



Biomédica

ISSN: 0120-4157

biomedica@ins.gov.co

Instituto Nacional de Salud

Colombia

Tomori, Oyewale

Fiebre amarilla en África: su impacto en salud pública y perspectivas para su control en el siglo XXI

Biomédica, vol. 22, núm. 2, junio, 2002, pp. 194-210

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84322214>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Fiebre amarilla en Africa: su impacto en salud pública y perspectivas para su control en el siglo XXI

Oyewale Tomori*

Durante las últimos dos décadas, la fiebre amarilla ha vuelto a emerger con fuerza hasta constituirse en un grave problema de salud pública en Africa, trayendo indecibles sufrimientos a mucha de su población y convirtiéndose en un obstáculo más para su desarrollo social y económico. A pesar de los destacados logros alcanzados en el conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad y de la disponibilidad de una vacuna segura y eficaz, la fiebre amarilla continúa siendo un serio problema de salud pública tanto en Africa como en América en donde anualmente afecta a 200.000 personas, aproximadamente, y causa alrededor de 30.000 muertes. Africa contribuye con más del 90% de la morbilidad y mortalidad por fiebre amarilla en el planeta. Además de la severidad de la morbilidad y la mortalidad, que muestran un acusado subregistro, los sucesivos brotes y las medidas de control han traumatizado la prestación de los servicios de salud disponibles, sobrecargando los ya exiguos recursos internos, abusando de las donaciones y llevando a un lamentable desperdicio de vacunas. Las epidemias recientes en Africa han afectado predominantemente a los niños menores de 15 años.

La fiebre amarilla es una enfermedad de fácil control, lo cual puede ilustrarse con dos situaciones ocurridas en Africa. 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 de 97% de la población mayor de seis meses de edad, a partir de la cual la vacuna se incorporó permanentemente al programa de inmunización. Desde entonces, Gambia ha mantenido cubrimientos de más del 80%, sin notificación de nuevos casos, a pesar de tener frontera con Senegal que padeció brotes en 1995 y 1996.

La reemergencia de la enfermedad en Africa y el fracaso en su control es el resultado de la combinación de varios factores, que incluyen: 1) el colapso de los servicios de atención en salud; 2) la falta de comprensión sobre el verdadero impacto de la fiebre amarilla en el desarrollo social y económico de las comunidades afectadas; 3) la falta de compromiso político con el control de la enfermedad de parte de los gobiernos de los países endémicos; 4) una vigilancia de la enfermedad deficiente o inadecuada; 5) medidas inadecuadas de control de la enfermedad, y 6) niveles de pobreza prevenibles, aunados a una incorrecta selección de prioridades en la asignación de presupuestos.

La fiebre amarilla puede controlarse en Africa en el lapso de los próximos diez años si: 1) los gobiernos africanos se ponen a la cabeza de las campañas de control con un compromiso indeclinable; 2) los gobiernos respaldan este compromiso a través de la asignación de presupuestos adecuados para las actividades de control de la enfermedad; 3) las organizaciones internacionales, como OMS, Unicef, Gavi, etc., facilitan apoyo y liderazgo técnico a los países en riesgo.

En un periodo de diez años, a través de campañas masivas de vacunación programadas por fases e integradas a programas regulares de vacunación exitosos, Africa puede lograr el control de la enfermedad. Por tanto, para que la fiebre amarilla deje de ser un problema de salud pública, Africa debe mantener un cubrimiento anual mínimo de vacunación contra la enfermedad

*Autor invitado para artículo de revisión de tema

del 80% en niños menores de un año y sostener un sistema de vigilancia confiable combinado con un programa de control y de respuesta a la enfermedad.

Esto se puede lograr con un gasto de menos de US\$1,00 por persona al año, lo cual es muy razonable siempre y cuando se reordenen las prioridades presupuestales.

Palabras clave: fiebre amarilla, epidemiología, prevención y control, historia, África, América

Revisión histórica

La fiebre amarilla es una enfermedad que nos acompaña desde tiempos remotos y que ha recibido tantos nombres como países la han padecido. Según Augustin (1909), "ninguna enfermedad ha tenido tantos sinónimos como la fiebre amarilla" (1). Desde 1494, cuando se la designó con el nombre de *contagio*, y hasta 1907 tuvo 152 sinónimos, incluidos *pestilencia americana, mal de Barbados, continua pútrida, icteroides carolinensis, Juan Amarillo*, etc. Sin embargo, el término fiebre amarilla por el que hoy se le conoce, fue utilizado primero por Griffin Hughes en 1750 en su *Historia natural de Barbados* (1750) (2). En tanto que su origen sigue siendo objeto de gran controversia, se acepta de manera general que la enfermedad se originó ya sea en África o en América, en donde es endémica (figura 1) (3).

Las primeras epidemias de la enfermedad ocurrieron en Barbados, Cuba, Guadalupe y México entre 1647 y 1649. Durante los siguientes dos siglos, la América tropical y subtropical continuó padeciendo recurrentemente grandes epidemias urbanas de fiebre amarilla que "diezmaban poblaciones, paralizaban la industria y el comercio y mantenían a los pueblos de la región en permanente estado de temor a Juan Amarillo" (2). La enfermedad entró a los puertos norteamericanos en los barcos comerciales, llegando a Nueva York (1668), Boston (1691) y Charleston, Carolina del Norte (1699). Aún en 1905, hubo 5.000 casos y 1.000 muertes en ciudades portuarias del sur de los Estados Unidos. Durante el siglo XVIII, la enfermedad se extendió a Italia, Francia y España y en 1800, más de

60.000 muertes se atribuyeron a la epidemia española de la enfermedad (2).

Con frecuencia, la fiebre amarilla ha cambiado el curso de la historia. Este fue el caso del ataque británico a Cartagena en 1741 encaminado a destruir el poderío español en el Caribe. En formación de batalla contra las fuerzas españolas compuestas por seis barcos y 2.700 hombres, la armada británica desplegó su abrumadora fuerza con 124 navíos y 23.000 hombres (4). La aliada silenciosa de los españoles fue la fiebre amarilla. Poco después de su arribo, los soldados ingleses 'vírgenes' cayeron víctimas de las balas de los defensores españoles y de la disentería y la fiebre amarilla; muchos comenzaron a sentirse afiebrados y con dolor de cabeza; las náuseas, el vómito y los dolores musculares de espalda hicieron presa de ellos. En muchos, la enfermedad avanzó hasta la ictericia, con ojos inyectados y hemorragias. Al final, los británicos no sólo perdieron la batalla sino también a 8.400 soldados, alrededor del 37% de su ejército, y cerca del 50% de sus hombres convalecientes de los estragos de la enfermedad. En el bando contrario, los españoles, muchos de los cuales estaban familiarizados con la fiebre amarilla, perdieron sólo 600 hombres, un 22% de sus efectivos. De no haber sido por este brote de la enfermedad en 1741 en Cartagena, Colombia tal vez hubiera quedado bajo el mandato británico y su lengua hubiera sido el inglés y no el español.

Probablemente hubo epidemias de fiebre amarilla en África mucho antes de la documentada en 1778 que, según los recuentos, diezmó las tropas británicas estacionadas en Saint Louis, Senegal (1,3). Sin embargo, no fue sino hasta 1925 que se inició una investigación seria de la enfermedad en África occidental. En 1848, Josiah Nott expresó por primera vez la idea de que los mosquitos debían servir de agentes para la diseminación tanto de la fiebre amarilla como de la malaria (5). No obstante, el crédito por la teoría del mosquito

Correspondencia:
Oyewale Tomori, WHO Office, P.O. Box BE 773,
Belvedere, Harare, Zimbabwe

Recibido: 19/04/02; aceptado: 26/04/02

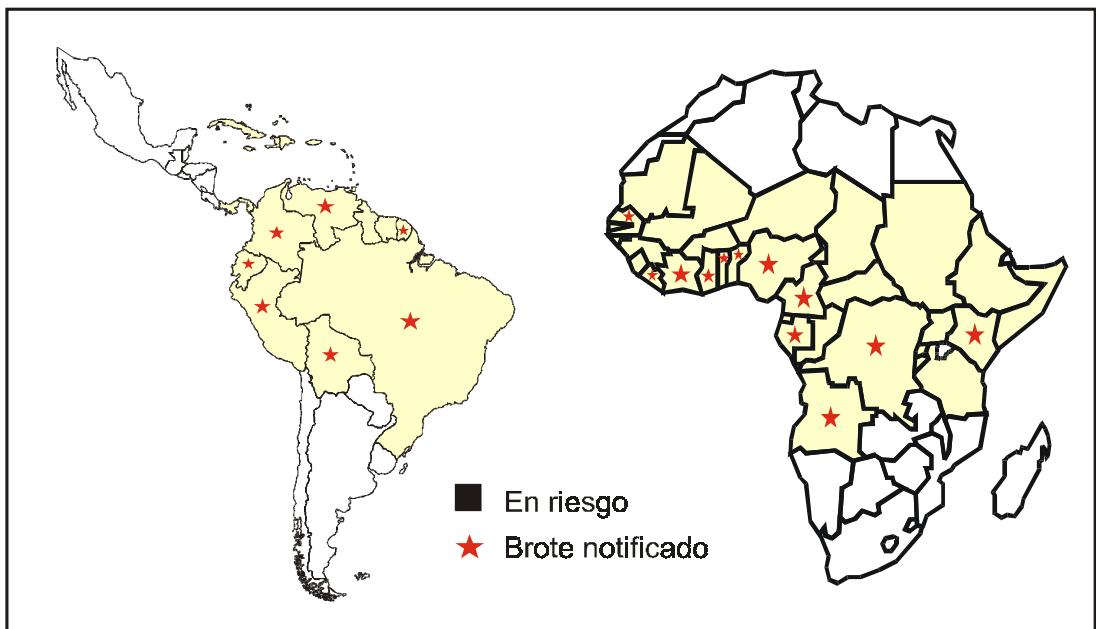


Figura 1. Países en riesgo de fiebre amarilla y que han notificado al menos un brote, 1985-1999.

