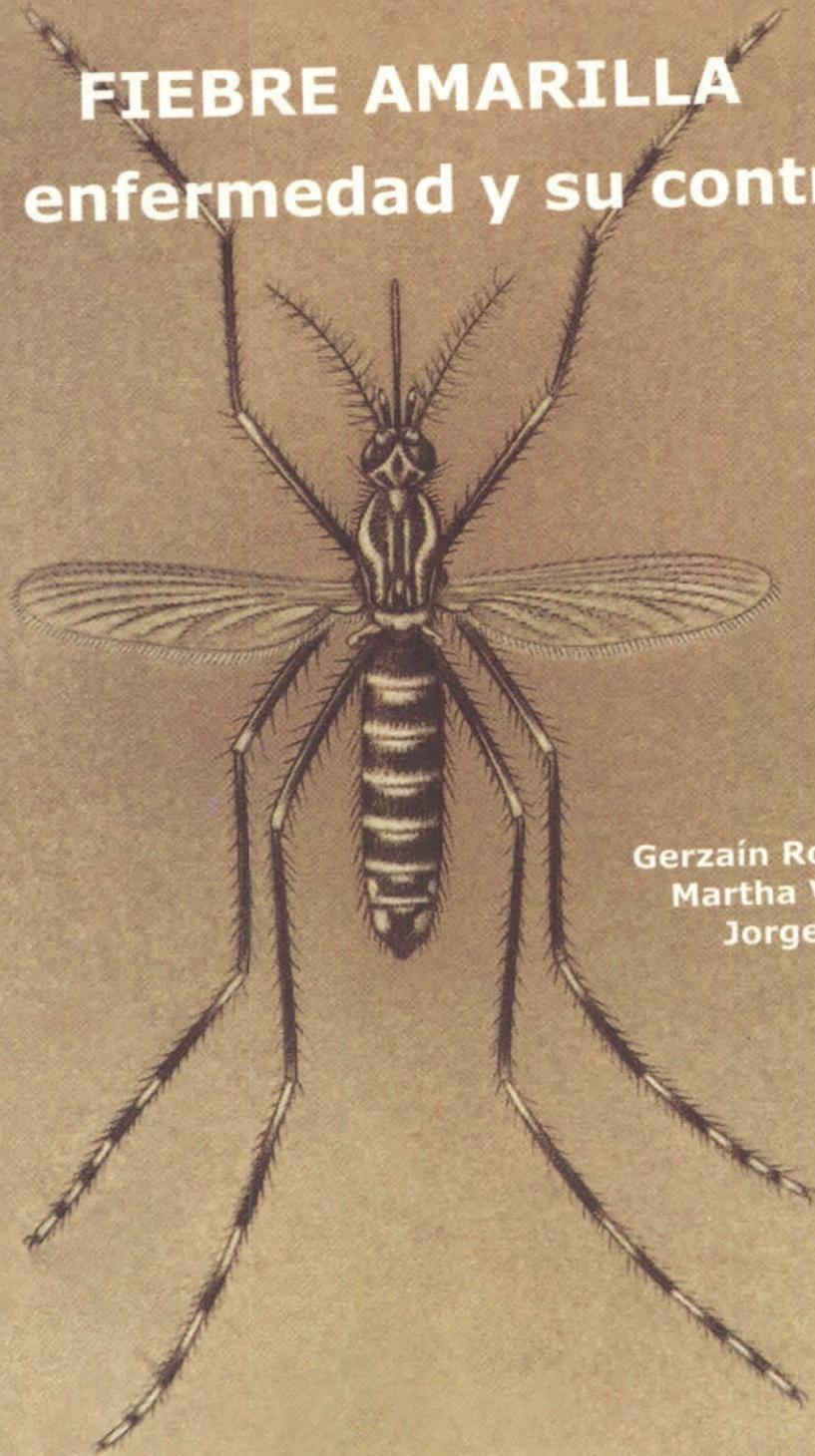


FIEBRE AMARILLA

La enfermedad y su control



**Gerzaín Rodríguez
Martha Velandia
Jorge Boshell**

Portada: *Aedes aegypti*, adulto
Reproducido con autorización de
Productos Roche S.A.
Láminas entomológicas No.7
Dibujos en colores: W. Linsenmaier, Ebikon
Servicio Científico Roche
Montevideo, Uruguay

Instituto Nacional de Salud

FIEBRE AMARILLA
La enfermedad y su control

Gerzaín Rodríguez*

Martha Velandia**

Jorge Boshell***

Bogotá, D.C., Colombia 2003

* Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
** Centro Control de Enfermedades, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
*** Director, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia



© Derechos reservados por el Instituto Nacional de Salud.
Prohibida toda reproducción parcial o total sin previa
autorización escrita de la Institución.

Instituto Nacional de Salud
Avenida Calle 26 No. 51-60
Bogotá, D.C., Colombia
ins@hemagogus.ins.gov.co

Revisión: Hernando Groot, Alvaro Moncayo y Julio César Padilla

Edición, diagramación e impresión: División de Biblioteca y
Publicaciones, Instituto Nacional de Salud
publicacion@hemagogus.ins.gov.co

1.000 ejemplares

Código editorial ISBN 958-13-0131-3

Contenido

I. La enfermedad	5
Introducción	5
Definición	5
Historia	5
Epidemiología	7
Animales susceptibles	11
Riesgo de urbanización	16
El virus	16
Clínica	19
Patología	20
Diagnóstico de laboratorio	21
Otros exámenes	23
Diagnóstico diferencial	24
Tratamiento	28
Prevención	28
Recomendaciones para la vacunación	30
Vacunación en los casos de fiebre amarilla	31
II. Control	32
Conducta ante la sospecha o confirmación de un caso humano de fiebre amarilla	32
Configuración del caso	32
Caso probable	32
Caso confirmado	32
Caso descartado	33
Hospitalización	33
Viscerotomía	33
Investigación del caso	35
Investigación de campo	36
Estrategias generales para evitar la reurbanización de la fiebre amarilla	37
Recomendaciones para el diagnóstico por el laboratorio	38
Recolección de las muestras	38
sangre	38
Rotulación de las muestras	38
Conservación y transporte de las muestras	39

Referencias	40
Fiebre amarilla, fechas memorables	43
Anexo 1. Ficha epidemiológica para fiebre amarilla y dengue hemorrágico	45
Anexo 2. Decreto No 1693 de 1979	46

I. La enfermedad

INTRODUCCIÓN. La fiebre amarilla continúa siendo una enfermedad importante en varios países de Suramérica y en el Africa subsahariana por la morbilidad anual que ocasiona, cercana a los 200.000 casos; de ellos, unos 2.000 en nuestra región, todos los cuales se podrían haber prevenido con la vacunación oportuna con un biológico eficaz y barato. Una preocupación adicional en nuestra zona geográfica es la posibilidad de urbanización de la enfermedad, porque el vector urbano de la misma, el mosquito *Aedes aegypti*, está ampliamente distribuido en nuestros municipios, incluyendo aquellos vecinos a las áreas enzoóticas de la enfermedad. Este hecho condujo a incluir la vacuna antiamarílica en el Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de varios países, con los problemas inherentes a su producción y a su aplicación, para más de 50 millones de personas con riesgo de adquirir la enfermedad en Suramérica.

Este trabajo representa una actualización sobre la fiebre amarilla, que amplía considerablemente el *Manual de viscerotomía* producido por el INS en 1986. El documento está redactado primordialmente para los funcionarios de los servicios de salud, y es una guía para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad. Es nuestra intención que sea útil para los médicos y los estudiantes y para todo el personal de las áreas de la salud pública del país, funcionarios que deben tener especial proficiencia en esta enfermedad, que junto con el dengue hemorrágico y las

infecciones por Arenavirus, representa una de las tres fiebres hemorrágicas virales suramericanas conocidas en la actualidad (1).

DEFINICIÓN: Es una fiebre hemorrágica aguda, inmunoprevenible, mortal entre el 5 y 50% de los casos sintomáticos, urbana o selvática, producida por un arbovirus cuyo órgano blanco es el hígado, en el cual induce necrosis apoptósica de los hepatocitos.

HISTORIA. Es posible que la fiebre amarilla selvática existiera en América antes de su descubrimiento, según se deduce de algunos códigos mayas (2). La forma urbana existió en América desde hace cerca de 400 años, cuando los barcos importaron de Africa el vector, *A. aegypti*, y los esclavos que padecían la enfermedad (3-5). Así se estableció con carácter endémico en todos los puertos del Atlántico y las Antillas, desde los Estados Unidos hasta Brasil. Las epidemias en estos puertos fueron frecuentes y dramáticas, especialmente entre los europeos (4).

Entre los 25.000 soldados con los que Vernón sitió a Cartagena en 1741, 20.000 murieron de fiebre amarilla, cifra considerada en 7.000 por otros autores (3); en 1803, la enfermedad, también llamada "vómito negro", mató 18.000 de los 22.000 soldados franceses que atacaron a los negros rebeldes de Haití (3,4). En Veracruz, México, en algunos momentos se llegaron a registrar 50 muertes diarias por fiebre amarilla, hacia 1794, hasta tal punto que se llegó a pensar entonces en destruir la ciudad y construirla en otro sitio. Entre 1880 y

EL MOSQUITO HIPOTÉTICAMENTE CONSIDERADO COMO AGENTE DE TRANSMISIÓN DE LA
FIEBRE AMARILLA

(Sesión del 14 de agosto de 1881)

Señor Presidente – Sres. Académicos – Algunos años ha, en este mismo lugar tuve la honra de exponer el resultado de mis ensayos alcalimétricos, con los que se creo haber demostrado definitivamente la excesiva alcalinidad que presenta la atmósfera de la Habana. Quizás recuerden algunos de los Académicos aquí presentes las relaciones conjeturales que creí poder señalar entre ese hecho y el desarrollo de la fiebre amarilla en Cuba. Pero de entonces acá mucho se ha trabajado, se han reunido datos más exactos y la etiología de la fiebre amarilla ha podido ser estudiada más metódicamente que en épocas anteriores. De ahí el que yo me haya convencido de que precisamente ha de ser insostenible cualquiera teoría que atribuya el origen o la propagación de esa enfermedad a influencias atmosféricas, miasmáticas, meteorológicas, ni tampoco al desaseo ni al descuido de medidas higiénicas generales. He debido pues abandonar mis primitivas creencias; y al manifestarlo aquí, he querido en cierto modo justificar ese cambio en mis opiniones, sometiendo a la apreciación de mis distinguidos colegas una nueva serie de estudios experimentales que he emprendido con el fin de descubrir el modo de propagarse la fiebre amarilla.

Figura 1. Comunicación de Carlos Finlay a la Academia de Ciencias de la Habana sobre la transmisión de la fiebre amarilla.

1888 sucumbieron 52.000 trabajadores de los 85.000 que intentaban construir el canal de Panamá, la mayoría de ellos por fiebre amarilla, pero también por otras enfermedades como la malaria y la fiebre tifoidea, hecho que contribuyó decisivamente a la suspensión de esta obra (3,4).

En 1881 el médico cubano Carlos Finlay (figura 1), sugirió que el *A. aegypti* era el transmisor de la fiebre amarilla que asolaba la Habana (6,7), idea confirmada en 1900 por la Comisión Sanitaria del Ejército de los Estados Unidos, encabezada por Walter Reed (7), la cual también demostró que el agente causal era filtrable, convirtiéndose así la fiebre amarilla en la primera enfermedad en la que se confirmó que era causada por un virus y transmitida por un vector (4,7). Las medidas higiénicas que impulsó este descubrimiento controlaron la fiebre amarilla urbana en la Habana y, luego, en otras ciudades. En Panamá, el vector se controló hacia 1907 y el Canal se terminó de construir en 1914 (4).

La última epidemia de fiebre amarilla urbana en Estados Unidos ocurrió en Nueva Orleans en 1905; hubo cerca de 5.000 casos, con 25% de mortalidad. (4). En Ecuador, los últimos casos urbanos se presentaron en Guayaquil, en 1919 (4) y en Colombia, en la epidemia del Socorro de 1929, que afectó al menos a 150 personas, con 23% de mortalidad (3). Los últimos brotes urbanos en América se registraron en Brasil en 1942, y el último caso urbano confirmado se presentó en Trinidad en 1954 (8). Desde entonces, sólo había fiebre amarilla selvática en las Américas. Entre 1997 y 1998, se diagnosticaron 6 casos de fiebre amarilla urbana en Santa Cruz, Bolivia, por la técnica de IgM-Elisa, uno de los cuales podría ser también considerado como dengue hemorrágico (9).

En Colombia, la existencia de fiebre amarilla selvática fue diagnosticada por Roberto Franco, Jorge Martínez Santamaría y Gabriel Toro Villa en pacientes de Muzo (Boyacá) en 1907, mediante criterios clínicos sólidos (10).



Figura 2. El médico epidemiólogo Jorge Boshell Manrique, 1903-1976.

Gorgas y otros ilustres expertos norteamericanos descartaron esta posibilidad porque el paradigma de la época exigía que donde hubiera fiebre amarilla debía estar presente el *A. aegypti*, mosquito que no se halló en la región (3). Similares sospechas, con vectores diferentes, las tuvo el médico colombiano Jorge Boshell Manrique, (figura 2) en los años 30, en la zona de Restrepo (Meta) (11). Finalmente, se aceptó esta variedad de fiebre amarilla selvática en 1933, cuando investigadores brasileños y norteamericanos

describieron esta epidemiología en Espírito Santo, Río de Janeiro, entre 1927 y 1929 (4,12).

La vacuna contra la fiebre amarilla se empezó a desarrollar a mediados de los años 30 y su uso se masificó hacia 1938 (5,13). Max Theiler, un médico sudafricano que trabajaba en Estados Unidos, recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por estos logros, en 1951. Injustamente no se premió a Hugh Smith, otro investigador en el desarrollo de la vacuna, con méritos comparables a los de Theiler.

Muchos de los logros alcanzados en el control de la fiebre amarilla fueron auspiciados por la Fundación Rockefeller (4).

EPIDEMIOLOGIA. La fiebre amarilla urbana es una antroponosis, mientras que la selvática es una zoonosis (figura 3), con diferentes especies de primates como reservorios (figuras 4-5). Estos también sufren la enfermedad (Figuras 6-7), por lo que una señal de alerta para epidemias es encontrar en los bosques esqueletos de estos animales selváticos (figura 8) (14).

El vector de la fiebre amarilla urbana es el *A. aegypti* (figura 9). En este mosquito el virus sufre un periodo de

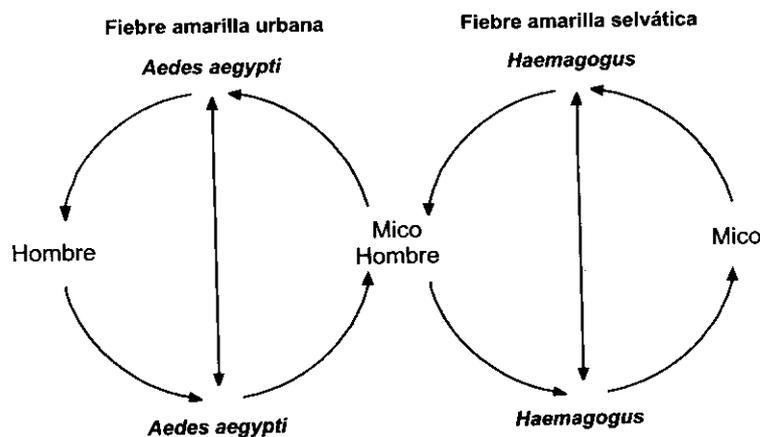
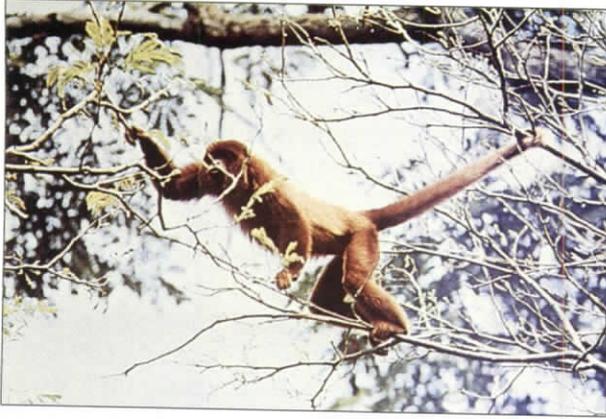


Figura 3. Ciclos de la fiebre amarilla.



Figuras 4-5. *Alouatta seniculus* (mico aullador o mono cotudo) y *Aotus trivirgatus* (marta), reservorios del virus de la fiebre amarilla.

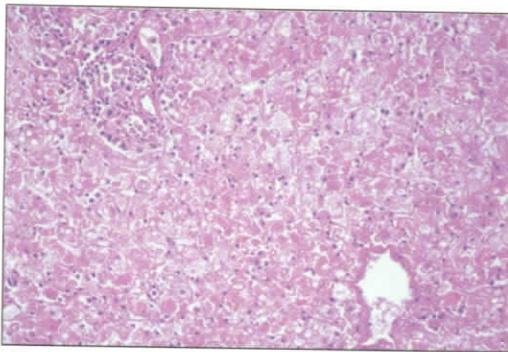


Figura 6. Hígado de un mico *A. seniculus* con necrosis masiva por fiebre amarilla, HE 20X.

