

SITUACION ACTUAL DE LA FIEBRE AMARILLA: MEMORANDUM DE UNA REUNION DE LA OPS¹

En un seminario internacional sobre el tratamiento y el diagnóstico de laboratorio de la fiebre amarilla, celebrado en 1984 con el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud, a diferencia de reuniones anteriores sobre esa enfermedad se hizo hincapié en la atención y tratamiento de los pacientes; se contó además con la participación de especialistas de diversas ramas de la medicina, tales como hepatología, hematología, cardiología, enfermedades infecciosas, patología y nefrología. En la reunión se examinaron la situación actual de la fiebre amarilla y los problemas relacionados con la detección y notificación de casos; las características de la enfermedad en distintos países de América Latina; los servicios de salud e instalaciones para atención médica relacionados con el diagnóstico y tratamiento de casos; las estrategias de prevención para los programas de inmunización y la situación actual de estos; los aspectos clínicos y patológicos de la fiebre amarilla en los seres humanos; la patogénesis y fisiopatología de la fiebre amarilla en modelos animales experimentales; el diagnóstico clínico y el específico de laboratorio; el tratamiento de la enfermedad y de las complicaciones funcionales de diversos aparatos y sistemas; el pronóstico y los indicadores pronósticos, y directrices para futuras investigaciones clínicas y experimentales sobre fisiopatología y tratamiento.

A pesar de que se dispone de una vacuna sumamente eficaz, la fiebre amarilla continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en amplias zonas de las regiones tropicales

¹ Este Memorándum se basa en el informe de un seminario internacional auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y celebrado en Brasilia, Brasil, del 2 al 6 de abril de 1984. En la p. 410 figura la lista de participantes. Se pueden solicitar separatas al Programa de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., NW, Washington, DC 20037, EUA. Traducción del artículo "Present status of yellow fever: Memorandum from a PAHO Meeting", *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 64, No. 4, 1986. © Organización Mundial de la Salud, 1986. (Las publicaciones de la OMS están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre derechos de autor.)

de Africa y las Américas, y en los informes oficiales se subestima considerablemente su incidencia real. El tratamiento de los pacientes con fiebre amarilla ha cambiado poco en 50 años y no existen pautas terapéuticas claras basadas en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos. La regeneración rápida y la curación completa del hígado en pacientes que sobreviven indican que, si se emplean medidas adecuadas para tratar el choque, el desequilibrio electrolítico, la insuficiencia renal y las complicaciones de la infección grave, se puede reducir la mortalidad. Cabe mencionar que la fiebre amarilla comparte algunas características con la fiebre hemorrágica del dengue con síndrome de choque (FHD/SCD), enfermedad similar causada por flavivirus en la cual el cuidado intensivo y la administración de líquidos pueden salvar la vida del paciente.

Situación actual

En las Américas. La fiebre amarilla sigue confinada a las zonas boscosas de las cuencas de los ríos Amazonas, Orinoco, Catatumbo, Atrato y Magdalena, donde afecta a personas no vacunadas, sobre todo a varones adultos que se dedican a labores agrícolas. El virus persiste en un ciclo que incluye primates no humanos y mosquitos vectores del género *Haemagogus*, que tienen sus criaderos en los huecos de los árboles. En experimentos de laboratorio se ha demostrado la transmisión transovárica del virus en las especies *Haemagogus*, hecho que tal vez explique su supervivencia durante las temporadas secas prolongadas. Sin embargo, en los últimos 25 años se han realizado muy pocas investigaciones sobre los aspectos ecológicos de la fiebre amarilla en las Américas y subsisten importantes interrogantes en relación con los vectores y los vertebrados huéspedes.

Durante los últimos 19 años (1965–1983), se notificaron a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) 2 255 casos de fiebre amarilla selvática (cuadro 1). La incidencia anual fluctuó entre 12 casos en 1967 y 304 casos en 1966, con elevaciones de la actividad epizootica cada 8 a 10 años. Estos ciclos epizooticos no son sincrónicos en los distintos países. Los informes oficiales subestiman la magnitud del problema y proporcionan cifras 10 a 20 veces inferiores a las reales, ya que en su mayoría solo tienen en cuenta los casos mortales diagnosticados mediante la viscerotomía.² La notificación de un número menor de casos de los que en realidad existen refleja también el hecho de que se piensa poco en la presencia de la enfermedad, el acceso limitado a las instalaciones médicas en las zonas remotas y la dificultad de obtener pruebas diagnósticas de laboratorio.

Si bien la fiebre amarilla urbana (transmitida por *Aedes aegypti*) no se ha presentado en la región continental de América del Sur desde 1942, se considera que el riesgo relacionado con la urbanización se ha incrementado en los últimos años. Se ha producido un

² Este método de vigilancia, puesto en práctica por primera vez en el Brasil en 1930, se basa en la reunión *post mortem* de muestras de tejido hepático para el examen histopatológico; la toma de muestras a menudo se efectúa con un trocar especial (viscerótomo).

CUADRO 1. Número de casos de fiebre amarilla notificados en África y las Américas entre 1965 y 1983

	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
África																			
Angola							65												
Burkina Faso				87	1	1		2	1	1	2	1			7				356
Camerún				1	2														
Congo																			
Costa de Marfil																			25
Etiopía	350																		
Gambia														30					
Ghana				5	12	3	5	5	5	1	2	2	110	219	494	9	4	6	372
Guinea Ecuatorial					4														
Liberia		5																	
Mali					21														
Nigeria				208	4			2	25					11	1				
Senegal	243													1					
Sierra Leona										130									3
Zaire							2												
Total	243	350	5	0	322	23	70	7	8	27	134	3	110	249	506	17	7	31	728
Las Américas																			
Argentina	2	51	1																
Bolivia	19	69		27	8	2	8	9	86	12	151	19	2	11	10	46	102	95	11
Brasil	14	167	2	2	4	2	11	12	70	13	1	1	9	27	12	27	22	24	6
Colombia		3	5	11	7	7	9	3	16	36	12	22	9	105	51	11	7	2	1
Ecuador	2		1								3	1		1	14	2	2		5
Guyana				1															
Panamá										4									
Paraguay										9									
Perú	45	9	3	5	28	75		7	33	2	1	1	82	93	97	30	98	9	27
Suriname				1	1			2											
Trinidad y Tabago																			
Venezuela	5	5						22	7					3	18	3	4		
Total	87	304	12	47	48	86	28	55	212	76	168	44	102	240	205	120	231	140	50

crecimiento demográfico en las zonas enzoóticas y *A. aegypti* ha vuelto a penetrar en varios países de los cuales ya había sido erradicado, y también en regiones altas y zonas rurales de Colombia donde antes nunca había sido encontrado. La situación se complica por la aparición de resistencia a los insecticidas, el relajamiento de las medidas de control y erradicación en algunas zonas, y el costo creciente de estas medidas.

En Africa. La fiebre amarilla es endémica o epidémica en 29 países de la zona tropical entre los 15° de latitud norte y los 10° de latitud sur. Las relaciones entre virus y vector son complejas y difieren según la localización geográfica. En las selvas lluviosas, *Aedes africanus* es el mosquito del que dependen la transmisión enzoótica entre primates no humanos y, en ocasiones, las infecciones en seres humanos que invaden este hábitat. Germain *et al.* (1) han denominado "zona de surgimiento" de la fiebre amarilla a las regiones de sabana húmeda del Africa occidental y central, ya que los criaderos de poblaciones de *Aedes* en los huecos de los árboles y la transmisión del virus aumentan en cada estación lluviosa. La prevalencia de anticuerpos en los adultos puede ser superior al 50%, mientras que la incidencia anual de infección llega a sobrepasar el 1%. Algunas áreas limítrofes de la zona pueden eludir la actividad del virus durante el tiempo suficiente para que se acumule una población humana susceptible, tras lo cual se producen epidemias cuando se introduce el virus en situaciones ecológicas favorables. Los brotes de este tipo afectan sobre todo a los niños. En las zonas de sabana seca, donde se acostumbra almacenar agua y *A. aegypti* peridoméstico es el único vector que abunda, la fiebre amarilla no tiene una actividad recurrente y la prevalencia de inmunidad natural en la población humana es baja o nula. Después de la introducción del virus en estas zonas, pueden producirse epidemias explosivas de tipo "urbano". Las grandes poblaciones y ciudades de Africa infestadas de *A. aegypti* constituyen también un riesgo potencial de fiebre amarilla urbana. En el libro *Prevention and Control of Yellow Fever in Africa*, publicado por la OMS en 1986, se describen el diagnóstico, vigilancia y prevención de esta enfermedad en ese continente, así como el tratamiento de casos y las medidas que se deben tomar cuando hay epidemias.