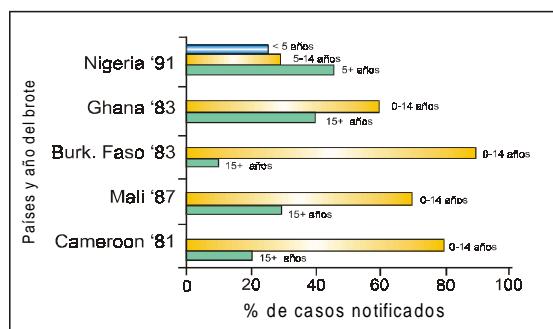


Figura 2. Distribución por edades de casos notificados de fiebre amarilla durante brotes seleccionados, 1981-1991.

como vector de la transmisión de la fiebre amarilla se le dió a Carlos Finlay de La Habana, Cuba, quien en 1881 propuso la teoría en un estudio presentado en la Academia de Ciencias, en sesión celebrada en esa ciudad (1,2,6). Reed y sus colegas demostraron más tarde que la fiebre amarilla es causada por un agente filtrable y que el mosquito *Aedes aegypti* podía ser el transmisor de la enfermedad. Después de la erradicación exitosa de la fiebre amarilla en La Habana y en Panamá a comienzos del siglo XX con la

aplicación de medidas antivectoriales (1,2), se extendió la creencia de que el mosquito *A. aegypti* era el responsable exclusivo de la transmisión de la fiebre amarilla. Sólo con la aparición de los estudios realizados por Soper y colaboradores se corrigió tan extendida opinión (8). Sus hallazgos, más tarde confirmados en otras partes del trópico (9,10), llevaron a establecer la noción de que la transmisión de la fiebre amarilla selvática involucraba monos salvajes y especies silvestres de mosquitos y a tomar conciencia de que el control de la fiebre amarilla requeriría más que las medidas para combatir el mosquito. 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* (2). La cepa, llamada Asibi, se atenuó con pases realizados en tejido embrionario de pollo y, posteriormente, el virus modificado (17D) se convirtió en la fuente para la vacuna contra la fiebre amarilla en humanos (11,12). En otros estudios (13,14), el equipo de la RYFC confirmó que: 1) el agente causal de la fiebre amarilla era un virus filtrable; 2) la infección

se transmitía fácilmente del hombre al mono o de mono a mono inyectando sangre citratada de muestras tomadas en los primeros estadios de la enfermedad; 3) que una vez infectados, los mosquitos permanecían infectivos de por vida, la cual podía extenderse hasta tres meses o más, y 4) que la picadura de un sólo mosquito infectado era suficiente para producir una infección fatal en monos.

A pesar de estos avances históricos en el conocimiento de su epidemiología y de la existencia de una vacuna segura y eficaz, la fiebre amarilla continúa siendo un grave problema de salud pública tanto en África como en América, lugares en los que anualmente afecta a cerca de 200.000 personas y causa la muerte a otras 30.000 (3). Las epidemias recientes en África han afectado principalmente a niños menores de 15 años (figura 2) (15-17).

El virus

El virus de la fiebre amarilla pertenece al género de los Flavivirus de la familia Flaviviridae (18). Constituye el prototipo del género y la familia consta de más de 70 virus relacionados pero diferenciados, la mayoría de los cuales son transmitidos por artrópodos (19). Otros patógenos importantes de esta familia son el virus del dengue y el virus de la encefalitis japonesa. El virus de la fiebre amarilla tiene estrecha relación antigenica con los virus Banzi, Wesselsbron, Boubouí, Zika y Uganda S, todos ellos miembros de la familia Flaviviridae y nativos de África (19). Se han demostrado diferencias antigenicas entre cepas del virus de la fiebre amarilla y se han utilizado técnicas policonales de absorción de anticuerpos y características de virulencia en ratones con el fin de distinguir entre las cepas de virus de la fiebre amarilla americanas y africanas y entre el 17 D de la vacuna y los virus Asibi padre (19,20). También se han usado patrones de migración electroforética y medición de los contenidos de proteína E para distinguir entre las cepas americanas y africanas del virus (21,22). Dichos estudios identifican únicamente dos genotipos del virus en África y uno o posiblemente dos en Suramérica. Los dos genotipos africanos están representados por las cepas de virus de África occidental y la de África central y oriental. A través de la exploración

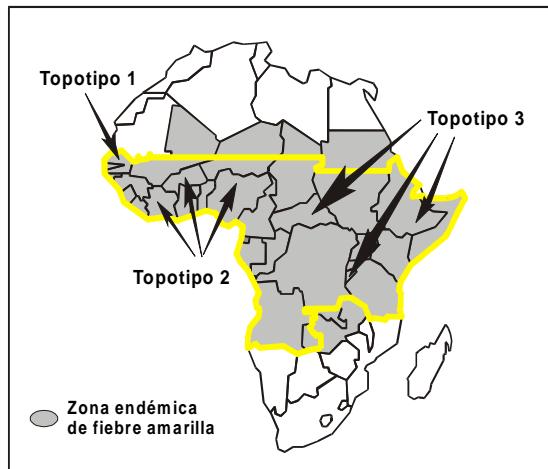


Figura 3. Distribución de topotipos de fiebre amarilla en África.

(mapping) de oligonucleótidos de ARN, tales genotipos se han segregado en tres diferentes topotipos de regiones no superpuestas o variantes (figura 3) (22). El genotipo de África occidental consta de dos variantes, la Senegal-Gambia y la Costa de Marfil-Burkina Faso-Nigeria, en tanto que sólo se ha detectado una variante representativa del genotipo de África central y oriental (22). Las variantes muestran una considerable estabilidad genética a través del tiempo, lo que indica que las epidemias surgen de fuentes locales (23). Uno de los genotipos suramericanos no se ha podido recuperar desde 1974, lo que sugiere que el virus pudo haberse perdido del todo. Todas las demás cepas suramericanas pertenecen a un gran grupo filogenético, que, en contraste con los virus africanos, no se distribuye en topotipos geográficos discretos.

El pequeño virus de la fiebre amarilla (35 a 45 nm) posee un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva con 10.862 nucleótidos de masa molecular aproximada de $3,75 \times 10^6$. Codifica para tres proteínas estructurales y hasta para 12 no estructurales, las cuales se sintetizan en las células infectadas (24). El genoma está recubierto por una envoltura que contiene una sola glicoproteína con determinantes antigenicos específicos de tipo y grupo. El virus se inactiva con éter, cloroformo, deoxicolato de sodio,

proteasas, lipasas, por calor (56 °C durante 30 min) y con luz ultravioleta (25).

El virus se replica en una amplia variedad de cultivos celulares primarios y continuos (18), los cuales incluyen células de riñón de mono (MA-104, Vero, LLC-MK2), riñón de hámster recién nacido (BHK) y líneas celulares de riñón porcino, así como monocapas primarias de pollo y fibroblastos de embrión de pato. Las cepas de las vacunas (la 17D y los virus neurotrópicos franceses) obtienen títulos más altos y producen efectos citopáticos más evidentes en estos cultivos. Con las cepas salvajes, la formación de placas es inconsistente y varía de cepa a cepa. Tanto la 17D como el virus Asibi padre crecen en cultivos celulares de origen humano, tales como las células hepáticas Chang, las de intestino embrionario de Henle, HeLa y KB. Para el aislamiento primario, los cultivos celulares de mosquito son más sensibles a las células Vero o de ratón recién nacido (18). Mientras que las células de *Aedes pseudoscutellaris* (AP-61) muestran efectos citopáticos de manera consistente después de la infección con virus de fiebre amarilla, las infecciones de *A. aegypti* clonado y de las células pueden demostrarse por inmunofluorescencia por subphasas a ratón o a células Vero (18). La inoculación intratorácica de mosquitos *Toxorhinchites* o *A. aegypti* es otro método de aislamiento del virus de la fiebre amarilla. Después de 10 a 16 días de incubación, los mosquitos inoculados pueden examinarse directamente por inmunofluorescencia o por subphasas a un hospedero susceptible, por ejemplo, ratones lactantes (18). El virus produce patrones de infección tanto neurotrópicos como viscerotrópicos en diversos hospederos vertebrados. Los ratones recién nacidos son altamente susceptibles a la encefalitis después de la inoculación intraperitoneal o intracerebral (18). Sin embargo, existe una variación considerable entre cepas en cuanto a su neuropatogenicidad en ratones. Los ratones adultos, así como los cobayos, son susceptibles cuando se usa la vía intracerebral. Los monos inoculados intracerebralmente con virus salvajes desarrollan encefalitis pero mueren de fiebre amarilla viscerotrópica. En el hombre y en los