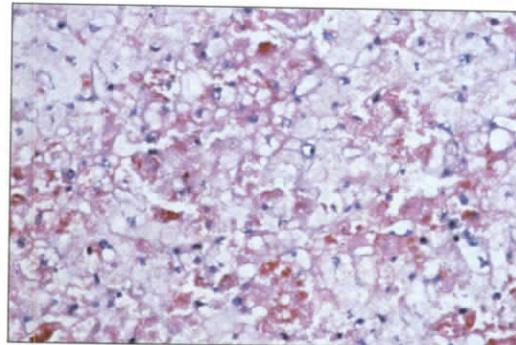


Figura 7. Hígado del mismo animal de la figura 6. La inmunohistoquímica es fuertemente positiva para antígenos del virus de la fiebre amarilla que aparecen de color rojo. Técnica avidina-biotina-fosfatasa alcalina, 40X.



Figura 8. Esqueleto de *A. seniculus*, encontrado durante una epidemia selvática de fiebre amarilla en las estribaciones de la Sierra Nevada de Santa Marta, 1979. Reproducido con permiso de la referencia 14.

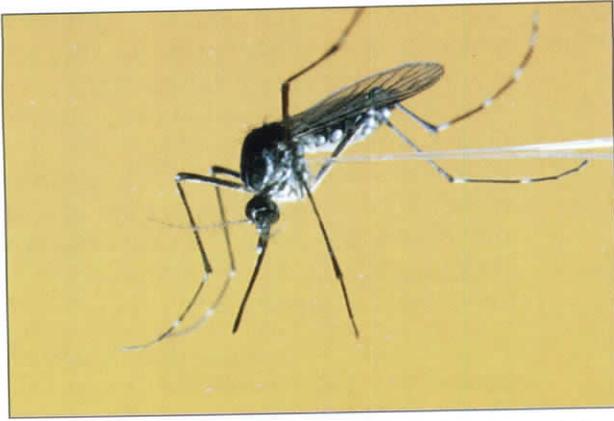


Figura 9. *Aedes aegypti*, vector urbano de la fiebre amarilla. Las manchas blancas y negras de las patas hacen que se llame "zandudo saraviado".

incubación extrínseca de 8-15 días, variable según la temperatura ambiente, durante el cual se multiplica en la pared gástrica y en las glándulas salivales. El mosquito es infectante durante toda su vida, que es de 6-8 semanas y el virus se transmite transováricamente a la descendencia del mosquito (15), hecho que lo convierte en el verdadero reservorio y hace menos importante la existencia de otras fuentes del virus. Los transmisores selváticos (*Haemagogus jantinomys*, *Sabethes*) (figura 10), que también transmiten el virus transováricamente (16), viven en las copas de los árboles, en donde perpetúan el ciclo entre los primates que tienen este hábitat (3,4)(figura 4).

La fiebre amarilla tiene distribución selvática en América en donde está confinada a la América del Sur, en Colombia, Venezuela, las Guayanas, Ecuador, Perú, Brasil y Bolivia (figura 11) (8,17-19). Ha desaparecido de Centro América (Panamá, Costa Rica, Honduras, Guatemala) y de México, en donde hasta hace unos años también fue endémica en su variedad selvática (8).

Los trabajos de talador (figura 12A), colono, aserrador, minero, explorador

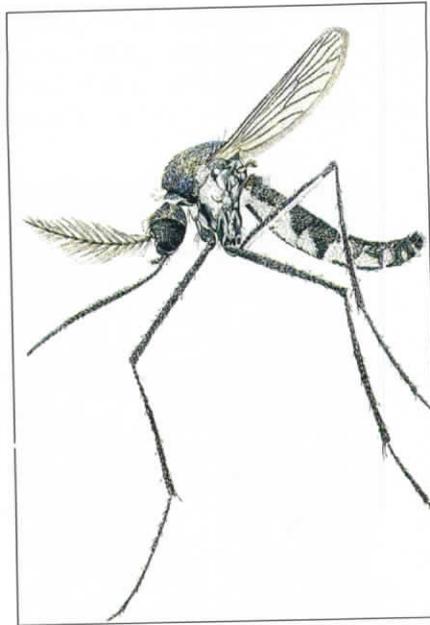


Figura 10. *Hemagogus jantinomys*, vector selvático de la fiebre amarilla. Nótese sus colores variados con escamas plateadas. Dibujo en plumilla, Guillermo Varela, 1944. Laboratorio de Entomología, Instituto Carlos Finlay, Bogotá. Reproducido con autorización de Biomédica, Bogotá.



Figura 11. Distribución de la fiebre amarilla en Suramérica.

agrícola y de petróleo constituyen factores de riesgo para adquirir la enfermedad. Como estas actividades las realizan primordialmente los



Figura 12A. Talador de la selva, en la misma zona y época de la figura 12C. Al caer el árbol, los vectores selváticos de la fiebre amarilla, que viven en sus ramas altas, atacan a quien ha destruido su vivienda. Foto del archivo de Patología del INS.

hombres, la fiebre amarilla selvática predomina en ellos entre los 15 y los 45 años de edad y se considera en América una enfermedad ocupacional. Otras personas en riesgo son los cultivadores de coca, los grupos alzados en armas, los soldados que penetran a zonas selváticas, los desplazados o los que migran a zonas selváticas. (figuras 12B y 12C).

En Colombia, la enfermedad ocurre en zonas boscosas cercanas a los ríos como el Magdalena, el Guaviare, el Catatumbo, el Orinoco y el Amazonas. Allí tiene una distribución bien definida, con predominio en el Magdalena Medio y en la vertiente oriental de la cordillera oriental (figuras 13A, 13B).

En el Africa hay 34 países subsaharianos donde es común la forma urbana o rural de la enfermedad (8, 17-20).

Según la OMS, entre 1987 y 1991 se informaron en el mundo cerca de 19.000 casos de fiebre amarilla, con mortalidad global de 24% y se registran anualmente unos 200.000 casos, la gran



Figura 12B. Sitio de fiebre amarilla en el departamento de Guaviare, 2002. Tala de la selva para cultivos ilícitos o construcción de vías.

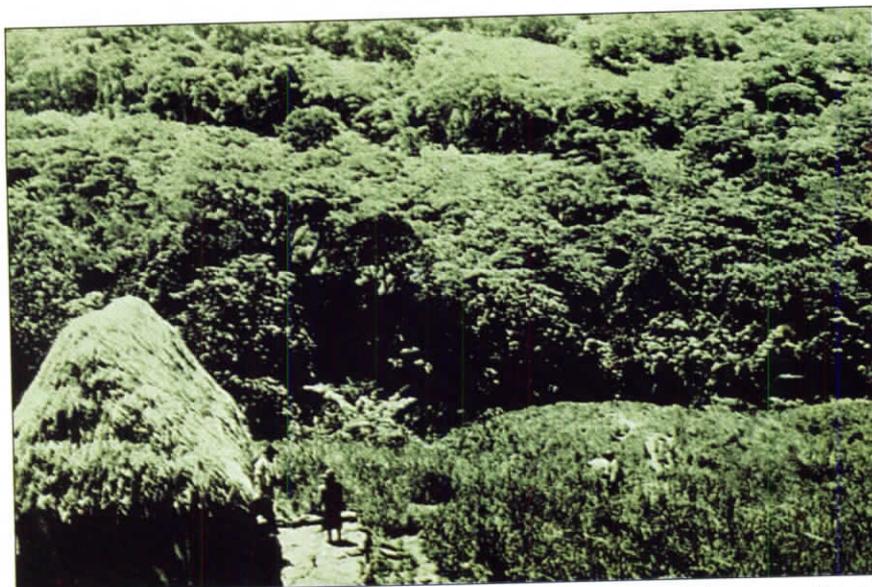


Figura 12C. Zona selvática de Támara, Casanare, con fiebre amarilla en 1943. Foto del archivo, Laboratorio de Patología, INS, publicada en: Bates M. The natural history of yellow fever in Colombia. Scientific Monthly 1946; 63:42-51.

mayoría en Africa (19-20). El número real de afectados puede ser 10 a 20 veces el registrado. En Suramérica, entre 1985 y 1994 se constataron, en promedio, 150 enfermos anuales (17-19). Entre 1990 y 1999 se confirmaron 1.939 en la región, con 991 muertes (5). En 1995 hubo 10 casos en soldados ecuatorianos y cerca de 500 en campesinos peruanos, desplazados sin vacunar, desde la sierra, a zonas selváticas endémicas, con una letalidad de 38% (19). Entre 1998 y 2000 se confirmaron 192 enfermos de fiebre amarilla selvática en Brasil, con 88 muertes (46%) (21). En Colombia se confirman casos todos los años y desde 1934 se registran en un programa de control, basado esencialmente en la viscerotomía (3,22-25) (figura 14).

Entre junio y agosto de 2003 se ha presentado una epidemia en Norte de Santander, en las márgenes del río Catatumbo, que hasta la fecha ha permitido detectar 64 casos, con 35% de mortalidad, (figura 14) y que es la

más grave presentada en el país en los últimos 50 años.

ANIMALES SUSCEPTIBLES. Hace unos 60 años, en Villavicencio y otros lugares del país, se investigaron numerosas especies para averiguar su papel como reservorios del virus, bien sea porque sufrieran la infección o enfermedad natural, o como animales experimentales (3,4). Las aves no se infectan con el virus. El embrión de pollo es el animal en el cual se desarrolló la vacuna con virus vivo atenuado, que hoy se usa en todo el mundo; en estos embriones, el virus no produce una lesión especial en ningún órgano y sus títulos son elevados en todos ellos.

Diferentes roedores como el agutí (*Dasyprocta*) o la paca (*Cuniculus paca*) son susceptibles al virus, lo mismo que el capibara (*Hydrochoerus capibara*); desarrollan viremia y podrían infectar mosquitos, por lo cual pueden tener importancia epidemiológica (3,4). Los *Proechymis* no son susceptibles (4).

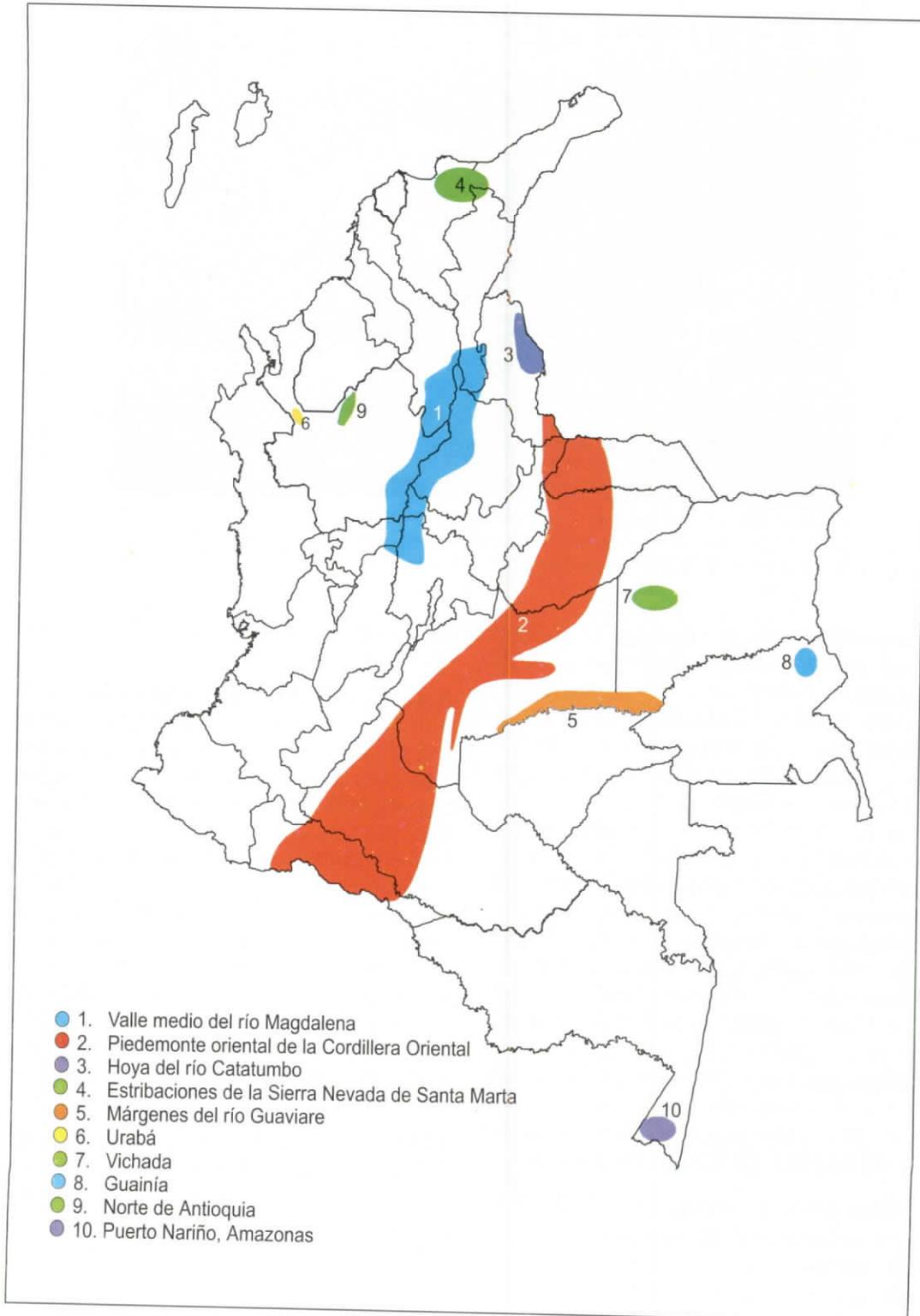


Figura 13A. Distribución de la fiebre amarilla selvática en Colombia.

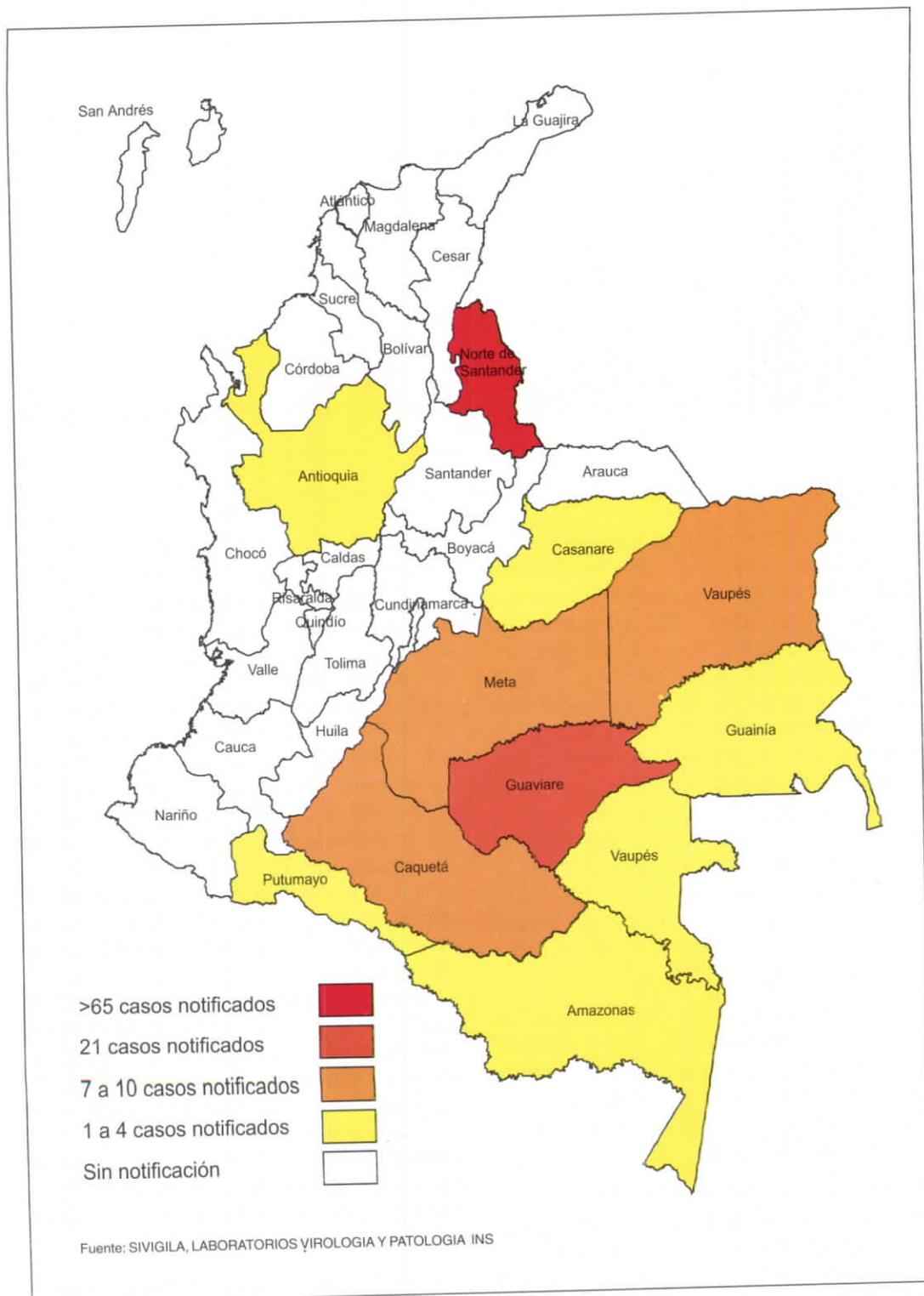


Figura 13B. Casos de fiebre amarilla. Colombia, 1990-2003, diagnosticados por viscerotomía o por serología.

