México la fiebre amarilla urbana.⁸

AGENTE INFECCIOSO medigra

Arbovirus del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*.

CIE- 10 A95

Sinonimia

Mal de Siam, enfermedad de Barbados, vómito negro, plaga americana.

EPIDEMIOLOGÍA

El ciclo primario de transmisión (selvático) involucra primates y al vector, un mosquito del género *Aedes africanus* en África y *Haemagogus janthinomys*, *Sabethes* en América del Sur. El ciclo de transmisión urbano involucra a seres humanos y al vector *A. aegypti*, que crece en acumulaciones de agua dulce y limpia. Las personas que concurren a las zonas selváticas son las que se exponen al riesgo de adquirir la enfermedad, especialmente hombres jóvenes que por su actividad laboral, agricultura o deforestación, tienen mayor probabilidad de enfermar.^{2,9}

En las zonas urbanas, los seres humanos y los mosquitos *Ae. aegypti* son los reservorios de este virus; en las zonas selváticas, dentro de los reservorios podemos encontrar a monos (monos aulladores americanos, monos araña, monos ardilla, monos lechuza), algunos marsupiales, así como los mosquitos selváticos comentados anteriormente. El ser humano no tiene una función esencial en la transmisión de la fiebre amarilla selvática, pero es el principal huésped amplificador en el ciclo urbano.¹⁰

PATOGENIA

La replicación viral se inicia en el sitio de la inoculación y se disemina a través de vasos linfáticos a linfonodos regionales, donde se replica, especialmente en monocitos-macrófagos. Por vía linfática, el virus alcanza a otros órganos, incluidos bazo e hígado, donde se replica intensamente, se produce la viremia y, con ella, la siembra a otros tejidos. La fase virémica ocurre entre los días tres y seis de iniciada la sintomatología. Durante este periodo, los mosquitos pueden infectarse mientras se alimentan.

La fiebre amarilla grave se caracteriza por insuficiencia hepática, falla renal, coagulopatía y choque. Se han descrito también alteraciones del miocardio. El daño del hepatocito es caracterizado por una degeneración eosinofílica y, en los casos no fatales, se produce una recuperación completa sin fibrosis postnecrótica. El daño renal se caracteriza por degeneración eosinofílica y grasa del epitelio tubular, probablemente por daño directo del virus en estas células y también por cambios no específicos secundarios a hipotensión y síndrome hepatorenal. La diátesis hemorrágica se debe a una disminución en la síntesis hepática de los factores dependientes de vitamina K, coagulación intravascular diseminada y disfunción plaquetaria. La fase tardía es carac-

terizada por un colapso circulatorio; está mediada probablemente por desregulación en la producción de citocinas como FNT- α , IL-1, INF- γ , factor activador de plaquetas y otras. Los pacientes que fallecen por fiebre amarilla presentan edema cerebral, probablemente como resultado de la disfunción microvascular, sin que se haya demostrado la presencia de partículas virales en el encéfalo.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Luego de que un individuo es picado por un mosquito infectado y después de un periodo de incubación de tres a seis días, la mayoría de las personas desarrollan la forma leve, caracterizada por fiebre elevada, malestar general, cefalea, fotofobia, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mareos, dolor lumbosacro y de extremidades inferiores. La duración de este cuadro es de uno a tres días. Alrededor de 15% evolucionan a la forma grave, consistente en dos fases: una aguda fiebre, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos, con remisión de los síntomas durante 24 a 48 horas, seguida de una fase tóxica final caracterizada por retorno de la fiebre, marcada ictericia, epistaxis, hematemesis, melena, oliguria, disfunción hepática, renal y cardiovascular, y muerte.^{2,9}

