

El virus de la fiebre amarilla “Un virus científicamente olvidado”

Facultad de Medicina



Fascículo

08



La fiebre amarilla es una enfermedad viral propia de regiones subtropicales que afecta principalmente el hígado produciendo hemorragias agudas y daños graves a nivel del tejido; es causada por un virus perteneciente al género *Flavivirus* y es transmitida en el núcleo urbano por el mosquito *Aedes aegypti*, y selváticamente, por mosquitos del género *Haemagogus*. En Colombia, se presentaron 20 casos en el 2005 de los cuales el 65% fue letal (OMS, 2006) [B].

Sobre la fiebre amarilla, se logró un control importante, sin embargo, actualmente es considerada como una enfermedad reemergente debido a múltiples factores que han venido aumentando a través de los últimos veinte años, tales como la amplia disseminación del vector, la deforestación, el aumento de la población susceptible no vacunada, diversos fenómenos climáticos (Fenómeno del Pacífico, por ejemplo), y la falta de programas de vigilancia epidemiológica. En países como el nuestro, la situación se agudiza con el desplazamiento forzado de la población, la explotación de las zonas selváticas vírgenes, la violencia y el narcotráfico.

A pesar de la disponibilidad de una vacuna con una alta eficacia, la fiebre amarilla continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en regiones tropicales de África y de América del Sur (OMS, 2006) [B]. La metodología de producción de la vacuna está muy bien definida, es eficiente, e incluye un estricto control de calidad sobre los efectos neurológicos del virus, induce un periodo de protección de diez años con una sola dosis y es, además, barata. No obstante, desde 1996 se han reconocido casos de la enfermedad, la cual no sólo es neurológica, sino, también, viscerotrópica (afección hepática principalmente), como consecuencia de la vacunación.

Los efectos adversos producidos por la vacuna, que hoy en día se conocen gracias a la implantación de programas de seguimiento postvacunal, no tienen una explicación científica, en parte, por la aceptación absoluta que hubo sobre su eficacia y su seguridad desde que se inició su utilización en seres humanos. Sin embargo, el problema mismo ha despertado un interés mundial por el desarrollo de una vacuna que no presente ningún riesgo para el



08

▪ *Aedes aegypti*

hombre, lo cual conlleva a la necesidad de conocer científicamente las causas que originan esta situación, como un prerrequisito para abordar adecuadamente cualquier estrategia de mejoramiento de la vacuna actual.

Atendiendo a esta necesidad, el grupo de Bioquímica y Biotecnología en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario ha tomado el virus de la fiebre amarilla como modelo de investigación, buscando dilucidar, por qué la vacuna está produciendo la enfermedad.

Sportes de profundización

Amplíe la información de este fascículo en www.urosario.edu.co/investigacion

Este artículo es una síntesis de los temas que desarrollan los grupos de investigación de la Universidad del Rosario. Este material cuenta con documentos, capítulos de libros, entrevistas, fotografías y bibliografía de apoyo, entre otros soportes o estudios, que el lector podrá consultar en la página web www.urosario.edu.co/investigacion. Las convenciones que encontrará a continuación y que aparecen a lo largo del texto le permitirán acceder a esta información.

- | | | |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| Libro [Icono] | Documento [Icono] | Presentación [Icono] |
| Fotografía [Icono] | Audio [Icono] | Video [Icono] |
| Página web [Icono] | Leyes o sentencias [Icono] | Cuadro o gráfico [Icono] |
| | | Bibliografía [Icono] |



Sobre la fiebre amarilla, se logró un control importante, sin embargo, actualmente es considerada como una enfermedad reemergente.



▪ *Haemagogus janinomys* - *Haemagogus Sabettes*

▪ Origen de la enfermedad

A través de lecturas y estudios de diversos documentos precolombinos, como los Códices de las antiguas civilizaciones mayas, de Chumayel y Tizimin, se sabe que antes de la primera epidemia de fiebre amarilla, vista por los españoles en 1648 en Guatemala y Yucatán, se presentaron por lo menos cuatro más, y que en la parte correspondiente a los recetarios indígenas se mencionaba “la medicina para el vómito de sangre, que no parece verdadera sangre, sino como un líquido mezclado con hollín” (La Gaceta, 1800) [1].