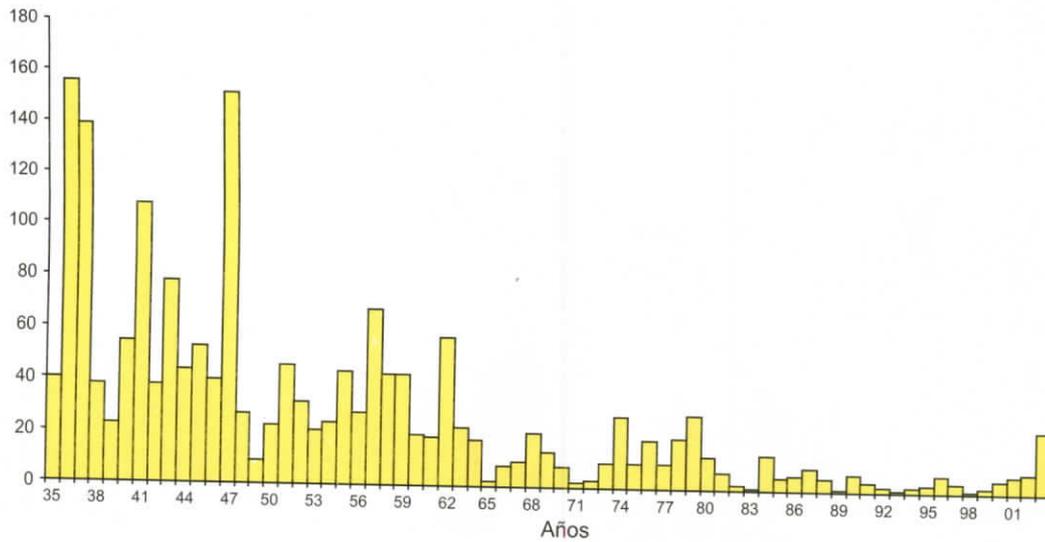


Figura 14. Casos de fiebre amarilla por viscerotomía. Colombia, 1934-2003.

El ratón blanco es muy susceptible, e inoculado por vía intracerebral desarrolla encefalitis; tal circunstancia ha permitido usar este animal tanto para aislamiento del virus como en pruebas de neutralización (26). El virus se multiplica en el citoplasma neuronal y produce necrosis de estas células con inflamación secundaria importante de polimorfonucleares y linfocitos, algunos con leucocitoclasia; no produce daño hepático. La cepa vacunal neurotrópica de virus francés de la fiebre amarilla se desarrolló y atenuó en el ratón, pero desde 1980 no se usa por su mayor posibilidad de producir encefalitis postvacunal (8,17,20).

El hámster dorado (*Mesocricetus auratus*) sufre una enfermedad experimental con daño hepático similar al del hombre y los primates, lo cual lo hace un modelo para el estudio de la enfermedad (27,28).

Entre los marsupiales, el género *Marmosa* es el más susceptible, así como el oposum de 4 ojos (*Metachirus nudicaudatus*); desarrollan viremia infectante para el mosquito y anticuerpos protectores (3,29). El

Didelphys marsupialis (fara, zarigüeya, chucha) tiene susceptibilidad variable ante varias cepas del virus. La viremia que desarrolla es baja pero capaz de infectar mosquitos. Probablemente no sufre enfermedad natural por el virus, contra el cual desarrolla anticuerpos (3,29). Inicialmente se pensó que era un animal de gran importancia epidemiológica en la transmisión de la enfermedad por abundar en los sitios en donde ésta era endémica y en donde no había primates (3,29), hasta el punto de ser incluido en un afiche sobre los mecanismos de transmisión de la enfermedad, hacia los años 40 en el INS (figura 15). La capacidad de desarrollar viremia que tienen estos marsupiales los hace huéspedes importantes para infectar los mosquitos, en los cuales la transmisión transovárica crea el riesgo persistente de transmisión de la enfermedad. Es llamativo que en algunas de estas especies de marsupiales se han encontrado anticuerpos naturales contra la fiebre amarilla.

Diferentes primates selváticos sufren la enfermedad natural y son reservorios del virus. Los monos aulladores

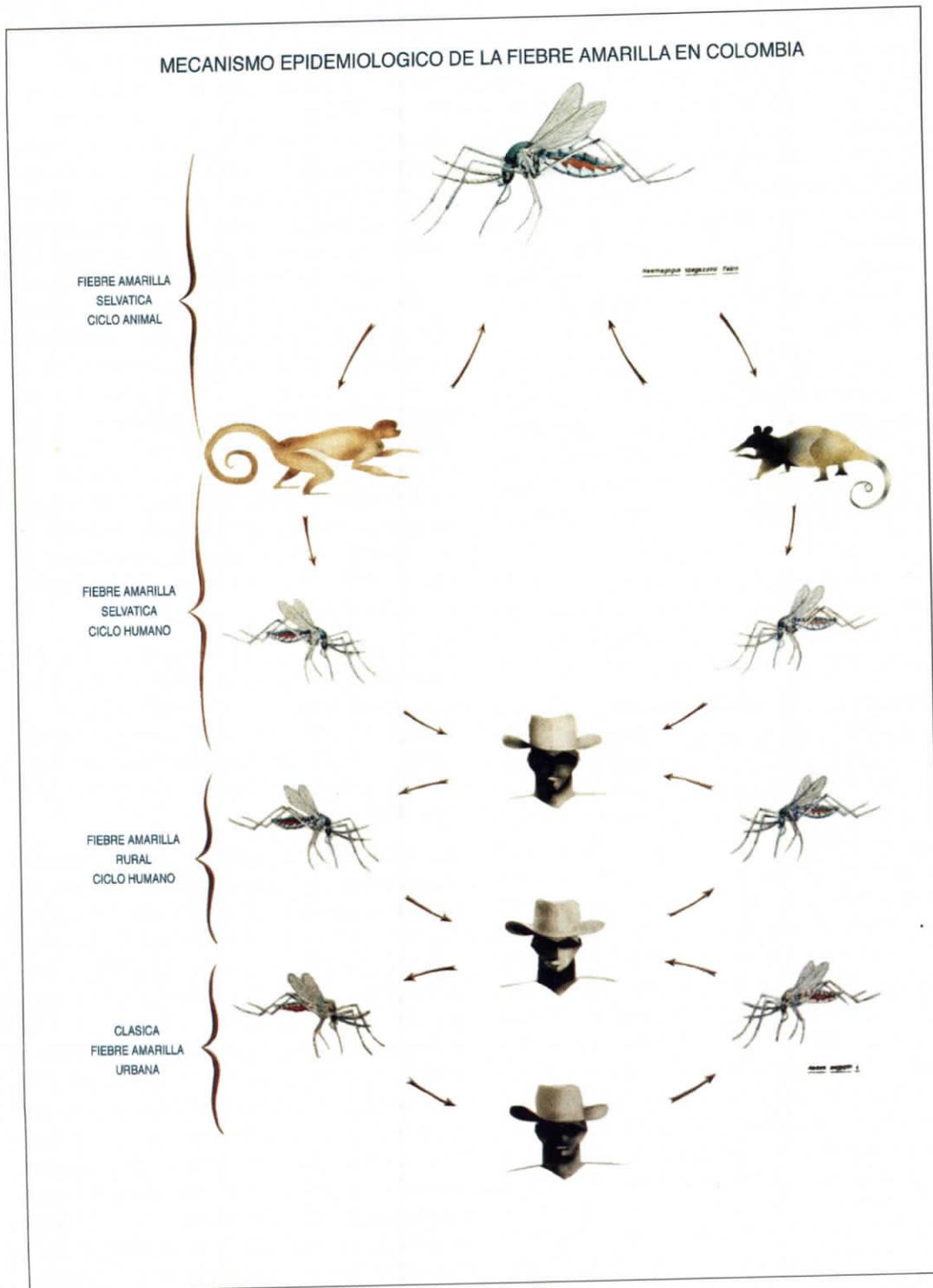


Figura 15. Ciclos de la fiebre amarilla urbana y selvática, que involucran a *Didelphys marsupialis* como reservorio, INS, 1943. Esquemas diseñados por Jorge Boshell Manrique, Manuel Roca García y Juan Bugher. Los mosquitos fueron dibujados por G. Varela S.

(*Alouatta seniculus*) (Figuras 4,6-7) son los más susceptibles; también lo son el mono araña (*Saymiri* sp.), que vive en grupos que se desplazan y puede llevar el virus a lugares distantes, el mono ardilla (*Ateles* sp) y las martas (*Aotus trivirgatus*) (figura 5) y otros primates (3,4). El hallazgo de cadáveres de estos animales en las selvas es un aviso de la presencia del virus de la fiebre amarilla (14) (figura 8).

El *Macacus rhesus* fue un animal experimental muy útil pero muy costoso, en diversos estudios patogénicos del virus vacunal, principalmente para medir su poder encefalitogénico y la magnitud de la viremia (4).

La histopatología hepática y la inmunohistoquímica en los primates no humanos que mueren por fiebre amarilla es similar a la del hombre (figuras 6,7).

RIESGO DE URBANIZACIÓN. La presencia de *A. aegypti* (figura 9) en amplias zonas de Colombia, por debajo de los 1.800 m de altura sobre el nivel del mar, así como en otros países americanos, áreas de afluencia eventual de pacientes en período de incubación o de viremia por fiebre amarilla, hacen que la urbanización de ésta sea un peligro latente (9) (figura 16) e, inclusive, inevitable (5), lo cual representaría un problema de salud pública de proporciones incalculables. No hay explicación lógica para que no se haya presentado ya. Se sugiere que el vector ha disminuido su capacidad para replicar y transmitir el virus, que todavía tiene una baja densidad, que el hombre produce una viremia baja y que la inmunidad contra el dengue u otros flavivirus lo protege de la fiebre amarilla (5). Los programas de salud de los gobiernos suramericanos enfrentan este peligro con campañas

anti-*Aedes* y con vacunación de las personas de las áreas urbanas con mayor riesgo. Esta es una tarea formidable, costosa, porque la población en riesgo, que debería vacunarse es alrededor de 50 millones de personas en Suramérica, 12 millones de ellas en Colombia. Los programas ampliados de inmunización incluyen la vacunación contra fiebre amarilla a los niños mayores de 1 año de edad de las zonas endémicas (véase más adelante: prevención). Un riesgo adicional es la presencia en el país de *Aedes albopictus*, importado de Asia en las llantas (17), otro vector potencial de la fiebre amarilla, cuyo hábitat es suburbano o rural, intermedio entre los vectores urbanos y selváticos de la enfermedad (30); pero *A. albopictus* es un vector incompetente de la fiebre amarilla (5).

Otro peligro es la urbanización del *Hemagogus*, cuya especie *equinus* ha sido detectado en el área urbana de Bucaramanga por el Laboratorio de Entomología del Instituto Nacional de Salud, (Víctor Olano, comunicación personal).

EL VIRUS. Pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus; tiene 45 nm de diámetro y su genoma es ARN que codifica 3 proteínas estructurales y 12 no estructurales (31,32). Las primeras son C (central), M (de membrana) y E (de la envoltura). Las no estructurales se llaman NS y, entre ellas, la NS-1 es responsable del ensamblaje y la liberación del virus; los anticuerpos contra esta proteína protegen de la infección, fijan complemento y lisan las células que contengan el antígeno (5,31). Los anticuerpos contra la proteína E son protectores y neutralizantes porque inhiben las proteínas mediante las cuales el virus se adhiere y penetra a las células susceptibles (5). El virus es

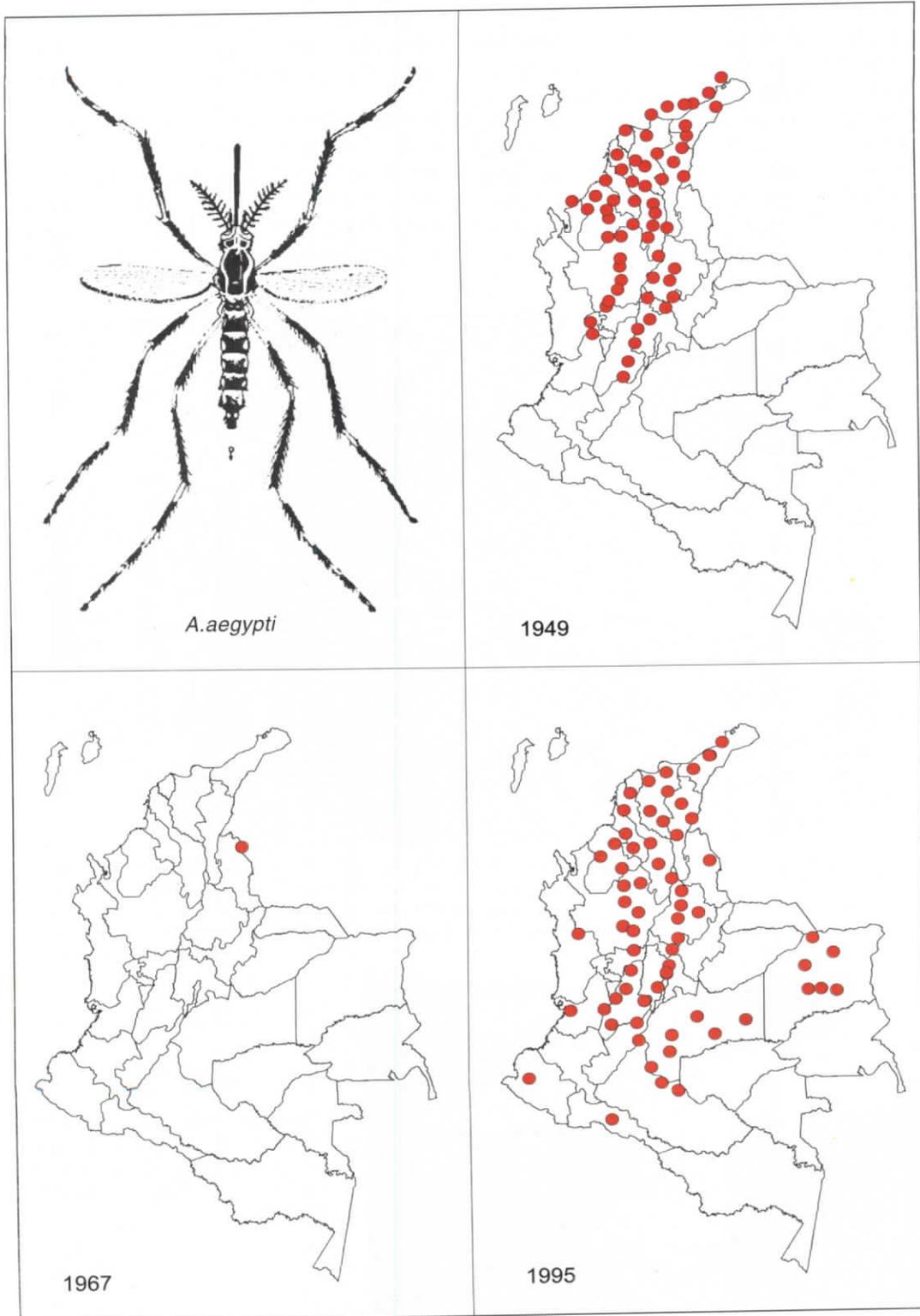


Figura 16. Distribución de *A. aegypti* en Colombia.

cultivable en células C6/36 (figura 17), células de embrión de pollo y en linfocitos y monocitos humanos; es hepatotropo y produce encefalitis cuando se inocula intracerebralmente en el ratón lactante, animal en el que se multiplica en el citoplasma neuronal (figuras 18-19). Se inactiva con éter, cloroformo, con bilis, con calor a 60 °C durante 10 minutos y con la luz

ultravioleta. La cepa 17D es un virus vivo atenuado, cultivado en embrión de pollo, que se usa como vacuna.

Los virus de la fiebre amarilla africana y de Suramérica son prácticamente idénticos por pruebas de neutralización; conforman un solo serotipo, y tienen diferencias bioquímicas en algunos nucleótidos y aminoácidos, así como

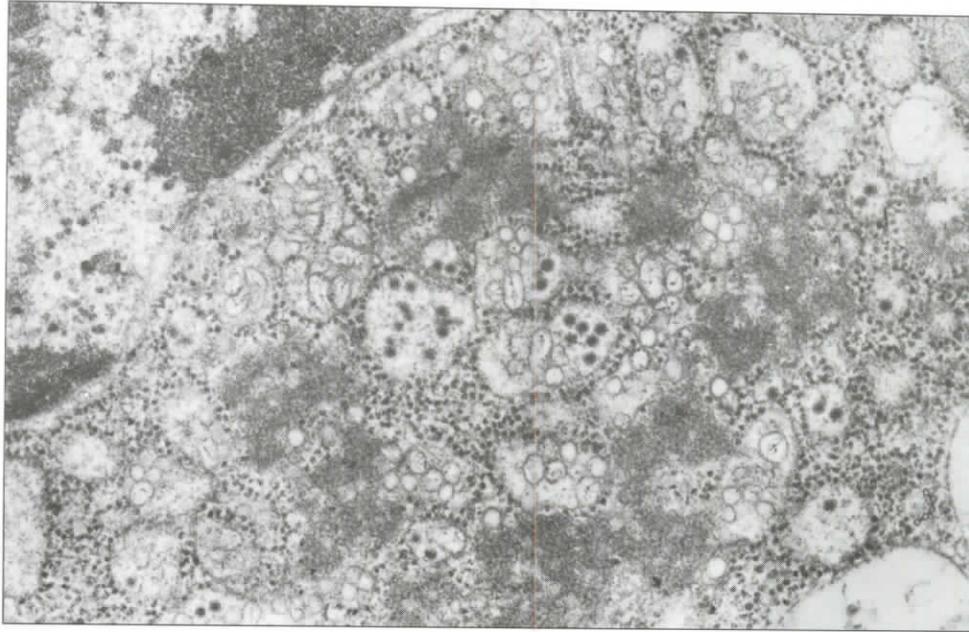


Figura 17. Células de mosquito C6/36 inoculadas con virus de la fiebre amarilla. Éste se ve dentro de vesículas, vacuolas y cisternas dilatadas del retículo endoplásmico granuloso. Consta de un nucleoide central denso, rodeado de una cápside y de una envoltura. Las masas granulares densas representan antígeno viral. N: núcleo celular. 80.000X.

