

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

FACULTAD DE TECNOLOGIA DE LA SALUD

LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

# Fiebre amarilla

1Dalila Cárdenas Hernández\*

2Regla C. Martiato Farías

3Gabriel Albolay Falcón

4Víctor M. Santana García

La Habana, 2022

1 Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Tecnología de la Salud.  
Licenciatura en nutrición

[dalilacardenashernandez@gmail.com](mailto:dalilacardenashernandez@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2833-0066>

2-Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Tecnología de la Salud.  
Licenciatura en nutrición

3-Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Tecnología de la Salud.  
Licenciatura en nutrición

4-Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Tecnología de la Salud.  
Licenciatura en nutrición

## RESÚMEN

La fiebre amarilla es una enfermedad con una reacción inmunitaria rápida ocasionada por un virus de tipo ARN de la familia Flaviviridae. El virus es transmitido por picadura de mosquitos infectados, así como otro tipo de mosquitos. Algunos de los factores más importantes relacionados con los brotes epidémicos de la fiebre amarilla son la precipitación y temperatura que favorecen la presencia del vector. 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. Según los investigadores sobre esta enfermedad, una de las primeras epidemias registradas de fiebre amarilla en las Américas fue en el año de 1647 en Barbados. Mediante el conocimiento de la enfermedad se puede lograr el correcto diagnóstico y la íntegra atención médica a pacientes que puedan padecer la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

Esta indagación basada en la realidad social, de salud y sobre todo educativa, involucra profesionalmente en vista de que la mayoría de las personas deben estar familiarizados con las enfermedades ocasionadas por la simple picadura de algún mosquito, los cuales transmiten enfermedades graves como son: la fiebre amarilla, el dengue, chikungunya y el zika, esta investigación se centrará en la primera nombrada. <sup>(1)</sup>

Según explica Apaza Cansaya W <sup>(2)</sup>, la fiebre amarilla es una enfermedad con una reacción inmunitaria rápida ocasionada por un virus de tipo ARN de la familia Flaviviridae. El virus es transmitido por picadura de mosquitos infectados, así como otro tipo de mosquitos.

Según los investigadores sobre esta enfermedad, una de las primeras epidemias registradas de fiebre amarilla en las Américas fue en el año de 1647 en Barbados. Pero, existen registros de brotes de fiebre amarilla en el continente americano que están documentados hasta dos siglos anteriores en la época de la cultura Maya. El Popol-Vuh, libro sagrado de la cultura Mayas Quichés, menciona a una enfermedad llamada “xekik” “vómito negro” conocido también en ese entonces como “vomito de sangre” que sucedió mucho más antes de la conquista española. El libro describe el modo en el que esta enfermedad se transmitía de los monos al hombre: “por medio de un mosquito que habría sido creado por los dioses”.

Por el siglo XIX, en 1881, un médico e investigador de procedencia cubana, Carlos Juan Finlay y Barrés, demostraron la importancia de un vector biológico, el mosquito *Aedes aegypti* (hasta entonces conocido como *Stegomyia fasciata*) en el contagio de fiebre amarilla. Esta teoría del contagio de esta enfermedad por un agente transportador (un mosquito) no fue bien tomada por la comunidad salubrista. Sin embargo, logró publicarla en la revista *New Orleans Medical and Surgical Journal*.

Ese mismo año, Finlay comprobó su hipótesis mediante las investigaciones clínicas que realizó con voluntarios y vio que una persona picada una vez por un mosquito infectado quedaba protegido contra futuros ataques de la fiebre amarilla trabajo que presentó ante la Academia de Ciencias Médicas de La Habana.

Es necesario recordar que en la primera conferencia de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP), la agencia de salud internacional (antecesora de la Organización Panamericana de la Salud), fue homenajeada en Washington, en noviembre del año 1902. Un punto de acuerdo importante durante este evento fue el reconocer que esta enfermedad es transmitida por la picadura de un mosquito ya infectado.

En un primer momento se creyó que era una enfermedad exclusiva del género humano, pero las investigaciones demostraron que es una zoonosis que afecta también a monos de diferentes especies. Los monos infectados en África y América tropical son la fuente principal de infección, y los mosquitos la transmiten al humano. <sup>(3)</sup>

Cuba, como país tropical, está también acechada por arbovirosis reemergentes, entre ellas, la fiebre amarilla; las cuales también constituyen un reto del presente siglo para todas las naciones.