Estos hallazgos históricos, sumados dos siglos después (1881) a las sugerencias hechas por Carlos J. Finlay y John Crawford [2] de que la fiebre amarilla estaba relacionada directamente con el contagio a través de insectos, y de las comprobaciones que sobre este postulado hizo la Cuarta Comisión Médica del Ejército Norteamericano en 1900, en Cuba, se convirtieron en la clave para aceptar que la enfermedad existía tanto en África como en América antes del descubrimiento del Nuevo Mundo.

▪ El vector y la transmisión de la enfermedad

Existen dos formas de transmisión de la enfermedad: una selvática y otra urbana. La fiebre amarilla selvática cuenta con diferentes especies de primates como reservorios (*Aotus trivirgatus* y *Alouatta seniculus*) que cuando están infectados con el virus lo transmiten a un individuo sano (hombre o mico).

El *Aedes aegypti*, es una especie de mosquito que llegó a América viajando a través del Océano Atlántico dentro de los barcos que utilizaron los españoles para el comercio de negros africanos. Ciento veinticinco años más tarde, se adaptó al medio ambiente y se convirtió en “el mosquito de la fiebre amarilla urbana” por ser el responsable de la transmisión urbana de la enfermedad.

Cuando el mosquito *Aedes aegypti* pica e ingiere la sangre de esos reservorios infectados (hombre, mico), se inicia un período de incubación que dura entre 8 y 12 días —dependiendo de la temperatura— durante los cuales el virus se multiplica en su pared gástrica y en sus glándulas salivares; a partir de este momento, el mosquito durante toda su vida (6-8 semanas) puede continuar transmitiendo el virus a su propia descendencia y por picadura a los humanos, dando lugar al ciclo urbano de la enfermedad (Barret, 1977) [3].

Existe una forma selvática de la enfermedad transmitida por otros mosquitos (*Haemagogus janinomys*, *Sabettes*), que viven en las copas de los árboles desde donde mantienen el ciclo con los primates que allí habitan (mico aullador o mono cotudo y marta); sin embargo, esos mosquitos pueden infectar a los humanos que llegan hasta esos lugares selváticos, como desplazados o colonos, y talan los árboles que constituyen el nicho inicial del mosquito (Rodríguez, 2003) [4].

Si una persona ha adquirido el virus en esa forma, una vez se desplaza a las zonas urbanas, puede ser picado por el *Aedes aegypti* e iniciar precisamente el ciclo urbano de la

enfermedad que en un momento dado puede dar lugar a una epidemia.

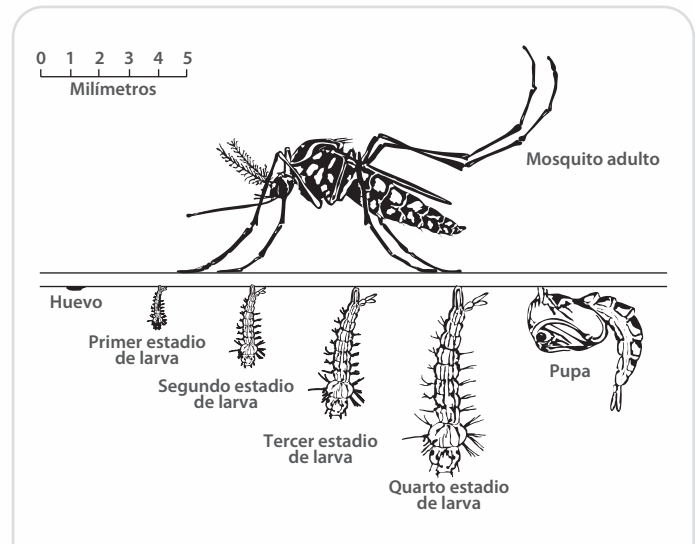
La presencia del mosquito por debajo de los 1.800 metros sobre el nivel del mar en las regiones subtropicales, principalmente en América, hacen que la urbanización de la fiebre amarilla represente un peligro latente que podría convertirse en un problema grave de salud pública, máxime, si no se cuenta con una reserva suficiente de vacunas y con unos programas rigurosos de vigilancia y control, como puede ser el caso en varios países con las condiciones geográficas mencionadas.

▪ La enfermedad

El período de incubación del virus en los humanos es generalmente de tres a seis días después de la picadura del mosquito; el individuo, permanece infeccioso para los mosquitos sólo durante los primeros tres o cuatro días sintomáticos.