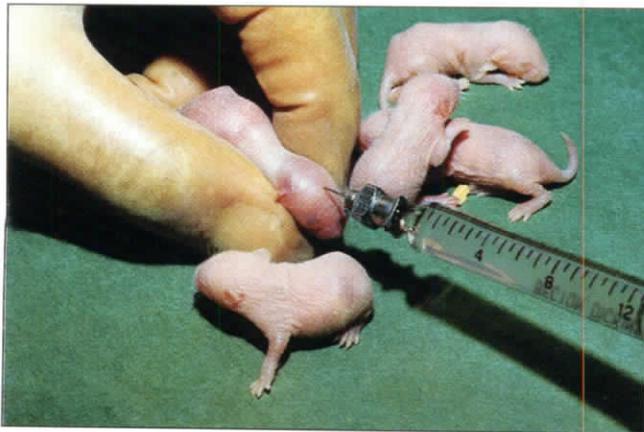


Figura 18. Inoculación intracerebral de suero de un paciente con sospecha de fiebre amarilla, a ratones lactantes.

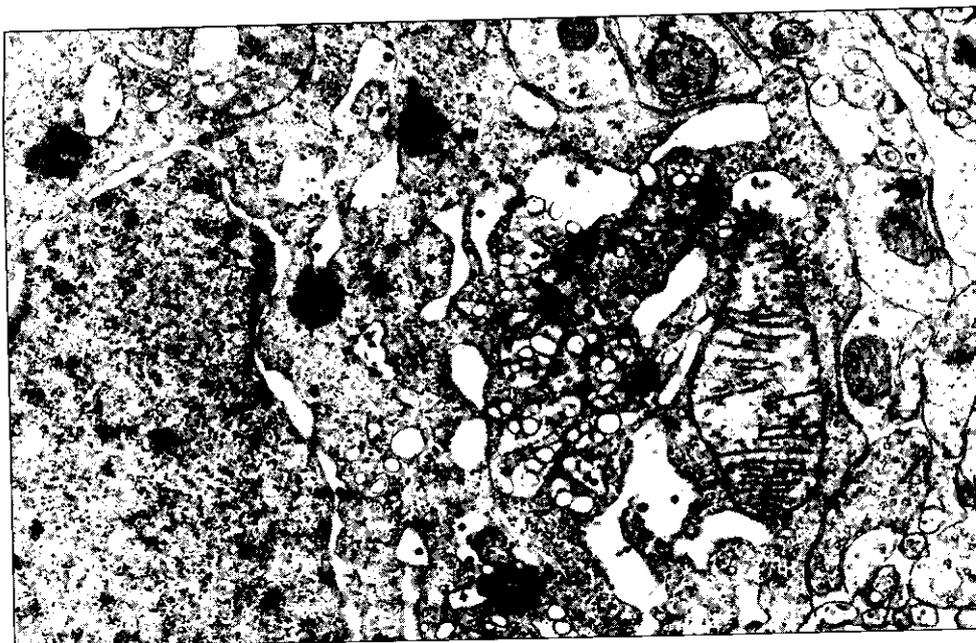


Figura 19. Neurona de la corteza cerebral del ratón con aumento del número de vesículas y vacuolas, dilatación del retículo endoplásmico granuloso y presencia en su luz de viriones de la fiebre amarilla, que se ven como puntos densos. Las áreas citoplasmáticas densas representan antígeno viral. N: núcleo neuronal. El neuropilo, a la derecha, no está afectado. 36.000 X.

en el contenido de azúcares de la proteína E; estas diferencias son identificables por los patrones de migración electroforética y con anticuerpos monoclonales y "huellas digitales" de los oligonucleótidos, que identifican 5 genotipos, 2 suramericanos y 3 africanos (5,31,32). Así se han identificado dos genotipos en Africa y otros dos en Sudamérica (20,31,32). Estas diferencias no impiden que la cepa vacunal existente, la 17D, proteja contra todos ellos.

CLINICA. El período de incubación es de 3 a 6 días. La fiebre amarilla puede cursar como una infección banal y aún asintomática, detectable sólo por el laboratorio. Por eso, los porcentajes de letalidad varían entre 5% y 80%, según se consideren estas infecciones o sólo los pacientes que lleguen al período de intoxicación, que sufren la más alta letalidad, cercana a 50%, pero

que en los niños, en las epidemias de fiebre amarilla urbana de África, ha alcanzado el 80% (17-20).

Se describen tres períodos (figura 20):

- A. Agudo: comienzo súbito con fiebre, congestión conjuntival, dolor lumbar, cefalea, escalofríos, malestar general y vómito; dura unos 3 días. Es característica la bradicardia, con pulsos de 70-80 por minuto a pesar de la fiebre del paciente, bradicardia relativa llamada signo de Faget, más frecuente en el segundo día de la enfermedad.
- B. Remisión: de pocas horas a 2 días, durante el cual bajan la fiebre y la intensidad de los síntomas y el paciente se siente mejor. Esta remisión dista mucho de ser constante.
- C. Intoxicación: fiebre, vómito negro o en "cuncho de café", hematemesis,

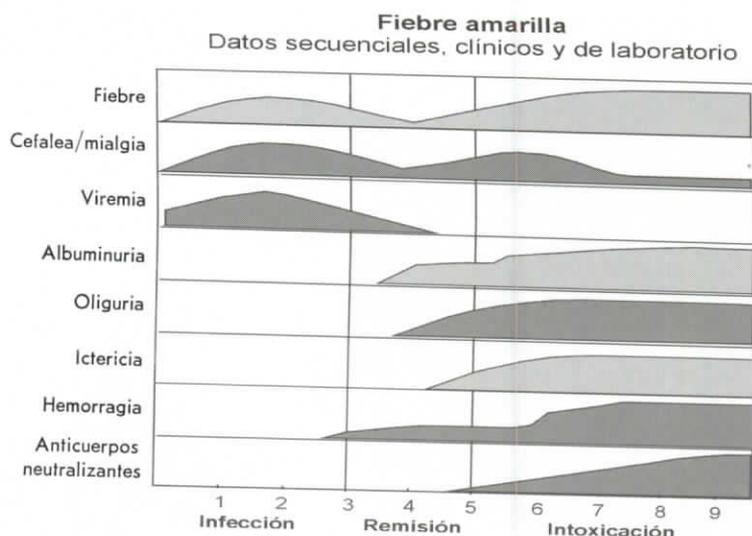


Figura 20. Clínica, viremia y anticuerpos neutralizantes en la fiebre amarilla. Reproducido con autorización de la OPS.

melenas (figuras 21-22), gingivorragias, epistaxis, oliguria, anuria, ictericia y manifestaciones en diversos órganos de la lesión hepática grave: trastornos de la coagulación, hipotensión, insuficiencia renal y encefalopatía. Se debe sospechar fiebre amarilla en todo paciente procedente de una zona endémica de la enfermedad que presente fiebre, hemorragias, ictericia ligera y albuminuria. Algunos pacientes sufren formas fulminantes con muerte en 3 a 5 días; la mayoría fallece a los 7 días de comenzada la sintomatología y otros luego de 2 semanas, llamada fiebre amarilla tardía. Los enfermos que se recuperan no sufren secuela alguna y tienen inmunidad vitalicia para la enfermedad. No se conoce la ocurrencia de un *segundo episodio* de fiebre amarilla en el mismo paciente.

PATOLOGÍA. La autopsia de un enfermo muerto por fiebre amarilla revela tinte icterico moderado de la piel y de las mucosas. La mucosa oral y la

nasal pueden mostrar huellas de las epistaxis o de la hematemesis. En la mucosa gástrica se aprecia hemorragia superficial, petequias y restos de sangre digerida (figura 23), la cual puede estar presente en todo el tubo digestivo según la fase en que haya fallecido el enfermo.

El hígado macroscópicamente está ligeramente aumentado de tamaño y es amarillento y blando. Los cambios característicos son microscópicos y ocurren en el hígado (3,25,33); consisten en (figuras 24-25):

- necrosis de coagulación de los hepatocitos que predomina en la zona media del lobulillo; necrosis de algunos hepatocitos periportales y pericentrales ("salpicada") y subcapsulares. Esta lesión incluye la formación de *cuerpos de Councilman* que son focos de degeneración citoplásmica de los hepatocitos, intensamente eosinófilos, que culminan con la muerte del hepatocito, el cual se retrae, se desprende de las trabéculas hepáticas y es fagocitado por las



Figuras 21-22. Melenas y coluria en un niño de 13 años de edad con fiebre amarilla; imágenes con una semana de diferencia.

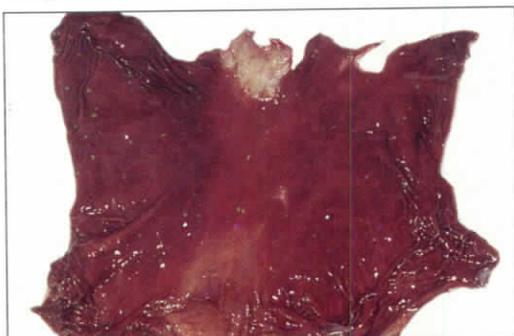


Figura 23. Estómago de un hombre de 27 años, muerto por fiebre amarilla. Se aprecia el aspecto congestivo y hemorrágico de la mucosa.

células de Kupffer. Es una forma de necrosis apoptótica;

- cambio graso microvacuolar de muchos hepatocitos;
- ausencia de inflamación, y
- la inmunohistoquímica demuestra en los hepatocitos antígenos de virus de la fiebre amarilla (figura 26) (34-36).

En el riñón se ve necrosis tubular aguda con cilindros hialinos, granulados y hemáticos abundantes en los túbulos (figura 27).

Los cambios microscópicos hepáticos permiten diagnosticar con certeza más del 90% de los casos mortales de fiebre amarilla (3,25). Son la base del programa de viscerotomía, mediante el cual se debe extraer una muestra de hígado para estudio histopatológico de

toda persona mayor de un año que haya muerto con enfermedad febril de menos de 10 días de duración. Este programa fue creado en Colombia por el doctor Augusto Gast Galvis en 1934 (3,37) (figura 28) y funciona en el INS desde esa época, habiéndose reunido unos 59.000 especímenes con cerca de 1.000 casos positivos para fiebre amarilla (figura 14) (véanse viscerotomía y anexo 2).

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

1. Aislamiento del virus del suero del enfermo, por cultivo en células C6/36 o por inoculación intracerebral a ratones (figura 18), lo cual se consigue con mayor facilidad durante los primeros 4 días de enfermedad. Ha habido aislamientos virales hasta 2 semanas después de comenzada la enfermedad (8,31,38).
2. Demostración de IgM específica contra el virus amarílico mediante una técnica de Elisa de captura (MAC-ELISA). La IgM se puede demostrar desde los 7 días de comenzada la enfermedad (figura 20) hasta 2-3 meses después. Tiene la misma vigencia en las personas que son vacunadas con el virus (8,31,38).
3. Demostración de anticuerpos anti-fiebre amarilla mediante fijación del complemento, inhibición de la

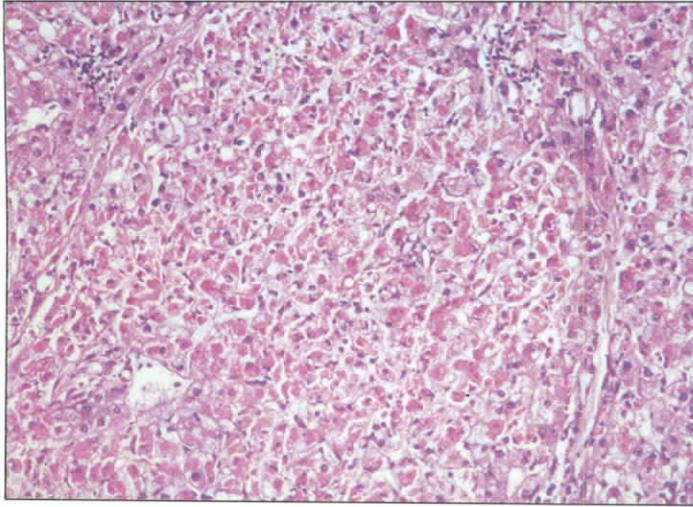


Figura 24. Hígado con fiebre amarilla. Nótese el predominio de la necrosis en la zona media del lobulillo, el cambio graso y la ausencia de inflamación. HE 16X.

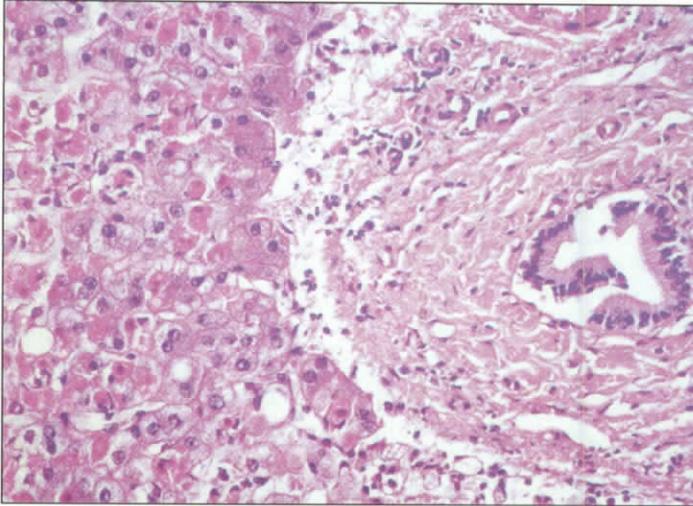


Figura 25. Hígado con fiebre amarilla. Se aprecia la preservación de los hepatocitos periportales entre los cuales hay algunos necróticos, el cambio graso microvacuolar y los cuerpos de Councilman. HE 25X.

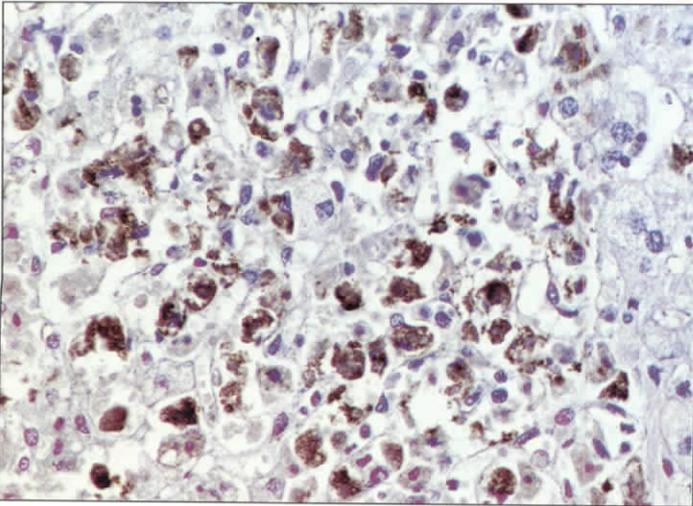


Figura 26. Hígado con fiebre amarilla. Inmunohistoquímica para demostrar antígenos del virus. La reacción positiva se ve en los hepatocitos, la mayoría necróticos y aparece de color pardo. Técnica de avidina-biotina-peroxidasa. 40X.

Figura 27. Riñón de un paciente muerto por fiebre amarilla. Corteza renal con cilindros hialinos en los túbulos; representan el sustrato histológico de la albuminuria. HE 20X.

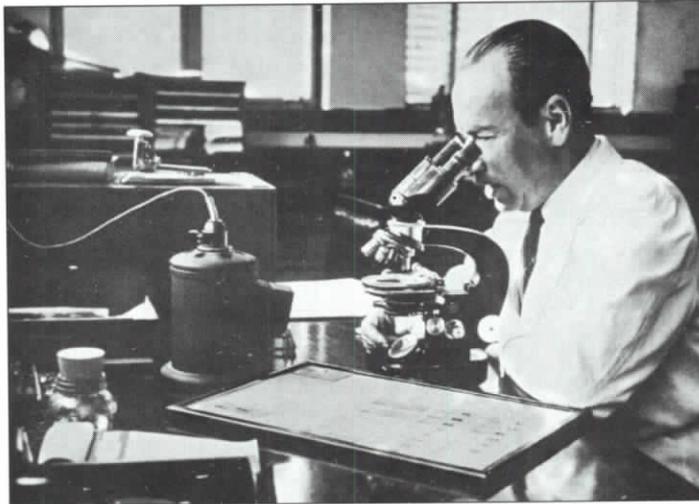
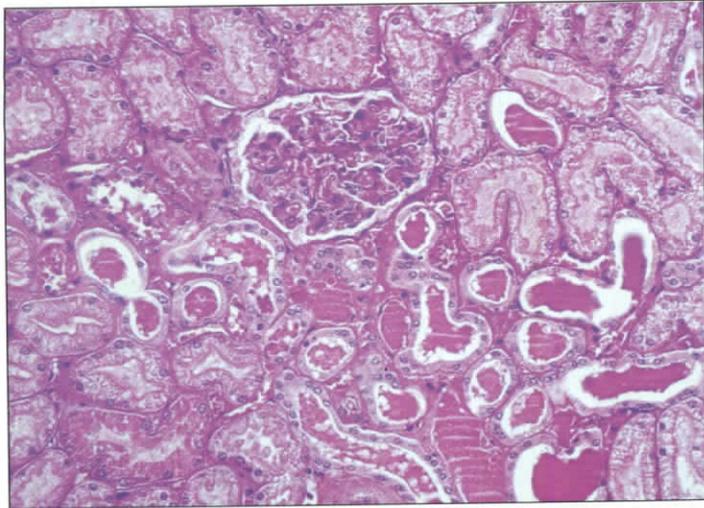


Figura 28. Augusto Gast Galvis, 1906-1983.

hemaglutinación, pruebas de neutralización e inmunofluorescencia indirecta (31,38,39). Para las primeras, el estudio de sueros pareados, con demostración de un aumento de 4 veces el título de anticuerpo entre el suero inicial y otro tomado 2-4 semanas después, es particularmente útil; son técnicas complejas que se deben hacer en laboratorios especializados y que además tienen el inconveniente de requerir sueros pareados.

