

## LA FIEBRE AMARILLA: ¿DE DÓNDE VENIMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS?

Zyanya Lucía Zatarain-Barrón<sup>1</sup>, Michell del Carmen Martínez Bañuelos<sup>2</sup>, Andrés Felipe Cardona Zorrilla<sup>3</sup>, Óscar Arrieta<sup>4</sup>

### Resumen

La fiebre amarilla (FA) representa un problema de salud pública en regiones geográficas donde es endémica, y es considerada una importante contribuyente a la carga de enfermedad en zonas como África Subsahariana y la región de Sudamérica. Anualmente, la Organización Mundial de la Salud reporta aproximadamente 200.000 casos y 30.000 decesos debidos a la FA. Dichas cifras son alarmantes por sí solas, y aún más, si consideramos el hecho de que durante casi un siglo, ha existido una vacuna con una de las mejores tasas de eficacia como estrategia profiláctica para esta enfermedad. La FA es causada por el virus de la fiebre amarilla, agente que surgió en África hace 1.500 años y, posteriormente, se expandió mediante el comercio hacia las Américas. Las connotaciones históricas y sociales de la fiebre amarilla, con pérdidas económicas y humanas, son inmensurables. El virus, hoy sabemos, se transmite a través de la picadura de *Aedes aegypti*, que actúa como vector. Una vez inoculado, el virus logra ingresar a las células del hospedero dando un espectro clínico de enfermedad variable, desde sujetos asintomáticos hasta una hepatonefritis severa, con el componente hemorrágico y su letalidad asociada. Hasta la fecha, no se ha logrado identificar un tratamiento eficaz para la fiebre amarilla y se reconoce que, entre las personas que progresan a enfermedad severa, tiene una mortalidad del 50%. Considerando que la OMS identifica a 2,5 billones de individuos como potencialmente en riesgo de infección, es apremiante saber hacia dónde nos dirigimos con las estrategias profilácticas y de manejo.

**Palabras clave:** *Fiebre amarilla; virus; mortalidad; vacunación; inmunopatología.*

- 
- 1 MD. Maestría en Ciencias Bioquímicas. Candidata a Doctor en Ciencias Bioquímicas. Unidad Funcional de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.
  - 2 MD. Especialista en Pediatría y Neumología pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hermosillo Sonora, México.
  - 3 MD. MSc. PhD Biología Tumoral. Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
  - 4 MD. Especialista en Medicina Interna y Oncología. Maestría en Ciencias Médicas. Unidad Funcional de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

## YELLOW FEVER: WHERE DO WE COME FROM AND WHERE ARE WE GOING?

### Abstract

Yellow fever (YF) currently represents a public health problem in geographic regions where it is an endemic disease and is considered an important contributor to the burden of disease in areas such as Sub Saharan Africa and the South America region. Every year, the World Health Organization (WHO) reports approximately 200.000 cases, and 30.000 deaths attributable to YF. Such numbers are alarming by themselves, but even more so when we take into consideration the fact that for almost a century, we have had access to one of the most efficacious vaccines ever discovered as prophylactic strategy against this disease. YF is caused by the yellow fever virus, etiologic agent which emerged in Africa approximately 1.500 years ago, and then expanded due to commerce routes to the Americas. The historic and social connotations of YF, including economic and human losses, are immeasurable. Nowadays we know that this virus transmits through a vector, a mosquito named *Aedes aegypti* mostly. Once inoculation has occurred, the virus enters host cells, and produces a wide spectrum of disease, ranging from asymptomatic subjects to patients with a severe hepatonephritis and severe hemorrhage, which is a highly lethal condition. Up to this date, there is no known treatment for YF, and the WHO recognizes about 2, 5 billion people at potential risk of infection. As such, it is of utmost important that we understand where we come from and where we are headed in terms of therapeutic and prophylactic strategies, in the search to eradicate YF worldwide.

**Keywords:** *Yellow fever; virus; mortality; vaccination; immunopathology.*

### Historia

La fiebre amarilla es una enfermedad que ha afligido a la humanidad por varios siglos y continúa representando un problema de salud pública, a pesar de los esfuerzos que se han hecho por intentar detenerla, incluyendo la disponibilidad de una vacuna segura y eficaz para su prevención. La enfermedad está caracterizada por una hepatonefritis hemorrágica, causada por el virus de la fiebre amarilla (VFA), un virus de la familia *Flavoviridae*, de RNA de cadena sencilla que consta aproximadamente de 12.000 pares de bases (1, 2). La erradicación de la fiebre amarilla es un tema que

se ha mantenido esquivo durante más de un siglo y que ha afectado a varios cientos de miles de personas, en áreas donde su control no ha sido posible, incluyendo regiones de África y Sudamérica (3).