Durante la enfermedad se reconocen tres fases diferentes: una aguda de comienzo súbito, caracterizada normalmente por fiebre, dolores musculares, dolor de cabeza, escalofríos, pérdida del apetito, náuseas y vómito. Una de remisión, después de tres o cuatro días, durante la cual muchos individuos mejoran y sus síntomas desaparecen; sin embargo, un 15% de ellos entra en una fase tóxica crónica dentro de las siguientes 24 horas. La fiebre reaparece y varios sistemas del cuerpo son afectados. Rápidamente se desarrolla una ictericia (color amarillo) muy característica, originada por los problemas hepáticos que causa el virus, acompañada de dolores abdominales y vómito. Pueden presentarse sangrados en la boca, en la nariz, en los ojos y en el estómago, al igual que la función renal puede deteriorarse.

No hay un tratamiento específico para la fiebre amarilla. Generalmente, se realiza un manejo clínico de los síntomas, pero, por lo menos la mitad de los pacientes que entra



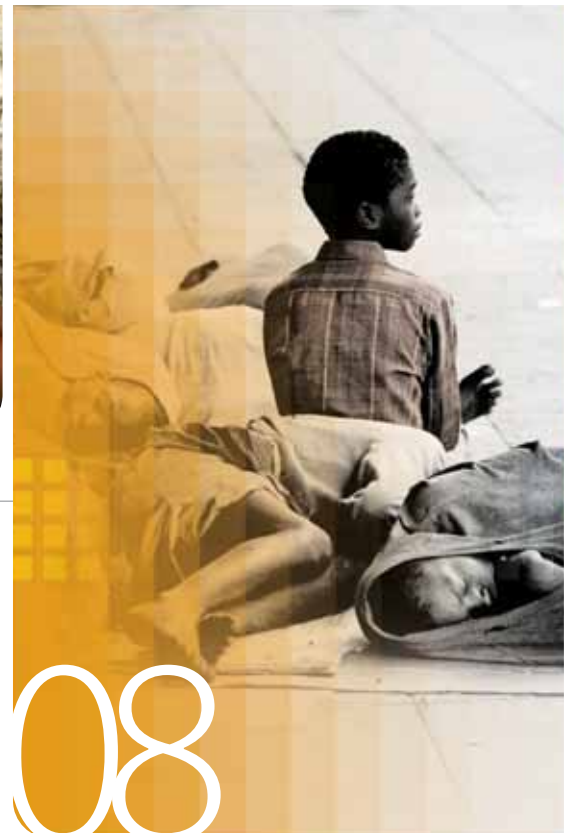
Ciclo de los estados larvarios del *Aedes aegypti*

Este mosquito, es una especie tropical y subtropical que vive y se reproduce en criaderos de agua limpia como albercas, frascos, llantas, entre otros, que se encuentran cercanos a las viviendas humanas. Los huevos son puestos en la interfase agua-aire en donde comienzan su desarrollo que, en condiciones óptimas de temperatura y alimentación, tiene una duración aproximada de diez días hasta la aparición del mosquito. Los huevos soportan la desecación hasta por un año, por lo cual es muy frecuente encontrar grandes cantidades de larvas en las temporadas de lluvia en diversos recipientes. Una forma sencilla de controlar la expansión del mosquito podría darse tapando las albercas y evitando tener cerca de las viviendas recipientes que puedan servir de depósito de las aguas lluvias.

Estos mosquitos atacan a las personas durante el día, especialmente al amanecer y a la puesta del sol.



▪ *Aotus trivirgatus*. Marta



08

en la fase tóxica, muere entre el séptimo y el décimo día después de iniciada la enfermedad. Por el contrario, los individuos que sufren la fase aguda, se recuperan sin daños orgánicos significativos y sin secuelas. Además, permanecen protegidos contra la enfermedad de una forma vitalicia (Mims, 1995) [10].

La fiebre amarilla es una enfermedad de difícil reconocimiento, sobre todo en las primeras etapas de su desarrollo, en las cuales se confunde fácilmente con malaria, dengue hemorrágico, fiebre tifoidea, leptospirosis, hepatitis B-delta o intoxicaciones. Por esa razón, muchas veces las cifras oficiales sobre el número de personas afectadas se encuentran subvaloradas (OPS, 2000).

❖ Prevención de la enfermedad

La estrategia utilizada desde 1937 para prevenir la enfermedad se basa en la aplicación de una vacuna que contiene el virus vivo atenuado en sus características de virulencia, el cual induce la formación de anticuerpos que protegen al individuo contra el virus después de aproximadamente diez días de aplicada.

