

## 2.1.1 Fiebre amarilla

*Para que esta patología pueda propagarse, son necesarias las siguientes circunstancias: la existencia de un caso de fiebre amarilla en un periodo determinado de la enfermedad; la presencia de un sujeto apto para contraerla; la presencia de un agente cuya existencia sea completamente independiente de la enfermedad y del enfermo, pero que sea indispensable para transportarla del hombre enfermo al hombre sano.*

Carlos Finlay.

Conferencia Sanitaria Internacional de Washington (18 de febrero de 1881)

*Las tres condiciones necesarias para que la enfermedad se transmita son las que siguen: existencia de un enfermo de fiebre amarilla, en los capilares del cual el mosquito pueda hundir su aguijón para impregnarse de las partículas vivas, en un periodo adecuado de la enfermedad; prolongación de la vida del mosquito entre la picada hecha al enfermo y la siguiente que debe reproducir la patología; coincidencia que el sujeto al que pique después el mosquito sea apto para contraer la enfermedad.*

Carlos Finlay.

Academia de las Ciencias Médicas de La Habana (15 de agosto de 1881)

*La confirmación de la doctrina del Doctor Finlay es el paso más grande que se ha hecho en ciencias médicas desde el descubrimiento de la vacuna de Jenner, y este hecho, por sí sólo, ha justificado la guerra contra España.*

General Leonard Wood. Doctor en Medicina.

Gobernador militar de Cuba durante la intervención americana (1899-1902)

## 1. Introducción

La fiebre amarilla ha sido una de las grandes lacras de la humanidad y presenta una doble singularidad en la historia de las enfermedades infecciosas: es el primer caso en que se probó que un virus era el agente causal de una dolencia humana y también el primer caso en que se demostró que un insecto era el vector de una enfermedad vírica.

Al parecer, el virus de la fiebre amarilla se originó en África hace unos 3.000 años, de donde pasó a América hacia el año 1500 gracias a los portugueses y españoles tratantes de esclavos. Más tarde se extendió por el Caribe y la América Central y Meridional, cobrándose un terrible tributo de vidas dondequiera que apareciese. Muy pronto llegó más allá de las zonas tropicales y subtropicales, favorecida por el comercio marítimo.

Los nombres que ha recibido esta enfermedad apelan a una asociación de imágenes con el color amarillo que suelen presentar los enfermos (ictericia). De ahí el nombre de fiebre amarilla (castellano), *yellow fever* (inglés), *fièvre jaune* (francés), *gelbes fieber* (alemán), *fiebre gialla* (italiano), *febre amarela* (portugués) o *febris flava* (latín).

Entre los siglos XVII y XIX se la llamó popularmente “vómito negro o “vómito prieto” (*black vomit* en inglés) por los materiales negruzcos que arrojan a veces los enfermos; pero también se la conoció con otros nombres, más de un centenar, como *typhus amarilla*, *typhus icterodes*, *tifo de los trópicos*, *exantema externo contagioso*, *vómito de borras*, *coup de barre*<sup>1</sup>, *fièvre matelotte* (en francés, “matelotte”, plato que preparaban los marineros o “matelots”), *american plague* (fiebre americana, tifus americano o pestilencia americana, referida a las epidemias que sufrieron en Estados Unidos durante los siglos XVIII y XIX), *fiebre biliosa maligna*, *fiebre biliosa pútrida*, *fiebre atáxica maligna*, *fiebre ardiente de verano*, *fiebre otoñal*, *fiebre de la cárcel*, *fiebre del mosquito* (expresión usada en Nueva Orleans durante el brote epidémico de 1905), *enfermedad del diablo*, *mal de Siam*<sup>2</sup> o *yellow jack*, nombre utilizado popularmente por los ingleses, derivado no tanto por el color amarillo que tomaban los enfermos, sino por la bandera amarilla que servía para señalar a los barcos, lazaretos u hospitales navales que eran sometidos a cuarentena por la presencia de alguna enfermedad infecciosa.