Al contrario de lo que sucede en las Américas, en tres países de habla francesa, Costa de Marfil, la República Centroafricana y Senegal, se ha llevado a cabo durante muchos años un activo programa de investigaciones ecológicas, auspiciado por el Instituto Pasteur y la Oficina de Investigaciones Científicas y Técnicas de Ultramar (ORSTOM). Entre las contribuciones importantes de estos grupos cabe mencionar la comprobación de que el virus de la fiebre amarilla persiste durante la larga estación seca gracias a la transmisión transovárica en *Aedes* que anidan en los huecos de los árboles (2). También se ha aislado el virus de la fiebre amarilla

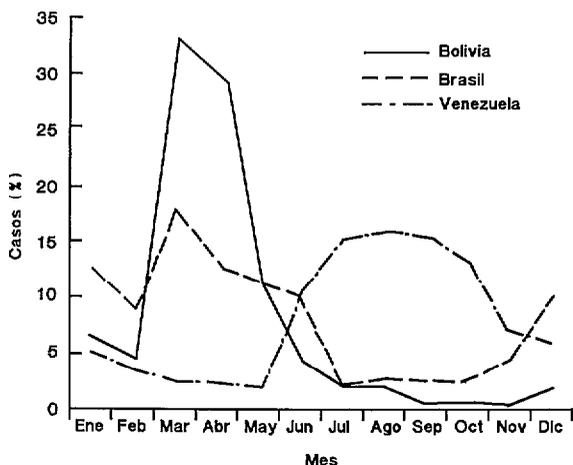
en ejemplares adultos y huevos de garrapatas *Amblyomma* recogidos en el campo (3), con lo cual se plantea la posibilidad de que otros vectores intervinieran en la persistencia o propagación del virus.

Entre 1965 y 1983 se notificaron oficialmente 2 840 casos de fiebre amarilla en Africa, pero esta cifra representa solo una pequeña fracción del número real de casos. Por ejemplo, en Gambia, donde en 1978 se notificaron 30 casos y 30 defunciones, una visita a nueve poblados dio como resultado la identificación clínica de 271 presuntos casos, de los cuales se confirmaron 94 mediante pruebas de laboratorio. Los estudios serológicos indicaron que durante la epidemia en Gambia se produjeron alrededor de 8 400 casos y 1 600 defunciones (4). En 1983, hubo brotes epidémicos en Burkina Faso y Ghana y se notificaron respectivamente 356 casos (286 mortales) y 372 casos (201 mortales), pero se cree que la incidencia real fue mucho mayor. La enfermedad afectó a los niños, sobre todo a los de 0 a 4 años, que no estaban protegidos por la vacunación o por anticuerpos contra flavivirus heterólogos que brindan protección cruzada.

La fiebre amarilla en distintos países de América Latina. La comparación de la epidemiología de la fiebre amarilla selvática en cuatro países (Bolivia, el Brasil, Colombia y Venezuela) revela características comunes. La enfermedad se produce con mayor frecuencia a fines de la temporada de lluvias (figura 1), cuando la densidad de población del vector es elevada y las personas se dedican al desmonte. La distribución estacional de los casos difiere de un país a otro, según la latitud y otros factores que afectan el comienzo de la temporada de lluvias.

La edad, el sexo y la ocupación son factores de riesgo importantes. La mayoría de los casos se producen entre adultos

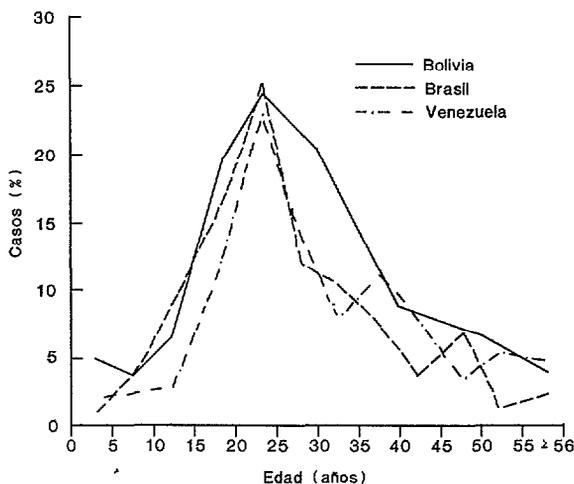
FIGURA 1. Distribución estacional de los casos de fiebre amarilla en tres países latinoamericanos



de 15 a 40 años de edad (figura 2) y los varones son afectados con una frecuencia cuatro veces mayor que las mujeres. La distribución por edad y sexo se explica por la exposición ocupacional durante las labores agrícolas (cuadro 2). Los colonos no vacunados que emigran de zonas no endémicas a zonas endémicas constituyen un grupo de alto riesgo. No obstante, en algunas zonas ha variado la distribución por edad y sexo. En 1981, en Rincón del Tigre, Bolivia, donde las mujeres y los niños desempeñan un papel importante en el trabajo agrícola, alrededor de 25 % de los casos de fiebre amarilla correspondieron a niños menores de 10 años y la proporción entre varones y mujeres afectados fue de 1:1,3.

La vigilancia de la fiebre amarilla en seres humanos depende casi por completo de un sistema "pasivo" de recogida de muestras de tejido hepático de casos mortales para el examen histopatológico. En ciertas zonas se vigilan las poblaciones de monos, un procedimiento útil si se encuentran animales muertos pero carente de significado en caso contrario, pues la transmisión de la fiebre amarilla puede eludir con facilidad la detección. Actualmente, en varios países no se practican con tanta frecuencia como en años anteriores la viscerotomía ni la vigilancia de monos.

FIGURA 2. Distribución por grupos de edad de los casos de fiebre amarilla en tres países latinoamericanos



CUADRO 2. Ocupación de las personas afectadas por la fiebre amarilla en Venezuela, 1941-1983

Ocupación	Casos	
	No.	%
Trabajadores agropecuarios	111	55,5
Trabajadores en la construcción de carreteras	32	16
Trabajadores de aserraderos	20	10
Estudiantes	3	1,5
Conductores de camiones	3	1,5
Trabajadores petroleros	2	1
Topógrafos	2	1
Cazadores	2	1
Trabajadores de la balata ^a	2	1
Hombres de negocios	1	0,5
Otras no especificadas	22	11
Total	200	100

^a Arbol cuya savia semejante al látex se emplea como sustituto de la gutapercha.

La vigilancia de *A. aegypti* sigue siendo una tarea de gran importancia, sobre todo en las regiones donde hay riesgo de que se vuelva a introducir esta especie.

La vacunación es el único medio de prevención de la fiebre amarilla selvática. Se emplean unidades de vacunación fijas y móviles; desde el decenio de los cuarenta se han administrado más de 100 millones de dosis de vacunas y en algunas zonas la cobertura de vacunación de las poblaciones bajo riesgo es mayor de 85%. La vacunación de los trabajadores migratorios, el grupo de población más vulnerable, sigue siendo un problema de aprovisionamiento. Cuando la fiebre amarilla ha aparecido en los bosques cercanos se ha hecho necesario ampliar la cobertura de inmunización a las grandes ciudades infestadas por *A. aegypti*.

Servicios de salud. Los casos de fiebre amarilla suelen presentarse en poblados remotos situados en la periferia de la infraestructura de servicios de salud y sin acceso a instalaciones de cuidados intensivos. Los pacientes son examinados primero por personal médico de puestos o dispensarios rurales, con capacidad limitada en cuanto al diagnóstico y la terapéutica. El problema se agrava por la dificultad para establecer el diagnóstico durante la primera fase de la infección y cuando se trata de casos esporádicos o aislados en zonas donde la hepatitis vírica, el paludismo y la leptospirosis son endémicos. La evaluación de la gravedad de un presunto caso de fiebre amarilla, tarea de suma importancia para tomar la decisión de trasladar al paciente a un centro de referencia, también se dificulta porque no se han definido los indicadores tempranos de un pronóstico malo y no es fácil hacer pruebas de laboratorio. Los hospitales de distrito que prestan servicios en las zonas remotas donde se producen los brotes suelen estar mal equipados para un tratamiento que requiera cuidado intensivo. El traslado de enfermos a centros médicos de

mayor envergadura puede entrañar no solo un riesgo mayor para el paciente en muy mal estado, sino también para la comunidad si hay *A. aegypti*.

Estrategias de prevención. En las Américas se ha administrado la vacuna 17D contra la fiebre amarilla en forma sistemática desde fines del decenio de los treinta, tanto en centros permanentes como en unidades móviles. Aunque ciertas poblaciones indígenas de zonas remotas todavía no están inmunizadas, el grupo más vulnerable lo constituyen trabajadores agrícolas que participan en proyectos de creación de asentamientos y que emigran de zonas no endémicas a otras que sí lo son. La reinfestación por *A. aegypti* de zonas de Bolivia, el Brasil y Colombia cercanas a los bosques donde el virus de la fiebre amarilla es enzoótico entraña un riesgo potencial de infección y propagación epidémica entre los nuevos grupos de población.