2001, 2002, Garamison 2005, Doblas, 2006) [10], su seguridad se ha puesto en entredicho.

Este hecho, ha desencadenado una serie de cuestionamientos que obligan a estudiar y comprender el porqué de los problemas mencionados, a tomar medidas preventivas, como la aplicación prudente en individuos inmuno- suprimidos, o con problemas neurológicos, a informar sobre los riesgos que tiene su aplicación, como ya lo está haciendo Brasil, y a implementar, por parte de las autoridades respectivas, programas de seguimiento de la evolución de la respuesta de los

La fiebre amarilla es una enfermedad de difícil reconocimiento, sobre todo en las primeras etapas de su desarrollo, en las cuales se confunde fácilmente con malaria, dengue hemorrágico, fiebre tifoidea, leptospirosis, hepatitis B-delta o intoxicaciones.



f i e b r e a m a r i l l a



08

La vacuna comenzó a producirse desde 1937 en embriones de pollo con una metodología que, aunque artesanal, está aprobada por la Organización Mundial de la Salud (WHO), es eficiente, incluye un estricto control de calidad sobre los efectos neurológicos del virus, induce un largo período de inmunidad con una sola dosis y, además, es barata. Sin embargo, debido al reconocimiento de casos adversos asociados a su aplicación (Vasconcelos 2001, Martin 2001, Chan 2001, Adhimayan 2001, Troillet 2001, Werfel 2001, Center for Disease Control,

individuos vacunados, de tal forma que se detecten a tiempo los posibles casos de enfermedad asociados a la vacunación, que puedan presentarse.

La implementación de programas de seguimiento postvacunal es muy importante, con mayor razón, en países que manejan esta vacuna dentro de sus programas de inmunización, como ocurre en Colombia.

▪ Los problemas actuales de la vacuna

Con el aval de la Organización Mundial de la Salud, para la fabricación de la vacuna, se utilizan dos cepas de virus (17D y 17DD) derivadas de un aislado clínico de un paciente africano llamado Asibi. Esta preparación que hasta hace poco se producía en Colombia por el Instituto Nacional de Salud —como ya se dijo— ha mostrado un excelente registro de seguridad y eficacia a nivel mundial.

No obstante, es preciso reconocer que los problemas adversos asociados a la vacunación no son nuevos, pues se han presentado aun desde los primeros tiempos de su aplicación, cuando en Brasil, en 1941, se informaron 199 casos de encefalitis en niños menores de diez años (Fox, 1942) [1]. Posteriormente, en ese mismo país, entre 1942 y 1966, se informaron 15 casos de encefalitis en niños menores de un año, y la muerte de otro de tres años por encefalitis aguda (Barret, 1997) [2]. A partir de 1996 y hasta el 2006 (Vasconcelos, 2001 [3]; Martín, 2001 [4]; Galler, 2001 [5]; Kitchner, 2004 [6]; Geramison, 2005 [7]; Doblas, 2006 [8]), se han registrado casos, no sólo en niños, sino también en jóvenes, adultos y adultos mayores, hombres y mujeres, con vacunas que han utilizado cualquiera de las dos cepas de virus autorizadas para su fabricación. Aunque, inicialmente, el problema fue reconocido como efecto adverso, obtuvo después el estatus de falla multisistémica (afección de varios órganos como hígado, bazo, corazón, entre otros) y, hoy en

día, se le reconoce como enfermedad con las mismas características que la producida por el virus silvestre (enfermedad cerebral y visceral).

Esos efectos adversos producidos por la vacuna, que en un 70% de los casos ha sido letal, son la causa de que “la seguridad de la vacuna esté cuestionada” actualmente, con el agravante de que científicamente no se conocen las causas del fenómeno.

Si bien las condiciones específicas en un individuo son determinantes para la respuesta que pueda generarse cuando recibe la vacuna, hay factores intrínsecos del virus que como constituyente directo de éste deben ser considerados con igual nivel de importancia. Entre esos factores, es relevante recordar que el material genético del virus (ácido ribonucleico, ARN), tiene una alta tasa de mutación, fenómeno que favorece la reversión del virus atenuado de la vacuna a uno virulento, abriendo la posibilidad de aparición de la enfermedad.