Hay muchas alusiones antiguas documentadas que se refieren al aire malsano que traían los barcos que venían de África y que emponzoñaron maravillosas islas paradisíacas. El mismo término de malaria, “mal aire”, se deriva de esta creencia, si bien, atendiendo a las circunstancias y al número elevado de defunciones fulminantes, pueden distinguirse los casos atribuibles a la fiebre amarilla de los de malaria. En este contexto son curiosas las historias de las tripulaciones reclutadas en África, a veces por la fuerza y siempre con engaño, las cuales morían en su mayor parte antes de llegar a puerto en América. Ellas inspiraron a muchos escritores de novelas de aventuras durante los siglos XIX y XX, entre los cuales cabe citar a Emilio Salgari y su ciclo sobre los piratas de las Antillas, donde destaca “El corsario negro”.

---

<sup>1</sup> “Coup de barre” proviene del francés sopor o modorra, nombre dado por el Padre Jacques Du Tertre, dominico y viajero que realizó numerosos viajes a las Antillas y publicó en 1654 el libro *Histoire générale des Antilles habitées par les Français*. En él puede leerse que esta enfermedad “*causa un dolor de cabeza muy violento, acompañado del batir de arterias y sienes, y de una gran dificultad por respirar, con una lasitud y dolor de piernas, como en un estado soporífero (“coup de barre”) y el cuerpo adquiere un color amarillento*”.

<sup>2</sup> El nombre “mal de Siam” se debió a un malentendido referido a una epidemia desencadenada en La Martinica en 1649, que fue atribuida a la llegada del barco francés Oriflamme, que procedía de Siam y según comentaba el Padre Labat, afectó gravemente a los monjes de su orden. Sin embargo, el contagio de los tripulantes ocurrió durante una escala realizada en Brasil.

## 2. Epidemiología

La fiebre amarilla es una enfermedad vírica grave de carácter epidémico. Tras el contagio sigue un período de incubación de 3-6 días, luego un acceso febril alto, entre 39-40 °C, pulso rápido que se detiene al segundo día, lengua saburral<sup>3</sup>, cefalalgias, raquialgias, conjuntivitis y fuertes dolores epigástricos. Tras una recesión de los síntomas en que el enfermo puede recuperarse (2-5 días), aparece el período tóxico, con hemorragias puntiformes en el paladar, epistaxis (hemorragia nasal), hematemesis (vómito negro), ictericia<sup>4</sup>, moderada al principio y más tarde intensa, y albuminuria (albúmina en la sangre). La mortalidad es elevada (10-15%). Pueden tener lugar formas atípicas menores o inaparentes, sólo demostrables por la aparición de anticuerpos específicos en la sangre.

El tratamiento es sintomático y la atención a pacientes graves debe hacerse en unidades de vigilancia intensiva, con monitoreo estricto y medidas de apoyo general que incluyan aporte de fluidos, fármacos vasoactivos, oxígeno, etc. No existe tratamiento antiviral específico disponible, por lo que es necesario sobre todo prevenir la picada del mosquito, sugiriéndose el uso de insecticidas tanto en la ropa como en la misma piel.

El agente causal de la fiebre amarilla es un virus que se transmite al hombre por la picadura de un mosquito infectado. El vertebrado sirve como reservorio y el artrópodo hematófago es el vector de la enfermedad, quien toma pasivamente los virus en la sangre que absorbe de un sujeto enfermo, los cuales se multiplicarán en su tubo digestivo. Cuando su número en las glándulas salivales sea suficiente, transmitirá el patógeno a un sujeto sano en otra picadura. El artrópodo no manifiesta el menor trastorno por la presencia del virus en ningún caso.

El virus de la fiebre amarilla forma parte del grupo de virus transmitidos por artrópodos denominado arborvirus, todos virus ARN, aunque en realidad se trata de un conjunto bastante heterogéneo, con el carácter común de que se multiplican tanto en el vertebrado, homeotermo (temperatura corporal estable), como en el artrópodo vector, poiquilotermo, de sangre fría. Este virus fue incluido durante mucho tiempo en el género *Flavivirus*, dentro de la familia de los *Togaviridae* o, vulgarmente, *Togavirus*. Sin embargo, actualmente se le considera como una familia aparte, *Flaviviridae*.