primates no humanos (Macacos *rhesus cynomolgus*), el vicerotropismo es característico de la infección con virus de la fiebre amarilla por vía periférica (18). Como se ha informado para otros Flavivirus (17,18), la síntesis viral y la madurez ocurren predominantemente en el retículo endoplásmico rugoso de la célula hospedera, en tanto que no hay claridad sobre el sitio de formación de la envoltura que rodea el virión. Las partículas virales maduras se acumulan en la cisterna de los organelos membranosos y son liberados de la célula por exocitosis o por ruptura de la membrana plasmática. La síntesis macromolecular de la célula hospedera no se ve afectada seriamente por la infección (18). El tratamiento de las células con actinomicina D inhibe la síntesis de ARN en la célula hospedera pero no afecta la síntesis viral de ARN. El pico de la síntesis de ARN ocurre cuando los títulos virales en el sobrenadante alcanzan el máximo. Se observan entonces tres tipos de ARN viral: el ARN del tamaño del genoma con un coeficiente de sedimentación de 40S; el ARN ARNasa resistente, identificado como el intermediario replicativo, soluble en 2 mol/l de HCl y que sedimenta cerca de 20S, y el ARN ARNasa parcialmente resistente, el cual se presume es la forma replicativa y que sedimenta cerca de 28S (18).

La enfermedad

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa aguda caracterizada por la aparición repentina con dos fases de desarrollo separadas por un breve periodo de remisión (17). El espectro clínico de la fiebre amarilla varía desde el malestar leve, no específico y febril hasta la enfermedad fulminante y, algunas veces, fatal con rasgos patognomónicos. La enfermedad grave o clásica, que usualmente se evidencia durante las epidemias, comienza de forma abrupta después de un periodo de incubación de tres a seis días o más a partir de la picadura del mosquito infectado. La fiebre (39-40 °C), los escalofríos, la cefalea intensa, los dolores musculares lumbosacros y generalizados, las náuseas y el vómito y la conjuntiva inyectada son los signos y síntomas asociados con la primera fase de la infección (17), síndrome que dura de tres a cinco días. En esta

etapa la orina es de color oscuro y la albuminuria puede estar ausente. El pulso lento con relación a la fiebre (signo de Faget) también es típico de esta fase, a la cual generalmente sigue un período de remisión de entre 12 y 24 horas, marcado por la disminución de la fiebre, la desaparición del dolor de cabeza y una mejoría en la condición general del paciente. Esta fase de remisión da paso al período de intoxicación o fase hepatorenal, en la cual la fiebre vuelve a subir, reaparecen todos los síntomas, con vómitos más frecuentes, dolor epigástrico y postración (17). Aparece, así mismo, la ictericia y la diátesis hemorrágica, otro rasgo común de esta etapa, que se manifiesta por hematemesis (vómito negro), melena, metrorragia, petequias, equimosis y secreciones difusas de las membranas mucosas. La deshidratación resulta del vómito y de la pérdida insensible de líquidos. La disfunción renal se caracteriza por un incremento súbito en la albuminuria y por disminución del volumen urinario. La taquicardia progresiva, el choque y el hipo incontrolable se consideran signos ominosos y terminales. La tasa de mortalidad en la fiebre amarilla grave es de 50% o más. La muerte usualmente ocurre entre el séptimo y el décimo día desde la aparición de la enfermedad y para quienes sobreviven, la convalecencia, marcada por la astenia aguda, puede prolongarse de una a dos semanas.

Tratamiento

En ausencia de una terapia específica, el tratamiento de los casos de fiebre amarilla es básicamente de apoyo (17,18) y puesto que la mayoría de los casos 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 secundarias (17,18).

Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico es difícil diferenciar la fiebre amarilla de otras enfermedades tropicales y a menudo es imposible cuando la condición es leve o atípica. Los síntomas clínicos asociados con las etapas tempranas de la infección son indefinibles de los de la malaria y cuando las dos afecciones coexisten no es aconsejable descartar la fiebre amarilla aún en ausencia de ictericia o por la presencia de parásitos de malaria en las muestras de sangre. Otras enfermedades similares a la fiebre amarilla anictérica incluyen la fiebre tifoidea, las rickettsiosis, otras fiebres arbovirales y la influenza. La fiebre amarilla también debe diferenciarse de otras enfermedades que producen disfunción hepatorenal o manifestaciones hemorrágicas tales como la hepatitis viral, la fiebres virales hemorrágicas (la fiebre de Lassa, las causadas por los virus de Marburg y Ebola, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la fiebre del valle de Rift), la leptospirosis, etc. (17,18).

El diagnóstico por el laboratorio requiere de reactivos y técnicas especiales, así como de la pericia en la interpretación de los resultados de las pruebas. El diagnóstico específico depende de los estudios histopatológicos, del aislamiento del virus, la detección del antígeno viral o de la respuesta de anticuerpos específicos (17,18). Para la histopatología, las muestras de tejido hepático se pueden obtener de casos fatales por incisión abdominal o utilizando el viscerótomo o una aguja de biopsia de largo calibre. Las muestras de tejido hepático obtenidas de un paciente que haya muerto antes del décimo o duodécimo día después del comienzo de la infección son igualmente adecuadas para aislar el virus. Los especímenes deben dividirse en porciones separadas para el aislamiento del virus y para la fijación para histopatología.

Los especímenes para histopatología deben fijarse ya sea en solución de Boiun o en formol al 10%. El examen de un corte en parafina de un caso típico de la enfermedad revela una degeneración eosinofílica de los hepatocitos conducente a la formación de cuerpos de Councilman, necrosis prominente de la zona media y esteatosis microvacuolar. Sin embargo, la histopatología de

otras infecciones como la fiebre de Lassa, las enfermedades causadas por los virus Marburg y Ebola, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la hepatitis viral y la leptospirosis pueden confundirse fácilmente con la de la fiebre amarilla. El virus se aisla más fácilmente a partir de suero obtenido durante la etapa aguda en los primeros cuatro días de la infección, pero también puede recuperarse del suero hasta el décimocuarto día y, como ya se anotó, del tejido hepático de un paciente recién fallecido. Son varios los métodos disponibles para el aislamiento del virus a partir de especímenes clínicos, entre los cuales cabe mencionar la inoculación en ratones lactantes, la inoculación intratorácica de mosquitos o la inoculación de cultivos celulares. El virus aislado puede identificarse a través de varias pruebas serológicas. Se dispone de una prueba ELISA para la captura de antígenos, la cual es sensible al aislamiento en ratones lactantes y permite una detección rápida del virus en suero, sangre e hígado (18).

Para el diagnóstico serológico de la infección, se recomiendan los siguientes métodos: inhibición de la hemaglutinación (IH), fijación del complemento (FC), neutralización (N), hemólisis radial simple, ELISA, IF y RIA (17). Los anticuerpos para IH, IF y N aparecen durante la primera semana a partir de la irrupción de la infección, en tanto que los anticuerpos para FC aparecen más tarde. La prueba de neutralización de reducción de placas ha venido a reemplazar la prueba de neutralización en ratones susceptibles, la cual es mucho menos sensible. Los sueros combinados, obtenidos durante las fases aguda y de convalecencia, se requieren para confirmar el diagnóstico al evidenciar un incremento significativo (usualmente hasta de cuatro veces) en los títulos de anticuerpos. La determinación de los anticuerpos IgM ya sea por IF indirecta o ELISA puede indicar infección reciente. La duración de los anticuerpos IgM parece ser bastante variable. Se puede realizar un diagnóstico presuntivo de infección reciente por fiebre amarilla cuando los anticuerpos IgM se detectan por medio de ELISA o IF o cuando hay títulos altos de anticuerpos FC específicos en una muestra única tomada durante el periodo

de convalecencia. Aunque los anticuerpos IgM muestran relativa especificidad, las exposiciones previas a otros Flavivirus ocasionalmente puede complicar la interpretación de los resultados. En personas que no hayan estado expuestas anteriormente a Flavivirus, la vacuna 17D contra la fiebre amarilla induce a la producción de anticuerpos neutralizantes, la seroconversión y títulos bajos de anticuerpos IH (1:19-1:40), pero no detectables por IF o FC. Sin embargo, las personas con anticuerpos de Flavivirus preexistentes responden a la vacuna 17D con incrementos agudos de fiebre amarilla y anticuerpos IH y FC heterólogos (17,18).