Adicionalmente, la cepa utilizada para la preparación de la vacuna contiene diferentes tipos de virus, reconocidos en cultivo in vitro como placas de diferentes tamaños, en las preparaciones de África, Inglaterra y, ahora, en Colombia, por nuestro grupo de investigación.



▪ *Alouatta seniculus*. Mico aullador o mono cotudo

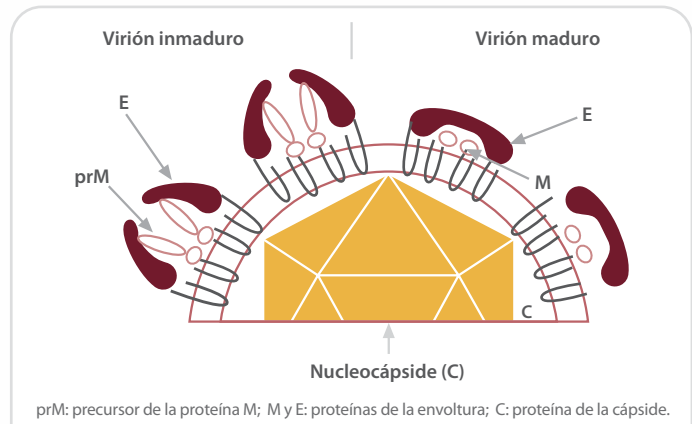


08

Nuestros resultados, demostraron que existen por lo menos cuatro rangos de tamaño en las partículas virales que constituyen la vacuna colombiana, con los cuales se detectaron efectos diferentes de virulencia en ratones (Camacho y Rojas, 2004) [9]. Con base en esos hallazgos, se plantea que posiblemente esa heterogeneidad facilite que, en un individuo determinado, de algún modo se seleccione una población virulenta que pueda traer consecuencias letales.

La implantación de programas de seguimiento postvacunal en países como Brasil, ha permitido el reconocimiento de esos casos adversos, sin embargo, quizás la aceptación absoluta que hubo sobre la eficacia y seguridad de la vacuna desde que se inició su utilización en humanos, hizo que el virus de la fiebre amarilla no fuera un modelo atractivo que pudiera convertirse en objeto de estudio para los investigadores. Como consecuencia, sólo hasta hace 20 años, por ejemplo, se conoció la composición del genoma del virus y se pudo argumentar científicamente en qué había consistido el fenómeno de su atenuación que permitió utilizarlo como vacuna.

Hoy en día, se desconoce mucho sobre su biología, los mecanismos de atenuación/virulencia, los mecanismos que participan en



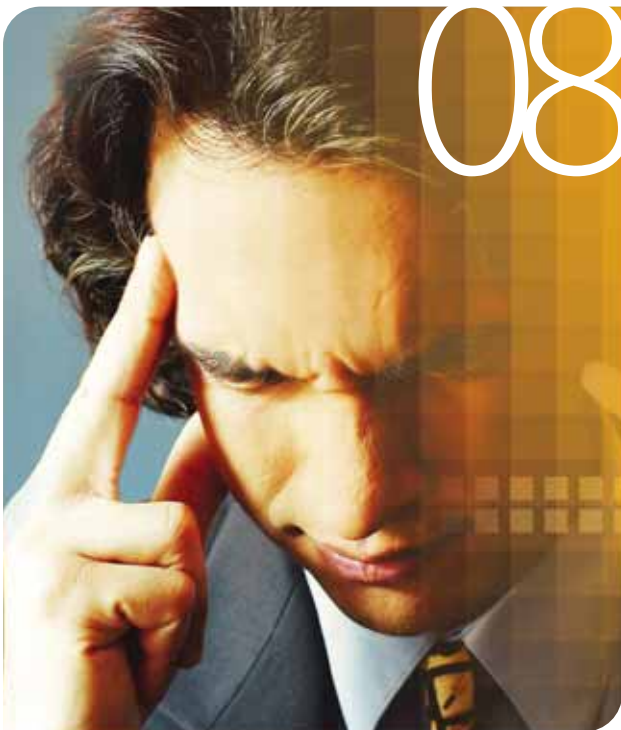
El virus

El virus de la fiebre amarilla, es una partícula icosaédrica con un tamaño entre 40 y 50 nm, rodeado por una membrana lipídica que es atravesada por tres proteínas que desempeñan funciones tan específicas como el reconocimiento de la célula blanco, la fusión al interior de la célula con las membranas lisosomales para liberar su material genético y replicarlo (en parte a expensas de la maquinaria celular), y la inducción de la respuesta inmune. Posee además siete proteínas no estructurales (NS) de las cuales existen algunas cuya función no está definida.