<sup>(4)</sup>. La participación de enfoques científicos es necesaria para comprender la interacción entre el bienestar humano y la salud ecosistémica, sobre todo ante la emergencia global de enfermedades zoonóticas. <sup>(5)</sup>

## DESARROLLO

### 1- HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

La fiebre amarilla era endémica en África hasta que fue distribuida al continente americano con el tráfico trasatlántico de esclavos africanos comenzando en el siglo XV. Algunos de los esclavos africanos, muchos de los cuales tenían mayor inmunidad, tenían infecciones tropicales como la fiebre amarilla que provocaron pandemias entre las naciones indígenas de las Américas. Como la enfermedad era endémica en África, las poblaciones de ese continente habían desarrollado cierta inmunidad a ella y solo les provocaban síntomas similares a los de la gripe. Por el contrario, cuando la epidemia golpeaba a colonos europeos en África o en América la mayoría moría. <sup>(6)</sup>

La primera epidemia confirmada de fiebre amarilla en América fue la de 1647 en la colonia inglesa de Barbados. En el Caribe esta enfermedad tuvo importantes impactos geopolíticos, ya que diezmó muchos ejércitos enviados desde Europa. Así, gran parte del triunfo de la Revolución Haitiana de 1802 se debió a que más de la mitad de las tropas francesas murió a causa de la enfermedad. Se produjeron también epidemias en otras regiones, como Norteamérica, fue famosa la de Filadelfia en 1793 y Europa, por ejemplo, Barcelona en 1821. Casi siempre afectaban a zonas urbanas con alta densidad de población, debido al corto radio de acción del mosquito *Aedes aegypti*. <sup>(7)</sup>

En Cuba ocurrieron numerosas epidemias y muertes en los siglos XVII, XVIII, XIX. Fue denominada inicialmente como fiebre biliosa, vomito negro, typhus amarillo, peste biliosa, fiebre de la jungla. La transmisión de la fiebre amarilla fue un misterio para la ciencia durante siglos hasta que, en 1881 en la Conferencia Sanitaria Internacional celebrada en Washington, el Cubano Carlos J. Finlay, da a conocer sus postulados para la transmisión de la fiebre amarilla. En agosto del propio año, da lectura en la Academia, a la investigación en la que señala como agente transmisor al mosquito. <sup>(8)</sup>

Veinte años después, una comisión norteamericana confirmó el descubrimiento de Finlay y que se trataba de un virus filtrable aislable en la sangre de los enfermos los tres primeros días de la enfermedad. En el 1908 fue el último reporte de la enfermedad en Cuba (283 casos sin fallecimientos), gracias a intensos trabajos de saneamiento ambiental entre 1902 y 1908. Entre 1927 y 1930 se hicieron experimentos inoculándolo a animales y ya en 1932 Haagen y Theiler logran el cultivo estable del virus. Eso hizo posible que Sawyer, Khitchen y Lloyd emplearan el virus atenuado como método eficaz de inmunización, comenzando así la vacunación de la enfermedad. Sin embargo, hoy las poblaciones no vacunadas en muchas naciones en desarrollo del África y América del Sur continúan en gran riesgo. <sup>(9)</sup>

La fiebre amarilla se ha convertido en una enfermedad reemergente y un problema para la salud pública, por la coexistencia del virus y de personas no inmunizadas, la alta densidad de vectores y el incremento de desplazamientos humanos. Se estima que afecta a más de 200 000 personas anualmente en las regiones tropicales de África, América del Sur y Centroamérica, con al menos 30 000 defunciones. Existen 47 países endémicos, de ellos 34 en el continente africano, que contribuyen con más del 90% de la morbilidad y mortalidad por fiebre amarilla en el planeta. <sup>(10)</sup>

En 2021, cuatro países de la Región (Bolivia, Brasil, Perú y Venezuela) notificaron casos confirmados de fiebre amarilla. En Brasil durante el período estacional (2020-2021) comprendido entre julio de 2020 y junio de 2021 se notificaron 527 casos sospechosos en humanos, de los cuales 9 (1,7%) fueron confirmados, 13 (2,5%) se encuentran en investigación y 500 (94,9%) fueron descartados. Todos los casos confirmados, incluyendo 3 casos fatales, fueron notificados en el estado de Santa Catarina. Entre los casos confirmados, el rango de edad fue de 18 a 67 años y 8 de los casos no tenían antecedente de vacunación o su estado de vacunación es desconocido. <sup>(6)</sup>

En Mali hasta el 20 de septiembre de 2020, se han notificado un total de 115 casos sospechosos, incluidos 4 casos confirmados y una muerte. La situación epidemiológica acumulada en 2019 incluyó 78 casos sospechosos, incluidos 4 casos confirmados y 3 muertes (tasa de letalidad del 75%). Se notificaron casos confirmados de fiebre amarilla en las regiones de Sikasso y Koulikoro. <sup>(11)</sup>