El surgimiento del virus de la fiebre amarilla, parece haber tenido lugar en África y los reportes muestran que la historia evolutiva del patógeno causal, tiene un origen que data aproximadamente 1.500 años, como mínimo. Tomando datos de análisis filogenéticos, hoy sabemos que el virus de la fiebre amarilla se divide en dos grupos geográficos bien delimitados, cada uno con un linaje viral distintivo que tiene predominancia, uno

por la región de África y otro por la región de las Américas (1). A partir de esta información, se concluye que la Fiebre Amarilla fue transportada durante la trata esclavista en los siglos XV y XVI, salió de África para llegar a las Américas, donde encontró un sitio favorable para el ciclo de vida del patógeno causal.

A pesar de su origen en África, las repercusiones sociales y económicas más catastróficas de la Fiebre Amarilla se han descrito en la región de las Américas. En esta zona geográfica, la fiebre amarilla impactó considerablemente el panorama político y social, y tuvo implicaciones debido a las epidemias urbanas que acaecieron en la zona durante siglos (2, 4). Se describe que entre el siglo XV y el siglo XIX, pocas enfermedades fueron tan temidas como la fiebre amarilla (1,5). Algunas de las descripciones más antiguas de la fiebre amarilla proceden de manuscritos Maya. En el Popol-Vuh, se relata que la fiebre amarilla, entre los mayas, era causada por la convivencia con monos y también relata que, entre 1480-1485, hubo una epidemia de *xekik*, como ellos nombraban esta enfermedad. Algo de interés, es el hecho de que esta cultura parecía muchos años atrás haber dilucidado el modo de transmisión, “por medio de un mosquito creado por los dioses” (3,6). Pocas enfermedades han sido, posteriormente, tan bien documentadas como el caso de la fiebre amarilla, cuyos reportes en la base de datos del Centro Nacional para Información Biotecnológica, datan de 1803 hasta el día de hoy. En una carta, escrita por el Dr. Selden al Dr. Miller, se detallan algunos aspectos relevantes con respecto al brote de casos, ocurrido entre agosto y octubre de 1801 en Norfolk, Virginia (Estados Unidos). “La gran influencia del clima y el ambiente sobre la salud del hombre, especialmente donde se combina, en lugares hacinados, con los agentes de causas locales, es universalmente conocido” (7).

El nombre de fiebre amarilla se le atribuye a Griffin Hughes, y fue acuñado en 1750 en su texto “Natural History of Barbadoes”. En dicha obra, Hughes descri-

be “La isla está sujeta a una fiebre muy maligna (pienso que es común a otros países del trópico), y se conoce como la *Fiebre Amarilla*”. Adicionalmente, menciona que los expertos en esa época pensaban que dicha “especie de la plaga” fue introducida a Martinica en el año 1721. Sin embargo, otros residentes recordaban casos fatales de dicha entidad en 1691, conocida en ese entonces como la “fiebre bílica”, o “fiebre de Kendal” (Hughes Griffith. *The Natural History of Barbados*. London, 1750). Entre 1647 y 1699, la enfermedad fue identificada en varios países incluyendo Cuba, México y Estados Unidos, producto de la comunicación a través de barcos mercantiles que abundaban en la región (3). Los siglos siguientes fueron marcados por brotes de fiebre amarilla en diversas regiones, particularmente zonas portuarias, de la región de las Américas, lo que causó miles de muertes y paralizó la industria y el desarrollo.

Fue, varios siglos después de su primera descripción, cuando se divulgó la teoría con respecto a la transmisión a partir de mosquitos. Dicha teoría se atribuye a Carlos Findlay en 1881, a pesar de que desde 1848 dicha idea había sido presentada por Josiah Not (3). El papel meramente vectorial de los mosquitos *Ae. Aegypti* no fue realmente considerado hasta después de 1900, cuando Soper elucidó el concepto de la transmisión de la fiebre amarilla, al involucrar monos salvajes y especies de mosquitos selváticos de la jungla. Fue hasta 1927 cuando dos científicos, Mahaffy y Bauer, lograron aislar el virus y determinaron, finalmente, el agente causal de la fiebre amarilla. Dicho aislado serviría, años después, para la creación de la vacuna contra la Fiebre Amarilla en humanos (3).