Su material genético está constituido por ácido ribonucleico (ARN) con un tamaño de 12 kb, una molécula con una alta posibilidad de mutación; en el caso del virus, cualquier mutación que se presente, permanece como tal debido a la imposibilidad que tienen estos microorganismos para corregir estos errores.

el fenómeno hemorrágico, las funciones de algunas de sus proteínas y posibles blancos que puedan permitir el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad, etc. Quizás, por esto mismo, no se han abordado metodologías modernas de preparación de la vacuna utilizando la tecnología del DNA recombinante o la tecnología de infección por clones, que permitirían una mayor estabilidad del material genético del virus, entre otras ventajas.

Desde luego que la vacuna se debe seguir utilizando, incluso, debería recuperarse su producción en el país, sin embargo, las razones expuestas justifican que en un país endémico como Colombia, en peligro latente de urbanización de la enfermedad debido a la presencia del *Aedes aegypti*, se reconozca el problema de los efectos adversos mencionados, se advierta a la comunidad sobre los riesgos que tiene la vacunación, se adelanten estudios científicos que nos acerquen al conocimiento de las causas del problema y se implementen programas de seguimiento postvacunal. Decisiones como esas, en conjunto, nos permitirían crear una capacidad de respuesta ante posibles eventualidades. En principio, parte del reto ha sido asumido por la Universidad del Rosario en donde se pretende continuar investigando en este campo.



El período de incubación del virus en los humanos es generalmente de tres a seis días después de la picadura del mosquito; el individuo, permanece infeccioso para los mosquitos sólo durante los primeros tres o cuatro días sintomáticos.



Brindar herramientas que permitan mejorar la salud y bienestar de la sociedad, es ir adelante en el tiempo.

Facultad de Medicina Especializaciones Médicas

- Epidemiología (Convenio con la Universidad CES)
- Medicina del Trabajo
- Gestión Hospitalaria

Maestrías

- Maestría en Ciencias con Énfasis en Genética Humana
- Maestría en Ciencias Biomédicas (Convenio con la Universidad de los Andes)

Facultad de Rehabilitación y Desarrollo Humano

- Especialización en Ejercicio Físico para la Salud
- Especialización en Rehabilitación Cardíaca y Pulmonar

www.urosario.edu.co

posgrado@urosario.edu.co

Línea InfoRosario: 422 5321 Bogotá

Resto del país 01 8000 511 888



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Grupo investigación "Bio - Bio" Bioquímica y Biotecnología

Facultad de Medicina

Universidad del Rosario

Objetivos del grupo

- Conocer mejor los procesos de señalización celular en diferentes modelos biológicos (Investigación biomédica)
- Desarrollar estrategias interactivas que mejoren el proceso de aprendizaje de las ciencias básicas (Investigación pedagógica)
- Aplicar los conocimientos derivados de las líneas anteriores a la solución de problemas de salud (Biotecnología en salud) y educación
- Apoyar los programas de postgrado y pregrado en Ciencias Básicas Médicas (Empalme investigación – docencia)

Decano

Leonardo Palacios Sánchez

Investigador Principal

María Orfa Rojas

Investigadores

Ruth Garzón

Lilia del Riesgo

Marta Leonor Pinzón

Yineth Andrea Bernal

Alba Lucía Salamanca

Para profundizar en este tema, consulte la página web
<http://www.urosario.edu.co/investigacion>

Para mayor información escriba al correo electrónico
mariaorfarojas@yahoo.com

Rector Hans Peter Knudsen Q. • Vicerrector José Manuel Restrepo A. • Síndico Carlos Alberto Dossman M. • Secretario General Luis Enrique Nieto A. • Gerente Comercial y de Mercadeo Marta Lucía Restrepo T. • Director del Programa de Divulgación Científica y Director del Centro de Gestión del Conocimiento y la Innovación Luis Fernando Chaparro O. • Gerente del Programa de Divulgación Científica - Margarita María Rivera V. • Periodista científico - Sonia López O. • Diseño y Diagramación Ekon7 - Juan Manuel Rojas De La Rosa / ideas@ekon7.com • Corrección de Estilo - Editorial Universidad del Rosario • Pre-prensa, impresión y circulación El Tiempo.

ISSN 1909-0501