Ecología de la fiebre amarilla

La transmisión del virus ocurre entre humanos, mosquitos y monos (2,18). El mosquito vector, que puede pertenecer a una de varias especies, se infecta al alimentarse de un hospedero virémico (hombre o mono) y, luego, trasmite el virus a otro hombre o mono susceptible. A pesar de que los humanos y los monos se han considerado como reservorios de fiebre amarilla, el verdadero reservorio es la especie de mosquito susceptible, que no sólo permanece infectada de por vida, sino que puede transmitir el virus transováricamente a una proporción de descendientes a través de los huevos infectados. De otra parte, el hombre y los monos juegan el papel de amplificadores temporales de la cantidad de virus disponible para la infección del mosquito. En el hombre, la viremia alta, necesaria para la infección del mosquito, dura desde el propio desencadenamiento de la infección hasta más o menos el cuarto día después del inicio de la infección, cuando los anticuerpos específicos comienzan a aparecer. La mayoría de las especies de monos africanos desarrollan una viremia efectiva que se prolonga durante varios días y produce anticuerpos protectores después de la viremia. A diferencia de algunas especies americanas, los monos africanos raras veces mueren por infección de fiebre amarilla. Los monos aulladores americanos (*Alouatta* sp.), los monos araña (*Ateles* sp.), los monos ardilla (*Saimiri* sp.) y los monos lechuza (*Ateles* sp.) desarrollan altos niveles de viremia y con frecuencia mueren de fiebre amarilla (17). De otra parte, los monos capuchinos (*Cebus* sp.) y los monos lanudos (*Lagothrix* sp.) desarrollan

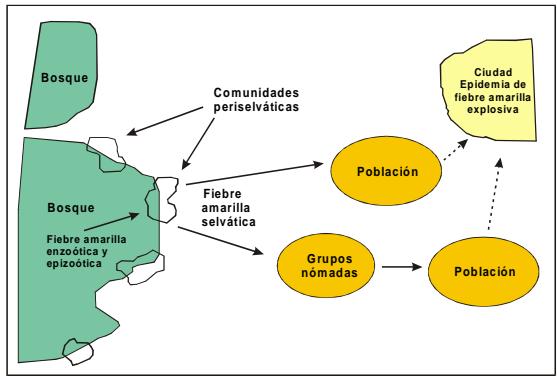


Figura 4. Ciclos de transmisión del virus de la fiebre amarilla.

infecciones subclínicas de fiebre amarilla con viremia. El papel de otros vertebrados no humanos en la transmisión de la fiebre amarilla, tales como el galago africano de los arbustos y los desdentados, marsupiales y roedores suramericanos, permanece indefinido y requiere de investigaciones futuras (18).

Epidemiología

En las Américas operan dos tipos de ciclos epidemiológicos: el selvático y el urbano (17). Las epidemias de fiebre amarilla urbana se transmiten de hombre a hombre por medio del mosquito *A. aegypti*, en tanto que el tipo selvático se transmite por la picadura de un *Haemagogus* infectado con fiebre amarilla o por otros mosquitos de zonas boscosas. La actividad del virus es baja con casos esporádicos y brotes focalizados.

En África se reconocen tres patrones epidemiológicos diferentes de transmisión del virus de la fiebre amarilla, que conducen al mismo cuadro clínico (figura 4) (17). Son éstos, el ciclo selvático, el ciclo urbano mediado por *A. aegypti* y un ciclo intermedio que enlaza los ciclos selvático y urbano. La transmisión se determina por la complejidad de las zonas de vegetación, los patrones de precipitación, la abundancia y distribución de hospederos vertebrados y los mosquitos vectores. En el bosque húmedo ecuatorial que se extiende desde Guinea en el occidente hasta Uganda en el oriente y al sur hasta la parte norte de Angola, se da una transmisión anual de la fiebre amarilla entre los monos y los mosquitos *Aedes africanus* de manera análoga a la de la fiebre amarilla selvática en Suramérica. La transmisión se produce

predominantemente de mono a mono, con infección esporádica de humanos (17,23). Las sabanas húmedas y semihúmedas se desprenden del bosque húmedo africano; sin embargo, durante la temporada de lluvias, en la cual hay altas densidades de población de hospederos y vectores selváticos (*Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes vittatus*), estas áreas de bosque mosaico de sabana y de sabana húmeda (Guinea) experimentan tasas frecuentes y a menudo altas de transmisión de fiebre amarilla (17). Epizootias periódicas de fiebre amarilla ocurren en las poblaciones de monos con transmisión interhumana. La supervivencia del virus y la continuidad de la epizootia se aseguran a través de la transmisión vertical en los mosquitos. Con la ocurrencia de las mayores epidemias de fiebre amarilla en esta zona de vegetación, ésta se constituye en el área de mayor riesgo para la transmisión, conocida también como la zona intermedia de transmisión (17). La zona de sabanas secas se caracteriza por baja precipitación y una breve temporada de lluvias, por lo cual, las poblaciones de vectores selváticos son muy bajas o activas sólo por un corto periodo como para mantener la epizootia. No obstante, la infección por fiebre amarilla puede introducirse en la zona de sabanas secas y mantenerse en un ciclo de transmisión interhumana a través de vectores domésticos (*A. aegypti*), después de extenderse a partir de una epizootia de la zona intermedia o por el desplazamiento de personas hacia las villas. Las epidemias explosivas

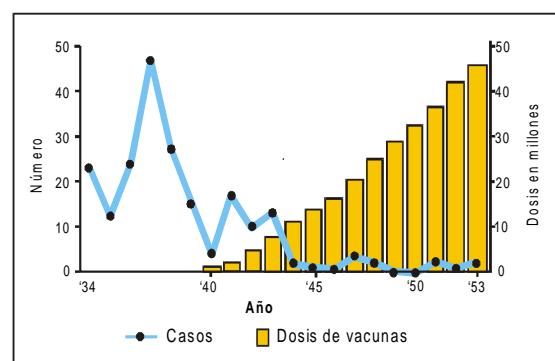


Figura 5. Control de la fiebre amarilla en África: el milagro de 1934-1953.

causadas por *A. aegypti* ocurren cuando el virus es introducido en centros urbanos o en regiones de sabana muy secas donde el agua se almacena en las casas y sus alrededores y la población humana convive con *A. aegypti* doméstico (17). Bajo tales condiciones, la epidemia puede extenderse a lugares distantes y de población en población siguiendo las coordenadas del desplazamiento humano (figura 4). La extensión y la velocidad de diseminación del virus sólo se ven limitadas por la distancia que una persona o mosquito infectado pueda cubrir a través de los medios de transporte disponibles.

Prevención y control

Son dos las vacunas biológicas atenuadas utilizadas en la prevención y control de las epidemias de fiebre amarilla (26). La vacuna neurotrópica francesa (VNF) se desarrolló a partir de 1930 con cerebro disecado de ratones inoculados con la cepa neurotrópica francesa del virus de la fiebre amarilla (27). Entre 1939 y 1953, más de 80 millones de aplicaciones de la vacuna se hicieron por escarificación (figura 5), lo que condujo a la virtual desaparición de la fiebre amarilla en los países francófonos de África (28). Sin embargo, se presentaron graves reacciones postvacunales (18), incluidos síntomas sistémicos en cerca del 20% de los casos, signos meníngeos en 3-4% y encefalitis postvacunal en 0,5 a 1,3% de los casos. El intento de controlar la epidemia de fiebre amarilla de 1965 en Senegal con el uso de la vacuna neurotrópica resultó en la identificación de 248 casos de encefalitis con una tasa de mortalidad del 22% (23). La vacuna neutrópica francesa fue descontinuada en 1980 (26). La otra vacuna, la 17D, es una vacuna biológica atenuada eficaz y segura preparada a partir de embriones de pollo (12). Cerca del 95% de los vacunados desarrolla cantidades apreciables de anticuerpos dentro de los diez días posteriores a la aplicación. Para efectos de certificación internacional, la inmunización cubre diez años pero la inmunidad puede ser de por vida, pues se ha demostrado que los anticuerpos persisten durante 30 o 35 años (18). Las reacciones adversas a la 17D incluyen dolor de cabeza ligero, mialgias y otros síntomas leves en 2 a 5% de las personas que la reciben. Las

reacciones alérgicas, incluido el salpullido, la urticaria y el asma, ocurren muy poco (menos de uno en un millón, predominantemente en personas con antecedentes de alergia al huevo). No se han asociado anomalías hepáticas a la vacuna y los riesgos de encefalitis asociados con ella son mínimos, siendo la 17D la única vacuna que se produce actualmente (18,26). En los países endémicos se requiere la promoción de estrategias de inmunización efectiva tanto de rutina como suplementarias para su control (16). Las cuatro estrategias propuestas para la prevención y control de la fiebre amarilla son las inmunizaciones regulares, la vigilancia, incluidas la monitorización y el control de vectores, la prevención de brotes y la respuesta a brotes (29). Todos los países en riesgo requieren de un sistema de vigilancia continuo y sensible para la detección temprana de casos como requisito para la respuesta rápida de contención de potenciales brotes. Son esenciales, así mismo, los laboratorios equipados para el diagnóstico diferencial debido a la dificultad para diferenciar la enfermedad de otras con síntomas similares tales como la hepatitis, la malaria, la fiebre tifoidea y otras ictericias febres. Otras medidas preventivas incluyen la monitorización y el control de vectores (29). Los programas permanentes y coordinados de eliminación de sitios de cría (neumáticos, recipientes artificiales, etc.) de vectores domésticos (*A. aegypti*), así como el tratamiento del agua potable con abate R y la aspersión perifocal con insecticidas organofosforados son pasos efectivos en la interrupción de la transmisión del virus (29).