OTROS EXÁMENES. El cuadro hemático muestra leucopenia con

linfopenia y plaquetopenia en los primeros días de la enfermedad; la velocidad de sedimentación globular (VSG) está aumentada. También se observa:

- aumento de los tiempos de trombina y de coagulación;
- disminución del fibrinógeno y de los factores de coagulación II-III-VIII-XIII;
- aumento de las enzimas hepáticas en sangre: aspartato amino-transferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Mientras más elevadas,

indican mayor daño hepático y peor pronóstico. Un aumento mayor de la AST que de la ALT sugiere daño cardíaco y muscular estriado posiblemente inducido por el virus (5);

- aumento de las bilirrubinas con predominio de la directa, y
- la biopsia hepática está contraindicada porque puede originar una hemorragia letal.

Estas alteraciones reflejan el daño hepático grave. Son alteraciones que rara vez se buscan porque en los lugares selváticos o suburbanos en donde ocurre la fiebre amarilla no hay la tecnología para hacerlos.

En relación con las alteraciones cardíacas debe mencionarse que el ECG muestra aumento en los intervalos PR y QT, mas aparentes en la fase inicial de la enfermedad (18 y 19), y en cuanto a la falla renal, la enfermedad causa albuminuria importante, de 3 a 20 g/litro/24 h, hiperazoemia y aumento de la creatinina sanguínea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Las principales enfermedades que en Suramérica se deben diferenciar clínica o histológicamente de la fiebre amarilla son la malaria por *Plasmodium falciparum*, la hepatitis fulminante B-delta, el dengue hemorrágico y otras fiebres hemorrágicas latinoamericanas: venezolana (Guanarito), boliviana (Machupu), argentina (Junín), brasileña (Sabia), la leptospirosis, y la fiebre tifoidea. Los cuadros clínicos agudos de estas entidades se confunden con la fiebre amarilla. Algunos exámenes de laboratorio como la gota gruesa o la serología ayudan en la diferenciación.

La malaria aguda por *P. falciparum* puede dar cuadros febriles graves con estupor y ligero tinte ictérico o con encefalopatía que semeja la inducida por la insuficiencia hepática de la fiebre

amarilla. La parasitemia es fácil de detectar en el frotis o la gota gruesa. La coexistencia de malaria y fiebre amarilla es posible.

La hepatitis B-delta se debe a la coinfección o superinfección del hígado por los virus B y delta, virus que originan una forma fulminante de la enfermedad, mortal en 2-7 días en más del 80% de los casos, que cursa con fiebre, náuseas, vómito, diarrea, confusión, estupor, encefalopatía, coma y muerte (25,40-41). Es común en varias zonas urbanas, rurales y selváticas de Colombia, principalmente en las áreas de la Sierra Nevada, hecho que indujo a denominarla como "hepatitis de Santa Marta" (40,42). También se presentan casos entre los indígenas en la Amazonia y la Orinoquia. El cuadro clínico puede ser indistinguible de la fiebre amarilla. La diferenciación se establece por la determinación en el suero de los marcadores positivos para hepatitis B o delta o por la IgM positiva para fiebre amarilla, según el caso. Histológicamente también se pueden diferenciar la mayoría de las veces pero en algunos casos la histopatología de la hepatitis B-delta fulminante puede semejar la fiebre amarilla (33,42) (figuras 29-30) y a veces es indistinguible de ésta pues la necrosis es masiva; en general, existe inflamación importante, así como proliferación ductal y canalicular. La inmunohistoquímica puede demostrar el antígeno de superficie de la hepatitis B (43) rara vez entre nosotros o el de la fiebre amarilla. El desarrollo de la técnica de PCR para demostrar el virus de la hepatitis B o delta en tejido fijado en formol e incluido en parafina, es una necesidad nuestra para confirmar el diagnóstico, pues la inmunohistoquímica no ha sido útil y, además, a estos pacientes rara vez se les hacen exámenes de laboratorio para estudio de hepatitis virales.

El dengue hemorrágico es una enfermedad viral febril aguda, transmitida por el *A. aegypti*, que cursa con cefalea, mialgia, artralgias y dolor retroocular, petequias, melenas y otras hemorragias, derrames serosos y hemoconcentración; es de ocurrencia urbana o suburbana; no es selvática porque allí no existe el vector. Puede cursar con hematemesis y con vómito negro como la fiebre amarilla, pero es rara la albuminuria; en el cuadro hemático se aprecia leucopenia y plaquetopenia (38,39).

Los siguientes criterios son útiles en el diagnóstico del dengue hemorrágico:

1. Prueba del torniquete positiva: al aplicar una presión mayor que la presión diastólica en el brazo, se presentan petequias por debajo del área donde se aplicó el torniquete, luego de 3-5 minutos de retirado éste. Indica daño de la microcirculación y se correlaciona con la plaquetopenia.
2. Recuento de plaquetas, menor de 100.000/ml.

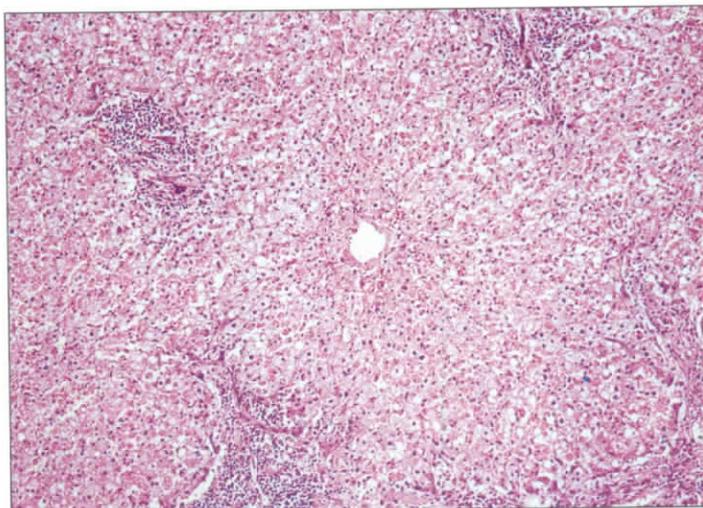


Figura 29. Hígado con hepatitis B-delta fulminante. La necrosis hepatocelular semeja la fiebre amarilla. La inflamación portal y la inmunohistoquímica negativa para fiebre amarilla ayudaron en la diferenciación histológica. HE 10X.

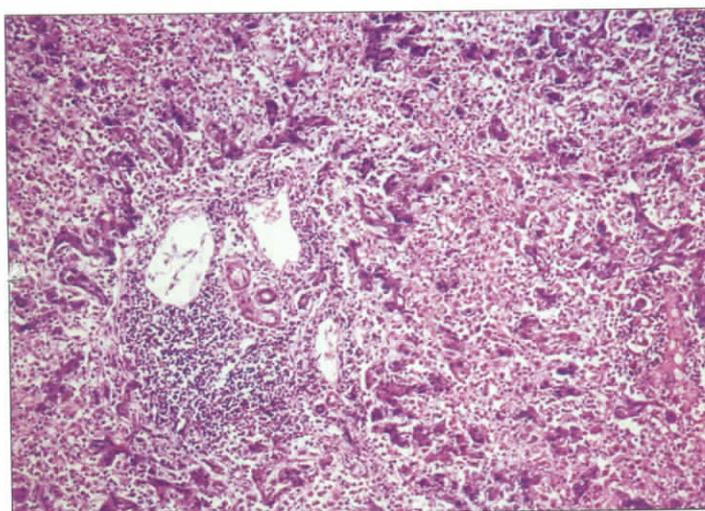


Figura 30. Hepatitis B-Delta fulminante. La mayoría de los hepatocitos ha sufrido necrosis y el cambio que trata de formar conductillos es muy aparente, lo mismo que la inflamación intralobulillar y portal. HE 10X.

3. Hemoconcentración: relación hemoglobina/hematocrito igual o mayor de 3,5, o aumento del hematocrito en una proporción igual o mayor de 20%, o un hematocrito de 48% o más. Estos cambios se correlacionan con la presencia de derrames serosos, pleurales, pericárdicos o ascíticos (38,44,45).

El virus del dengue se puede aislar en cultivo de células o identificar con técnicas de Elisa o inmunofluorescencia. También se identifica con la determinación de IgM específica, que es positiva desde la primera semana de enfermedad y desaparece entre 2-3 meses después. Los anticuerpos contra los virus del dengue pueden cruzar con los de la fiebre amarilla por lo cual la interpretación de estas pruebas es difícil y debe hacerse a la luz de la historia clínica y epidemiológica (9, 38).

En los enfermos que fallecen por dengue hemorrágico, el hígado presenta necrosis apoptósica ocasional de hepatocitos con focos hemorrágicos y congestión sinusoidal (46). En algunos casos la necrosis es tan extensa que semeja aquélla de la fiebre amarilla, con compromiso de la zona pericentral y media del lobulillo hepático, sin necrosis de los hepatocitos periportales y con cambio graso hepatocelular, cuadro considerado patognomónico del dengue (46,47), situación que ha ocurrido en algunos de los casos que hemos estudiado (figuras 31-32). La inmunohistoquímica es de utilidad en estos casos porque revela antígenos del dengue en las células de Kupffer y no en los hepatocitos (35,48), técnica que en los últimos años no nos ha dado resultados satisfactorios, talvez por deficiencias en la preservación y fijación del hígado. La técnica de PCR es otra ayuda esencial.

Las fiebres hemorrágicas latino-americanas son producidas por Arenavirus, virus presentes en diferentes roedores peridomésticos, cuyas excretas contaminan el suelo o los productos de cosechas, desde donde penetran al hombre por inhalación (49-53). Son enfermedades rurales o suburbanas y no selváticas (51-53). El virus afecta múltiples células como los macrófagos y el endotelio. La enfermedad cursa con fiebre, mialgias, mareos, cefalea, artralgias, vómito, gingivorragias y melenas (53). La letalidad varía entre 5% y 33% (49). Clínicamente pueden ser indistinguibles de la fiebre amarilla. En las autopsias de estos pacientes se encuentran hemorragias superficiales en el tracto digestivo, la vejiga, el útero, subpleurales y epicárdicas (54). El riñón es edematoso y se demuestra esplenomegalia y cardiomegalia. No hay signos histológicos diagnósticos. La histopatología del hígado muestra congestión, hemorragia y ocasionales hepatocitos necróticos (54), cambios que no se parecen a los vistos en la fiebre amarilla. La identificación del virus causal requiere aislamiento en cultivos de células, inoculación animal al ratón o al hámster, serología con técnicas de fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta, o Elisás de captura del antígeno o de la producción de anticuerpos IgM o IgG (49-53). En Colombia, estas fiebres hemorrágicas deben existir pero no se ha confirmado su presencia.

La leptospirosis es una zoonosis producida por varias especies de espiroquetas del género *Leptospira*; que contaminan el suelo o las aguas, a partir de las excretas de cerdos, ratas, perros o ganado (55): El microorganismo penetra al hombre por la piel húmeda o lesionada o por cualquier mucosa, como la conjuntiva. Luego de un período de incubación de 1-2

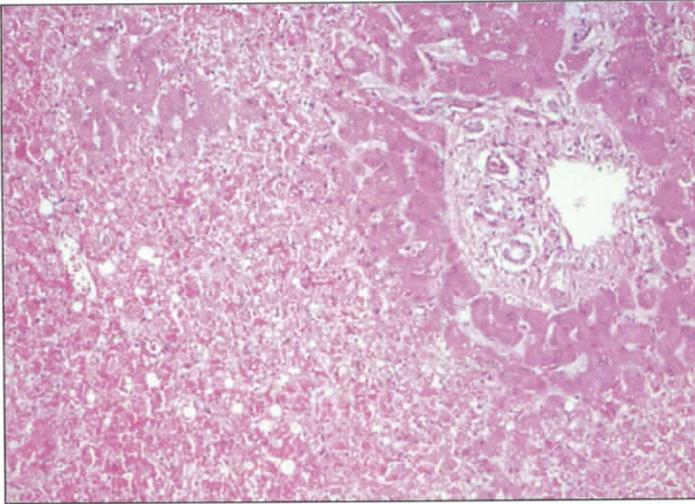


Figura 31. Dengue hemorrágico confirmado por IgM positiva y PCR. Necrosis extensa pericentral y mediozonal de los hepatocitos con conservación de los porta-les. La congestión sinusoidal es muy aparente. HE 12.5X.

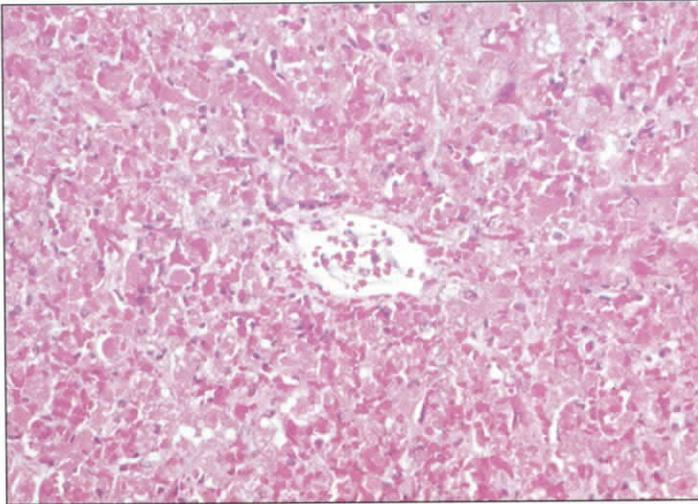


Figura 32. Necrosis masiva pericentral de los hepatocitos con congestión sinusoidal notoria; mayor aumento de la figura anterior. HE 25X.

semanas se presenta una enfermedad aguda, septicémica, con malestar general, fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos y náuseas, durante la cual la leptospira se puede aislar de la sangre, el líquido cefalorraquídeo, la orina y de muchos tejidos más (55). Es un cuadro clínico muy similar al de la fiebre amarilla, o indistinguible de ésta. Esta fase dura una semana y es seguida de la fase inmune en la cual la espiroqueta sólo se aísla de la orina y la enfermedad cursa con congestión y hemorragia conjuntival, hepato y esplenomegalia, rigidez nuchal, ictericia y albuminuria (55), síntomas y signos

muy diferentes de la fiebre amarilla que no tiene hepato ni esplenomegalia, ni ictericia pronunciada.

La leptospirosis grave cursa con fiebre, mialgias, ictericia importante, insuficiencia renal y hemorragias pulmonares. Han ocurrido algunos brotes en la costa atlántica colombiana y otros lugares, con 14% de letalidad (56-58). En la autopsia se encuentran hemorragias petequiales en las meninges, el corazón y la cavidad abdominal, necrosis, inflamación y hemorragia en el músculo estriado (59); el daño principal está en el riñón, que

aloja más espiroquetas; consiste en inflamación linfoplasmocitaria intersticial, necrosis de los túbulos proximales y presencia de cilindros hialinos y granulados en los túbulos (33,55,59). La histopatología hepática muestra disociación y mitosis frecuentes en los hepatocitos, necrosis ocasional y en cualquier sitio del lobulillo de pocos hepatocitos, hiperplasia de células de Kupffer y retención biliar (33,59), cambios que en nada se parecen a los de la fiebre amarilla. Las espiroquetas se pueden demostrar con coloraciones que usan sales de plata como la de Warthin-Starry (33).

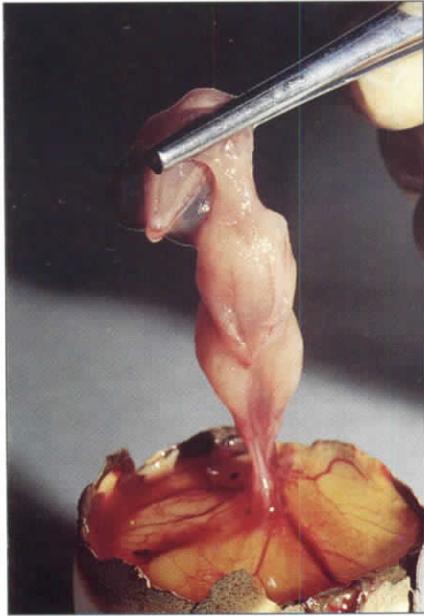
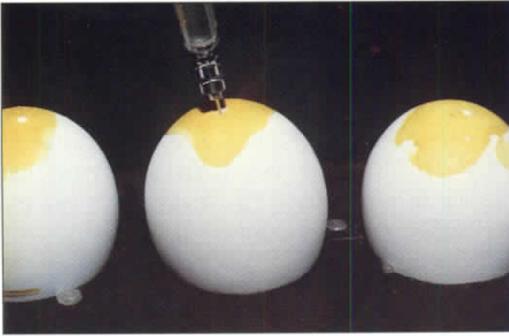
El diagnóstico se confirma por el cultivo del germen y por serología con técnicas de aglutinación, que demuestran anticuerpos IgG e IgM contra la espiroqueta, en sueros pareados, agudos y convalecientes. Las técnicas de PCR también son muy útiles (55).