## Epidemiología y distribución

Los virus causantes de la fiebre amarilla circulan a través de entornos urbanos y selváticos, como se describe en la sección siguiente (8). Desde hace algunos años, la Organización Mundial de la Salud reconoció la car-

ga de la enfermedad que representa la fiebre amarilla en países donde dicha afección es endémica. A partir de 2017, dicha organización lanzó la estrategia EYE (Eliminate Yellow fever Epidemics). Esta iniciativa sin precedentes, cuenta con más de 50 colaboradores, quienes buscan dar apoyo a 40 países en África y la región de las Américas para prevenir, detectar y responder ante casos y brotes de fiebre amarilla. Se espera que dicha estrategia logre proteger a más de 1 billón de individuos para el año 2026 (8,9).

La postura de la OMS está bien fundamentada. Actualmente, y desde el inicio del siglo XXI, la enfermedad de la fiebre amarilla afecta anualmente a más de 200.000 individuos, y causa un estimado de 30.000 muertes anuales (8). Sin embargo, dicho número podría aumentar por el hecho de que más de 2,5 billones de individuos están potencialmente expuestos al vector de la enfermedad y, por lo tanto, se consideran en riesgo. En la región de las Américas, actualmente son 13 los países que se consideran como endémicos para la fiebre amarilla por parte de la OMS y, en 2015, la Organización Panamericana de la salud (PAHO) emitió una alerta epidemiológica por considerar el riesgo de fiebre amarilla, en ciertas áreas del continente. En un trabajo reciente, se identificaron un total de 1.164 casos confirmados de fiebre amarilla en la región de las Américas, de los que el 83,8% se concentran en 3 países: Perú, Brasil y Colombia (10). De forma interesante, el mismo trabajo aborda posibles variables asociadas con la presencia de la enfermedad e identifica, a través de un análisis multivariado, que la altitud, la lluvia y la temperatura, se asocian significativamente con dicha entidad. Tales asociaciones, han sido documentadas posteriormente en otros modelos y regiones (11,12).

Es importante recalcar que los brotes de fiebre amarilla continúan ocurriendo en África y Sudamérica, afectando poblaciones urbanas y rurales. En Sudamérica, dichos brotes obedecen el ciclo selvático y se trata, pre-

dominantemente, de sujetos que entran a la selva para trabajo o recreación. Sin embargo, los brotes en Brasil han alcanzado proporciones preocupantes y allí se reconoce que 35 millones de personas viven en zonas de riesgo, por lo cual los esfuerzos de erradicación no deben ser subestimados [13].

## Patogénesis

### Agente causal

El virus de la fiebre amarilla es un virus de tipo arbovirus, lo que implica que se transmite desde artrópodos hacia vertebrados (3). Este patógeno pertenece a los virus: riboviria; Reino Orthornavirae; Kitrinoviricota; Clase Flasuviricetes; Orden Amarillovirales; familia Flaviviridae; Flavivirus. Es un miembro prototipo de los *Flavivirus*, considerados como algunos de los patógenos más peligrosos en términos de enfermedades infecciosas, incluyendo el virus del dengue, el virus del Zika, el virus de la encefalitis de St. Louis y el virus del Nilo Occidental (14,15). El virus, es un virus encapsulado que contiene un genoma de cadena sencilla de RNA. Algunas características distintivas del género *Flavivirus* incluyen una capucha de tipo I (m<sup>7</sup>GpppAmp) en el extremo 5' de su genoma, que no está presente en virus de otros géneros (16). Como se menciona previamente, la mayoría de estos virus son transmitidos a través de vectores (artrópodos) como los mosquitos o garrapatas. Los viriones de este género tienen un diámetro de 50 nanómetros y su forma es esférica. Los viriones maduros poseen en su superficie dos proteínas denominadas E y M.