Impacto de la fiebre amarilla sobre el desarrollo a través de las edades

La fiebre amarilla ha sido la causa de sufrimientos y calamidades indecibles entre las poblaciones de América, Europa y África en diferentes etapas del desarrollo de nuestras sociedades. Cientos de miles de personas se vieron afectadas por la enfermedad a través de los tiempos y de ellas decenas de miles murieron. La fiebre amarilla trajo consigo el desastre económico, constituyéndose en un obstáculo para el desarrollo. Siguiendo las rutas de comercio establecidas entre los asentamientos de

Norteamérica y las Indias occidentales, la fiebre amarilla arribó a Nueva York en 1668 aupada en las alas de los mosquitos *A. aegypti* que se criaban en los toneles de agua de los viejos barcos mercantes de madera. La epidemia de 1668 se describió como "particularmente destructiva en las ciudades de Nueva York y Filadelfia" (2). Entre 1668 y 1905, la fiebre amarilla regresaba cada verano desde Boston en el norte hasta Nueva Orleans y el valle del Mississippi, "diezmando poblaciones, paralizando la industria y el comercio y manteniendo a los pueblos de estas regiones en estado de terror permanente ante el temido Juan Amarillo" (1,2). Entre 1668 y 1870, Nueva York sufrió no menos de 15 epidemias. Treinta fueron documentadas en Filadelfia entre 1668 y 1867, siendo la más devastadora la ocurrida en 1793. La epidemia se desató "justo después del arribo de refugiados de Santo Domingo en agosto y se extendió durante siete semanas" (2), con un resultado de cerca de 4.000 muertos. Cuando la fiebre amarilla invadió las planicies de Estados Unidos en 1846, "los mormones, durante su marcha de Nanvoo a Utah, sufrieron de fiebres remitentes y amarillas. Su avance a través del desierto quedó marcado por las tumbas de aquéllos que sucumbían a ellas" (30-32). La más devastadora de las 18 epidemias de fiebre amarilla ocurridas en Nueva Orleans entre 1811 y 1878 fue la de 1853 con cerca de 5.000 casos y 1.000 muertes. La ciudad de Charleston, Carolina del Sur, perdió a 682 de sus ciudadanos durante la epidemia de 1854 y sufrió el azote de, por lo menos, otras 15 epidemias entre 1860 y 1876. En el valle del Mississippi, la epidemia de 1878 causó la muerte de 13.000 personas y "su efecto paralizador en la economía resultó en pérdidas de más de cien millones de dólares" (2). El trabajo de Reed y sus colegas en la Comisión Rockefeller (2) apuntaba claramente a la erradicación del mosquito como el método práctico para exterminar la fiebre amarilla. Este principio fue acogido y experimentado por el gobierno de Cuba con resultados increíbles. En febrero de 1901 se comenzaron a poner en práctica medidas de eliminación del mosquito encaminadas a librarse a la ciudad de *A. aegypti* y para septiembre de ese mismo año la fiebre amarilla había sido completamente erradicada. Este exitoso procedimiento se repitió en Panamá,

El Salvador, Nicaragua, Honduras, Guatemala, Ecuador, México, Perú, Colombia y Brasil. Para finales de 1924, la fiebre amarilla urbana había sido erradicada en muchos sitios de Centroamérica y Suramérica (2). Aunque desde la epidemia de 1905 en Nueva Orleans no se ha informado de casos de fiebre amarilla en Norteamérica, gran parte de la región suroriental de los Estados Unidos ha sido reinfestada con mosquitos *A. aegypti*, incrementando así la posibilidad de brotes de fiebre amarilla (23).

Centro y Suramérica

Los países de Centroamérica y Suramérica tampoco se libraron de la devastación de la fiebre amarilla (2,30-33). Entre 1649 y 1900, se documentaron más de cien epidemias en diferentes países de la región. El primer brote del cual se tiene noticia ocurrió en 1649 en las Indias occidentales entre las tropas europeas estacionadas allí. Alrededor de 31.000 personas murieron durante la epidemia. Otras epidemias importantes se produjeron en la Guayana Francesa en 1762, la cual se extendió durante tres años; la de San Juan en 1804, con una tasa de mortalidad descrita como 'excesiva' (34) y la de Rio de Janeiro en 1804, en la cual la mortalidad excedió el 95% (35). Colombia y Venezuela (30,31) padecieron brotes frecuentes entre 1907 y 1929. En 1949, los diez países más devastados por la fiebre amarilla (Brasil, Bolivia, Guayana Británica, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Panamá, Perú, Surinam y Venezuela) lanzaron una vigorosa campaña de erradicación de *A. aegypti*. Para 1965, los criaderos urbanos de mosquitos habían sido destruidos y la fiebre amarilla erradicada de la mayoría de los asentamientos urbanos en América (33). Sin embargo, de 1985 a 1994 se informaron casos de fiebre amarilla selvática en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú. Durante esa década se informaron, en promedio, 154 casos al año de fiebre amarilla selvática (rango: 88-237 casos) en Suramérica (23). En 1995, Perú informó un brote de fiebre amarilla selvática con 440 casos y una tasa de mortalidad de 38%. Esta fue la epidemia más grande en Latinoamérica desde 1950. La fiebre amarilla urbana no se ha informado en las Américas desde 1954. No obstante, los

mosquitos *A. aegypti* han reinfectado muchas ciudades tropicales de Suramérica, preparando así el terreno para la aparición de graves brotes de la enfermedad. El dengue, otro arbovirus transmitido por *A. aegypti*, ha reaparecido de manera acusada en las Américas con más de 200.000 casos informados en 27 países del Caribe y de Centro y Suramérica desde noviembre de 1995 (3).

Europa

La fiebre amarilla, una de las enfermedades más temidas durante el siglo XVII en las rutas del Atlántico, inspiró la leyenda del navío 'Holandés volador', destinado a navegar fantasmalmente alrededor del Cabo de la Buena Esperanza, pues el brote de fiebre amarilla que se desató a bordo impidió que se le diera entrada a ningún puerto y toda su tripulación pereció (33). Entre 1649 y 1878, se informaron 22 epidemias de fiebre amarilla en Europa, desde Gibraltar hasta Dublín (33). La fiebre amarilla fue importada a Gibraltar en 1649 en los barcos que iban y venían desde África y las Indias occidentales. La epidemia de 1723, tal vez el primer episodio de la enfermedad ocurrido en el corazón de Europa, se informó primero en Lisboa y prácticamente se extendió hasta Londres (33). Pero la que sin duda fue la más grande epidemia europea de la enfermedad comenzó en septiembre de 1730, cuando murieron 22.000 personas después del arribo de la flotilla de Pintado, proveniente de Cartagena, donde muchos de sus hombres habían perecido en manos del 'vómito prieto' (30,34). Comentando sobre la epidemia, se dice que Bascome señaló "... seguramente ésa era la pestilencia que durante siete años, de 1729 al 35, azotó Viena, Pignrol Fossano, Niza, Rívoli, Asti, Larti, Acqui, Basilea, Silesia, Trasburgo (en el bajo Rin), Trino, Fresneuse (bajo Sena), Vimeux (Sena y Oise), Orleans (Loiret), Plouvirers (Loiret), Meaux, Villeneuve, St. George (Sena y Maine), Bohemia, Dinamarca, Suecia y Rusia (1,35). Durante las operaciones militares de 1741 en Málaga, España, se informó sobre la muerte de 8.000 personas afectadas por la fiebre amarilla. Durante los siguientes 60 años, se informaron pocos brotes de la enfermedad en Europa, pero a comienzos del siglo XIX, la fiebre amarilla reapareció en España y Portugal. En 1821, se informó de no menos de 20.000 muertes

causadas por la fiebre amarilla en España, de las cuales 5.000 ocurrieron en Barcelona (1,35). La epidemia de 1857 en Oporto y Lisboa fue descrita como de proporciones "pasmosas tanto por su escala como por la mortalidad", constituyéndose en la última gran epidemia de la enfermedad en Europa. Otras epidemias de interés incluyen la de 1826 en Dublín, el punto más remoto afectado por brotes de fiebre amarilla en el continente, la de 1828 en Gibraltar, con más de 5.000 casos y 1.000 muertes; la de 1861 en Saint Nazare, Francia, traída a bordo del *Anne Marie*, un pequeño velero de madera procedente de La Habana que, antes de tocar puerto en Saint Nazare ya había alcanzado un 22% de mortalidad entre sus tripulantes debido a la fiebre amarilla (1,35).