LABORATORIO

Las alteraciones del laboratorio se caracterizan por leucopenia, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de transaminasas —especialmente aspartato transferasa (AST)—, hiperbilirrubinemia, aumento de creatinemia y nitrógeno ureico plasmático y proteinuria. El ECG puede mostrar bradicardia sinusal.^{2,9}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace mediante la identificación de anticuerpos específicos para fiebre amarilla, IgM e IgG. Se han desarrollado diferentes técnicas de ELISA de captura. La IgM aparece después de la primera semana de iniciados los síntomas y su presencia constituye diagnóstico definitivo de enfermedad. El diagnóstico mediante IgG requiere del aumento de cuatro veces los títulos en dos muestras de sangre consecutivas; es especialmente válido en aquellas personas que viven en zonas endémicas. Otros métodos de diagnóstico serológicos incluyen fijación de complemento, inhibición de la hemoa-

glutinación y anticuerpos neutralizantes. El virus de la fiebre amarilla puede ser cultivado en líneas celulares específicas o en cerebro de ratón lactante; puede ser aislado desde la sangre durante la primera semana de la enfermedad, después de la cual disminuye considerablemente la viremia, en coincidencia con la aparición de IgM específica. La reacción de polimerasa en cadena amplifica el genoma viral en sangre y tejidos; su máximo rendimiento en sangre es durante la primera semana de síntomas, coincidente con una mayor viremia.^{2,9}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Infecciones virales: hepatitis, dengue, influenza, fiebres hemorrágicas latinoamericanas (brasileña, boliviana, venezolana, argentina).
- Infecciones bacterianas: leptospirosis, tuberculosis, tifo, fiebre Q, fiebre recurrente por garrapatas, fiebre tifoidea y paratifoidea.
- Infecciones parasitarias: paludismo, leishmaniasis visceral.
- Hepatotoxicidad por medicamentos y sustancias tóxicas.^{9,11}

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático; el manejo de los pacientes graves debe realizarse en unidades de cuidados intensivos con monitoreo estricto y medidas de apoyo general.²

PREVENCIÓN

La vacunación es el método más práctico y seguro para prevenir la fiebre amarilla. La vacuna 17D es una de las vacunas atenuadas de mayor éxito que se hayan desarrollado, es inmunogénica y altamente protectora. Una dosis de 0.5 mL induce una inmunidad duradera en más de 95% de los casos a partir del décimo día de su aplicación y es aceptada internacionalmente como prevención de enfermedad por un periodo de 10 años (certificación internacional), aunque probablemente deje inmunidad de por vida.^{2,11}

DEFINICIONES OPERACIONALES

Definición recomendada para vigilancia y de acuerdo a los criterios de la Organización Panamericana de la Salud (OPS): «se considera sospechosa de fiebre amarilla aquella enfermedad de comienzo

brusco seguido de ictericia luego de dos semanas de iniciados los primeros síntomas más uno de los siguientes criterios: a) sangrado nasal, encías, tracto gastrointestinal o piel, y b) muerte en tres semanas luego de la instalación de la enfermedad».²

REFERENCIAS

1. Aviso epidemiológico. CONAVE/03/2017/Fiebre Amarilla. 26 de enero de 2017.
2. Comité de Infecciones Emergentes. Fiebre amarilla. Rev Chil Infect. 2001; 18 (1): 64-68.
3. Cordero CM. Las grandes epidemias en la América colonial. Arch Zootec. 2001; 50: 597-612.
4. Góngora BR. La fiebre amarilla en Yucatán durante las épocas precolombina y colonial. Rev Biomed. 2000; 11: 301-307.
5. De Landa D. Relación de las Cosas de Yucatán. México: Editorial Porrúa; 1978. p. 19-20.
6. Quesada S. Epidemias, plagas y hambres en Yucatán, México (1520-1700). Rev Biomed. 1995; 6: 238-242.
7. López CD. Historia de Yucatán. 5.ª ed. Campeche: H. Ayuntamiento de Campeche; 1996. p. 368-393.
8. Novo S. Breve historia y antología sobre la fiebre amarilla. Nuestro siglo. Salud Pública de México. 1995; 37 (Su1): 99-102.
9. Manual para vigilancia y control de la fiebre amarilla. Venezuela; 2004.
10. Heymann D. El control de las enfermedades transmisibles. 18 ed. EUA: Organización Panamericana de la Salud; 2005. pp. 268-269
11. Ministerio de Protección Social. Guía de atención de la fiebre amarilla. Colombia; 2011.

Correspondencia:

Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan_abdel_raman@yahoo.com.mx
ivan.zuniga@imss.gob.mx