La fiebre tifoidea es una septicemia bacteriana que figura entre las causas de fiebre persistente de origen desconocido. Su evolución natural dura varias semanas, por lo cual es diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla sólo en sus comienzos, que incluyen instalación insidiosa con fiebre que progresa paulatinamente, astenia, anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea o constipación. En la segunda y tercera semana puede presentar epistaxis grave y melenas por la lesión intestinal, así como esplenomegalia importante, que no ocurre en la fiebre amarilla. Otra posibilidad de confusión está en que cursa con leucopenia, neutropenia, anemia, plaquetopenia y discreta linfocitosis, así como con bradicardia relativa, a pesar de la fiebre, cada vez mayor y persistente. Rara vez cursa con ictericia, por inflamación hepática, así como con albuminuria y hematuria, complicaciones todas en enfermedad

mayor de dos semanas de evolución, a las que no llega la fiebre amarilla. El diagnóstico de fiebre tifoidea se confirma por el cultivo de *Salmonella typhi* de la sangre, la médula ósea o las heces. La reacción de Widal demuestra antígenos O y H del microorganismo y junto con numerosas variantes de la prueba es útil, a pesar de su baja sensibilidad y especificidad. Microscópicamente, el estudio del hígado no ofrece posibilidad de confusión. Puede sugerirse el diagnóstico de fiebre tifoidea por la presencia de los "nódulos tifoideos" que son granulomas compuestos por un centro de macrófagos, rodeados por linfocitos y plasmocitos, situados en la periferia del lobulillo hepático y que puede presentar necrosis importante.

TRATAMIENTO. No hay terapia específica antiviral para la fiebre amarilla. El enfermo debe recibir cuidados intensivos, con control de líquidos y electrolitos, de las hemorragias, del ritmo cardíaco, de la distensión abdominal, que contribuye a aumentar la hipotensión, y de la insuficiencia renal. Se recomiendan las siguientes medidas generales: controlar la hipotensión con líquidos intravenosos y dopamina; mantener sonda nasogástrica para evitar la regurgitación y la distensión abdominal; mantener el estado nutricional por alimentación parenteral y controlar la hipoglicemia; administrar plasma fresco para suministrar factores de la coagulación y evitar la hemorragia; cimetidina intravenosa para evitar el sangrado gástrico; corregir la acidosis y la hipocalcemia; diálisis si hay insuficiencia renal y antibióticos si ocurre infección bacteriana secundaria (5,18,19).

PREVENCIÓN. La vacunación es la principal estrategia para la prevención y control de la fiebre amarilla; induce la formación de anticuerpos protectores



Figuras 33-36. Producción de la vacuna antiamarilla en el INS: inoculación de la semilla viral en huevos libres de gérmenes, incubación, extracción de los embriones, maceración y conservación del macerado en frío para centrifugación, formulación o cálculo del título por dosis, envase, liofilización y empaque.

después de 7 a 10 días de aplicada. La vacuna contra la fiebre amarilla existe desde 1937 (13). Es producida desde los años 40 en el INS, en embrión de pollo (2) (figuras 33-36). Es un virus vivo atenuado, llamado cepa 17D o Asibi, nombre del paciente africano, de Ghana, del cual se aisló el virus salvaje en 1927 (4), el cual fue modificado posteriormente en el laboratorio de Theiler y Smith.

Se mantiene liofilizada a -20°C o en el congelador de la nevera; una vez reconstituida debe aplicarse antes de 6 horas y preferiblemente en la primera hora, pues el título decrece rápida-

mente porque el virus es termolábil. Se inyecta por vía subcutánea. Su vigencia internacional es de 10 años, contados a partir del décimo día de aplicada. En el mundo se han aplicado más de 400 millones de dosis; 2% a 5% de los vacunados presentan dolor en el sitio de la aplicación, fiebre y malestar ocasional a la semana de aplicada o reacciones urticarianas en los alérgicos a proteínas del huevo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son muy raras (menos de $1/1'000.000$). Hay menos de 40 casos de encefalitis post-vacunal informados, la mayoría en menores de 6 meses, por lo cual la OMS

no recomienda su aplicación en menores de 1 año de edad (8,17,19). Se ha usado en pacientes positivos para VIH sin síntomas y en mujeres africanas embarazadas, durante epidemias, o que no eran conscientes de su embarazo, sin que se hubieran detectado complicaciones, ni trastornos fetales ni tampoco alteraciones atribuibles al virus en los niños hijos de las vacunadas, los cuales fueron seguidos hasta por 4 años (60). Un recién nacido presentó seroconversión confirmada por la detección de IgM fetal contra el virus, lo cual demuestra que sufrió infección viral, transplacentaria; no obstante, este niño permaneció sano (61). Los adultos mayores de 60 años son más susceptibles a presentar complicaciones postvacunales. En nuestro medio no creemos que sea urgente ni recomendable usar la vacuna en pacientes positivos para VIH ni en embarazadas, en quienes no se debe emplear ninguna vacuna con virus vivo.

La vacuna contra la fiebre amarilla es el biológico ideal por su inocuidad, su efectividad, su bajo costo, su aplicación en una sola dosis y por su poder inmunizante que es cercano al 100%, así como por el tiempo prolongado de protección, probablemente de décadas y aún vitalicio (62,63). Sin embargo, en 1996 y en 1998, 4 pacientes norteamericanos mayores de 63 años presentaron síntomas graves con falla multisistémica, luego de la aplicación de la vacuna de la fiebre amarilla; 3 de ellos murieron; no se demostró en ninguno un daño hepático directo por el virus (64,65). Además, en 1999 y en 2000 respectivamente, en Brasil, una niña de 5 años y una mujer de 22 fallecieron a los pocos días de ser vacunadas para fiebre amarilla con un cuadro clínico, de laboratorio e histopatológico igual al de la fiebre amarilla selvática; de ambas

pacientes se recuperó el virus y se demostró que era idéntico al virus de la vacuna utilizada (21). En el año 2001, un hombre de 56 años vacunado en Australia, falleció 11 días después con un cuadro de fiebre amarilla confirmado con la autopsia y el aislamiento del virus vacunal (66).

Estas han sido circunstancias excepcionales, para las cuales no hay una explicación clara distinta de la idiosincracia, y en ningún caso indican que la vacuna no se deba usar o que se deba sustituir. Tan sólo hacen pensar que es necesario usarla con precaución y vigilancia cuando esté claramente indicada.

Recomendaciones para la vacunación

Programa regular

La vacunación universal de niños mayores de un año fue una recomendación de la IX reunión sobre enfermedades prevenibles por vacunación en la región andina, realizada en Santa Cruz, Bolivia, en octubre 1999, recomendación que fue adoptada por el Comité Nacional de Prácticas en Inmunización (CNPI) de Colombia. (67). Esta vacunación debe alcanzar coberturas mayores del 80% en todo el territorio nacional y debe realizarse de forma progresiva, comenzando por las localidades más pobladas con altas infestaciones por *Aedes aegypti*, cercanas a las áreas endémicas, es decir, donde han ocurrido casos de fiebre amarilla. Ejemplo: Valledupar, Cúcuta, Bucaramanga, Florencia, Santa Marta, Granada, Villavicencio. En una segunda etapa se debe vacunar a los adultos entre 15-45 años habitantes de las áreas desde donde se generan desplazamientos a zonas de alto riesgo, por ejemplo del Eje Cafetero, Valle del Cauca, Huila o Boyacá, entre otras (67).

Los niños se vacunan el mismo día que reciben la triple viral pero en un sitio anatómico distinto. Esta es una responsabilidad de los alcaldes para la población no afiliada y de las administradoras de los planes de beneficio para los afiliados a los regímenes contributivo y subsidiado.

La vacunación de los niños previene la enfermedad y su inclusión en el PAI es de gran impacto en el costo-beneficio del procedimiento. En Nigeria se ha calculado que el costo de vacunar un niño para fiebre amarilla dentro del PAI es de US\$0,65 mientras que bajo condiciones de emergencia es de US \$7,84 (17,68). Por otra parte, la vacunación dentro del PAI es 7 veces mas efectiva en la prevención de la aparición de casos de fiebre amarilla (68).

Vacunación en los casos de fiebre amarilla

Se debe vacunar:

- Al 100% de los susceptibles mayores de un año residentes en las zonas con evidencia de circulación viral.

- A todos los viajeros que se desplacen a las zonas en donde hay evidencia de circulación viral.

- A las personas residentes en los centros urbanos próximos al lugar donde se presentó el caso, considerando las características ambientales (índices de infestación aédica, desplazamiento de personas).

Otras actividades relacionadas con la prevención y control de la enfermedad se detallan en la segunda sección de este documento (véase II. Control).

II. Control

CONDUCTA ANTE LA SOSPECHA O CONFIRMACIÓN DE UN CASO HUMANO DE FIEBRE AMARILLA.

Los criterios que se exponen a continuación son responsabilidad principal de las autoridades de salud.

La fiebre amarilla es una enfermedad de notificación obligatoria inmediata, nacional e internacionalmente, según el Reglamento Sanitario Internacional. La Institución Prestadora de Servicios (IPS) respectiva informa al municipio, éste al departamento y éste al nivel nacional en el Instituto Nacional de Salud, el que, a su vez, informa a la OPS y a la OMS.

La respuesta ante un caso de fiebre amarilla incluye numerosas actividades, inmediatas y a largo plazo (69). Debe prestarse atención esmerada a los enfermos, establecer una definición de caso para detectar otros enfermos rápidamente, practicar autopsias o viscerotomías a los fallecidos, investigar la enfermedad entre los convivientes y determinar los vectores y reservorios de la enfermedad para establecer las medidas pertinentes de control.

Configuración del caso: las definiciones de caso de fiebre amarilla usadas en nuestro país son:

Caso probable: incluye dos definiciones:

1. Paciente de área endémica con cuadro febril agudo, hasta de 7 días de evolución, de comienzo súbito, acompañado de ictericia ligera y de

manifestaciones hemorrágicas, independientes del estado vacunal para fiebre amarilla.

2. Paciente con cuadro febril agudo, hasta de 7 días de evolución, residente o proveniente de un área con transmisión viral en los últimos 15 días, no vacunado contra fiebre amarilla o con estado vacunal desconocido. La transmisión viral se demuestra por la ocurrencia de casos humanos, o epizootias o por aislamiento viral de mosquitos.

Caso confirmado: todo caso sospechoso con al menos una de las siguientes condiciones:

1. Criterios de laboratorio:

A. Diagnóstico virológico:

- Aislamiento del virus del suero del enfermo, por cultivo en células C6/C36 o por inoculación intracerebral a ratones.

- Detección de antígenos virales o del ácido nucleico viral mediante inmunohistoquímica o técnica de PCR, respectivamente.

B. Diagnóstico serológico:

- Demostración de IgM específica contra el virus amarílico mediante una técnica de ELISA de captura (MAC-ELISA). La IgM se puede demostrar desde los 7 días de comenzada la enfermedad hasta 2-3 meses después. Tiene la misma vigencia en las personas que son vacunadas con el virus.

- Demostración de anticuerpos anti-fiebre amarilla mediante fijación del

complemento, inhibición de la hemaglutinación, pruebas de neutralización o inmunofluorescencia indirecta (30, 37,38). Para los primeros, el estudio de sueros pareados, con demostración de un aumento de 4 veces del título de anticuerpos entre el suero inicial y otro tomado 2-4 semanas después, es particularmente útil.

- También será considerado caso confirmado un individuo asintomático u oligosintomático detectado mediante búsqueda activa, que no tiene antecedente vacunal y que presente serología (MAC-ELISA) positiva para fiebre amarilla.

2. Criterio histopatológico:

- Hallazgos histopatológicos de fiebre amarilla con o sin técnica de inmunohistoquímica.

3. Criterio clínico-epidemiológico:

Todo caso sospechoso de fiebre amarilla que fallezca con enfermedad de menos de 10 días de evolución, sin confirmación de fiebre amarilla por el laboratorio, durante el inicio o el curso de un brote en el cual ya se han comprobado casos de fiebre amarilla por el laboratorio en la misma región.

Caso descartado: Caso sospechoso con diagnóstico descartado por el laboratorio, desde que se compruebe que las muestras fueron tomadas y transportadas adecuadamente; o un caso sospechoso con diagnóstico confirmado de otra enfermedad.

Hospitalización: el paciente sospechoso de tener fiebre amarilla debe hospitalizarse con aislamiento adecuado con toldillo para impedir que sea picado por *A. aegypti* eventualmente presentes en el hospital y no porque sea directamente contagioso para otros pacientes o para el personal del hospital. Deben realizarse las

pruebas diagnósticas necesarias, tanto de laboratorio general como para la confirmación diagnóstica.

El manejo clínico debe centrarse en el control de la fiebre, de las hemorragias, del equilibrio hidroelectrolítico y de la glicemia, así como en el manejo de las complicaciones renales y encefálicas, secundarias a la insuficiencia hepática.

Si el paciente fallece debe someterse a autopsia completa o, al menos, a viscerotomía como se explica a continuación.

Viscerotomía: la viscerotomía o "biopsia hepática postmortem" es un procedimiento mediante el cual se extrae del cadáver un fragmento de hígado para estudio microscópico. Es una alternativa de la autopsia, en caso de que ésta no se pueda realizar. Es una práctica muy limitada en Colombia en nuestros días, que debe realizarse en los hospitales de las zonas vecinas a los focos endémicos de la enfermedad.

El objetivo de la viscerotomía es hacer el diagnóstico etiológico de la enfermedad y, en consecuencia, realizar su control. Se trata de un método barato, sensible y de alta especificidad. La imagen microscópica del hígado es característica y permite que el patólogo haga el diagnóstico preciso en más del 90% de los casos, no sólo a la hematoxilina eosina sino con la ayuda importante de la inmunohistoquímica.

La viscerotomía también permite el diagnóstico de otras enfermedades de importancia en salud pública que afectan el hígado, así sean o no un diagnóstico diferencial con la fiebre amarilla, por ejemplo: leishmaniasis visceral, malaria, histoplasmosis diseminada, hepatitis fulminante B-delta, y leptospirosis, entre otras (3,25, 42,70).

La viscerotomía está reglamentada por un decreto que se transcribe al final de este documento (véase anexo 2).

Como hemos mencionado, la fiebre amarilla ataca preferentemente a los hombres; no obstante, las mujeres y los niños de brazos también pueden sufrir la enfermedad, lo cual es común en las epidemias urbanas, que afectan a personas de cualquier edad. *Se debe someter a viscerotomía a toda persona fallecida por causa no violenta, no importa su edad y preferiblemente a aquellos pacientes fallecidos por enfermedad febril de menos de diez días de evolución.*

Para hacer la toma de las muestras se debe disponer de:

1. cuchillo pequeño, cortante, bisturí o cuchillas de bisturí;
2. frasco con formol al 10% para colocar el tejido hepático obtenido;
3. seda y aguja de sutura para cerrar la incisión practicada o algodón para taponar la incisión;
4. jabón y agua para bañarse las manos, y
5. guantes quirúrgicos.

Técnica de viscerotomía

La figura 37 muestra la posición del hígado. Proceda así:

1. Realice la viscerotomía sin la presencia de familiares del difunto. El cadáver no necesita ser sacado del ataúd.
2. Localice el reborde costal inferior derecho.
3. Practique una incisión de unos 7 cm de larga, paralela a este reborde y que interese la piel, el tejido celular subcutáneo, el músculo y el peritoneo, es decir, que llegue hasta la cavidad peritoneal.

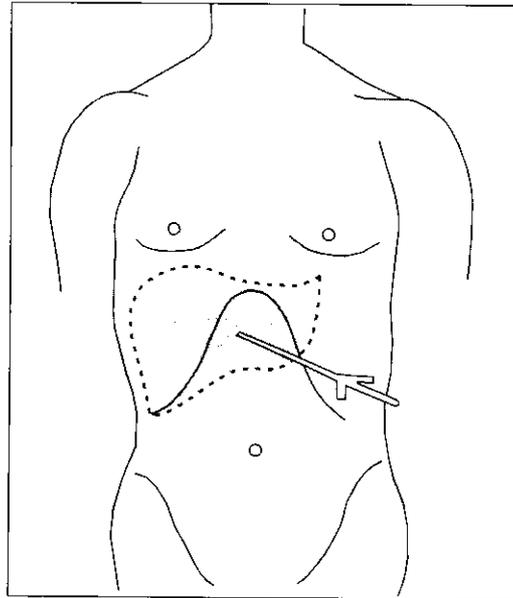


Figura 37. Esquema para obtener un fragmento de hígado por viscerotomía, cuando se usaba el viscerótomo.

4. Localice e identifique el hígado. Corte un fragmento de tejido de 2 x 1 cm, extráigalo e introdúzcalo en el frasco con el fijador, que es formol al 10%.
5. Cierre la herida mediante sutura o con un tapón de algodón.
6. Deseche la cuchilla utilizada y lávese las manos con agua y jabón.

Como observaciones generales deben hacerse las siguientes.

No existe peligro de transmisión de la fiebre amarilla de un cadáver al viscerotomista. El lavado adecuado de las manos es un procedimiento de aseo común después de estar en contacto con el cadáver que sufre el proceso de descomposición.

La obtención de la muestra en las primeras ocho horas que siguen a la muerte y la fijación adecuada de la misma constituyen los criterios esenciales para realizar luego un

estudio histopatológico preciso. Debe tenerse en cuenta:

1. Que el tejido hepático obtenido no sea muy grueso porque si lo es el fijador no penetra a las partes más profundas del espécimen. Un tamaño de 2 x 1 x 1 cm o menor es adecuado. Si es mayor, divídalo al tamaño indicado.
2. La cantidad de formol del frasco debe cubrir enteramente la muestra de hígado. Es ideal que la cantidad de fijador sea 10 a 20 veces mayor que el volumen del tejido hepático puesto dentro de él.
3. Si no se dispone de formol neutro, que es el preferible principalmente para el estudio inmunohistoquímico, use formol salina, reactivo que puede prepararse así:

Formol comercial	10 ml
Agua	90 ml
Sal de cocina	1 g

El formol neutro se prepara así:

Formol (37%)	100 ml
H ₂ O destilada	900 ml
fosfato sódico monobásico	4 g
fosfato sódico dibásico	8 g

Mezcle el H₂O con las sales y, por último, añada el formol.