Las prioridades de la vacunación se han determinado sobre la base de la vigilancia y la evaluación del riesgo de acuerdo con factores ecológicos y epidemiológicos. La colaboración de la comunidad y la información al público constituyen elementos importantes del éxito de los programas de vacunación. La inmunización debe ser continua y es preciso revacunar a la población estable con intervalos de 10 años; en las zonas donde existe un alto riesgo de infección o se produce la migración de un gran número de personas no inmunizadas, se requieren ciclos de vacunación más frecuentes. Idealmente, los programas se proponen alcanzar una cobertura de 100%. Elementos importantes de dichos programas son la evaluación de la cobertura de la vacunación, la vigilancia de la cadena de frío y la confirmación de la potencia de las vacunas empleadas sobre el terreno.

En Africa, la situación es mucho más peligrosa que durante los decenios de los cuarenta y los cincuenta, cuando se practicaba sistemáticamente la inmunización en masa en los países de habla francesa del Africa occidental y ecuatorial. A medida que comenzó a desaparecer gradualmente la fiebre amarilla, disminuyó el interés en la enfermedad y se interrumpieron los programas de vacunación. A pesar del resurgimiento de epidemias graves durante el decenio de los sesenta, las campañas de vacunación en masa solo se han efectuado después de la aparición de brotes de gran envergadura, y a menudo cuando las epidemias ya habían terminado. El Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS ha propiciado el medio de reanudar la vacunación sistemática en Africa; de momento, cuatro países han incluido en sus programas la vacuna contra la fiebre amarilla.

Por otro lado, se han identificado varios problemas relacionados con la vacuna contra la fiebre amarilla, a saber: 1) la termolabilidad de la vacuna y la necesidad de contar con una cadena de

frío para su transporte y almacenamiento; 2) la capacidad limitada de producción y la posible escasez de la vacuna en el caso de que se produzcan brotes de gran envergadura o que el PAI la emplee en cantidades mayores; 3) las cada vez más anticuadas instalaciones de producción y métodos de preparación mediante el cultivo del virus en embriones de pollo. Diversos productores han logrado mejorar la estabilidad térmica de la vacuna y se han comenzado a investigar nuevos métodos de producción de vacuna contra la fiebre amarilla utilizando sustratos de cultivos celulares y por medio de la ingeniería genética. Además, en el Brasil recientemente se han modernizado las instalaciones para su producción.

La fiebre amarilla en los seres humanos: aspectos clínicos y patológicos

La fiebre amarilla comparte algunas características clínicas con otras fiebres hemorrágicas víricas (ej., fiebre hemorrágica del dengue, fiebre hemorrágica de Crimea y fiebre de Lassa), aunque se distingue por una mayor afección hepática. Las descripciones clásicas de la fiebre amarilla grave subrayan tres períodos clínicos: infección, remisión e intoxicación (cuadro 3). La letalidad de la fiebre amarilla grave es aproximadamente de 50%. Si todos los casos con ictericia son el denominador, la letalidad es de 20%, y si se incluyen todas las infecciones, aun las formas leves, es del orden de 5%.

Afección hepática. En la fiebre amarilla, el hígado es el órgano más afectado. El examen microscópico revela una necrosis de coagulación en los hepa-

CUADRO 3. Períodos clínicos de la fiebre amarilla y sus principales manifestaciones

Día	Período clínico	Síntomas	Signos	Resultados de laboratorio
0-3	Infección	Comienzo súbito, fiebre, dolor de cabeza, dolor en la región lumbosacra, náuseas, vómito, letargo	Fiebre, conjuntivas congestionadas, hipersensibilidad abdominal, bradicardia relativa	Viremia, leucopenia
3-4	Remisión	Disminución de la fiebre y los demás síntomas, que dura varias horas o más		
4-10	Intoxicación	Fiebre, vómitos, hemorragias, debilidad, ansiedad	Ictericia, oliguria, hemorragias intensas, hipotensión, choque, agitación, postración, estupor, coma	Disminución de la viremia, aparición de anticuerpos, pruebas de función hepática anormales, albuminuria, hiperazoemia, pruebas de coagulación anormales, hipoglucemia, alteraciones electrocardiográficas

tocitos y otras alteraciones que se mencionan en el cuadro 4. La proporción de lobulillos afectados varía entre 5 y 100%, con una media de 80%.

En los casos mortales aparecen desde el tercer día concentraciones elevadas de bilirrubina sérica, que aumentan con rapidez y alcanzan valores máximos entre el sexto y el octavo día, cuando el estado del paciente se torna crítico. En los casos que no son mortales, la ictericia aparece más tarde y se atenúa rápidamente. Sin embargo, en algunos sobrevivientes la hiperbilirrubinemia puede persistir un mes o más durante la convalecencia. No se sabe si esos pacientes tienen una enfermedad hepática crónica subyacente, que se exacerba con la infección aguda causada por el virus de la fiebre amarilla.

Otras anormalidades encontradas en las pruebas de función hepática indican daño hepatocelular, pero no presentan características específicas o que sugieran el diagnóstico. Las concentraciones de aspartato aminotransferasa sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (SGPT) aumentan al segundo o tercer día, alcanzan su punto máximo entre el quinto y el octavo día y, en los pacientes que sobreviven, disminuyen con rapidez alrededor del decimosexto día; pueden persistir ligeras eleva-

CUADRO 4. Principales características histopatológicas de la fiebre amarilla en el ser humano

1. Hígado	Necrosis coagulativa en hepatocitos Están preservadas las células alrededor de las venas centrales y de los espacios portales (necrosis de la zona intermedia) Cuerpos de Councilman Acumulación de microvesículas de grasa en el citoplasma Inclusiones intranucleares eosinófilas (cuerpos de Torres) Depósito de pigmento en las células de Kupffer (cuerpos de Villela) Inflamación escasa o nula Conservación casi completa de la armazón de reticulina; no hay fibrosis posnecrótica
2. Riñón	Tumefacción turbia, alteración grasa y necrosis del epitelio tubular Cilindros hialinos y granulados en la luz tubular Coloración biliosa del epitelio tubular Reacción de Schiff positiva en la membrana basal glomerular No existe inflamación; no hay fibrosis posnecrótica
3. Corazón	Tumefacción turbia, degeneración, infiltración grasa, necrosis de fibras musculares y del nodo sinoauricular y el fascículo auriculoventricular
4. Cerebro	Hemorragias petequiales perivasculares, eritrodiapédesis Edema perivascular e intersticial

ciones durante un período de hasta dos meses. Los casos mortales presentan concentraciones medias dos o tres veces mayores que los casos ictericos no mortales (5). También se elevan las concentraciones de otras enzimas que reflejan la presencia de daño hepatocelular, en tanto que las concentraciones de fosfatasa alcalina permanecen normales o aumentan en forma mínima.

Las manifestaciones extrahepáticas de daño hepático son extensas y afectan diversos aparatos y sistemas (cuadro 5). El daño de las partes reticuloendotelial y biosintetizadora del hígado es la causa, al menos en parte, de los trastornos hemostáticos, cardiovasculares, metabólicos, renales y neurales que acompañan a la enfermedad.

Coagulopatía. La diátesis hemorrágica puede ser bastante grave en la fiebre amarilla; una característica típica es la hematemesis con aspecto de poso de café. Entre las anormalidades encontradas en los estudios de laboratorio sobresale la prolongación de los tiempos de protrombina, de tromboplastina parcial y de coagulación. La reducción de las concentraciones de los factores de la coagulación (II, V, VII, IX y X) sintetizados por el hígado puede ser inferior a 25% del valor normal. En algunos pacientes, las concentraciones disminuidas de factor VIII y fibrinógeno, la trombocitopenia (6, 7) y la presencia de productos de degradación de la fibrina apuntan hacia el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada.

Disfunción renal. En las formas leves de la enfermedad, se manifiesta por albuminuria y oliguria; en la fiebre amarilla grave se produce anuria virtual e

CUADRO 5. Manifestaciones extrahepáticas de daño del hígado en la fiebre amarilla

Hemorragia	Disminución de la síntesis de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K Coagulación intravascular diseminada
Hipoglucemia	Disminución de la glucogenólisis y gluconeogénesis Reducción de la depuración de insulina (?)
Hipotensión	Mengua de la capacidad de destoxificación de sustancias vasoactivas, endotoxina (?) Disminución del flujo sanguíneo hepático, secuestro portal (?) Hemorragia
Acidosis metabólica	Hipotensión Deterioro del metabolismo de carbohidratos Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia renal	Hipotensión, disminución del flujo sanguíneo renal efectivo
Encefalopatía	Alteraciones metabólicas Menoscabo de la capacidad de destoxificación de sustancias neuroactivas (?) Disminución del flujo sanguíneo encefálico (?)

hiperazoemia. Los casos mortales presentan concentraciones medias de urea sanguínea de 109 mg/dl y concentraciones de creatinina de 5,9 mg/dl; los sobrevivientes presentan concentraciones medias más bajas (59 y 2,6 mg/dl, respectivamente). Ciertos pacientes que sobreviven a la fase hepática aguda de la enfermedad mueren posteriormente como consecuencia de necrosis tubular aguda o de alguna de sus complicaciones, que incluyen infecciones bacterianas.