Cuba no tiene transmisión de fiebre amarilla desde el año 1904 por lo que, no es un país con riesgo de transmisión de esta enfermedad. <sup>(12)</sup>

## 2- DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La fiebre amarilla es una enfermedad febril hemorrágica transmitida por la picada del mosquito *Aedes Aegypti* infectado. La forma grave puede provocar lesiones graves en el hígado y riñones y llevar al paciente hasta la muerte. Es una enfermedad que clínicamente se puede confundir con una serie de enfermedades como malaria, dengue, Chicungunya, fiebre tifoidea, Hepatitis y Zika cuyo agente infeccioso es un virus de la familia Flavivirus y el reservorio es el mosquito *aedes aegypti* y el hombre en las zonas urbanas, en las zonas selváticas, otros vertebrados diferentes al hombre, en su mayor parte los monos y tal vez los marsupiales y mosquitos de la selva. <sup>(6)</sup>

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. 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. <sup>(13)</sup>

### 3- FISIOPATOLOGÍA

Algunos de los factores más importantes relacionados con los brotes epidémicos de la fiebre amarilla son la precipitación y temperatura que favorecen la presencia del vector y, por ende aumentan la transmisión de los virus, contribuyendo a la eclosión de epidemias y pequeños brotes. <sup>(1)</sup>

La transmisión transovárica en los mosquitos puede contribuir a la persistencia de la infección. El hombre no interviene en forma esencial en la transmisión de la fiebre amarilla selvática ni en la perpetuación del virus. El modo de transmisión en las zonas urbanas y en algunas zonas rurales, es por la picadura de mosquitos selváticos del género Haemagogus. En África Oriental se transmite el virus a través del vector en la población. Su período de incubación ocurre entre tres y seis días y el período de transmisibilidad se caracteriza porque la sangre de los enfermos es infectante para los mosquitos muy poco antes de comenzar la fiebre y durante los primeros tres a cinco días de la enfermedad. Es altamente transmisible en los sitios donde coexisten numerosas personas susceptibles y abundantes mosquitos vectores. No se transmite por contacto ni por los vehículos comunes. El período de incubación extrínseco en aedes aegypti suele ser de 9 a 12 días a las temperaturas que prevalecen en los trópicos. Una vez infectado, el mosquito permanece así durante el resto de su vida. <sup>(6)</sup>

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 Haemagogus 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). <sup>(14,15)</sup>

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 infeccioso. 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. <sup>(16)</sup>

#### 4- FISIOPATOGENIA

Agente causal: El virus de la fiebre amarilla es un virus de tipo arbovirus, lo que implica que se transmite desde artrópodos hacia vertebrados. 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. <sup>(13)</sup>

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. <sup>(13)</sup> En el caso de la fiebre amarilla, el pensamiento médico sustentaba la transmisión de un sujeto a otro a través del sistema respiratorio. <sup>(17,13)</sup>

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*. <sup>(13)</sup>

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 <sup>(13)</sup>.

Posterior a la infección, el virus de la fiebre amarilla tiene la capacidad de replicarse en diversos órganos. <sup>(18)</sup>

La enfermedad confiere inmunidad por largo tiempo y no se conocen segundos ataques. En las zonas endémicas son comunes las infecciones leves no manifiestas. La inmunidad pasiva transitoria de los niños nacidos de madres inmunes puede persistir hasta por seis meses. En infecciones, los anticuerpos aparecen en la sangre en el curso de la primera semana de la enfermedad. <sup>(6)</sup>

## 5- CUADRO CLÍNICO

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 cardiovascular. 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. 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. <sup>(13)</sup>

En el estudio realizado por Romero A, et al <sup>(19)</sup> los signos y síntomas referidos fueron expresados de la siguiente forma:

**PRINCIPIO:** La enfermedad se inicia bruscamente, por un escalofrío intenso con la temperatura alta, acompañada de cefalea, raquialgia, vómitos, dolor epigástrico y astenia. Durante el trabajo, o durante el sueño por la noche, el enfermo se siente generalmente bruscamente preso de un frío intenso que le obligaba a abandonar su trabajo o le despierta. Este escalofrío puede ser pasajero, repetirse por dos o tres veces en el mismo día, prolongarse por una o dos horas. Desde ese momento el enfermo puede notar un quebrantamiento general y al terminar el escalofrío, una sensación de "calor quemante" en todo el cuerpo: la fiebre se ha instalado.