Antes de madurar, los *Flavivirus* muestran únicamente una proteína precursora, la proteína prM, que es escindida por proteólisis para dar lugar a la forma madura (17). Específicamente, el virus de la fiebre amarilla posee un genoma que incluye aproximadamente 11.000 nucleótidos, con un marco abierto de lectura que codifica para un complejo proteínico del que de-

rivan 10 proteínas virales: tres proteínas estructurales (mencionadas previamente como la proteína E, prM y la proteína central) y otras 7 proteínas no estructurales. Entre estas proteínas no estructurales se encuentran la NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y la NS5 (18,19). El virus de la fiebre amarilla posee una gama de hospederos, sin embargo, los mejores documentados son *Aedes aegypti*, *Homo sapiens*, *Alouatta seniculus*, *Sabethes albiprivus* y *Alouatta caraya* (15, 20, 21).

## Transmisión

La transmisión de la fiebre amarilla fue, durante muchos años, una de las más grandes controversias médicas, que suscitó rivalidades importantes entre científicos reconocidos en ese entonces. Entre las teorías más antiguas, se encuentran la del contagio a través del aire, conocida como la teoría del “miasma”. La teoría miasmática, que predominó hasta el siglo XIX y fue popular entre diversos grupos, establecía que las enfermedades eran el resultado de malas condiciones ambientales, incluyendo cuestiones como la temperatura ambiental y los entornos sanitarios de vida (22). En el caso de la fiebre amarilla, el pensamiento médico sustentaba la transmisión de un sujeto a otro a través del sistema respiratorio (4,22).

A partir del siglo XIX, se logró identificar que la fiebre amarilla no se comunicaba de persona a persona y, en 1881, Finlay sugirió la transmisión a través de un mosquito, conocido en ese entonces como *Culex cubensis* (2,23). Hoy en día, los ciclos de transmisión del virus de la fiebre amarilla han sido bien documentados y se dividen entre: los que ocurren en África y en la región de Sudamérica. En África, el virus de la fiebre amarilla circula a través de tres ecosistemas principales: 1. La selva (aquí, *Aedes africanus* mantiene un ciclo selvático con baja tasa de transmisión a humanos); 2. La sabana húmeda: en este ecosistema, hay un ciclo selvático entre humanos y mosquitos *Aedes*, que coexiste a una mayor tasa en comparación con la selva; 3. La

sabana seca: ecosistema donde ocurre el ciclo urbano, mediado principalmente por mosquitos *Aedes aegypti*, los que transmiten el virus de humano a humano. En Sudamérica, predominan dos sistemas de transmisión: 1. La selva (cuyo ciclo se mantiene entre los mosquitos de los géneros *Haemogogus* y *Sabethes*, y primates no humanos); 2. Áreas urbanas (estos ciclos se mantienen por mosquitos *Aedes aegypti*, permitiendo que los humanos infectados en la selva lleguen a áreas con mayor densidad poblacional, desatando el sistema urbano de transmisión) (14,24).

## Desarrollo de la enfermedad

A pesar de ser una enfermedad que ha estado bajo estudio por varios siglos, aún quedan aspectos por dilucidar con respecto a la patogénesis de la fiebre amarilla. Actualmente, sabemos que el virus de la fiebre amarilla se une al heparán sulfato, un glucosaminoglucano que se encuentra en la superficie de células del hospedero. La entrada se da mediante endocitosis, mediada por clatrina; sin embargo, el receptor exacto al que este virus se une para mediar esta entrada, aún no se ha descrito por completo. Una vez que el virus ha logrado ingresar a la célula hospedera, la acidificación del endosoma temprano produce la orientación de los dímeros E, una glucoproteína que representa el principal constituyente de la partícula viral, y que posee el dominio estructural EDII, que contiene la región que se requiere para el proceso infectivo. A partir de este cambio en la orientación de los dímeros E, se logra fusionar la membrana endosómica y la viral, de esta manera se libera la cápside al citosol, donde ocurren la traducción y replicación (25).

De particular importancia, la NS3 es una proteína grande que posee diversas funciones, entre ellas, una función de helicasa, proteasa y RNA trifosfatasa, y es considerada esencial para la replicación viral. Esta proteína forma un complejo asociado con la membrana del retículo endoplásmico de la célula del hospede-

dero (NS2BNS3) en conjunto con su cofactor, NS2B (26). Entre las funciones de este complejo se encuentra el procesamiento de proteínas virales, así como la modulación de la patogénesis viral y de la respuesta inmune del hospedero (18,19,27).