Africa

Ya desde 1494, diversas enfermedades de sintomatología parecida a la de la fiebre amarilla habían sido detectadas en islas frente a las costas africanas (Canarias, Cabo Verde, etc.) y en algunos países costeros como Gambia y Sierra Leona (1). Desde la segunda mitad del siglo XVIII, se han presentado a intervalos epidemias de fiebre amarilla en África, siendo la de 1778, ocurrida en Saint Louis, Senegal, entre los soldados británicos allí estacionados, el primer episodio documentado de la enfermedad (17). Los informes clínicos de la epidemia, publicados en 1782, se leen como citas extraídas de las modernas novelas sobre enfermedades emergentes y exóticas: "... el vómito continuó. Después se tornó verde, pardo y, por último, negro, coagulándose en pequeños grumos. Una diarrea continua, acompañada de retortijones, se produjo a continuación, con la que se evacuó una gran cantidad de heces negras y pútridas. La piel, entonces, se llenó de petequias (1,34). La investigación rigurosa de la fiebre amarilla comenzó en 1925 cuando la Fundación Rockefeller estableció laboratorios de fiebre amarilla en Ghana y Nigeria (2). Antes de que se diera inicio a las campañas masivas de inmunización en África, típicas epidemias de fiebre amarilla urbana ocurrían en diferentes sitios de África occidental y Sudán. Además, se daban también los casos de tipo selvático en las zonas boscosas. Aunque no existe información epidemiológica sobre estos

brotes, hay informes de brotes de la enfermedad con miles de casos y muertes documentados en Nigeria (1925-1928), Ghana (1926-1927, 1937) y Gambia (1934-1936) (17). Entre 1940 y 1953, en el África occidental francoparlante, se aplicaron más de 40 millones de dosis de vacuna durante las jornadas obligatorias de inmunización (figura 2), lo cual resultó en la virtual desaparición de la fiebre amarilla de estas zonas, aunque se mantuvo como enfermedad endémica con brotes periódicos en otros países en los cuales no había programas de inmunización (16). La disminución de casos notificados trajo como consecuencia una pérdida de interés en la enfermedad y un descuido creciente de los programas de vigilancia e inmunización en la segunda mitad de la década de 1950. Más aún, la producción y el uso de la vacuna se detuvo ante los informes de casos graves y fatales de encefalitis en niños menores de 12 años que habían recibido la vacuna (25). Cinco años después del cese de las campañas masivas de vacunación, los países africanos comenzaron a enfrentar brotes de la enfermedad. Entre 1958 y 1962, Zaire (hoy República Democrática del Congo), Sudán y Etiopía informaron graves brotes. Se estima que durante la epidemia de 1960-62 en Etiopía, se produjeron 100.000 casos y 30.000 muertes (17). De 1969 a 1995, las epidemias de fiebre amarilla asolaron en proporción variada diferentes regiones de África, siendo el periodo comprendido entre 1988 y 1990 el de mayor actividad del virus. Con un total mundial de 8.685 casos y 2.643 muertes durante esos tres años y a pesar de existir un subregistro considerable, ese periodo representó el mayor número de casos y muertes informadas a la OMS desde 1948, cifra de la cual el 90% de casos y muertes correspondió a los países africanos. En 1992, la enfermedad apareció más hacia el oriente, en Kenia, país que se había visto libre de la enfermedad desde 1950. Gracias a un sistema mejorado de vigilancia por el laboratorio, Kenia detectó casos de la enfermedad en 1994 y 1995. En 1996, cinco países africanos, Benín, Burkina Faso, Ghana, Liberia y Nigeria informaron 1.132 casos de fiebre amarilla. Las epidemias recientes en África han afectado fundamentalmente a niños menores de 15 años (15,16), debido a que muchos países del continente abandonaron las campañas masivas

de vacunación a partir de 1960 y optaron por jornadas focalizadas de respuesta a emergencias (26). El 62% de los 4.661 casos informados en África entre 1965 y 1991 afectaron a los niños. En Senegal, Burkina Faso y Camerún más del 80% de los casos se dieron entre la población infantil. Durante los primeros seis años de la década del 90, África notificó 9.876 casos de fiebre amarilla, lo que representa más del 70% del número total de casos notificados durante toda la década del 80.

Tradicionalmente, los países africanos en riesgo han recurrido al enfoque de 'apagar incendios' al enfrentar los brotes recientes de la enfermedad, a menudo con resultados desastrosos. Además del gran número de muertes prevenibles, este enfoque ha afectado seriamente los ya frágiles servicios de salud, produciendo un gran desperdicio de vacuna y ejerciendo una presión inusual en los recursos materiales y humanos provenientes de los presupuestos nacionales y de las donaciones. Por ejemplo, para enfrentar una epidemia devastadora ocurrida entre 1986 y 1991, Nigeria importó más de 30 millones de dosis de vacuna. Sin embargo, el país no pudo contener la epidemia rápida y efectivamente porque su capacidad para utilizar de manera efectiva las dosis importadas quedó sobre pasada, lo que llevó al desperdicio de más del 30% de las vacunas; los servicios de salud fueron copados por la lucha contra la epidemia generalizada y las jornadas de vacunación siempre se retrasaban con respecto a los brotes en tres o cuatro meses, por lo menos. Como consecuencia, la importación masiva de dosis de vacuna tuvo muy poco efecto sobre la epidemia que se extendió sin obstáculos durante más de cuatro años a lo largo de todas las regiones del país. Son ingentes los recursos movilizados para hacer frente a las campañas de inmunización de emergencia ante los informes de epidemias en Nigeria, Liberia, Benín y otros países, debido a la ausencia de programas regulares de vacunación. Se estima que tratar de controlar epidemias a través de campañas de vacunación de emergencia resulta, al menos, siete veces más costoso que la introducción de la vacunación infantil con programas regulares (36). El peso real de la enfermedad, tanto en medio de las epidemias

como cuando éstas remiten, no ha sido calculado de manera precisa ya que los sistemas de vigilancia no son lo suficientemente sensibles en los países con fiebre amarilla endémica. Después de la epidemia de 1986 en Nigeria, dos de las poblaciones afectadas fueron abandonadas y los pobladores se desplazaron hacia pueblos vecinos. Cuatro años más tarde, los pueblos permanecían desiertos, pues sus habitantes se rehusaban a regresar. Con el resurgimiento de la enfermedad durante las últimas dos décadas, especialmente en África, la fiebre amarilla ha continuado diezmado poblaciones y causando estancamiento económico y más subdesarrollo. Tal vez el aspecto más inquietante de las recientes epidemias de la enfermedad en África es que han afectado prioritariamente a la población menor de 15 años (15,16). La falta de conciencia por parte de los gobiernos y las autoridades de salud en las regiones endémicas del mundo sobre el impacto real de la enfermedad sobre su desarrollo representa una tragedia de nuestra época. Y es una tragedia inexcusable, sabiendo que existe una vacuna segura y efectiva, probada durante más de 60 años, y, particularmente, porque la enfermedad fue controlada en el pasado a través de las jornadas de vacunación llevadas a cabo en los países del continente bajo el mandato colonial francés entre 1939 y 1963 (3,28).

La fiebre amarilla en Asia

Ya desde 1934, se ha venido expresando preocupación por la posibilidad de la diseminación de la fiebre amarilla desde África oriental hacia Asia (37). A pesar de la aparición de epidemias de la enfermedad en 1940 en Sudán (37), de 1960-62 en Etiopía (39) y de 1992-93 en Kenia (40,41), Asia ha logrado mantenerse libre de la enfermedad. Son numerosas las razones que se han aducido para explicar el hecho de que la fiebre amarilla no se haya extendido a Asia: 1) el virus no se ha introducido en Asia; 2) la variación de la susceptibilidad humana a la fiebre amarilla; 3) diferencias en la competencia o comportamiento del vector; 4) protección cruzada entre los Flavivirus y 5) ausencia de un ciclo de mantenimiento. Ninguna de ellas, sin embargo, explica suficientemente el fenómeno. No obstante, aunque la enfermedad no se ha extendido aún a Asia,

todavía puede ocurrir, por lo que los países asiáticos deben continuar exigiendo que todo visitante de países endémicos porte un certificado válido de vacunación contra la fiebre amarilla.

Factores responsables de la reemergencia de la fiebre amarilla

Algunos de los factores responsables del resurgimiento de esta enfermedad, y en realidad de otras, especialmente en África, incluyen los siguientes (42): el colapso de los sistemas de servicios de salud; la vigilancia débil o inadecuada de la enfermedad; las medidas inapropiadas de control; la pobreza urbana acompañada de asentamientos hacinados y desplazamientos masivos de población; el manejo inadecuado del medio ambiente y la deforestación creciente.

Las epidemias a menudo se inician en las áreas rurales, alejadas de los centros urbanos y de la sede de las autoridades nacionales responsables de la toma de medidas de control, de manera que la detección y la notificación de las epidemias ocurre generalmente dos o tres meses después de su inicio.