**TEMPERATURA:** Al terminar el escalofrío se instala la fiebre, con sensación de calor intenso y sequedad generalizada en la piel, con temperatura de 38.9°C a 39.9°C que aumentará cada día, en la mayoría de los casos, y luego descender, por lo general en lisis, a 37.9°C y desaparecer definitivamente o para reaparecer al día siguiente a los dos días, en una segunda curva febril que se mantiene por dos, tres, cuatro o hasta seis días más, pero sin alcanzar los máximos niveles de la primera curva febril.

**ESCALOFRÍO:** En la mayoría de los casos el escalofrío es intenso y prolongado como los que se acusan en el paludismo pero no se repite, como sucede en esta enfermedad. En los pocos casos en que no es muy intenso, suele repetirse dos o tres veces durante el primer día.

**CEFALEA:** La cefalea se presenta en la mayoría de los casos. Tratándose de una cefalea frontal con fuerte dolor supraciliar o retroocular en la mayoría de los casos. La fotofobia que se suele encontrar en casi la mitad de los casos acentúa la cefalea por exposición a la luz.

**RAQUIALGIA:** La raquialgia se suele observar en aproximadamente el 70% de los casos. Síntoma que se acompaña de dolores osteoarticulares y en las piernas y muslos en algunos casos.

**VÓMITOS:** Suelen presentarse durante los tres primeros días de la enfermedad, pudiendo ser sanguinolentos. Algunos casos sólo presentan náuseas. Cuando los vómitos se mantienen constantes, muchos enfermos después de los vómitos biliosos, presentan al tercero, cuarto o quinto día, vómitos sanguinolentos.

**DOLOR EPIGÁSTRICO:** El dolor epigástrico se manifiesta como síntoma inicial de los dos primeros días en menos de la mitad de las ocasiones, pero en el curso de la enfermedad se observó puede ser más probable su aparición.

**ASTENIA:** El agotamiento físico se registra en aproximadamente el 50% de los casos; en muchos de ellos desde el principio, en los dos primeros días de la enfermedad.

## 6- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico rápido es de suma importancia. Aunque que pueden aplicarse técnicas de biología molecular para detección del genoma viral por reacción en cadena de la polimerasa o por detección de antígenos virales, la mayoría de los servicios de urgencias en los países subdesarrollados no cuenta dicha posibilidad. El dosaje de anticuerpos por serología es positivo a partir del quinto día de la infección, además de ser éstos menos sensibles, pudiendo cruzarse con otros flavivirus y anticuerpos relacionados con la vacuna. <sup>(20)</sup>

El diagnóstico directo se realiza por cultivo, RT-PCR y ELISA para detección del antígeno NS1; los métodos indirectos son ELISA-IgM (reacción cruzada con otros flavivirus), MAC-ELISA, y neutralización en placas, que diferencia otros flavivirus. El diagnóstico virológico por técnicas moleculares puede realizarse en muestras de suero tomadas hasta el sexto día del inicio de los síntomas, o en orina desde el día 5 al 15-20. <sup>(21)</sup>

Para el diagnóstico etiológico se utilizan tres tipos de metodologías dependiendo de la fecha de toma de la muestra: aislamiento viral, detección de genoma viral y técnicas serológicas para la detección de anticuerpos IgM/IgG. Se requieren técnicas de neutralización en cultivos celulares para confirmar resultados positivos de IgM, ya que se ha informado reactividad cruzada. <sup>(21)</sup>

Meregildo Rodriguez ED et al <sup>(22)</sup> aseguran que el diagnóstico de fiebre amarilla (FA) se confirma por serología (ELISA de captura para IgM específica); PCR o aislamiento viral; o histopatología e inmunohistoquímica. Los métodos serológicos pueden dar reacciones cruzadas con otros flavivirus y vacunación previa. La FA selvática continúa siendo endémica en áreas de transmisión (cuencas hidrográficas), donde el virus se mantiene circulando. Desde el 2013 hasta la tercera semana epidemiológica del 2019, en el departamento de Amazonas –zona de procedencia del paciente– sólo se reportaron tres casos de FA, todos ocurridos el 2016. <sup>(23)</sup>

En cambio Reza Suárez L et al <sup>(1)</sup> consideran que en cuanto a las pruebas analíticas, se solicitará una hematología completa, en la cual, en caso de padecer fiebre amarilla, se puede observar leucopenia y un aumento del hematócrito por deshidratación. Asimismo, en la bioquímica se encontrarán elevadas la creatinina, lo que indica alteraciones en la función renal, y las pruebas de función hepática como las transaminasas y la bilirrubina. Las pruebas que indican cómo está la coagulación de la sangre se encuentran también alteradas, especialmente en los casos en los que se desarrolla un cuadro de fiebre hemorrágica. Desde el punto de vista inmunológico se realizará la determinación de anticuerpos en sangre contra el virus, y en caso de infección se observará un aumento importante de los mismos, que puede llegar hasta cuatro veces los valores normales en un paciente que no ha recibido la vacuna de la fiebre amarilla. Desde el punto de vista microbiológico el virus de la fiebre amarilla o bien su información genética (DNA o genoma) se puede detectar en tejidos, sangre o líquidos corporales.