La enfermedad causada por el virus de la fiebre amarilla produce diversas manifestaciones, que pueden ir desde una infección asintomática o enfermedad oligosintomática, hasta enfermedad severa caracterizada por una alta mortalidad (28). Posterior a la infección, el virus de la fiebre amarilla tiene la capacidad de replicarse en diversos órganos, que incluyen el corazón, los riñones y los pulmones, lo que produce como consecuencia, un amplio espectro de manifestaciones clínicas (29). La enfermedad, por lo tanto, se caracteriza por una afectación sistémica, en la que se destaca la viremia elevada, lesión hepática, renal y al miocardio, así como su característica hemorragia con una alta letalidad (30).

Inicialmente, la fiebre amarilla se manifiesta con síntomas gripales que pueden aumentar en severidad al paso del tiempo y llega, en algunos casos, a la diátesis hemorrágica y la falla renal y hepática aguda. Se han descrito tres estadios de la enfermedad clásica de la fiebre amarilla. El síntoma inicial suele ser la fiebre (que alcanza 39°C), cefalea, fotofobia, mialgia, irritabilidad, náusea y vómito. Esta primera etapa se conoce como periodo infeccioso (o periodo de viremia), debido a que la sangre es infecciosa en caso de ser ingerida por mosquitos. Posteriormente, en la segunda etapa, hay una sensación de mejoría, conocida como la etapa de remisión, que puede durar hasta 2 días. Luego de esta etapa, algunos pacientes avanzarán a la fase de intoxicación, que ocurre entre el tercer y sexto día posterior al inicio de los síntomas, durante la que los pacientes sufren de enfermedad severa y pueden desarrollar fiebre hemorrágica y disfunción multiorgánica. Adicionalmente, los pacientes presentan dolor en el epigastrio, ictericia, oliguria e inestabilidad cardiovas-

cular. Durante esta etapa, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) sobrepasan los de alanina aminotransferasa (ALT). En aquellos pacientes con una elevación considerable de transaminasa sérica y bilirrubina, el pronóstico es muy pobre (28, 30). Se destaca que la fiebre amarilla comparte diversas características con otras enfermedades hemorrágicas virales, sin embargo, una característica emblemática de este padecimiento es la lesión severa al hígado, que culmina, en muchos casos, con una hepatitis fulminante (30).

### **Respuesta inmune y mecanismos de lesión tisular**

La inoculación de un hospedero con el virus de la fiebre amarilla, desencadena una serie de eventos que producen las características clínicas previamente descritas para esta enfermedad. De manera interesante en esta enfermedad, parte del proceso patológico es el resultado directo del efecto citolítico causado por el virus, sin embargo, otro efecto considerable es la inmunopatología que se suscita por la enfermedad (28).

Claramente, el órgano blanco principal para el virus de la fiebre amarilla es el hígado. En este órgano, el virus produce una lesión hepatocelular caracterizada por una necrosis acidofílica, apoptosis de células hepáticas y macro/microesteatosis de la zona media, principalmente (28).

Las características patológicas ultraestructurales del tejido humano hepático, infectado por el virus de la fiebre amarilla, fueron descritas en 1983 por Gayotto et al., y se destacan la presencia de los cuerpos de Councilman, que representan inclusiones intracitoplasmáticas de masas acidófilas bien delimitadas (parcialmente rodeadas por membrana), redondas o elípticas de aproximadamente 20 µm de diámetro. Los núcleos, generalmente son picnóticos, se encuentran libres en la luz sinusoidal o dentro de los cordones hepáticos (31).

Desde hace algunos años, se ha logrado identificar que el mecanismo predominante de muerte celular en células hepáticas de pacientes con fiebre amarilla es la apoptosis. Estudios han demostrado que en la zona II, en el hígado, la presencia de antígenos virales se asocia con marcadores apoptóticos, identificados con ensayos de inmunohistoquímica en muestras de pacientes con enfermedad severa. Es importante recalcar que, la razón por la que el daño se circunscribe mayormente alrededor de la zona II, aún no se conoce por completo. Se piensa que el virus podría tener tropismo por las células que se encuentran en esta región, por consiguiente el daño sería causado directamente por la presencia del virus de la fiebre amarilla (32).