El virus se multiplica en los dos hospedadores, el mosquito, que puede transmitirlo durante el resto de su vida<sup>5</sup>, y el vertebrado, como ocurre con todos los arborvirus. El patógeno de esta enfermedad es un ribovirus, de forma esférica, de unos 45 nanómetros de diámetro. Tiene una membrana de cobertura y el ARN es uncatenario positivo, es decir, de una sola cadena y que funciona también como mARN, constituido por 10.802 nucleótidos<sup>6</sup>. La nucleocápside es icosaédrica, envuelta de proyecciones espiculares. Tiene tres proteínas estructurales: la E de las proyecciones, que es una glucoproteína de 53 Kd; la C, que es la proteína de la nucleocápside, no glicosilada, de 13,5 Kd y la M de la cobertura, de 8,7 Kd.

---

<sup>3</sup> Lengua recubierta de una capa de color parduzco o amarillento debido a la acumulación de material descamado, bacterias o restos alimenticios.

<sup>4</sup> Coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina.

<sup>5</sup> El mosquito deviene infeccioso alrededor de los 12-21 días después de haber picado a una persona o a un mono infectado.

<sup>6</sup> Moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de un monosacárido de cinco carbonos, una base nitrogenada y un grupo fosfato.

La estructura antigénica principal viene determinada por la proteína E, que tiene epítomos<sup>7</sup> independientes de neutralización y de inhibición de la hemaglutinación. El diagnóstico serológico temprano puede hacerse detectando anticuerpos Ig M mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA).

El diagnóstico definitivo se hace mediante diversas pruebas, ELISA, inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento o neutralización. Hay que tener en cuenta que se presentan reacciones cruzadas con otros virus afines. Cabe añadir que existen diferencias antigénicas entre las distintas cepas del virus que permiten distinguir las africanas de las sudamericanas.

La infección por virus de la fiebre amarilla se diagnostica también con el aislamiento del virus en la sangre durante las etapas iniciales de la enfermedad. Las muestras se inoculan por vía peritoneal e intracerebral en ratones recién nacidos o lactantes, o en cultivos celulares susceptibles. El virus recién aislado se identifica mediante titulaciones de inhibición de la hemaglutinación con antiseros estándar para determinar su grupo inmunológico, así como por titulaciones de neutralización para establecer la especie.

Sabemos que hay animales, especialmente monos, que son susceptibles al virus de la fiebre amarilla, y fue un descubrimiento importante en la historia de este virus la susceptibilidad a él de *Macacus rhesus* y del ratón blanco.

En 1928, Adrian Stokes, Johann H. Bauer y N. Paul Hudson, trabajando en Nigeria, pusieron de manifiesto que los monos asiáticos, especialmente *Macacus rhesus*, podían infectarse experimentalmente con el virus de la fiebre amarilla, tanto por inoculación de material virulento humano<sup>8</sup>, como por picadura de mosquitos infectados por el virus. Tres o cuatro días después de la inoculación subcutánea aparece fiebre durante un par de días, a la que sigue un período de hipotermia que lleva al colapso. La muerte del mono tiene lugar a los cinco o seis días de la infección experimental. En este momento su sangre y diversos órganos internos tienen una enorme cantidad de virus infectivos.

El ratón blanco es también susceptible a la infección (M. Theiler<sup>9</sup>, 1930 y J.E. Dinger, 1931). La inoculación intracerebral de 0,05 ml de sangre de un mono *rhesus* enfermo produce unos síntomas característicos y la muerte del ratón en cinco o seis días. Por sucesivos pases de sangre del ratón por el encéfalo, el virus pasa a una forma llamada neurotrópica, que se localiza preferentemente en el tejido nervioso, la cual, inyectada al hombre o al mono por vía subcutánea, no produce ningún ataque visible de fiebre amarilla, pero estimula la producción de anticuerpos específicos y da inmunidad duradera.

Esta vacuna atenuada, llamada vacuna francesa neurotrópica (VFN), se verificó eficaz y fue probada por primera vez en seres humanos en el año 1932 por el Dr. Sellards, de la Universidad de Medicina de Harvard, y por Jean Laigret, del Instituto Pasteur de Senegal.

---

<sup>7</sup> El epítomo o determinante antigénico es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario, la secuencia específica a la que se unen anticuerpos y receptores de las células B o T.

<sup>8</sup> En este caso, la transmisión extrahumana de fiebre amarilla se consiguió infectando a un mono la sangre de un paciente afectado de esta enfermedad, un africano de 28 años llamado Asibi.