## 7- COMPLICACIONES

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 <sup>(18)</sup>. 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. <sup>(13)</sup>

## 8- 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. 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. 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. <sup>(24)</sup>

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. <sup>(13)</sup>

En general, la respuesta inmune en contra de los flavivirus, como el virus de la fiebre amarilla, se caracteriza por respuestas celulares y humorales <sup>(16)</sup>. 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 grado 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 <sup>(13)</sup>.

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 <sup>(16)</sup>. 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. <sup>(25)</sup>

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. <sup>(13)</sup>

## 9- CONTROL DEL FOCO

El primer paso en el desarrollo de la estrategia para la prevención, control y reducción del riesgo de un desastre producido por esta enfermedad exótica es la apreciación de los peligros o amenazas el cual debe identificarse y evaluarse. <sup>(6)</sup>

Luego de identificado el peligro se estiman las vulnerabilidades que están presentes para tratar de reducir sus consecuencias:

- Factores históricos: la planificación física y urbana, código de construcción
- Factores socio natural: la creciente y rápida concentración de la población y el deterioro ambiental, creciente demanda de recursos naturales, migraciones hacia zonas endémicas de la enfermedad.
- Factores socio políticos culturales: Insuficiencias en las medidas de protección a las poblaciones.
- Factores funcionales: Planes de reducción de desastres desactualizados. Preparación y capacitación deficientes en ejercicios y simulacros.
- Factores estructurales y no estructurales, organizativos en las instituciones de salud, la disponibilidad de insumos y reservas, nivel cultural, etnia de la comunidad.
- La deficiente preparación y capacitación de la población: Realizar el autofocal (domiciliario, peridomiciliario, escolar, laboral, en la comunidad y otros ambientes especiales) frecuentemente.

- Recogida y disposición final de los desechos sólidos: eliminación de microvertederos, saneamiento de patios, chapeado de áreas verdes y terrenos baldíos.
- Tratamiento de los residuales líquidos: limpieza y desobstrucción de fosas, letrinas, tanques sépticos, drenajes y registros)
- Existencia de salideros y obstrucciones en las calles provocando acúmulos de agua. No existe alcantarillado en todos los repartos de Holguín.
- La plantilla de operarios de vectores está incompleta y se evalúa de mala la calidad de su trabajo.
- Déficit de recursos para trabajar como: combustible, insecticidas para el tratamiento adulticida y el focal (bactive).
- Falta de control por administrativos y cadena de mando.
- El ciclo de abastecimiento de agua es irregular, hasta más de 7 días, lo que obliga a la población a acumular agua en depósitos, los que no tienen buena higiene ni condiciones contribuyendo a la proliferación del vector.
- El Seguimiento de viajeros y colaboradores de zonas endémicas. <sup>(6)</sup>

En este aspecto Reza Suárez L et al <sup>(1)</sup> proponen:

Control de los mosquitos: El riesgo de transmisión de la fiebre amarilla en zonas urbanas puede reducirse eliminando los posibles lugares de cría de mosquitos y aplicando larvicidas a los contenedores de agua y a otros lugares donde haya aguas estancadas. La vigilancia y el control de los vectores son componentes de la prevención y el control de las enfermedades de transmisión vectorial, especialmente para detener la transmisión en situaciones epidémicas.

En el caso de la fiebre amarilla, la vigilancia de *Aedes aegypti* y otras especies de *Aedes* ayudará a saber dónde hay riesgo de brotes urbanos. Comprender la distribución de estos mosquitos en un país puede permitirle priorizar zonas para reforzar la vigilancia y la realización de pruebas de detección de la enfermedad humana, y considerar actividades de control de los vectores. Actualmente existe un arsenal limitado de insecticidas seguros y eficientes que pueden usarse contra los vectores adultos en el ámbito de la salud pública. Esto se debe principalmente a la resistencia de los principales vectores a los insecticidas comunes y a la retirada o abandono de ciertos plaguicidas por motivos de seguridad o por el alto costo que tendría el volver a registrarlos.