La respuesta inmune en contra de flavivirus ha sido ampliamente estudiada. Particularmente, se ha realizado un trabajo exhaustivo para caracterizar los epítomos inmunodominantes que son reconocidos por parte de células T CD8+ y CD4+. En modelos experimentales de ratones transgénicos, se ha logrado identificar una respuesta inmune de células T CD4+ contra NS1, NS3 y NS5, así como la glucoproteína E (25). Recientemente, ensayos en modelos animales de primates, han logrado identificar una severa linfopenia que sigue a la infección por el virus de fiebre amarilla. En estos sujetos, se observó una pérdida de linfocitos circulantes, que disminuyeron por 71% en animales que requirieron eutanasia, en comparación con aquellos que sobrevivieron el reto (23%), de ahí se subraya el papel importante de la respuesta inmune en cuestión, a la severidad de la enfermedad (33).

En relación con la respuesta inmune mediada por anticuerpos, los blancos principales parecen ser las proteínas E, prM y NS1. Se subraya que, en el caso de los flavivirus, la neutralización por parte de anticuerpos sigue un modelo “multigolpe”, en el que se requiere un número crítico de moléculas de anticuerpo unidas al virión. Dicho umbral, depende de la afinidad del anticuerpo y el acceso a los epítomos (25).

Con respecto al patrón de respuesta inmune observado en la fiebre amarilla, es importante mencionar que el papel de la respuesta inmune en la generación de las lesiones tisulares y la evolución del daño, parece tener relevancia en el espectro de severidad de la enfermedad. El modelo propuesto, inicia posterior a la picadura de un mosquito infectado y, en este caso, el virus de la fiebre amarilla es inicialmente reconocido por parte de las células presentadoras de antígenos profesionales, para posteriormente ser presentado a linfocitos T CD4+ en los nódulos linfáticos. A esto le sigue la diseminación viral a través de la viremia y, de esta forma, se logra alcanzar órganos distantes, como el hígado.

En estudios que han caracterizado la respuesta inmune local, en el órgano predominantemente afectado en la fiebre amarilla, el hígado, se describe una respuesta inmune mediada por células CD45RO, CD4, CD8, CD20, CD68 y CD57. (28). De manera interesante, los infiltrados de los acinos y el tracto portal, los linfocitos T CD4+, se encuentran más frecuentemente en comparación con los T CD8+, lo que sugiere que dichas células son importantes en el proceso de la eliminación viral (34,35).

## Tratamiento

Hasta la fecha, no existe un tratamiento seguro y eficaz para la fiebre amarilla. En el 2018, el ensayo clínico NCT03776786 fue sometido a [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Dicho ensayo buscaba valorar la seguridad y tolerabilidad de un anticuerpo contra el virus de la fiebre amarilla en humanos (TY014). El ensayo de fase 1, constó de 2 brazos: un primer brazo, para valorar seguridad en adultos sanos; y otro brazo, para valorar eficacia, en el que se administró TY014, a través de una infusión intravenosa a adultos sanos, quienes fueron retados con la cepa del virus de la fiebre amarilla YF-17D.

El objetivo primario fue la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento y el porcentaje de

aviremia post-tratamiento (14 días). El ensayo logró reclutar 37 participantes y culminó el 10 de octubre del 2019. Sin embargo, a la fecha, no se han presentado los resultados de dicha intervención (36). Otro ensayo clínico, NCT03891420, se encuentra actualmente reclutando pacientes en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, para tratar pacientes con fiebre amarilla o COVID-19 con el fármaco Galidesivir. El ensayo fase 1, estima reclutar 66 participantes para cumplir con la evaluación de tres objetivos primarios, que incluyen: el número de sujetos con eventos adversos relacionados con el tratamiento, el número de sujetos con cambios en los parámetros de laboratorio, y la concentración plasmática de galidesivir. Actualmente, el ensayo se encuentra reclutando participantes y espera tener resultados en mayo del 2021 (36).

## Vacunación

La búsqueda de una estrategia profiláctica en contra del virus de la fiebre amarilla, fue fructífera en la década de 1930. En esta década, la vacuna de virus atenuados (usando la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla) fue desarrollada a partir de pases seriados por embriones de pollo, lo que produjo una vacuna segura y eficaz para inducir una respuesta humoral en contra de los genotipos conocidos de virus de la fiebre amarilla (37).