Si no se dispone de formol, la muestra puede fijarse en alcohol comercial corriente o, inclusive, en bebidas alcohólicas como aguardiente o ron.

El espécimen debe enviarse al Laboratorio de Patología de la respectiva seccional de salud o al Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Salud, con los datos de historia clínica completos. Su envío tiene franquicia postal.

Investigación del caso. Una vez notificado un caso sospechoso se debe:

- Verificar el diagnóstico: para ello es importante reunir toda la información disponible sobre la fecha de inicio de los síntomas, la evolución de los mismos, el examen físico en cada consulta, acompañada de la evolución de los resultados de laboratorio. Si aún no se han tomado las muestras para estudios de laboratorio, debe asegurarse la toma adecuada de las mismas y su remisión al Instituto Nacional de Salud.

- Verificar si el paciente fue vacunado contra fiebre amarilla y registrar la fecha de vacunación para saber si estaba protegido contra la enfermedad. Para completar toda la información es importante no sólo tomar los datos de la historia clínica, sino también entrevistarse con los profesionales de la salud que atendieron al enfermo.

- Identificar el área donde se adquirió la enfermedad: constatar el sitio de residencia del paciente y evaluar si ésta es un área de transmisión del virus. Investigar minuciosamente los desplazamientos del paciente en los 15 días previos al inicio de los síntomas; es importante resaltar que aún las estadías de pocas horas en sitios de riesgo pueden resultar en una infección. También es importante averiguar por la muerte de monos en el área, tanto en el periodo de ocurrencia de los casos, como en años anteriores. Estas averiguaciones deben ser hechas mediante entrevista con el paciente o con sus familiares. La identificación del área donde se infectó el paciente permitirá establecer si el caso corresponde a un ciclo selvático y es de fundamental importancia para continuar el proceso de investigación y la toma de medidas de control.

Investigación de campo: debe estar a cargo de un servicio de vigilancia epidemiológica bien establecido e incluye las siguientes actividades que deben adaptarse a las circunstancias del caso, considerando su origen urbano o selvático:

1. Identificar los contactos, convivientes, vecinos y compañeros de trabajo del caso índice, para averiguar su estado vacunal en relación con la fiebre amarilla; vacunar a quienes lo necesiten (67, 69,71).
2. Identificar otras personas en el área con síntomas febriles agudos para estudio clínico y toma de muestra de sangre para realizar pruebas de laboratorio que permitan confirmar otros casos de fiebre amarilla. Excluir los pacientes que hayan sido vacunados contra la fiebre amarilla hace más de 10 días y menos de 10 años.
3. Realizar búsqueda activa de pacientes con síndrome febril agudo icterico o ictero-hemorágico, tanto para atención médica como para la toma de muestras de sangre.
4. Levantamiento entomológico y control vectorial, mediante el cual se debe realizar la búsqueda de vectores selváticos conocidos de la fiebre amarilla y evaluar el riesgo de urbanización de la enfermedad.

La búsqueda de vectores selváticos de la enfermedad es útil porque conduce a demostrar la posibilidad de transmisión local de la afección, no sólo al hombre sino a otros mamíferos susceptibles; su demostración consolida el área en cuestión como endémica para fiebre amarilla, dada la transmisión transovárica de virus en el vector. Una abundancia especial o inusitada de éste, es

sinónimo de mayor peligro de transmisión de la enfermedad.

5. Evaluación del riesgo de urbanización de la fiebre amarilla: se establece mediante el análisis de diferentes factores entre los cuales es muy importante considerar el índice aédico en las áreas urbanas, que conduce a fijar los criterios de control de *A. aegypti* y la posibilidad de urbanización del vector selvático.

Las acciones para la eliminación de *A. aegypti* deben ser llevadas a cabo principalmente en los sitios en donde los pacientes están siendo atendidos, pero deben fortalecerse aquéllas de control vectorial en los municipios próximos a las áreas de transmisión. El control de ese vector es un reto formidable que complementa la protección brindada por la vacunación. Este control es el mismo recomendado para la prevención del dengue (44) y debe reunir las siguientes características (72).

Debe ser efectivo y continuo y no limitarse sólo a las emergencias o epidemias. Requiere del conocimiento del ciclo y del hábitat del vector, tanto por el personal de salud como por la comunidad en general. Esto se traduce en la necesidad de educar a través de todas las formas posibles a esa comunidad, incluyendo las escuelas, las universidades, los colegios y las instituciones gubernamentales y privadas.

Es necesario saber que *A. aegypti* es un vector intradomiciliario, que pone sus huevos en aguas limpias como las de los floreros, piletas, albercas, tanques de agua y en recipientes como botellas, totumas, latas y llantas, recipientes todos que deben examinarse, eliminarse los

que se puedan, desocuparse, taparse herméticamente, lavarse, refregarse y cambiarse de agua semanalmente, según sea el caso o guardarse bajo techo, donde no alberguen agua, como es recomendable con las llantas. Con los criaderos naturales como charcos, depósitos de almacenamiento de agua, huecos de árboles, las medidas son más complicadas, realizables por grupos específicos de trabajo. Estas medidas de control físico del vector pueden completarse, según las facilidades, los grupos de trabajo o los programas de investigación, mediante el uso de control biológico, que incluye virus, bacterias, hongos, otros insectos depredadores, protozoarios, nemátodos, copépodos y peces, que se alimentan o destruyen las larvas del mosquito (71).

El control químico mediante uso de insecticida es costoso y sólo se recomienda en condiciones graves de urgencia o de emergencia sanitaria.

La infestación de la vivienda por *A. aegypti* se puede medir mediante numerosos índices que indican la magnitud del problema. Uno de ellos es el de Breteau que mide el número de recipientes infestados con larvas por cada 100 casas inspeccionadas. Cuando sobrepasa el 5, la posibilidad de urbanización de la fiebre amarilla es alta.

6. Educación a la comunidad sobre la fiebre amarilla, su historia natural, los factores de riesgo, los factores de protección y la importancia de la vacunación (67,69,71). Educación al personal de salud en el diagnóstico clínico y en el apoyo del laboratorio, al igual que en los métodos de confirmación, incluyendo la práctica de la viscerotomía.

Las poblaciones deben estar informadas sobre el riesgo de ocurrencia de casos de fiebre amarilla, mediante técnicas pedagógicas disponibles y a través de los medios de comunicación masiva, que deben alertar sobre la importancia de la vacunación tanto de los niños como de los adultos. Se deben desarrollar estrategias especiales para educar e informar a los individuos que se desplacen a las áreas de alto riesgo sobre la importancia de la vacunación 10 días antes de ingresar a las zonas de circulación viral.

7. Finalmente, se debe tener en cuenta la eventual presencia de fiebre amarilla en los monos, bien sea en los que fallezcan a causa de la enfermedad, como hemos observado recientemente (73) (Figuras 6 y 7), o por la presencia de esqueletos de estos animales (Figura 8), o por su eventual captura y sangrado para determinar su estado inmunológico en relación con la fiebre amarilla. En ningún caso se deben sacrificar o acribillar con propósitos diagnósticos (73). Las capturas de los monos pueden hacerse utilizando dardos tranquilizantes.

Estrategias generales para evitar la reurbanización de la fiebre amarilla

- Vigilancia activa del síndrome febril agudo ictero-hemorrágico
- Control integrado y selectivo de vectores
- Vacunación en áreas infestadas por *A. aegypti*.
- Identificación precoz de casos sospechosos durante el periodo de viremia en áreas infestadas por *A. aegypti*.
- Vigilancia sanitaria de puertos, aeropuertos y fronteras: exigencia

del certificado internacional de vacunación con fecha de vacunación de menos de diez años para viajeros procedentes de países con circulación viral.

Recomendaciones para el diagnóstico por el laboratorio

- Es responsabilidad de los profesionales de la vigilancia, asegurarse de la toma de las muestras y de los laboratorios de salud pública, orientar la toma de las mismas.
- No se deben esperar los resultados de los exámenes para el desencadenamiento de las medidas de control y otras actividades de investigación.
- La confiabilidad de los resultados depende de los cuidados durante la recolección, manejo y transporte de las muestras.
- Es necesario realizar todos los procedimientos con las normas de asepsia usando materiales estériles.
- Todas las personas que trabajen en el laboratorio de fiebre amarilla, así como los responsables de las investigaciones de campo deben haber sido vacunados y tener títulos de anticuerpos protectores contra fiebre amarilla.

Recolección de las muestras

Sangre: Se recomienda recolectar la primera muestra de sangre en la etapa aguda de la enfermedad y la segunda, después de 14 a 21 días.

A aquellos pacientes con menos de 5 días de comenzados los síntomas se les tomarán 10 ml de sangre, los cuales serán centrifugados lo más pronto posible; el suero obtenido se transferirá a un tubo que se debe rotular y marcar con las letras AV, para indicar al laboratorio la necesidad de procesar la muestra para aislamiento viral; el suero

obtenido se debe conservar a 4 °C si va a ser remitido dentro de las 48 horas después de tomada la muestra, o a -20 °C, en hielo seco, si se va a remitir después de 48 horas de tomado y se debe mantener a esta temperatura todo el tiempo hasta su destino final en el Laboratorio de Virología del INS. Toda muestra debe remitirse con los datos clínicos completos o con la ficha epidemiológica diseñada para tal fin (véase anexo 1).

A los pacientes con más de 5 días de fiebre también se les extraerán 10 ml de sangre, que serán centrifugados lo más pronto posible; el suero obtenido se transferirá a un tubo que se debe rotular e identificar con las letras IgM, para indicar al laboratorio la necesidad de procesar la muestra para la investigación de inmunoglobulina M antiviral de la fiebre amarilla; el suero obtenido se debe conservar a 4 °C todo el tiempo, hasta su destino final en el Laboratorio de Virología del INS, o en el laboratorio en donde se haga este estudio. Debe remitirse con la ficha epidemiológica respectiva (anexo 1).

La sangre debe ser recolectada en frascos estériles, herméticamente cerrados, con tapa rosca o en tubos al vacío. En los casos de muerte, la sangre deberá ser tomada por punción cardíaca.

Se debe estar atento a la interpretación de los resultados de las serologías, considerando las fechas de toma, de inicio de los síntomas, así como a la necesidad de obtener muestras pareadas para observar la variación en los títulos de IgM, recordando que si el paciente ha sido vacunado para fiebre amarilla puede dar resultados positivos.

Rotulación de las muestras: La rotulación correcta y completa de las muestras es importante para la

confirmación por laboratorio. Una muestra no identificada adecuadamente es inútil y significa pérdida de tiempo, de materiales y de trabajo.

El frasco con la muestra deberá identificarse usando una etiqueta escrita a lápiz o con una tinta resistente al medio de conservación (nitrógeno, hielo); deberá constar de:

- el nombre completo del paciente;
- en caso de ser una muestra de un animal, identificarlo;
- la fecha de recolección
- identificar si es sangre o tejido, y
- el número de la muestra, 1ª o 2ª (solamente para sangre).

Conservación y transporte de las muestras: Los sueros obtenidos para pruebas serológicas pueden permanecer a temperatura ambiente hasta por 6 horas, después deben ser conservados a -20 °C.

Los sueros destinados para aislamiento viral pueden permanecer a 4 °C, un máximo de 6 horas. Después de este periodo deben ser congelados a -70 °C o en nitrógeno líquido.

Las muestras de tejidos postmortem para aislamiento viral deben ser mantenidas a -70 °C y transportadas en nitrógeno líquido o en hielo seco. Las muestra fijadas en formol deben ser mantenidas y trasportadas a temperatura ambiente.

Referencias

1. Tesh RB. Viral hemorrhagic fevers of South America. *Biomédica* 2002;22:287-95.
2. Torres Muñoz A. La fiebre amarilla en México. Erradicación del *Aedes aegypti*. *Salud Pública México* 1995;37(Suppl.37):103-10.
3. Gast-Galvis A. Historia de la fiebre amarilla en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; Bogotá, 1978.
4. Strode GK, editor. Yellow fever. New York: McGraw Hill Co; 1951.
5. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;1:11-20.
6. Finlay C. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. *An Acad Cien Med Habana* 1881;18:147-69.
7. Delaporte F. Historia de la fiebre amarilla. México: UNAM, Cemca, Instituto de Investigaciones Históricas; 1989.
8. Monath T. Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, Conquest? Epidemics and research in the last forty years prospects for the future. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:1-43.
9. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Céspedes J, Lora J, Peredo C, *et al*. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353:1558-62.
10. Franco R, Martínez-Santamaría J, Toro-Villa G. Fiebre amarilla y fiebre espiroquetal; endemias y epidemias en Muzo, de 1907 a 1910. Bogotá: Academia Nacional de Medicina (Sesiones Científicas del Centenario) 1911;1:169-228.
11. Boshell Manrique J. Informe sobre fiebre amarilla silvestre en la región del Meta, desde julio de 1934 hasta diciembre de 1936. *Rev Fac Med (Bogotá)* 1938;6:407-27.
12. Penna HA, Cardoso E, Serafim J, Jr, Frobisher M, Jr, Pinheiro, J. Yellow fever without *Aedes aegypti*: study of rural epidemic in Valle do Chanaan, Espirito Santo, Brazil. *Am J Hyg* 1932;18:555-87.
13. Theiler M, Smith HH. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *J Exp Med* 1937;65:787-800. Trabajo reimpresso, revisado y comentado por P. Mortimer en *Rev Med Virol* 2000;10:3-16.
14. Vidales H, Buitrago B, Sanín LH, Morales A, Groot H. Estudio de un brote epidémico de fiebre amarilla en el Pie de Monte de la Sierra Nevada de Santa Marta, 1979. *Biomédica* 1981;1:171-86.
15. Aitken THG, Tesh RB, Beaty BJ, *et al*. Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*). *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:119-21.
16. Dutary BE, LeDuc JW. Transovarial transmission of yellow fever virus by a sylvatic vector, *Haemogogus equinus*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75:128.
17. Vainio J, Cutts F. Yellow fever. WHO; Geneva, 1998. Disponible en internet: <http://www.who.ch/gpv-documents/>.
18. A century of progress in combating yellow fever. *Bull WHO* 1986;64:775-86.
19. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc, JW, Esteves K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA* 1996;276:1157-62.
20. Tomori O. La fiebre amarilla en Africa. *Biomédica* 2002;22:180-90.
21. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TR, Barros VL, *et al*. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001;358:91-97.
22. Fiebre amarilla en San Vicente del Caguán. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 1999;4:1-2.
23. Rodríguez G, Ordóñez N, Boshell J. 1998: un año sin casos de fiebre amarilla por viscerotomía. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 1999; 4:3-7.
24. Cáceres DC. La fiebre amarilla y su vigilancia en salud pública. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 1999;4: 7-11.
25. Gast-Galvis A. Viscerotomía en Colombia. Resultado del examen histológico de 22.000 muestras de hígado humano. *Rev Médica (Bogotá)* 1945;47:283.
26. Theiler M. Susceptibility of white mice to virus of yellow fever. *Science* 1930;71:367.
27. Tesh RB, Guzmán H, Travassos da Rosa A, Vasconcelos PF, *et al*. Experimental yellow fever virus infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). I. Virologic, biochemical, and immunologic studies. *J Infec Dis* 2001; 183:1431-6.

28. Xiao S-Y, Zhang H, Guzmán H, Tesh RB. Experimental yellow fever virus infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). II. Pathology. *J Infect Dis* 2001;183:1437-44.
29. Bugher JC, Boshell Manrique J, Roca García M, Gilmore RM. Susceptibility to yellow fever of vertebrates of Eastern Colombia: *marcupialia*. *Am J Trop Med* 1941;21:309-33.
30. Vélez ID, Quiñones ML, Suárez M, Olano V, Murcia, LM, Correa E. y col. Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. *Biomédica* 1998;18:192-98.
31. Monath T. Flaviviruses. En: Field's Virology. Second edition. New York: Raven Press Ltd; 1990.
32. Wang E, Ryman KD, Jennings AD, Wood DJ, Taffs F, Minor PD, et al. Comparison of the genomes of the wild-type French viscerotropic strain of yellow fever virus with its vaccine derivative French neurotropic vaccine. *J Gen Virol* 1995;76:2749-55.
33. Strano AJ, Dooley JR, Ishak KG. Manual sobre la fiebre amarilla y su diagnóstico diferencial histopatológico. Publicación Científica No.299, Washington, D.C.: Oficina Sanitaria Panamericana; 1975.
34. De La Monte SM, Linhares AL, Travassos Da Rosa APA, Pinheiro FP. Immunoperoxidase detection of yellow fever virus after natural and experimental infections. *Trop Geogr Med* 1983;35:235-41.
35. Hall WC, Crowell TP, Watts DM, Barros VLR, Kruger H, et al. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:408-17.
36. Ricaurte O, Sarmiento L, Caldas ML, Rodríguez G. Evaluación de un método inmunohistoquímico para el diagnóstico de la fiebre amarilla. *Biomédica* 1993;13:15-9.
37. Rodríguez G, Morales A. Augusto Gast Galvis-1906-1983. *Biomédica* 1996;16:19-20.
38. Groot H, Boshell J. Dengue, dengue hemorrágico y fiebre amarilla. En: Chalem F, Escandón J, Campos J, Esguerra R, editores. *Medicina Interna*. Tercera edición, Bogotá: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología; 1997. p 645-51.
39. Monath TP, Cropp CB, Muth DJ, et al. Indirect fluorescent test for the diagnosis of yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75:282-86.
40. Aguilera A, Morales A, Buitrago B, Guzmán M, Peña C, Márquez G. Hepatitis fulminante epidémica de la Sierra Nevada de Santa Marta. *Biomédica* 1981;1:187-97.
41. Buitrago B, Hadler S, Popper H, Thung SN, Gerber M, Purcell RH, et al. Epidemiologic aspects of Santa Marta hepatitis over a 40 year period. *Hepatology* 1986;6:1292-6.
42. Buitrago B, Popper H, Hadler S, Thung SN, Gerber M, Purcell R, et al. Specific histologic features of Santa Marta hepatitis: a severe form of hepatitis Delta virus infections in Northern South America. *Hepatology* 1986;6:1285-91.
43. Villari D, Pollicino T, Spinella S, Russo F, Campo S, Rodina G, et al. Hepatitis B antigen detection in formalin-fixed liver biopsy specimens. *Clin Microbiol Infect Dis* 1995;103:136-40.
44. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica No. 548. Washington, D.C.: OPS; 1995.
45. Martínez E. Dengue hemorrágico en niños. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1990.
46. Reyes VM. The pathology of dengue hemorrhagic fever in the Philippines. *Bull WHO* 1966;35:49-50.
47. Bhamarapravati N. Pathology of Dengue infectious. En: Gubler DJ, Kuno G. editors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. London: CAB International; 1997.
48. Sarmiento L, Rodríguez G, Boshell J. Diagnóstico inmunohistoquímico del dengue en cortes de parafina. *Biomédica* 1995;15:10-15.
49. Vanirub B, Salas R. Latin American hemorrhagic fever. *Infect Dis Clin N Amer* 1994;8:47-59.
50. Le Guenno B. Emerging viruses. *Sci Amer* 1995; 56-64.
51. Tesh RB, Wilson ML, Salas R, de Manzione, NM, Tovar D, Ksiazek T, et al. Field studies on the epidemiology of Venezuelan hemorrhagic fever: Implication of the cotton rat *Sigmodon alstoni* as the probable rodent reservoir. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:227-35.
52. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope R, Betancourt A, et al. Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* 1991;338:1033-6.
53. de Manzione N, Salas RA, Paredes H, Godoy O, Rojas L, Araoz, F, et al. Venezuelan hemorrhagic fever: clinical and epidemiological studies of 165 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:308-13.