Se recomiendan medidas preventivas personales para evitar las picaduras de mosquitos, como repelentes y ropa que minimice la exposición de la piel. El uso de mosquiteros

tratados con insecticidas está limitado por el hecho de que los mosquitos *Aedes* pican durante el día.

Como ya se dijo, las campañas de control de los mosquitos han tenido éxito para eliminar *Aedes aegypti*, el vector de la fiebre amarilla urbana, en la mayor parte de América Central y Sudamérica.

En caso de epidemias: La pronta detección de la fiebre amarilla y la respuesta inmediata con campañas de vacunación de emergencia son esenciales para controlar los brotes. Sin embargo, la subnotificación es preocupante; se calcula que el verdadero número de casos es 10 a 250 veces mayor que el número de casos notificados oficialmente.

La OMS recomienda que todos los países en riesgo dispongan al menos de un laboratorio nacional en el que se puedan realizar análisis de sangre básicos para detectar la fiebre amarilla. Un caso confirmado debe considerarse como brote en una población no vacunada, y debe ser investigado exhaustivamente en cualquier contexto, y en particular en zonas donde la mayoría de la población haya sido vacunada. Los equipos de investigación deben evaluar los brotes y responder a ellos con medidas de emergencia y con planes de inmunización a más largo plazo.

#### Respuesta de la OMS

La estrategia EYE (Eliminate Yellow Epidemics) se creó para responder a la creciente amenaza de brotes urbanos de fiebre amarilla con propagación internacional. Dirigido por la OMS, el UNICEF y Gavi - Alianza para las Vacunas, EYE apoya a 40 países y cuenta con la participación de más de 50 asociados.

La estrategia mundial EYE tiene tres objetivos estratégicos:

1. proteger a las poblaciones en riesgo
2. prevenir la propagación internacional de la fiebre amarilla
3. contener los brotes rápidamente.

Estos objetivos se sustentan en cinco competencias necesarias para el éxito:

1. vacunas asequibles y un mercado de vacunas duradero
2. fuerte compromiso político en los ámbitos mundial, regional y nacional
3. gobernanza de alto nivel con alianzas duraderas
4. sinergias con otros programas de salud y otros sectores
5. investigación y desarrollo de mejores instrumentos y prácticas.

La estrategia EYE es integral y cuenta con múltiples componentes y asociados. Además de recomendar actividades de vacunación, exige crear resiliencia en los centros urbanos, planificar la preparación urbana y reforzar la aplicación del Reglamento Sanitario Internacional (2005).

La alianza EYE apoya a los países de África y las Américas con riesgo alto o moderado de fiebre amarilla, reforzando su vigilancia y su capacidad de laboratorio para responder a los casos y brotes de fiebre amarilla. Los asociados de EYE también apoyan la ejecución y sostenibilidad de los programas de inmunización sistemática y las campañas de vacunación (preventivas, de anticipación y reactivas) cuando y donde sea necesario. (O.M.S., 2019)

La O.M.S. ha editado Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control, capítulo 5.2.2, donde se incluye más información sobre equipos para la vigilancia de los vectores.

También es importante observar si la comunidad procura la reducción de la fiebre amarilla. La comunicación para lograr un cambio conductual (COMBI) es un proceso metodológico que combina estratégicamente varias intervenciones de comunicación diseñadas para que las comunidades adopten y mantengan conductas saludables. Este método tiene unos objetivos de comportamiento precisos mediante la supervisión de las comunidades, mediante unos indicadores de actitud adecuados, además de los indicadores entomológicos anteriormente mencionados.

Los virus causantes de la fiebre amarilla circulan a través de entornos urbanos y selváticos. Desde hace algunos años, la Organización Mundial de la Salud reconoció la carga 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. <sup>(13)</sup>

Dentro del amplio conjunto de necesidades y de su complejidad, la organización de la asistencia médica constituye sin duda el punto focal de coordinación de la respuesta del sector salud, ya que la atención oportuna desempeña un papel crítico para salvar vidas, como parte de las actividades de socorro. Se hace necesario señalar que la respuesta de la atención de salud, pese a ser oportuna, podría resultar insignificante si es desorganizada e incoherente, y, por lo tanto, ineficaz e ineficiente. La respuesta oportuna no debe estar limitada solamente a la administración de los primeros auxilios, sino a la organización de un sistema escalonado de atención de las víctimas y a la aplicación de

técnicas apropiadas dentro de un conjunto de esfuerzos coordinados y racionalmente utilizados. <sup>(6)</sup>