En general, la respuesta inmune en contra de los flavivirus, como el virus de la fiebre amarilla, se caracteriza por respuestas celulares y humorales (25). En el caso de la vacuna YF17D, esta produce una inmunidad humoral potente y genera, de esta manera, una de las vacunas más eficaces conocidas a la fecha. La eficacia de dicha vacuna, recae en la producción de anticuerpos neutralizantes en contra de la proteína E, discutida anteriormente, así como anticuerpos en contra de la proteína NS1. A pesar del bien estudiado papel de la inmunidad humoral, también se atribuye un gran gra-

do de la eficacia de la vacuna a las respuestas por parte de células T, particularmente, las producidas en torno a linfocitos T CD8+, que generan una población de memoria con una vida media considerable (37).

La vacuna para la fiebre amarilla, no forma parte de la estrategia de vacunación masiva de la mayoría de los países a nivel mundial. Por lo tanto, es de suma importancia delimitar quiénes deben recibir la vacunación con este agente. Se recomienda que las personas de 9 meses de edad en adelante, quienes están viajando o que actualmente viven en un área con riesgo de transmisión del virus de la fiebre amarilla (por ejemplo, África y Sudamérica), sean vacunadas (38). El riesgo de fiebre amarilla en personas que viajan a África por dos semanas, asciende a 50/100.000 personas, mientras que para Sudamérica es de 5/100.000 personas, y dichos sujetos podrían, adicionalmente, importar la enfermedad a zonas no endémicas (13).

Algo importante para recalcar es el hecho de que, tanto el virus de la fiebre amarilla como la vacuna, se transmiten a través de la lactancia materna. Dicha cuestión puede producir encefalitis en neonatos alimentados al seno materno, cuyas madres hayan recibido la vacuna de la fiebre amarilla, por lo que se debe evitar aplicarla en estos casos cuando sea posible. De igual manera, se recomienda evitar la vacunación en infantes menores de 6 meses por el riesgo de desarrollar encefalitis a partir de la vacuna (39,40).

## Panorama actual y a futuro

A pesar de los grandes avances hechos hasta el día de hoy, la fiebre amarilla está lejos de ser una enfermedad erradicada. Actualmente, los esfuerzos liderados por la OMS, mediante la estrategia EYE para detener esta enfermedad, parecen estar dando resultados adecuados. En el 2018, 61 millones de personas fueron vacunadas en África contra la fiebre amarilla, particularmente, en países como Ghana, Nigeria y Etiopía.

Se aumentó en 57% la disponibilidad de la vacuna para poder garantizar los programas de vacunación implementados. Se implementó un laboratorio de referencia, el “Institut Pasteur Dakar”, para el apoyo al diagnóstico y control de calidad. Se proyecta que, actualmente en el 2020, se apliquen aún más estrategias de vacunación en esta región (9).

Adicionalmente, se esperan los resultados de los ensayos clínicos con respecto a nuevos agentes terapéuticos y estrategias profilácticas. Considerando que, en etapas severas, la fiebre amarilla tiene una mortalidad de hasta el 50%, es prioritario que se logren identificar estrategias adecuadas de tratamiento para poder abordar los brotes que ocurren, con frecuencia, en ciertas regiones.