Allí donde se notifica un brote con prontitud, ocurre que la confirmación del diagnóstico clínico o presuntivo es por lo general imposible, debido a la ausencia de una red adecuada de laboratorios estatales de diagnóstico. Más aún, cuando se dispone de confirmación por el laboratorio, las autoridades responsables son incapaces de responder oportuna y apropiadamente con la adopción de las medidas de control necesarias. En muchos países en desarrollo, los sistemas y la infraestructura de salud han estado sujetos a años de negligencia, lo que resulta en la escasez de equipo básico y suministros y la baja moral del personal a cargo. Ante esta situación, las instituciones de salud son incapaces de brindar los cuidados necesarios a los enfermos y ello ha llevado a que la comunidad busque atención médica alternativa, incrementando así el riesgo de diseminación de la enfermedad, pues los enfermos pasan a ser cuidados por miembros de la propia familia. Se han propuesto dos enfoques para el control de la fiebre amarilla: campañas masivas de vacunación e inclusión de la vacuna contra la fiebre amarilla en los esquemas

regulares del programa PAI. Desde el resurgimiento de la enfermedad en África, sólo Gambia, entre los 34 países en riesgo de epidemias en el continente, ha adelantado con éxito una campaña masiva de vacunación, logrando coberturas de 95%. Diecisiete de los 34 países decidieron incluir la vacuna en el esquema nacional del PAI con diversos grados de efectividad. Una de las razones que a menudo se aduce para explicar el lamentable estado de la salud en África es el nivel de subdesarrollo resultante de la pobreza generalizada. De hecho, la pobreza aunada a la ignorancia sí es responsable de la aparición y la gravedad de la mayoría de las enfermedades infecciosas en el continente. En África, la pobreza se manifiesta de formas diversas, trayendo como consecuencia el desplazamiento masivo de poblaciones hacia los centros urbanos ya de por sí superpoblados, en los cuales los estándares sanitarios son deplorables. La búsqueda de alimento y de medios de supervivencia y la escasez y competencia por el acceso a tierras cultivables lleva a la invasión de territorios vírgenes y a la extensión de las zonas infestadas con fiebre amarilla, debido al pésimo manejo ambiental. La epidemia de 1994 en Gabón ilustra lo señalado: la epidemia comenzó como un brote de tipo selvático en un remoto campo minero y poco después se extendió rápidamente hacia los poblados, en donde se hizo evidente el cambio al tipo urbano por la presencia de mosquitos *A. aegypti* (42). Mientras exista pobreza en el mundo en desarrollo es necesario enfatizar que ello a menudo no se debe a falta de recursos materiales y humanos, sino más bien a prioridades equivocadas o mal orientadas. Por ejemplo, entre 1990 y 1995, el gasto militar y de defensa en muchos de los países en desarrollo osciló entre 15 y 273 puntos más que lo asignado conjuntamente a salud y educación (43).

Control de la fiebre amarilla

¿Cuáles son las opciones disponibles para el control de la fiebre amarilla en los países en desarrollo? Recientemente, la OMS lanzó una iniciativa para combatir la dramática reemergencia de la enfermedad en África y controlarla en el año 2000. La iniciativa, coordinada con los ministerios de salud nacionales, integraría esfuerzos de

asociación con agencias bilaterales, otros organismos de las Naciones Unidas y con organizaciones no gubernamentales (44). Las dos metas propuestas eran la introducción, fijada para 1997, de la vacuna contra la fiebre amarilla en los programas de inmunización infantil en todos los 34 países en riesgo y lograr para el año 2000, al menos, 80% de cubrimiento de la vacuna en la población infantil menor de cinco años en esos 34 países. Cuatro eran las estrategias propuestas para lograr esos objetivos (29): inmunización, mejoramiento de la vigilancia, prevención de brotes y respuesta a brotes. La promoción de estrategias de inmunización efectivas, tanto regulares como suplementarias, es esencial para el control de la fiebre amarilla en los 34 países africanos en riesgo. En 1988, el Grupo Técnico de Inmunizaciones conjunto Unicef/OMS en África recomendó que la vacunación contra la fiebre amarilla se integrara a los programas de inmunización en los 34 países con riesgo de epidemias de la enfermedad (29). Los programas nacionales de inmunización debían aplicar las estrategias necesarias para lograr y sostener en cada distrito, al menos, 80% de cubrimiento al año de edad de todas las vacunas del esquema, incluida la de fiebre amarilla. Sin embargo, la financiación de la vacuna contra la fiebre amarilla ha sido un obstáculo muy serio para lograr estas metas. Aunque 17 países han adoptado la estrategia, sólo 13 (Angola, Burkina Faso, República Centroafricana, Chad, Costa de Marfil, Gabón, Gambia, Malí, Mauritania, Nigeria, Senegal y Togo) pudieron obtener los fondos y procurarse la vacuna. El cubrimiento ha oscilado entre un 87% en Gambia y 1% en Nigeria, y sólo dos países habían logrado superar el 50% de cubrimiento con la vacuna en 1995. La experiencia de Gambia es un ejemplo del éxito de esta estrategia. Despues de la epidemia de 1978-79 y de la exitosa campaña de vacunación masiva llevada a cabo durante esos años, con la cual se vacunó el 95% de la población mayor de seis meses con una dosis, la vacuna de fiebre amarilla se añadió al PAI en Gambia. La vacuna se administraba en el momento en que los niños eran vacunados contra el sarampión. Desde entonces, Gambia ha mantenido un cubrimiento de más del 80% y no ha notificado un solo caso de la

enfermedad, y ello cuando se han notificado casos en Senegal, un país que prácticamente rodea a Gambia. 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 el grupo objeto de ellas depende de la epidemiología de la enfermedad en cada país en riesgo.

Todos los países en riesgo requieren de un sistema continuo y sensible de vigilancia para la detección temprana de casos como prerequisito para la respuesta rápida de contención de brotes potenciales. Los laboratorios con capacidad para el diagnóstico diferencial son esenciales dadas las dificultades en la diferenciación de la fiebre amarilla de otras enfermedades con síntomas similares como la hepatitis, la malaria, la fiebre tifoidea y otras ictericias febris. La Región Africana, demarcada así por la OMS, está fortaleciendo el sistema de vigilancia con el fin de lograr la notificación oportuna y completa de las enfermedades prioritarias y la monitorización de indicadores estandarizados. Desde 1994, la OMS, en colaboración con otros organismos, ha organizado cursos de capacitación en diagnóstico de la enfermedad y medición de la potencia de la vacuna, a los cuales han asistido más de 80 técnicos y científicos provenientes de laboratorios de 20 países africanos. El personal capacitado regresa a sus países con suministros y medios de diagnósticos. Para fortalecer las capacidades de diagnóstico, se planifican cursos de capacitación y actualización para patólogos de la región encaminados a mejorar las capacidades diagnósticas basadas en la histopatología.

La meta fundamental de la nueva estrategia de la OMS para el control de la fiebre amarilla es expandir rápidamente el cubrimiento con la vacuna en África, ligándola a las campañas masivas de vacunación contra la poliomielitis y el sarampión, a la vez que se incluye en los programas regulares de inmunización infantil. El éxito de la vacunación masiva en África occidental en las décadas del 40 y el 50, subraya la efectividad de lograr altos cubrimientos en la población. Los anticuerpos que se adquieren por la infección natural o por la

vacunación probablemente persisten a lo largo de toda la vida. Definitivamente, se requiere impulsar campañas masivas de vacunación contra la fiebre amarilla en los países en riesgo. Ya que se necesitan millones de dosis de la vacuna para lograr mínimo un 80% de cubrimiento tanto en poblaciones rurales como urbanas, se debe promover el aumento de la producción entre las compañías productoras de la vacuna.

Las medidas para el control rápido de las epidemias se ven obstaculizadas por el reconocimiento y notificación tardías. La OMS está asesorando a los países en la ejecución de acciones que mejoren la respuesta apropiada a los brotes de fiebre amarilla, entre las cuales se incluyen la recolección y estudio de especímenes; la investigación de la epidemia para determinar su alcance; la investigación entomológica y el control de vectores, y la aplicación de medidas para prevenir la diseminación del virus de pacientes a mosquitos. La vacunación de emergencia en poblaciones en riesgo se hace posible gracias a la existencia de la vacuna, que la OMS mantiene y que puede distribuirse rápidamente en caso de aparición de brotes.