## 10-CADENA EPIDEMIOLÓGICA

Agente causal	Reservorio	Puerta de salida	Vía de transmisión	Puerta de entrada	Organismo susceptible
Virus de la Fiebre Amarilla Arbovirus ARN del género flavivirus	Hombre o animal enfermo o portador	Piel y picadura del vector	Picadura del vector	Piel	Hombre aparentemente sano

## CONCLUSIONES

La principal motivación de este trabajo investigativo es informar sobre los peligros para la salud, que resultan de la transmisión de la FA, mediante el conocimiento de la enfermedad, para lograr el correcto diagnóstico y la íntegra atención médica a pacientes que puedan padecer la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Reza Suárez L et al. Fiebre amarilla y su repercusión en el rendimiento académico .Revista: Caribeña de Ciencias Sociales [Internet]. 2019 [citado 2022 Oct]. Disponible en: <https://www.eumed.net/rev/caribe/2019/08/fiebre-rendimiento-academico.html //hdl.handle.net/20.500.11763/caribe1908fiebre-rendimiento-academico>.
- 2- Coila, P. (2021). Artículos de revisión en respuesta inmunitaria frente a microorganismos. Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional del Altiplano-Puno.
- 3- Andrus y cols. La vacunología en América Latina: Un recurso para los gerentes de inmunización. Washington, D.C.: Instituto de Vacunas Sabin; 2018
- 4- Placeres Hernández JF et al. Necesidad de incrementar los conocimientos y las acciones de prevención sobre la fiebre mayaro y la fiebre amarilla. Rev.Med.Electrón [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 40(5). Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n5/1684-1824-rme-40-05-1647.pdf&ved=2ahUKEwin79n2r-b6AhXFTjABHf8fD1IQFnoECAoQAQ&usg=AOvVaw1xANwauWxbi0Q47LfEU3IH>
- 5- Aliaga Samanez A. et al. Biogeografía mundial de la fiebre amarilla. SINAPSIS [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/16853/Resumen\\_fiebreamarilla\\_Barcelona.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&ved=2ahUKEwjX67fcseb6AhXKRzABHSuXBWoQFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw2Z\\_f5D3Kdy3z21H50h2uAL](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/16853/Resumen_fiebreamarilla_Barcelona.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&ved=2ahUKEwjX67fcseb6AhXKRzABHSuXBWoQFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw2Z_f5D3Kdy3z21H50h2uAL)
- 6- Marrero Gallardo Y, Lee Fernández D, Almarales González A. Prevención, control y reducción del riesgo de desastre sanitario por fiebre amarilla, Holguín, Cuba 2022. Convención Internacional de Salud, Cuba Salud [Internet]. 2022 [citado 2022 Sept] Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/download/2346/1221&ved=2ahUKEwi9gKWD9ub6AhW-m2oFHWPCDHkQFnoECA4QAQ&usg=AOvVaw1ANeU\\_CwAlwl6SEsiA0X2n](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/download/2346/1221&ved=2ahUKEwi9gKWD9ub6AhW-m2oFHWPCDHkQFnoECA4QAQ&usg=AOvVaw1ANeU_CwAlwl6SEsiA0X2n)
- 7- García M. La historiografía de la fiebre amarilla en América Latina desde 1980: los límites del presentismo. Hist. cienc. saude-Manguinhos. [Internet]. 2019 [citado 2022 Sept]; 26(2):623-41. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010459702019000200623&tlng](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010459702019000200623&tlng)
- 8- De la Tejera Chillón N, Cortés Sendón C. Pavón de la Tejera I, Viñet Espinosa LM, De la Tejera Chillón A. Fiebre amarilla: estrategias para enfrentarla. Panorama Cuba y Salud