Afección cardiovascular y choque. La bradicardia sinusal, que no sería de esperarse debido a la presencia de fiebre (signo de Faget), y ciertas alteraciones electrocardiográficas, como la prolongación de los intervalos PR y QT, son características de la fiebre amarilla aguda. La hipotensión y el choque aparecen como trastornos tardíos en el curso de la infección grave. Si bien muchos mecanismos fisiológicos pueden participar en la génesis del choque, el daño miocárdico puede contribuir en gran medida. La presencia de bradicardia sinusal, que posiblemente refleja la existencia de lesiones en el nodo sinoauricular y el haz de His, puede ser perjudicial cuando existe hipotensión. Los decesos tardíos que se producen en la fase de convalecencia se han atribuido a insuficiencia cardíaca o arritmia, pero no están bien comprobados.

Encefalopatía. En los seres humanos la etapa final de la fiebre amarilla se caracteriza por agitación, manía, delirio, convulsiones y coma. Aunque solo se ha descrito un caso de infección cerebral por el virus de la fiebre amarilla (8), por lo general la anormalidad neurológica es resultado de encefalopatía metabólica y edema cerebral, sin que haya indicios de inflamación o lesión vírica directa. El edema cerebral es una causa frecuente de muerte en pacientes que sufren insuficiencia hepática aguda y se ha comprobado en fallecimientos por fiebre amarilla. Otras características de esta enfermedad que pueden tener que ver con la encefalopatía son el choque, acidosis metabólica, depresión respiratoria e hipercapnia, insuficiencia renal e hipoglucemia.

Fiebre amarilla en condiciones experimentales

Modelos animales. La fiebre amarilla en ratones de laboratorio es una infección neurotrópica. El único animal pequeño en el que se manifiesta una respuesta viscerotrópica a la infección, con características histopatológicas similares a las que se presentan en los seres humanos, es el erizo europeo (*Erinaceus europaeus*), pero hace más de 40 años que se ha dejado de estudiar este interesante modelo (9).

La patogénesis de la fiebre amarilla en macacos rhesus (*Macaca mulatta*) y macacos de Java (*Cynomolgus irus*) es similar a la de los seres humanos, pero el curso de la infección es más rápido. Se han empleado más de 600 monos, sobre todo rhesus, en estudios sobre la fiebre amarilla publicados hasta la fecha. Cada uno de estos estudios se ha concentrado en una sola variable o en unas cuantas, en vez de ser investigaciones amplias de las respuestas del huésped. Las investigaciones futuras deben basarse en un enfoque multidisciplinario para definir la disfunción de los diversos aparatos y sistemas desde el punto de vista bioquímico y fisiológico.

Variación vírica. Se ha señalado una heterogeneidad considerable con respecto a los oligonucleótidos (“huellas dactilares”) del ARN resistente a T_1 , el neurotropismo para los ratones, la virulencia para los monos y los marcadores antigénicos de las cepas silvestres del virus de la fiebre amarilla. No obstante, no se han efectuado estudios sistemáticos de la variación en cuanto a la virulencia viscerotrópica, la capacidad de infectar cepas genéticamente definidas de mosquitos vectores o los marcadores virológicos de tipo geográfico. Tampoco se han definido los genes víricos que determinan el tropismo tisular y la virulencia. Los recientes avances en el análisis de la secuencia de genes del virus 17D permitirán realizar estudios moleculares comparativos con virus silvestres.

Puntos de replicación vírica. Además del hígado, en el caso del ser humano no se han identificado otros sitios en que se lleve a cabo la replicación vírica, ni se ha llegado a conclusiones definitivas con respecto a los monos. Los estudios basados en el sacrificio de estos animales en secuencia han fallado a causa del empleo de una vía no natural de inoculación (la intraperitoneal) y de la dificultad para separar la participación que el virus presente en la sangre tiene en la infectividad tisular. Los primeros trabajos indicaron que la replicación del virus se produce en los ganglios linfáticos que drenan el lugar de la inoculación, y es seguida de diseminación hematógena y proliferación en muchos tejidos, principalmente hígado, bazo, músculo estriado, riñón y médula ósea (11). En un estudio histopatológico secuencial y mediante inmunofluorescencia, se detectaron lesiones tempranas y antígenos en células de Kupffer del hígado y en células reticuloendoteliales dispersas del bazo y los ganglios linfáticos (11). Asimismo, se ha demostrado que se produce la replicación del virus de la fiebre amarilla en monocitos, linfocitos estimulados por la fitohemaglutinina y en líneas de células semejantes a macrófagos (12), al igual que en macrófagos y ganglios linfáticos *in vivo*. En los estudios que se efectúen en el futuro se deben utilizar métodos de detección de antígenos o sondas de ácidos nucleicos para determinar en forma sistemática la secuencia cronológica de la replicación vírica en los tejidos y definir los tipos de células que participan en ella.

Afección hepática. Tanto en los monos usados en experimentos como en el hombre, el hígado es el órgano más afectado. La infección de las células de Kupffer ocurre en el curso de las 24 horas siguientes a la inoculación, y la necrosis acidófila, junto con la presencia de antígenos comprobable mediante

inmunofluorescencia, precede a la degeneración hepatocelular. Las alteraciones hepatocelulares son mínimas hasta 24 a 36 horas antes de la muerte, período en que la necrosis se produce con gran rapidez.

Insuficiencia renal. La biopsia de riñones de macacos rhesus no revela ninguna anomalía hasta 24 horas antes de la muerte, y la necrosis tubular se presenta como fenómeno de carácter terminal. Las alteraciones de la función renal se producen principalmente en las últimas 24 a 36 horas, cuando disminuye la producción de orina, se eleva la concentración de creatinina sérica y hay una notable disminución de la excreción urinaria de Na^+ (13). Por tanto, en el comienzo la insuficiencia renal refleja una reducción funcional de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal. Poco antes de que se produzca la muerte, la aparición de hipotensión arterial e isquemia renal ocasiona necrosis tubular. Estos resultados, que deben ser confirmados mediante estudios clínicos y experimentales, indican que el tratamiento temprano de la insuficiencia funcional (prerenal) puede evitar la necrosis tubular.

Coagulopatía. Un estudio publicado hace más de 15 años comprobó la presencia de coagulación intravascular diseminada en macacos rhesus infectados con virus de la fiebre amarilla (14). El tratamiento con heparina produjo la remisión de las anomalías de laboratorio pero no modificó el curso ni el resultado de la infección.

Función miocárdica y hemodinámica. El músculo cardíaco es uno de los principales puntos de replicación de los flavivirus (15). En las lesiones observadas en el miocardio de monos infectados en forma experimental (degeneración granular y necrosis de las fibras musculares (16)), intervienen sin duda daños causados directamente por este virus. Las alteraciones pueden conllevar daño del nodo sinoauricular, que explica la bradicardia sinusal, prolongación del tiempo de conducción (intervalo PR), bloqueo auriculoventricular y anomalías de la onda ST-T. Durante la etapa terminal de la fiebre amarilla provocada experimentalmente se ha observado disminución de la presión arterial y de la presión del pulso, así como bradicardia (13). Antes de esta etapa terminal, el flujo de sangre a órganos específicos, en particular los riñones, puede disminuir a pesar de que la presión aórtica sea normal. Asimismo, se han comprobado alteraciones del contenido de agua y electrolitos en el músculo cardíaco de macacos rhesus infectados (17). Las concentraciones tisulares de Ca^{++} se redujeron significativamente y aumentó el K^+ extracelular. Tales alteraciones podrían obstaculizar la función de bombeo sistólico e intervenir en el choque de la fiebre amarilla.

Se ha descubierto que los pacientes afectados por la fiebre hemorrágica del dengue con síndrome de choque (FHD/SCD) presentan aumento de la resistencia vascular periférica y disminución del gasto cardíaco a causa de la fuga difusa de las proteínas del plasma a través de los capilares, hipovolemia y disminución del retorno venoso. Se desconoce si mecanismos similares pueden explicar la hipotensión que se produce en la fiebre amarilla. En un estudio reciente (17), los monos infectados con fiebre amarilla presentaron aumento de los volúmenes de sangre y plasma y reducción del hematócrito, situación totalmente opuesta a la observada en los seres humanos que padecen FHD/SCD. Para esclarecer la fisiopatología en el modelo del macaco y establecer pautas para los estudios con seres humanos se requieren otros estudios de la función cardíaca, la integridad vascular periférica y los volúmenes intravasculares.

Alteraciones del equilibrio acidobásico y electrolítico. Hipoxia tisular, acidosis láctica e hipercaliemia son fenómenos terminales probables en los monos y en pacientes humanos. En un estudio experimental con monos, se presentó una disminución de la $p\text{CO}_2$ (compensación respiratoria de la acidosis metabólica) entre 12 y 48 horas antes de la muerte, se redujo un poco el pH arterial y, en las últimas dos horas, apareció acidosis grave respiratoria y metabólica e hipercaliemia (13).