54. Elsner B, Schwarz E, Mando OG, Maiztegui J, Vilches A. Pathology of 12 fatal cases of Argentine hemorrhagic fever. *Amer J Trop Med Hyg* 1973;22: 229-36.
55. Levet PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:296-325.
56. de la Hoz F. Leptospirosis en Barranquilla y Cartagena, agosto-septiembre, 1995. *Biomédica* 1996;16:62-74.
57. Alvarez VH. Leptospirosis humana. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 1997;2:318-21.
58. Barrero-Martínez N, Laborde C. Vigilancia de leptospirosis humana, animal y de algunos factores ambientales probablemente asociados. Departamento del Atlántico, septiembre de 1995-febrero 1996. *Bol Epidemiol Nal* 1996;4:3-7.
59. Pérez J. Hallazgos histopatológicos en necropsias de leptospirosis. *Colombia Méd* 1997;28:4-9.
60. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, *et al.* Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993;87:337-39.
61. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993;168:1520-3.
62. Groot H, Ribeiro R. Neutralizing and haemagglutinin-inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. *Bull WHO* 1962;27:699-707.
63. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, *et al.* Persistence of neutralizing antibody to yellow fever virus 30 to 35 years following immunization with 17D yellow fever vaccine: a study of World War II veterans in 1975-1976. *Bull WHO* 1981;59:895-900.
64. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, *et al.* Fever and multisystem organ failure associate with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001;358:98-104.
65. Marianneau P, Georges-Courbot MC, Deubel V. Rarity of adverse effects after 17D yellow fever vaccination. *Lancet* 2001;358:84-85.
66. Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358:121-2.
67. Comité Nacional de Prácticas en Inmunizaciones. Acta, sesión de septiembre 2001. Bogotá: Ministerio de Salud; 2001.
68. 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.
69. World Health Organization. District guidelines for yellow fever surveillance. Geneva WHO; 1998. Disponible en internet <http://www.who.ch/gpv-documents/>.
70. Rodríguez G, Ricaurte O, Naranjo P. Granulomas infecciosos del hígado. *Biomédica* 1989;9:32-57.
71. Benenson A. Manual para el control de enfermedades transmisibles. OPS. Publicación científica No. 564. Washington, D.C.: OPS; 1997.
72. Zuluaga JG, Olano VA. Nivelación y actualización sobre taxonomía, biología y ecología de *Aedes aegypti* y vigilancia entomológica de *Aedes albopictus*. Bogotá: Ministerio de Salud, CIB e INS; 2002.
73. Torres LS, Saboyá MI, Rodríguez G. Fiebre amarilla selvática humana y animal en Casanare, Colombia. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2002;7:261-7.

Fiebre amarilla. Fechas memorables

- 1648: Epidemias en Mérida y Campeche (México)
- 1667: Se reconoce en Barbados
- 1668: 20 epidemias en Nueva York
- 1741: Vernón: sitio de Cartagena, 20.000 de sus 25.000 soldados muertos, la mayoría de ellos por fiebre amarilla.
- 1803: Haití, 25.000 soldados franceses muertos
- 1821: Barcelona, 5.000-20.000 muertos entre 100.000 habitantes
- 1854: Luis Daniel Beauperthuy, Cumaná, Venezuela, sugiere un ciclo ecológico selvático.
- 1880-1888: Canal de Panamá, construcción suspendida por 52.000 muertes entre 85.000 trabajadores, principalmente por fiebre amarilla.
- 1881: Carlos Finlay, La Habana, sugiere que el mosquito actúa como transmisor.
- 1900: Comisión del ejército, EEUU., La Habana, demuestra la transmisión del virus por *A. aegypti*, basándose en las ideas de C. Finlay.
- 1905: Última epidemia urbana en EEUU.: Nueva Orleans, 5.000 casos; 1.000 muertos
- 1907: Roberto Franco, Jorge Martínez Santamaría y Gabriel Toro Villa. Muzo, Boyacá, Colombia, diagnostican con bases clínicas, casos de fiebre amarilla en las selvas de Muzo. La idea no es aceptada por los expertos norteamericanos porque en el lugar no se encontró el vector, *A. aegypti*.
- 1919: Guayaquil: últimos casos de fiebre amarilla urbana en Ecuador.
- 1927: Virus Asibi, aislado en Ghana. Asibi es el nombre del paciente de quien se aisló el virus, que fue transmitido al *Macacus rhesus*. La modificación de este virus en el laboratorio dio origen a la cepa 17 D.
- 1927: Africa (Accra, Dakar): el suero de hombres enfermos produce la enfermedad en micos. *A. aegypti* los infecta.
- 1927: Virus neurotrópico francés aislado en Senegal, de un enfermo llamado Francois Mayali.
- 1929: El Socorro, Santander: última epidemia de fiebre amarilla urbana en Colombia; 150 afectados, 23% de mortalidad.
- 1930: El virus produce encefalitis en el ratón inoculado intracerebralmente
- 1933: Augusto Gast-Galvis, primera viscerotomía en Colombia. Caparrapí, Cundinamarca.
- 1933: Se acepta la existencia de la fiebre amarilla selvática, basándose en la epidemia del estado de Río de Janeiro, en Espirito Santo (Brasil) (1928-29).
- 1934: Comienzo del programa colombiano de viscerotomía.
- 1937: Comienzo de la vacunación, cepa Asibi 17D.
- 1938: Jorge Boshell Manrique. *Haemagogus capricornii* como transmisor selvático de la enfermedad.

- 1938: Cepa 17D: virus atenuado en embrión de pollo.
- 1942: Últimos brotes de fiebre amarilla urbana en América.
- 1951: Max Thaller recibió el premio Nobel de Medicina por el desarrollo de la vacuna contra la fiebre amarilla.
- 1954: Trinidad: caso de fiebre amarilla urbana, considerado el último en América, hasta 1997.
- 1978: Transmisión transovárica del virus en *A. aegypti*.
- 1985: Secuencia de nucleótidos del virus de la fiebre amarilla.
- 1995: Mutación viral que cambia un aminoácido en M-35 y otro aminoácido en NS4B-95 conduce a la atenuación y pérdida de competencia para infectar al mosquito.
- 1997-1998: Brote de seis casos de fiebre amarilla urbana en Santa Cruz, Bolivia, luego de 43 años sin esta variedad epidemiológica en América.

Anexo 1. Ficha epidemiológica para fiebre amarilla y dengue hemorrágico

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
SUBDIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA Y LNR
VIGILANCIA DE FIEBRE AMARILLA

DATOS DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE TOMA LA MUESTRA

Nombre	Dirección	Municipio	Teléfono
--------	-----------	-----------	----------

DATOS DEL PACIENTE

Nombre	Edad Años	Meses	Género Masculino Femenino
Dirección de residencia/barrio	Municipio/vereda	Departamento	Teléfono
Lugar probable de infección	Ha viajado en los 10 días anteriores al inicio de la enfermedad Sí No	Padeció en el año pasado dengue Sí No	Vacunado contra fiebre amarilla Sí No
			Fecha de vacunación __/__/__ DD / MM / AA

RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Fecha de inicio de síntomas __/__/__ DD / MM / AA	Fecha de toma de muestra __/__/__ DD / MM / AA	Hospitalizado Sí No	Fecha de hospitalización __/__/__ DD / MM / AA
---	--	---------------------------	--

SIGNOS Y SÍNTOMAS

	Sí	No	No sabe	Laboratorio	Fecha de toma __/__/__ DD / MM / AA	Resultado
	Fiebre				Gota gruesa	
Cefalea				Hematocrito 1		
Mialgias				Hemoglobina 1	__/__/__	
Artralgias				Plaquetas 1	__/__/__	
Dolor ocular				Hematocrito 2	__/__/__	
Erupción				Hemoglobina 2	__/__/__	
Sangrado				Plaquetas 2	__/__/__	
Petequias				Pruebas de hepatitis A o B (especifique)		
Equimosis						
Epistaxis						
Gingivorragia						
Hematemesis						
Melenas						
Hematuria						
Ictericia						
Choque						
Fecha de muerte						

PARA USO DEL LABORATORIO DE REFERENCIA

Fecha de recepción en el laboratorio		__/__/__ DD / MM / AA
Exámenes	Fecha de toma DD / MM / AA	Resultado
IgM dengue	__/__/__	
IgM fiebre amarilla	__/__/__	
Aislamiento viral	__/__/__	

Anexo 2

DECRETO NUMERO 1693 DE 1979

(13 de julio de 1979)

Por el cual se reglamenta la vigilancia epidemiológica de la fiebre amarilla

EL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA

en uso de sus atribuciones legales, y

CONSIDERANDO:

Que el Decreto Ley 669 de 1975 establece la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles que como la fiebre amarilla afectan la salud pública y en consecuencia el bienestar y desarrollo económico y social;

Que para la vigilancia epidemiológica de la fiebre amarilla y otras enfermedades agudas se requiere un diagnóstico mediante la práctica de exámenes anatómo-patológicos, a fin de tomar medidas de control y prevención de epidemias, y

Que la práctica de tales exámenes permita identificar otras causas determinantes de enfermedades para efecto de la adopción de medidas preventivas;

DECRETA:

ARTICULO PRIMERO.- Establécese la práctica de autopsia total o parcial (viscerotomía o punción post-mortem) en forma sistemática, como medio científico de investigación para la fiebre amarilla y otras enfermedades.

ARTICULO SEGUNDO.- El Ministerio de Salud por intermedio de la Dirección de Epidemiología y el Instituto Nacional de Salud, como Laboratorio Central de Diagnóstico, Investigación y Referencia, en coordinación con los Servicios Seccionales de Salud,

realizarán las investigaciones de campo y adoptarán medidas complementarias de vigilancia epidemiológica para el estudio del comportamiento de enfermedades como la fiebre amarilla.

ARTICULO TERCERO.- El Ministerio de Salud por intermedio del Instituto Nacional de Salud y los Servicios Seccionales de Salud, nombrará representantes debidamente adiestrados para la práctica de la viscerotomía. Estos representantes están obligados a informar a las instituciones que se les indique, las muertes causadas por enfermedades febriles que ocurran en su localidad y que hayan tenido evolución menor de diez (10) días.

ARTICULO CUARTO.- En las localidades donde existan representantes para la práctica de las viscerotomías, las licencias de inhumación expedidas por los alcaldes y corregidores, de acuerdo con el Decreto 945 de 1934, solamente tendrán valor cuando hayan sido visadas por aquel representante.

En dichas localidades deberán usarse talonarios de licencia de inhumación que suministrará el Instituto Nacional de Salud.

ARTICULO QUINTO.- Los deudos y/o otras personas encargadas de la guarda de un cadáver están obligados a permitir la práctica de la autopsia total o parcial. El incumplimiento de esta disposición será sancionado con multas de mil pesos (\$1.000,00) a cinco mil pesos (\$5.000,00) sin perjuicio de que las autoridades de policía dispongan lo conveniente para que la autopsia se efectúe inmediatamente.

ARTICULO SEXTO.- Para agilizar la vigilancia epidemiológica de la fiebre

amarilla y que las medidas de control sean oportunas, **se concede la franquicia postal para el despacho o remesa por correo de los materiales de investigación.**

ARTICULO SÉPTIMO.- El presente Decreto será comunicado y divulgado especialmente por las zonas endémicas para la fiebre amarilla y en las demás donde el Ministerio de Salud lo indique.

ARTICULO OCTAVO.- Este Decreto rige a partir de la fecha de su expedición y deroga las disposiciones que le sean contrarias.

COMUNIQUESE, PUBLIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá, a los 13 días del mes de julio de 1.979.

(Fdo.)

JULIO CESAR TURBAY

(Fdo.)

ALFONSO JARAMILLO SALAZAR

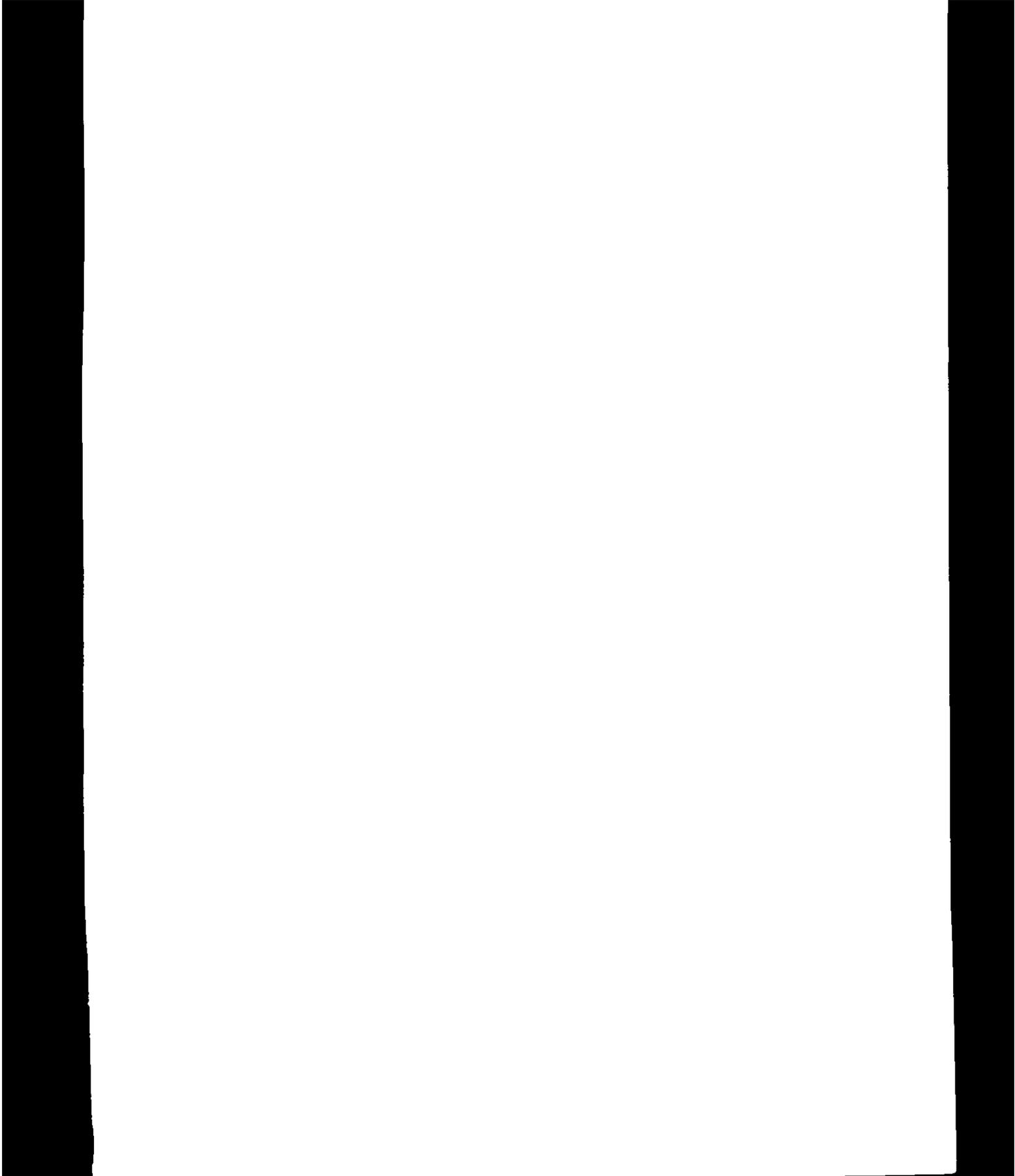
Ministro de Salud

(Fdo.)

JOSE MANUEL ARIAS CARRIZOSA

Ministro de Comunicaciones





División de Biblioteca y Publicaciones, INS