## Referencias

1. Bryant JE, Holmes EC, Barrett AD. Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. *PLoS Pathog.* 2007; 3(5): e75.
2. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA.* 2008; 300(8): 960-2.
3. Tomori O. Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004; 41(4): 391-427.
4. Chippaux JP, Chippaux A. Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2018; 24: 20.
5. Smith A. On Yellow Fever in the West Indies and West Coast of America. *Trans Epidemiol Soc Lond.* 1862; 1(Pt 2): 243-245.
6. Renan GB. La Fiebre Amarilla en Yucatán durante las épocas precolombina y colonial. *Rev Biomed.* 2000; 11: 301-307.
7. Selden, Whitehead. A Short History of the Yellow Fever Which Prevalled at Norfolk in the Months of August, September, and October, 1801; with Some Account of the Diseases That Preceded and Followed It's Appearance. *Med Phys J.* 1803; 10(55): 266-272.
8. Rogers DJ, et al. The global distribution of yellow fever and dengue. *Adv Parasitol.* 2006; 62: 181-220.
9. Organization WH. 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>.
10. Hamrick PN, et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(9): e0005897.
11. Hamlet A, et al. The seasonal influence of climate and environment on yellow fever transmission across Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(3): e0006284.
12. De Paiva CA, et al. Determination of the spatial susceptibility to Yellow Fever using a multicriteria analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019; 114: e180509.
13. Chen LH, Wilson ME. Yellow fever control: current epidemiology and vaccination strategies. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2020; 6: 1.
14. Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight against an Old Foe. *Trends Microbiol.* 2018; 26(11): 913-928.
15. Parr CS, et al. The Encyclopedia of Life v2: Providing Global Access to Knowledge about Life on Earth. *Biodivers Data J.* 2014; (2): e1079.
16. Rice CM, et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science.* 1985; 229(4715): 726-33.
17. Lee E, et al. Mutagenesis of the signal sequence of yellow fever virus prM protein: enhancement of signalase cleavage in vitro is lethal for virus production. *J Virol.* 2000; 74(1): 24-32.
18. Carpp LN, Galler R, Bonaldo MC. Interaction between the yellow fever virus nonstructural protein NS3 and the host protein Alix contributes to the release of infectious particles. *Microbes Infect.* 2011; 13(1): 85-95.
19. Li K, Phoo WW, Luo D. Functional interplay among the flavivirus NS3 protease, helicase, and cofactors. *Virology.* 2014; 29(2): 74-85.
20. Valderrama A, Díaz Y, López-Verges S. Interaction of Flavivirus with their mosquito vectors and their impact on the human health in the Americas. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 492(4): 541-547.
21. Moreira-Soto A, et al. Evidence for multiple sylvatic transmission cycles during the 2016-2017 yellow fever virus outbreak, Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(9): 1019 e1-1019 e4.
22. Lodola S, Gois Junior E. Theories about the propagation of yellow fever: the scientific debate in the Sao Paulo press between 1895 and 1903. *Hist Cienc Saude Manginhos.* 2015; 22(3): 687-704.
23. Chaves-Carballo E. Carlos Finlay and yellow fever: triumph over adversity. *Mil Med.* 2005; 170(10): 881-5.
24. Possas C, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018; 113(10): e180278.
25. Slon Campos JL, Mongkolsapaya J, Screaton GR. The immune response against flaviviruses. *Nat Immunol.* 2018; 19(11): 1189-1198.
26. Op De Beeck A, et al. The transmembrane domains of the prM and E proteins of yellow fever virus are endoplasmic reticulum localization signals. *J Virol.* 2004; 78(22): 12591-602.

27. Op De Beeck A, et al. Role of the transmembrane domains of prM and E proteins in the formation of yellow fever virus envelope. *J Virol.* 2003; 77(2): 813-20.
28. Quaresma JA, et al. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev Med Virol.* 2013; 23(5): 305-18.
29. Laureti M, et al. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. *Front Immunol.* 2018; 9: 2180.
30. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res.* 2003; 60: 343-95.
31. Vieira WT, et al. Histopathology of the human liver in yellow fever with special emphasis on the diagnostic role of the Councilman body. *Histopathology.* 1983; 7(2): 195-208.
32. Quaresma JA, et al. Reconsideration of histopathology and ultrastructural aspects of the human liver in yellow fever. *Acta Trop.* 2005; 94(2): 116-27.
33. Engelmann F, et al. Pathophysiologic and transcriptomic analyses of viscerotropic yellow fever in a rhesus macaque model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(11): e3295.
34. Quaresma JA, Duarte MI, Vasconcelos PF. Midzonal lesions in yellow fever: a specific pattern of liver injury caused by direct virus action and in situ inflammatory response. *Med Hypotheses.* 2006; 67(3): 618-21.
35. Quaresma JA, et al. Immunohistochemical examination of the role of Fas ligand and lymphocytes in the pathogenesis of human liver yellow fever. *Virus Res.* 2006; 116(1-2): 91-7.
36. Trials C. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03776786>.
37. Vaughan K, et al. Meta-analysis of all immune epitope data in the Flavivirus genus: inventory of current immune epitope data status in the context of virus immunity and immunopathology. *Viral Immunol.* 2010; 23(3): 259-84.
38. Prevention C.f.D.C.a. Yellow Fever. 2019 [cited 2020 June 10]; Available from: [cdc.gov/yellowfever/qa/index.html#vaccine](http://cdc.gov/yellowfever/qa/index.html#vaccine).
39. Yellow Fever Vaccine. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
40. Centers for Disease, C. and Prevention. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(5): 130-2.

**Recibido:** 12 de junio de 2020

**Aceptado:** 28 de junio de 2020

**Correspondencia:**

Lucía Zatarain-Barrón

[lucia.zatarain.barron@gmail.com](mailto:lucia.zatarain.barron@gmail.com)