Encefalopatía. En monos infectados en forma experimental, se observaron depresión, estupor y coma durante la fase terminal de la infección. A pesar de la viremia tan intensa, el virus no invade el encéfalo y los trastornos del sistema nervioso central (SNC) son de origen metabólico. Algunos factores que contribuyen son la hipotensión, la acidosis y la hipoglucemia, pero los signos de depresión del SNC a menudo preceden a estas anomalías. Las alteraciones de las concentraciones de agua y electrólitos en el tejido encefálico, mencionadas en un estudio (17), pueden trastornar la función.

Diagnóstico

El diagnóstico basado únicamente en datos clínicos resulta casi imposible de efectuar durante el período de infección o en pacientes con formas leves y atípicas de fiebre amarilla, incluso en época de epidemia. Para realizar el diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla grave acompañada de ictericia es preciso tener en cuenta una serie de enfermedades infecciosas y no infecciosas (cuadro 6).

El empleo de anticuerpos monoclonales y de inmunoensayos con enzimas brinda nuevos métodos para el diagnóstico temprano y rápido de la fiebre amarilla. Estas técnicas deben ponerse al alcance de todos como un medio de mejorar la vigilancia, la atención y el tratamiento de los pacientes, y de contener la propagación de la enfermedad. Hoy es posible detectar el antígeno vírico de la fiebre amarilla (18) y los anticuerpos IgM (19, 20) durante la primera semana de enfermedad usando métodos que se pueden aplicar sobre el terreno.

CUADRO 6. Diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla grave

Parasitosis

Malaria producida por *Plasmodium falciparum*

Infecciones bacterianas

Fiebre tifoidea

Leptospirosis

Fiebre recurrente transmitida por garrapatas

Infecciones por rickettsias

Tifus

Fiebre Q

Infecciones víricas

Hepatitis vírica; en especial, hepatitis B fulminante y hepatitis Labrea por el agente delta^a

Fiebre del Valle del Rift

Fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo

Otras fiebres hemorrágicas (de Lassa, por los virus de Marburg y de Ebola, fiebre hemorrágica de Bolivia)

Estados tóxicos provocados por intervenciones quirúrgicas o medicamentos

^a Véanse las referencias 27-30.

En los laboratorios que cuentan con el equipo necesario para mantener cultivos celulares, se puede aprovechar la presencia de complejos de virus y anticuerpos IgM (que por lo común no son infecciosos para los cultivos celulares de mosquitos) en el suero de muchos pacientes. Los complejos inmunitarios pueden volverse infecciosos mediante la degradación de la IgM con ditiotreitól, lo cual libera virus infecciosos.

El reciente éxito en la clonación y determinación de la secuencia del genoma del virus 17D de la fiebre amarilla (26) hará posible crear nuevos métodos sensibles para detectar el genoma vírico de dicha enfermedad en muestras clínicas por medio de la hibridación de ácidos nucleicos.

El examen histopatológico de muestras de tejido hepático obtenidas en la necropsia sigue siendo un importante procedimiento de diagnóstico, sobre todo en América Latina. Las lesiones características se observan principalmente en muestras de tejido hepático tomadas antes del octavo día de enfermedad, ya que después disminuye la especificidad anatomopatológica. En muestras de tejido hepático fijadas con

formol, se ha identificado el antígeno de la fiebre amarilla usando la tinción con inmunoperoxidasa (21), pero es preciso confirmar la eficacia de esta técnica. Es probable que la detección del antígeno mediante inmunoensayo, o del genoma vírico por medio de la hibridación de ácidos nucleicos, resulten útiles como auxiliares del examen histopatológico del material obtenido en la necropsia. Está contraindicada la biopsia hepática con aguja, procedimiento peligroso a causa del riesgo de producir hemorragia.

Tratamiento

Si bien muy pocos pacientes de fiebre amarilla han sido tratados en centros médicos bien equipados, las pruebas suministradas por un número limitado de estudios, en su mayor parte inéditos, indican que el cuidado intensivo puede reducir las complicaciones y la mortalidad. Al elaborar su informe, los participantes de esta reunión se basaron en la experiencia en el tratamiento de otras enfermedades que comparten ciertas características clínicas o fisiopatológicas con la fiebre amarilla, e hicieron hincapié en las medidas que se pueden tomar en hospitales relativamente bien equipados. Cuando se presente la ocasión, será esencial documentar y publicar las observaciones sobre el cuidado intensivo de pacientes con fiebre amarilla.

Insuficiencia hepática. Se debe iniciar el tratamiento en cuanto se produzca el primer signo de descompensación hepática importante; la prolongación del tiempo de protrombina o de tromboplastina parcial al doble del normal es el indicador más sensible de una falla en las funciones sintetizadoras del hígado. Se subrayó la importancia del tratamiento de la hipotensión porque la disminución del riego sanguíneo y la oxigenación pueden agravar el daño hepático. Se recomendó el mantenimiento de una nutrición adecuada y la prevención de la hipoglucemia mediante la administración intravenosa de soluciones de glucosa al 10 a 20%, pero se debe tener cuidado de evitar una sobrecarga de líquidos. La aspiración nasogástrica se consideró esencial para prevenir la hipotensión causada por la distensión gástrica y la aspiración del contenido gástrico. Es preciso evitar el empleo de medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, incluidos fenotiazinas, barbitúricos y derivados del diazepam, ya que pueden desencadenar o agravar la encefalopatía.

Afección cardiovascular y choque. En todos los pacientes se debe efectuar una evaluación inicial y evaluaciones repetidas cuidadosas del equilibrio de líquidos y del estado cardiovascular durante el período de intoxicación. Los enfermos que presenten signos de hipotensión o bajo riego sanguíneo requieren monitorización constante; el mejor lugar para tales pacientes es una unidad de cuidados intensivos.

En los pacientes que presenten manifestaciones de hipotensión, el objetivo primordial es identificar la reducción del volumen de sangre circulante a causa de pérdida o secuestro excesivos del líquido. Si la hidratación, la oxigenación y la corrección de la acidosis no resuelven el problema de la hipotensión, o si hay indicios de un componente

cardiógeno importante, es necesario efectuar una evaluación y una monitorización hemodinámica más complejas. El empleo del catéter de Swan-Ganz y la monitorización directa de la presión arterial permiten regular con exactitud el volumen de sangre circulante, el gasto cardíaco y la diferencia arteriovenosa de oxígeno durante el tratamiento con líquidos o medicamentos vasoactivos. Si no se cuenta con estas técnicas, la medición frecuente de la presión arterial y de la presión venosa central, así como la evaluación del flujo de sangre en determinadas zonas mediante la determinación de la temperatura de la piel, el estado mental y la producción de orina pueden servir para determinar las medidas terapéuticas adecuadas. Si con la restitución del volumen sanguíneo no se logra elevar la presión arterial a un nivel que brinde un flujo sanguíneo adecuado a los órganos, quizás sea necesario administrar medicamentos vasoactivos. El agente preferido es la dopamina, que combina un efecto vasoconstrictor sobre las arteriolas y venas con una acción vasodilatadora en el riñón, y que también ejerce un efecto inotrópico positivo sobre el corazón. No obstante, es probable que la dobutamina ofrezca cierta ventaja en casos de fiebre amarilla que presentan bradicardia, a causa de su mayor efecto cronotrópico positivo.

La monitorización de los electrolitos, los gases de la sangre arterial y el pH es esencial durante el cuidado intensivo de los pacientes con fiebre amarilla. La administración de oxígeno está indicada no solo cuando hay hipoxemia arterial, sino también en estados de bajo gasto con grandes diferencias arteriovenosas de oxígeno. Cuando se presentan, es preciso corregir la hipercalemia y la acidosis metabólica.

Como cada grado de aumento de la temperatura corporal requiere un incremento de 13% en el consumo de oxígeno, hay que combatir la fiebre con antipiréticos que no contengan aspirina, con baños de esponja o paños fríos. La hipotermia, trastorno frecuente en las etapas avanzadas de la fiebre amarilla grave, también constituye una amenaza para la homeostasis y debe tratarse mediante calentamiento suave gradual y cuidadoso.

Insuficiencia renal. En los pacientes oligúricos se deben emplear pruebas sencillas para determinar la integridad del túbulo renal, por ejemplo, la medición de la fracción excretada de sodio filtrado, FE_{Na} (22), con el fin de distinguir la hiperazoemia prerrenal de la necrosis tubular aguda. La FE_{Na} se determina tomando al mismo tiempo muestras de plasma (p) y orina (o) para medir la cantidad de sodio (Na) y creatinina (Cr), y se calcula de la siguiente manera: $FE_{Na} = [(o/p_{Na}) / (o/p_{Cr})] \times 100$. En los casos de insuficiencia prerrenal, la FE_{Na} es menor de 1%, en tanto que en los pacientes con

insuficiencia renal oligúrica o no oligúrica se encuentran valores mayores de 3%. Cuando existe insuficiencia prerrenal, que indica que hay un flujo inadecuado de sangre a los riñones, en el tratamiento se debe dar especial importancia, como se mencionó antes, a la monitorización y la optimización del volumen de sangre circulante y del gasto cardíaco. La administración intermitente de grandes volúmenes de líquidos por vía intravenosa o el empleo de un diurético poderoso (ej., furosemida) pueden tener valor terapéutico y de diagnóstico. Cuando se hace el diagnóstico de necrosis tubular aguda, la diálisis peritoneal o la hemodiálisis constituyen el mejor método de tratamiento.