<sup>9</sup> Max Theiler, microbiólogo nacido en Pretoria (Sudáfrica) y formado en la Escuela de Medicina Tropical de Londres, probó con anterioridad a 1927 que la enfermedad no se debía a una bacteria sino a un virus filtrable. En el año 1951 recibió el Premio Nobel por sus trabajos.

Entre 1939 y 1952 fueron administradas más de 38 millones de dosis VFN en los países francófonos de África occidental, gracias a la cual, el número de casos de fiebre amarilla disminuyó de una forma espectacular.

Sin embargo, la VFN fue asociada a una incidencia elevada de reacciones encefálicas en niños, aproximadamente 3-4 casos cada 1.000 vacunaciones, con una mortandad del 38%. Por este motivo, a partir de 1961 fue detenida su prescripción para menores de 10 años e interrumpida su fabricación en 1980. Desgraciadamente, durante las décadas de 1960-1970 se produjeron en África importantes epidemias de fiebre amarilla que tuvieron como consecuencia una gran mortandad entre los niños menores de 10-12 años, entre el 70-90% del total de fallecidos, pues no habían sido vacunados.

La forma inicial del virus inoculado en el ratón se denomina virus viscerotropo<sup>10</sup>, que produce la enfermedad con las lesiones características. Tras descubrir la forma de cultivar el virus de la fiebre amarilla en embrión de pollo, se halló que el virus neurotrofo perdía completamente su virulencia si se separaban el encéfalo y la médula espinal del embrión antes de desmenuzar sus tejidos para preparar el medio de cultivo. Los virus obtenidos habían perdido la capacidad de producir los efectos, tanto de la forma viscerotrópica como de la neurotrópica. A esta cepa se la llamó virus pantrópico<sup>11</sup> y conserva la propiedad de inducir inmunidad.

Actualmente, se prepara la vacuna de la fiebre amarilla a partir de la cepa 17D, obtenida por Theiler, mutante de la cepa pantropa Asibi que ha perdido su viscerotropismo y la mayor parte de su neurotropismo. Los primeros estudios de la cepa 17D fueron efectuados en 1938 en Brasil, donde fueron vacunados 60.000 sujetos, demostrándose que los anticuerpos neutralizantes aparecían entre los 7-21 días después de la vacunación, y que el 95% de los sujetos vacunados desarrollaban anticuerpos. En 1940-1941, la vacuna 17D fue administrada a 5.172 habitantes de las altas mesetas brasileñas, regiones donde la fiebre amarilla no es endémica. Un mes después de las vacunaciones, los exámenes efectuados a 918 de ellos mostraron que todos poseían anticuerpos neutralizantes contra la fiebre amarilla; y diecisiete años más tarde, un análisis sanguíneo efectuado a 108 de aquellos sujetos demostró que el 76% estaban fuertemente protegidos, el 21% lo estaba débilmente y sólo el 3% quedaba desprotegido.

La vacuna 17D se cultiva en embrión de pollo, se conserva por liofilización y se administra por vía subcutánea, a partir de los nueve meses de edad. Produce la aparición de anticuerpos neutralizantes a partir de los diez días, y la inmunidad a la fiebre amarilla dura, como mínimo, entre seis y diez años en más del 95% de los casos, y se han detectado anticuerpos neutralizantes en algunos sujetos treinta y cinco años después de haber sido inmunizados por primera vez.

En 1988, la OMS y la UNICEF recomendaron que era necesario la incorporación de la vacuna antiamaril en los programas de vacunación infantil en países de riesgo, y a partir de entonces, numerosos países africanos han considerado que la vacunación masiva de su población debía ser una práctica prioritaria. En las zonas endémicas suelen practicarse revacunaciones cada diez años.

Existe una experiencia registrada que alcanza a millones de soldados norteamericanos, que fueron protegidos de la fiebre amarilla con esta vacuna con un resultado excelente y sin problemas secundarios.

---

<sup>10</sup> Que tiene afinidad por las vísceras, el hígado, los riñones y el corazón.

<sup>11</sup> Que tiene afinidad por muchos tejidos sin demostrar una especial por ninguno de ellos.