- [Internet]. 2020 [citado 2022 Sept] 13(Especial):501-504 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7322845.pdf>
- 9- Serra Valdés M. Fiebre amarilla: vale la pena una revisión en el contexto epidemiológico actual. Medisur [Internet]. 2020 Feb [citado 2022 Sept]; 15 (1):63-70. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2017000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100010&lng=es).
  - 10-Fila Angelina O, Duran Morera N, Rosabal Ferrer LE. Actualización sobre fiebre amarilla en el contexto de la reemergencia de la enfermedad. Rev. Cubana Salud Pública [Internet]. 2021 Sep [citado 2022 Sept]; 47(3): e2244. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/download/2244/1717>
  - 11-Infomed. Vigilancia En Salud Pública. Fiebre Amarilla [Internet].2020 [citado 2022 Sept] Disponible en: <https://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/?s=fiebre+amarilla>
  - 12-MINSAP. Nota informativa República de Cuba.19 de ene 2021. [citado 2022 Oct] Disponible en: <https://salud.msp.gov.cu/nota-informativa-del-ministerio-de-salud-publica-4>
  - 13-Zatarain Barrón ZL, Martínez Bañuelos MC, Cardona Zorrilla A, Arrieta O. La fiebre amarilla: ¿de dónde venimos y hacia dónde vamos?. Revistamedicina [Internet]. 2020 Feb [citado 2022 Oct]; 42 (2) 250-259. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1519/1923&ved=2ahUKEwjZzo\\_H-Ob6AhWVIGoFHSWTCVEQFnoECAwQAQ&usg=AOvVaw3eKCLITjIUAw7jXT6Jybh0](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1519/1923&ved=2ahUKEwjZzo_H-Ob6AhWVIGoFHSWTCVEQFnoECAwQAQ&usg=AOvVaw3eKCLITjIUAw7jXT6Jybh0)
  - 14-Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight against an Old Foe. Trends Microbiol [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 26(11): 913-928. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933925/>
  - 15-Possas C, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 113(10): e180278. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427974/>
  - 16-Slon Campos JL, Mongkolsapaya J, Sreaton GR. The immune response against flaviviruses. Nat Immunol [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 19(11): 1189-1198. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41590-018-0210-3>
  - 17-Chippaux JP, Chippaux A. Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 24: 20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109282/>
  - 18-Laureti M, et al. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. Front Immunol [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 9: 2180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168832/>

- 19-Romero A, Trejos A. Clínica y laboratorio de la Fiebre Amarilla en Costa Rica Re. Biol. Trop. [Internet]. 2018 [citado 2022 Oct]; 2 (2): 113-168. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/download/28785/28792/&ved=2ahUKEwigvJjq9ub6AhXgkGoFHY1tAOYQFnoECBoQAQ&usg=AOvVaw0NogHOuT\\_-dPKekREYCGXc](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/download/28785/28792/&ved=2ahUKEwigvJjq9ub6AhXgkGoFHY1tAOYQFnoECBoQAQ&usg=AOvVaw0NogHOuT_-dPKekREYCGXc)
- 20-Servolo Medeiros AE. Desafíos para el control y tratamiento de la fiebre amarilla en Brasil. HSP de la Universidade Federal de São Paulo [Internet]. 2020 [citado 2022 Oct]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201800017>
- 21-Osvaldo Gorodner J. Las zoonosis y su magnitud epidemiológica problemática del cambio climático. Asociación médica argentina, Argentina. 2021
- 22-Meregildo Rodriguez ED, Villegas Chiroque M. Fiebre amarilla selvática con serología positiva para leptospira en un varon joven peruano. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2019 [citado 2022 Oct]; 36(4):700-4. Disponible en: <https://10.17843/rpmesp.2019.364.4347>
- 23-T- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud. Número de casos de fiebre amarilla, Perú 2000 – 2019. [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2019. [citado 2022 Oct]. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2019/ SE07/f\\_amarilla.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2019/ SE07/f_amarilla.pdf)
- 24-Trials C. Safety and tolerability of an Antibody against yellow fever virus (TY014) in humans [Internet]. 2020 [citado 2022 Oct]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03776786>
- 25-Chen LH, Wilson ME. Yellow fever control: current epidemiology and vaccination strategies. Trop Dis Travel Med Vaccines [Internet]. 2020 [citado 2022 Oct]; 6: 1. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://scholar.google.com/cu/scholar\\_url%3Furl%3Dhttps://link.springer.com/article/10.1186/s40794-020-0101-0%25B%26hl%3Des%26sa%3DX%26ei%3DSLZMY7v4BKLGsQKo-JaYcq%26scisig%3DAAGBfm1W5Vpf9IHFCSo1ZM5efudScviNFA%26oi%3Dscholarr&ved=2ahUKEwimn43DIOb6AhU5bTABHQK6BZYQgAN6BAglEAE&usg=AOvVaw2ywl4WJsfraG5aVMta4F3Q](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://scholar.google.com/cu/scholar_url%3Furl%3Dhttps://link.springer.com/article/10.1186/s40794-020-0101-0%25B%26hl%3Des%26sa%3DX%26ei%3DSLZMY7v4BKLGsQKo-JaYcq%26scisig%3DAAGBfm1W5Vpf9IHFCSo1ZM5efudScviNFA%26oi%3Dscholarr&ved=2ahUKEwimn43DIOb6AhU5bTABHQK6BZYQgAN6BAglEAE&usg=AOvVaw2ywl4WJsfraG5aVMta4F3Q)