Hemorragia. Si bien la hemorragia gástrica se presenta a menudo en los casos de fiebre amarilla, en el pasado no se prestó atención alguna a la protección de la mucosa gástrica. La aspiración nasogástrica, combinada con el empleo de bloqueadores de los receptores H₂, tales como la cimetidina, pueden reducir el riesgo de hemorragia en estos pacientes.

Todavía hay mucha controversia con respecto al tratamiento de la diátesis hemorrágica. Se cree que uno de los principales factores causantes de la coagulopatía es la reducción de la síntesis de factores de la coagulación por parte del hígado enfermo. En pacientes que no presentaban datos clínicos de hemorragia se estimó conveniente mantener el tiempo de protrombina entre 25 y 30 segundos mediante la administración de plasma fresco congelado, teniendo gran cuidado de no provocar una sobrecarga circulatoria. Si se produce una hemorragia copiosa o disminuye el hematócrito, hay que administrar en seguida sangre entera fresca para conservar un volumen sanguíneo adecuado.

Los estudios efectuados con un pequeño grupo de pacientes durante un brote epidémico en el Brasil, en 1972, indicaron que la coagulación intravascular diseminada era uno de los principales mecanismos que explicaban el trastorno hemorrágico (6, 7). La experiencia obtenida durante ese brote indicó también que el tratamiento con heparina ayudaba a contrarrestar el trastorno de la coagulación y conducía a la cesación de la hemorragia. Sin embargo, los participantes hicieron hincapié en la complejidad de las causas de la diátesis hemorrágica en la fiebre amarilla y subrayaron la necesidad de efectuar nuevos estudios en monos infectados experimentalmente y en pacientes humanos. La heparina solo debe usarse cuando haya pruebas convincentes de laboratorio de que existe coagulación intravascular diseminada; los pacientes tratados deben ser vigilados muy de cerca mediante exámenes clínicos y pruebas de coagulación.

Se ha recomendado la administración de vitamina K, pero es probable que resulte ineficaz en casos de necrosis hepática fulminante; cuando se administra, es conveniente usar la vía intravenosa para evitar los hematomas relacionados con la inyección intramuscular.

Infección secundaria. La neumonía bacteriana es una complicación frecuente de la fiebre amarilla grave. En los pacientes que sobreviven a la hepatitis pero sufren necrosis tubular aguda, la septicemia es una de las princi-

pales complicaciones y causas de muerte. En estos casos se requiere un tratamiento inmediato de las infecciones bacterianas con antibióticos.

Métodos controvertidos. Se revisó en forma breve el tratamiento de otros trastornos relacionados con la necrosis hepática o el choque cardiovascular. En este sentido se ha propuesto o investigado el empleo de venoclisis de glucosa-potasio-insulina y el uso de indometacina, lidocaína, antagonistas endorffínicos y glucocorticosteroides para tratar el choque en modelos animales, aunque aún hay controversia acerca de su eficacia en los seres humanos. Los corticosteroides no han resultado eficaces en el tratamiento de la FHD/SCD.

Los macacos rhesus tratados con un inductor de interferón (un derivado, resistente a la nucleasa, de la poli-(I)-poli-(C), poli-L-lisina y carboximetilcelulosa) ocho horas antes o después de la inoculación del virus de la fiebre amarilla presentaron una protección bastante buena, pero el tratamiento fracasó cuando se retrasó hasta 24 horas después de la inoculación (23). El agente antivírico ribavirina (1- β -D ribofuranosil-1H-1,2,4-tiazol-3-carboxamida), que es eficaz contra el virus de la fiebre amarilla *in vitro*, no tuvo ningún efecto sobre la viremia ni el tiempo de supervivencia en monos que recibieron dosis bajas o medianas (5-30 (mg/kg)/día) (24). La utilidad de los agentes antivíricos eficaces obtenidos en el futuro dependerá en última instancia de técnicas de diagnóstico rápido y temprano y de buenos indicadores pronósticos.

Pronóstico e indicadores pronósticos

En la fiebre amarilla, las siguientes características clínicas se relacionan con una gran probabilidad de muerte: 1) rápida progresión al período de intoxicación y aumento acelerado de la bilirrubina sérica; 2) diátesis hemorrágica grave y aparición de coagulación intravascular diseminada; 3) insuficiencia renal causada por necrosis tubular aguda; 4) aparición temprana de hipotensión; 5) choque; 6) coma y convulsiones, y 7) hipo rebelde.

Durante la primera semana de enfermedad, los pacientes que posteriormente murieron presentaban concentraciones de transaminasa sérica dos o tres veces mayores que las de los sobrevivientes (5), aunque hubo cierta superposición entre los dos grupos. Se desconoce la relación que existe entre el grado de viremia y el resultado de la infección de fiebre amarilla, relación que merece ser investigada en el futuro. Las concentraciones de SGOT (aspartato aminotransferasa) y el grado de viremia han resultado útiles para el pronóstico de la fiebre de Lassa y proporcionan una base para la intervención quimioterapéutica. En este contexto, hay que investigar métodos *in vitro* rápidos para detectar el antígeno vírico de la fiebre amarilla en el suero.

Prioridades en la investigación clínica

Hubo acuerdo unánime acerca de la necesidad de estudiar más a fondo una serie de pacientes con fiebre amarilla en el marco de una unidad de cuidados intensivos. El esclarecimiento de la fisiopatología de esta enfermedad mediante el estudio de un número limitado de casos puede permitir identificar uno o varios métodos terapéuticos eficaces y prácticos que se podrían implantar en todos los niveles de atención hospitalaria.

Se propusieron diversos métodos para lograr este objetivo de investigación. En primer lugar, el reconocimiento y diagnóstico más tempranos de los brotes de fiebre amarilla deben lograrse mediante la capacitación de los trabajadores de salud, el mejoramiento de la vigilancia y la notificación de casos y la creación de instalaciones locales que permitan efectuar inmunoensayos enzimáticos para la detección de antígenos y de anticuerpos IgM.

En segundo lugar, es preciso crear *unidades móviles* que incluyan un técnico de laboratorio, una enfermera y un médico. Estas unidades se podrían enviar con rapidez a las zonas donde se sospeche que hay actividad de la fiebre amarilla, con objeto de definir las variables epidemiológicas básicas, colaborar en la atención local de pacientes y seleccionar aquellos que deben ser trasladados a un centro de remisión o "unidad fija".

Por último, hay que establecer *unidades fijas* con instalaciones para cuidados intensivos en hospitales seleccionados con anterioridad, en las que sea posible tratar en forma óptima a los pacientes y realizar investigaciones fisiopatológicas. Cuando ocurren grandes epidemias en zonas remotas, por ejemplo en algunas partes de Africa, en vez de lo anterior puede ser necesario enviar personal médico bien capacitado, equipo para monitorización y medios para efectuar pruebas de laboratorio a un hospital local o regional de la zona afectada.

Se identificaron varias áreas específicas para efectuar investigaciones clínicas:

1 *Estudios clínicos de la función hepática.* Deben incluir las relaciones que existen entre viremia e indicadores bioquímicos de daño hepático, y entre daño hepático, hipotensión, choque y coagulación intravascular diseminada. Otra investigación determinaría la cantidad de insulina, glucagon y otras hormonas presentes en la sangre durante la recuperación, pues las alteraciones en la proporción de tales hormonas podrían indicar el comienzo de la regeneración del hígado.

2 *Estudios sobre la disfunción renal.* Deben esclarecer la patogénesis de la insuficiencia renal, en especial la transición de la insuficiencia prerrenal a la necrosis tubular aguda. Las pruebas de función tubular renal (excreción fraccionaria de sodio, agua y aminoácidos; capacidad de acidificación; medición de osmolaridad, proteínas urinarias tubulares y flujo sanguíneo renal) proporcionarán información importante sobre el daño renal. Es preciso buscar complejos inmunitarios tanto en la sangre

como en los tejidos glomerulares. Se debe monitorizar constantemente el equilibrio acidobásico y electrolítico y demostrar la eficacia de la terapéutica correctiva. Se debe esclarecer la utilidad de la diálisis como método para tratar las complicaciones renales de la fiebre amarilla.