Conclusiones

¿Por qué la fiebre amarilla sigue constituyendo un serio problema de salud pública en el mundo en desarrollo y, especialmente, en África? ¿Por qué, a pesar de lo que sabemos del virus y de contar con una vacuna eficaz y segura, la enfermedad no ha podido controlarse? ¿Por qué la comunidad internacional, tan dispuesta a inundar a África con ayuda en forma de vacunas y apoyo logístico cuando se presenta una epidemia, se muestra tan reacia cuando se trata de la prevención de la enfermedad a través de la ayuda a la vacunación infantil regular y de otras medidas preventivas? ¿Por qué los gobiernos de los países en desarrollo se muestran tan despreocupados ante los efectos devastadores de la enfermedad? Si la meta es controlarla, estas preguntas deben encontrar respuesta. Un informe sobre la epidemia de fiebre amarilla que asoló a Senegal y Gambia en 1748 dice en una de sus apartes: "... en varios poblados, entre la población negra la mortalidad

fue de tal magnitud que no había suficientes sobrevivientes para enterrar a los muertos" (3). Ciento treinta y cinco años después, en otra parte de África, el jefe de un poblado diezmado por la fiebre amarilla dio la bienvenida a nuestro equipo de investigadores casi con las mismas palabras: "De haber llegado cuatro semanas antes, los jóvenes y los pobladores sanos hubieran salido a darles la bienvenida con gestos tradicionales de hospitalidad. Ahora, sus cuerpos yacen sin sepultura porque sólo los viejos quedan y están muy débiles de cuerpo y espíritu para enterrar a sus jóvenes y... a su futuro". La tragedia de esta enfermedad en el mundo en desarrollo, y en especial en África, pasa por la falta de conciencia sobre sus efectos destructivos en el desarrollo económico y social de amplios segmentos de la población por parte de los gobiernos y las autoridades de salud. En la mayoría de los países africanos existe una indiferencia criminal en torno al control de la enfermedad entre los gobernantes y la élite culta, que sólo se preocupan por proteger a sus propias familias y amigos con la vacuna, descuidando a las masas de pobladores rurales y de residentes de los cinturones de miseria alrededor de las ciudades. La responsabilidad por la iniciativa de control de la fiebre amarilla recae en los gobiernos nacionales y en las comunidades de los países en riesgo. Los recursos humanos y materiales necesarios para el control de la fiebre amarilla existen en estos países tanto como las epidemias de la enfermedad. El fracaso en el control de la enfermedad en los países en desarrollo no lo es tanto de la salud pública como resultado de la aplicación equivocada de las estrategias establecidas. Para controlar la fiebre amarilla y su impacto no sólo en los países endémicos sino en el mundo entero, los gobiernos de los países endémicos deben liderar la iniciativa, reordenar sus prioridades y apoyar las actividades de vigilancia y control a través del compromiso político y presupuestal. Los organismos internacionales también deben reordenar sus prioridades en términos del alcance y la modalidad del apoyo que prestan en el control de la enfermedad. Sólo entonces podremos albergar la esperanza y la confianza con que Major Gorgas se expresó sobre la enfermedad en 1902 (1).

Referencias

1. **Augustin G.** History of yellow fever. New Orleans: Searcy and Pfaff Ltd.; 1909.
2. **Strode GK**, editor. Yellow fever. New York: McGraw Hill Book Company Inc.; 1951.
3. **Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Okwo B, LeDuc JW, Esteves K.** Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA* 1996;276:1157-62.
4. **Groot H.** Abstracts. XV International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Cartagena de Indias, Colombia, August 20-25, 2000. Cartagena: Universidad de los Andes, Instituto de Inmunología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical; 2000. p.155-6.
5. **Smith A.** Yellow fever in Galveston, Republic of Texas, 1839. Austin, Texas: University of Texas Press; 1951.
6. **Finlay CJ.** Yellow fever: its transmission by means of the Culex mosquito. *Am J Med Sci* 1886;92:395.
7. **Kelly HA.** *Walter Reed and yellow fever*. New York: McClure, Phillips & Co.; 1907.
8. **Soper FL.** Jungle yellow fever: new epidemiological entity in South America. *Rev Hyg Saude Publica* 1936; 10:107-44.
9. **Haddow AJ, Gillette JD, Highton RB.** Yellow fever. *Bull Ent Res* 1947;37:301.
10. **Germain M, Cornet M, Mouchet J, et al.** Recent advances in research regarding sylvatic yellow fever in West and Central Africa. *Bull Inst Pasteur* 1982; 80:315-30.
11. **Theiler M, Smith HH.** Use of yellow fever modified by an *in vitro* cultivation for human immunization. *J Exp Med* 1937;29:62-4.
12. **Theiler M.** The development of vaccines against yellow fever - Les Prix Nobel de 1951. En: Collected papers by members of the staff. New York: Division of Medicine and Public Health of the Rockefeller Foundation; 1952.
13. **Stokes A, Bauer JH, Hudson NP.** Transmission of yellow fever to Macacus rhesus: preliminary note. *JAMA* 1928;90:253-4.
14. **Stokes A, Bauer JH, Hudson NP.** Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *Am J Trop Med* 1928;8:103-64.
15. **UNICEF/WHO.** Joint Technical Group on Immunization for the African Region. Report of the Third Meeting, Nairobi; 1988.
16. **Tomori O, Nasidi A, Mung K.** Status of yellow fever vaccination in the Expanded Programme on Immunization (EPI). En: Proceedings of the 4th. International Seminar on Immunization in Africa, Yamoussoukro, Côte d'Ivoire. Lyon: Foundation Marcel Merieux; 1994. p.107-12.

17. **World Health Organization.** Prevention and control of yellow fever in Africa. Geneva: WHO; 1986.
18. **Monath TP, Heinz FX.** Flaviviruses. En: Fields BN, Knipes DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath JL, Roizman B, Straus SE, editors. Field's Virology. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995. p.961-1034.
19. **Clarke DH.** Antigenic analysis of certain group B arthropod-borne viruses by antibody absorption. *J Exp Med* 1960;111:21-32.
20. **Fitzgeorge R, Bradish CJ.** The in vivo differentiation of strains of yellow fever virus in mice. *J Gen Virol* 1980; 46:1-14.
21. **Chang GJ, Cropp CB, Kinney RM, Trent DW, Gubler DJ.** Nucleotide sequence variation of the envelope protein gene identifies two distinct genotypes of yellow fever virus. *J Virol* 1995;69:5773-80.
22. **Deubel V, Digoutte JP, Monath TP, Girard M.** Genetic heterogeneity of yellow fever virus strains from Africa and the Americas. *J Gen Virol* 1986;67: 209-13.
23. **Monath TP.** Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, Conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:1-43.
24. **Rice CM, Lenes EM, Eddy SR, Shin SJ, Sheets RL, Strauss JH.** Nucleotide sequence of yellow fever virus: implication for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 1985;229:726-35.
25. **Monath TP.** Yellow fever. En: Warren KS, Mahmoud AAF, editors. Tropical and geographical medicine. Second edition. New York: McGraw Hill Inc.; 1990. p.661-74.
26. **Robertson SE.** Yellow fever: the immunological basis for immunization. Geneva: World Health Organization; 1993.
27. **Durieux C.** Preparation of yellow fever vaccine at the Institut Pasteur, Dakar. En: Smithburn KC, Durieux C, Koerber MD, Penna GWA, Courtois D, editors. Yellow fever vaccination. Geneva: WHO; 1956. p.31-2.
28. **Durieux C.** Mass yellow fever vaccination in French Africa south of the Sahara. En: Smithburn KC, Durieux C, Koerber MD, Penna GWA, Courtois D, editors. Yellow fever vaccination. Geneva: WHO; 1956. p.115-21.
29. **WHO.** Global Programme for Vaccines and Division of Emerging and other Communicable Diseases. A framework for control of yellow fever in Africa. Geneva: WHO; 1956.
30. **Hobson W.** World health and history. Bristol: Wright; 1963.
31. **Carter HR.** Yellow fever: an epidemiological and historical study of its place of origin. Baltimore: Williams and Wilkins Co.; 1931.
32. **Busvine JR.** Disease transmission by insects: its discovery and ninety years of efforts to prevent it. New York: Springer-Verlag; 1993.
33. **Maurice J.** Yellow fever makes comeback. *Soumen Laakarilehti* 1993;48:3057-61.
34. **Scott HH.** A history of tropical medicine. London: Edward Arnold and Co.; 1942.
35. **Vainio J, Cutts F.** Yellow fever: working document for yellow fever technical consensus meeting, EMC/GPV/EPI. Geneva: WHO; 1998.
36. **Monath TP, Nasidi A.** Should yellow fever vaccine be included in the Expanded Program of Immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:274-99.
37. **Dudley SF.** Can yellow fever spread into Asia? An essay on the ecology of mosquito-borne disease. *J Trop Med Hyg* 1934;37:273-8.
38. **Mahaffy AF, Hughes TP, Smithburn KC, Kirk R.** Isolation of yellow fever virus in Anglo-Egyptian Sudan. *Ann Trop Med Parasitol* 1941;35:141-8.
39. **World Health Organization.** Annual epidemiological and vital statistics. Geneva: WHO; 1964.
40. **World Health Organization.** Yellow fever. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;70:175-6.
41. **World Health Organization.** Yellow fever. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;71:103.
42. **Tomori O.** Factors in the reemergence of yellow fever in West Africa. En: Saluzzo JF, Dodet B, editors. Factors in the emergence of arbovirus diseases. Paris: Foundation Marcel Merieux; 1997. p.167-73.
43. **UNICEF.** Progress of the Nations. New York: UNICEF; 1997.
44. **World Health Organization.** WHO appeals for action to combat dramatic resurgence of yellow fever in Africa. WHO Press Release 1996;67.

Traducido por Martha Renza