3

Estudios cardiovasculares. Durante la primera fase de la infección se deben iniciar exámenes clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos con el fin de definir la afección cardíaca en la fiebre amarilla. Si la bradicardia se acompaña de gasto cardíaco bajo e hipotensión, y el volumen sanguíneo es adecuado, hay que investigar como posible método terapéutico el efecto de aumentar la frecuencia cardíaca recurriendo a medicamentos vasoactivos o a un marcapasos. Los estudios hemodinámicos, tales como la medición del gasto cardíaco, volumen sistólico y presión de llenado ventricular, así como la resistencia vascular periférica y los volúmenes de sangre y plasma, contribuirán a definir las alteraciones fisiológicas relacionadas con el choque en la fiebre amarilla. Es necesario investigar el aumento de la permeabilidad vascular y la fuga extravascular de proteínas plasmáticas, fenómenos de gran importancia en la fisiopatología de la FHD/SCD que no se han estudiado en relación con la fiebre amarilla. Se deben efectuar estudios sobre el sistema del complemento y los mediadores vasoactivos endógenos, tales como leucotrienos, prostaglandinas, cininas e histamina.

Las muertes tardías atribuidas a insuficiencia miocárdica o arritmia durante una epidemia producida en el Sudán, en 1940 (25), no se han observado con posterioridad y deberían investigarse mediante el seguimiento apropiado de los pacientes utilizando técnicas incruentas (monitorización de Holter, electrocardiografía y ecocardiografía).

Otras áreas importantes de la investigación clínica son los trastornos de coagulación, el empleo de aspiración nasogástrica y cimetidina para reducir el riesgo de hematemesis, la cronología de las respuestas inmunitarias humoral y mediada por células, la función de los anticuerpos contra flavivirus heterólogos en la protección cruzada y la intensificación de la inmunidad, así como los puntos de replicación vírica en tejidos obtenidos de casos mortales.

Los protocolos de investigación deben elaborarse con anticipación, ser aprobados por los comités locales de ética en los estudios con seres humanos y seguir las pautas establecidas por la OMS.

Prioridades en la investigación experimental

Se reconoce que hay necesidad de investigación básica sobre los mecanismos de replicación, la bioquímica y la inmunología del virus de la fiebre amarilla. La definición de la base molecular de la virulencia, el tropismo celular y tisular y la estructura y presentación

de los antígenos proporcionarán en última instancia directrices para la creación de nuevos métodos preventivos o terapéuticos.

Los estudios relativos a la patogénesis y fisiopatología de la fiebre amarilla dependen de la disponibilidad de modelos animales adecuados. Los macacos rhesus no constituyen un modelo ideal para la fiebre amarilla a causa de su sensibilidad extrema y de la rapidez con que se manifiesta en ellos la infección. Es preciso buscar otros primates huéspedes para este propósito, incluidas especies neotropicales de monos y tífes; asimismo, es necesario volver a investigar los mamíferos insectívoros (erizos). Los estudios que se lleven a cabo en el futuro deben centrar su atención en varios sistemas para asegurar la acumulación de datos comparativos y obtener la mayor cantidad posible de información de todos los experimentos en los que participen primates no humanos. Hace falta investigar los puntos de replicación del virus de la fiebre amarilla y el daño que este produce, utilizando técnicas sensibles para detectar el antígeno vírico o material genético. Es preciso definir la función de las respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, tanto en la recuperación de la infección primaria como en la inoculación con virus de la fiebre amarilla después de una infección por flavivirus heterólogos.

Hay que investigar la posible participación de la endotoxina bacteriana en el choque y el daño hepático, mediante el ensayo directo, el uso de endotoxina marcada con radioisótopo para determinar la fuga a través del epitelio intestinal, el empleo de antibióticos y la colectomía. Se deben diseñar los estudios fisiopatológicos de tal manera que permitan definir los mecanismos que explican los trastornos renales, hemáticos, cardiovasculares y neurales.

Los métodos específicos de tratamiento dependerán de la investigación y producción de compuestos antivíricos, inmunomoduladores o interferón. En un programa de selección de medicamentos realizado por el Instituto del Ejército de los Estados Unidos para la Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas (Fort Detrick, Maryland) se han identificado varios compuestos que son activos *in vitro* contra la fiebre amarilla y cuya toxicidad es de tal grado que permite usarlos *in vivo* (cuadro 7). En un estudio preliminar se comprobó que uno de estos compuestos (tiazofurina o 2-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-tiazol-4-carboxamida) brindaba protección. La combinación de dos o más agentes puede ofrecer ciertas ventajas con respecto al tratamiento con un solo medicamento. Se ha demostrado que la combinación de ribavirina y tiazofurina tiene actividad antivírica sinérgica *in vitro* contra la fiebre amarilla. También se han comprobado los efectos sinérgicos *in vitro* de interferones humanos (alfa y gamma) contra el virus de la fiebre amarilla. Compuestos tales como el glucán, muramil tripéptido, diamina lipóide y piram, que activan los macrófagos, aumentan la resistencia del huésped a una serie de infecciones víricas. El transporte específico de muramil tripéptido a las células de Kupffer por los liposomas protege a los ratones contra el virus de la fiebre del Valle del Rift, aun cuando se administre cinco días después de la infección. Otro método que tal vez merece ser investigado es la administración de anticuerpos mono-

CUADRO 7. Compuestos que muestran eficacia *in vitro* contra la fiebre amarilla

	DI ₅₀ ^a	CTM ^b	IT ^c
2-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-tiazol-4-carboxamida	9,2	5 205	566
2-β-D-ribofuranosil-selenazol-4-carboxamida	0,15	> 1 000	> 6 512
3-bromo-4-cloropirazol-(3,4-D)-pirimidina	0,1	23,3	233
(3-β-D-ribofuranosil)-4-hidroxi-pirazol-5-carboxamida	3,3	> 500	> 151
4-amino-1-(5-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-pirazol-(3,4-D)-pirimidina	3,4	> 500	> 145
7-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-pirrol-(2,3-D)-pirimidina-4-ona	10,00	> 500	> 50
9-(β-D-ribofuranosil)-purina-6-tiocarboxamida	23,5	> 500	> 21

^a Dosis inhibitoria de 50% (μg/ml)

^b Concentración tóxica mínima en células LLC-MK² (μg/ml)

^c Índice terapéutico = CTM/DI₅₀

clonales, ya sea solos o incorporados en membranas liposómicas, como medio de dirigir a un punto específico la acción de los medicamentos antivíricos.

Estudios recientes han demostrado la importante función que desempeñan algunas hormonas polipeptídicas en la regulación de la regeneración hepática, sobre todo insulina, glucagon, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y ciertos neuropéptidos. Estas hormonas actúan sinérgicamente, fomentan la síntesis de ADN de los hepatocitos *in vitro* y estimulan la división de las células hepáticas *in vivo*. Es necesario investigar en modelos animales la posible función de concentraciones óptimas de hormonas hepatotrópicas en la regeneración de los hepatocitos después del daño causado por el virus de la fiebre amarilla.

Conclusiones y recomendaciones

Los obstáculos para reducir la morbilidad y mortalidad de la fiebre amarilla se pueden clasificar en dos grupos, los causados por problemas logísticos y prácticos relacionados con la aplicación de los conocimientos y técnicas existentes y los derivados del conocimiento insuficiente de los mecanismos de la enfermedad.

Los problemas del primer grupo comprenden deficiencias en la vigilancia, capacitación del personal médico y paramédico, notificación de casos, disponibilidad de pruebas de diagnóstico específicas y rápidas, y acceso a los servicios médicos. Se recomendó mejorar

la situación actual en cuanto a estos problemas. El mejoramiento de la vigilancia y la notificación dependerá de que las autoridades nacionales concedan mayor importancia a estos aspectos, de la capacitación específica de personal en todos los niveles de las estructuras de salud y del apoyo a la incorporación de técnicas diagnósticas específicas, sobre todo los inmunoensayos enzimáticos para la detección de antígenos y anticuerpos IgM. La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud pueden desempeñar un papel fundamental colaborando en la transferencia de esta tecnología mediante la realización de talleres y la distribución de material escrito y reactivos.

En general se concordó en que muchos pacientes con fiebre amarilla grave se beneficiarían de una atención médica moderna, orientada a reducir la morbilidad que acompaña a las complicaciones renales, hemáticas y cardiovasculares. La creación de unidades móviles que cuenten con el equipo necesario para proporcionar diagnóstico rápido, tratamiento temprano e investigación epidemiológica, así como el traslado de casos a centros clínicos con instalaciones para el cuidado intensivo, pueden mejorar en forma significativa el acceso de los enfermos a los servicios médicos en las Américas. Las estrategias para la atención y tratamiento de pacientes durante las epidemias en África son mucho más complejas. Se recomendó convocar una reunión internacional para definir el equipo y los suministros que requiere una unidad móvil de terapéutica e investigación, y para identificar expertos en medicina clínica y de laboratorio que estén dispuestos a participar y formular estrategias en relación con los aspectos de logística.

Uno de los principales obstáculos es el insuficiente conocimiento actual de la fisiopatología y la patogénesis de la fiebre amarilla. El empleo de unidades móviles y fijas donde sea posible llevar a cabo investigaciones clínicas, según se ha propuesto, proporcionaría un medio para reunir información fundamental sobre los mecanismos de la enfermedad y posibles métodos terapéuticos. Para este propósito, es necesario establecer protocolos clínicos específicos y contar con equipo de monitorización y procedimientos para efectuar pruebas clínicas de laboratorio.

Los experimentos con animales constituyen un método importante para mejorar el conocimiento de la enfermedad en los seres humanos. En lugar de macacos rhesus, se deben buscar otros modelos animales, principalmente primates del Nuevo Mundo. Ya se ha señalado que se necesita investigación sobre todo en cuanto a los puntos de replicación vírica, mecanismos del daño celular y trastornos fisiológicos que se presentan en la fiebre amarilla. Un mayor conocimiento de la patogénesis y mejores modelos animales facilitarán la investigación sobre la obtención de agentes quimioterapéuticos específicos. En vista de que la lucha contra la fiebre amarilla no produce beneficios comerciales (tal como sucede con otras infecciones endémicas y epidémicas de importancia para la salud pública que son transmitidas por artrópodos y roedores), toda la carga de las investigaciones sobre la patogénesis y los medicamentos antivíricos continuará recayendo en los gobiernos y en las organizaciones internacionales de salud.

Participantes

- W. H. Abelmann, Universidad de Harvard, Escuela de Medicina, Boston, Massachusetts, EUA
J. C. Almeida Netto, Universidad de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil
R. S. do Amaral, Ministerio de Salud, División de Fiebre Amarilla, Brasília, Brasil
A. Bañuelos, Organización Panamericana de la Salud, Brasília, Brasil
V. L. R. S. de Barros, Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, Brasil
T. Bektimirov, Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Víricas, Ginebra, Suiza
M. Boulos, Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina, Brasil
P. C. Brant, Universidad de Brasília, Facultad de Ciencias de la Salud, Brasília, Brasil
P. Brès, Instituto Pasteur de Ultramar, París, Francia
E. Cabral, Ministerio de Salud, División de Fiebre Amarilla, Brasília, Brasil
P. G. Canonico, Instituto del Ejército de los Estados Unidos para la Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Estudios Antivíricos, Fort Detrick, Frederick, Maryland, EUA
J. T. Carneiro Neto, Universidad de Brasília, Brasil
T. L. M. Coimbra, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil
M. E. da Cunha Neto, Ministerio de Salud, Brasília, Brasil
J. Demarini Caro, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
H. Groot, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia
L. B. Iversson, Universidad de São Paulo, Facultad de Salud Pública, Brasil
M. B. Lagrava, Ministerio de Salud Pública, La Paz, Bolivia
A. da C. Linhares, Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, Brasil
A. C. Marques, Ministerio de Salud, Brasília, Brasil
G. M. Rios, Ministerio de Salud, Brasília, Brasil
T. P. Monath, Centros para el Control de Enfermedades, División de Enfermedades Víricas Transmitidas por Vectores, Fort Collins, Colorado, EUA
A. Mondolfi Galavis, Universidad Central, Instituto de Medicina Tropical, Caracas, Venezuela
M. A. P. Moraes, Universidad de Brasília, Brasil
F. P. Pinheiro, Organización Panamericana de la Salud, Enfermedades Víricas, Washington, DC, EUA
A. Prata, Universidad de Brasília, Brasil
A. N. Raick, Universidad de Brasília, Facultad de Ciencias de la Salud, Brasil
A. P. A. Travassos da Rosa, Instituto Evandro Chagas, Belém, Pará, Brasil
F. Santos, Universidad de Brasília, Facultad de Medicina, Brasil
A. T. Tang, Ministerio de Salud, Laboratorio Central de Entomología, Brasília, Brasil
V. A. Valenzuela, Organización Panamericana de la Salud, Brasília, Brasil
J. R. Wands, Escuela de Medicina de Harvard, Hospital General de Massachusetts, Unidad de Gastroenterología, Boston, EUA

Referencias

- 1 Germain, M. *et al.* Recent advances in research regarding sylvatic yellow fever in West and Central Africa. *Bull Inst Pasteur* 80:315-330, 1982.
- 2 Cornet, M. *et al.* Une poussée épizootique de fièvre jaune selvatique au Sénégal oriental. Isolement du virus de lots de moustiques adultes mâles et femelles. *Med Mal Infect* 9:63-66, 1979.
- 3 Saluzzo, J. F. *et al.* Caractéristiques des souches du virus de la fièvre jaune isolées des oeufs et des larves d'une tique *Amblyomma variegatum* récoltés sur le bétail a Bangui (Centrafrique). *Ann Virol* 131E:155-165, 1980.

- 4 Monath, T. P. *et al.* Yellow fever in the Gambia, 1978–1979: epidemiologic aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 29:912–928, 1980.
- 5 Oudart, J. L. y Rey, M. Protéinurie, protéinémie, et transaminasémies dans 23 cas de fièvre jaune confirmée. *Bull WHO* 42:95–102, 1970.
- 6 Borges, A. P. A. *et al.* [Study of blood coagulation in yellow fever.] *Rev Patol Trop* 2:143–149, 1973.
- 7 Santos, F. *et al.* [Disseminated intravascular coagulation in yellow fever: dosage of coagulation factors.] *Brasília Med* 9:9–16, 1973.
- 8 Stefanopoulo, G. L. y Mollaret, P. Hémiplégie d'origine cérébrale et nevríte optique au cours d'un cas de fièvre jaune. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 50:1463–1466, 1934.
- 9 Findlay, G. M. y Clarke, L. P. Susceptibility of hedgehog to yellow fever: viscerotropic virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 28:193–200, 1934.
- 10 Theiler, M. The virus. In: Strode, G. K. ed. *Yellow fever*. New York, McGraw-Hill, 1951, pp. 46–136.
- 11 Tigertt, W. D. *et al.* Experimental yellow fever. *Trans New York Acad Sci* 22:323–333, 1959–60.
- 12 Liprandi, F. y Walder, R. Replication of virulent and attenuated strains of yellow fever in human monocytes and macrophage-like cells (U937). *Arch Virol* 76:51–61, 1983.
- 13 Monath, T. P. *et al.* Pathophysiologic correlations in a rhesus monkey model of yellow fever. *Am J Trop Med Hyg* 30:431–443, 1981.
- 14 Dennis, L. H. *et al.* The original haemorrhagic fever: yellow fever. *Br J Haematol* 17:455–462, 1969.
- 15 Harrison, A. K. *et al.* Myocardial and pancreatic necrosis induced by Rocio virus, a new flavivirus. *Exp Mol Pathol* 32:102–113, 1980.
- 16 Lloyd, W. The myocardium in yellow fever. II. The myocardial lesions in experimental yellow fever. *Am Heart J* 6:504–516, 1931.
- 17 Liu, C. T. y Griffin, M. J. Changes in body fluid compartments, tissue water, and electrolyte distribution, and lipid concentrations in rhesus macaques with yellow fever. *Am J Vet Res* 43:2013–2018, 1982.
- 18 Monath, T. P. y Nystrom, R. R. Detection of yellow fever virus in serum by enzyme immunoassay. *Am J Trop Med Hyg* 33:151–157, 1984.
- 19 Deubel, V. *et al.* Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with standard test used to detect yellow fever virus antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 32:565–572, 1983.
- 20 Lhuillier, M. y Sarthou, J. L. Intérêt des IgM antiamariles dans le diagnostic et la surveillance épidémiologique de la fièvre jaune. *Ann Virol* 134E:349–359, 1983.
- 21 De la Monte, S. M. *et al.* Immunoperoxidase detection of yellow fever virus after natural and experimental infections. *Trop Geogr Med* 35:235–241, 1983.
- 22 Espinel, C. H. The FE_{Na} test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 236:579–581, 1976.
- 23 Stephen, E. L. *et al.* Effect of a nuclease-resistant derivative of polyribonucleoside-polyribocytidilic acid complex on yellow fever in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Infect Dis* 136:122–126, 1977.
- 24 Huggins, J. W. *et al.* Efficacy of ribavirin against virulent RNA virus infections. In: Smith, R. A. *et al.*, ed. *Clinical applications of ribavirin*. New York, Academic Press, 1984, pp. 49–63.
- 25 Kirk, R. Epidemic of yellow fever in Nuba Mountains, Anglo-Egyptian Sudan. *Ann Trop Med Parasitol* 35:67–112, 1941.
- 26 Rice, C. M. *et al.* Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for *Flavivirus* gene expression and evolution. *Sci* 229:726–733, 1985.
- 27 De Paola, D. *et al.* Labrea hepatitis (black fever): a problem in geographic pathology. *Int Pathol* 9:43–48, 1968.
- 28 Dias, L. B. y Moraes, M. A. P. [Labrea hepatitis]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 15:86–93, 1973.
- 29 Bensabath, G. y Dias, L. B. [Labrea hepatitis (Labrea black fever) and some other fulminant hepatitises in Sena Madureira, Acre and Boca do Acre, Amazonas, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 25:182–194, 1983.
- 30 Fonseca, J. C. F. *et al.* Labrea hepatitis, hepatitis B and delta antigen expression in liver tissue: report of three autopsy cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 27:224–227, 1985.