

## FIEBRE AMARILLA

Dres. T. Orduña\*, R. Bologna\*\*, A. Michenko\*\*\*, G. Berberian\*\*, A. Parra\*\*.  
Editor: Dr. Gustavo Pereira.

### INTRODUCCION

El cambio climático ha condicionado la aparición de enfermedades emergentes. En este trabajo se abordará el grupo de enfermedades virales transmitidas por artrópodos. Los agentes que las producen forman un grupo heterogéneo de virus que es conocido como Arbovirus. Clínicamente pueden presentarse como fiebres exantemáticas con compromiso articular, fiebres hemorrágicas o encefalitis. Dentro de las fiebres con hemorragias se considerará la fiebre amarilla, comparándola en algunas oportunidades con el dengue. La primera característica que podemos señalar es que ambas comparten el vector: el mosquito *Aedes aegypti* (Figura 1).



Figura 1: Mosquito *Aedes aegypti*.

### EPIDEMIOLOGIA

La fiebre amarilla es una enfermedad viral transmitida al humano por la picadura del mosquito. Su distribución depende de la distribución del vector, apareciendo en 32 países en dos continentes: el África subsahariana y en América del Sur desde Panamá hasta el Trópico de Capricornio. Según la Organización Mundial de la Salud se producen 200.000 casos por año, concentrándose el 80% de ellos en territorio africano. La tasa de mortalidad está en alrededor del 15%. La incidencia es diez veces menor en América que en el continente africano. En América en mapa de la distribución de los casos de fiebre amarilla se va modificando cada año. Por otro lado, es una enfermedad viral del joven que trabaja en zonas selváticas y los casos pediátricos son infrecuentes, pero con una mortalidad que llega hasta el 75%.

La probabilidad de ver un caso de fiebre amarilla en estos momentos es muy baja, pero no es cero. Estamos obligados a incorporarla dentro de los diagnósticos diferenciales siempre asociada con una epidemiología. A principios de este año 2008 desde Brasil se habían informado numerosas muertes de monos por fiebre amarilla y algunos casos de la enfermedad en su variante selvática en humanos. Los lugareños suelen decir que cuando una selva está en silencio, sin los aullidos característicos de los monos, seguramente una epizootia de fiebre amarilla se abate sobre ellos. Durante la primera semana de febrero se confirmaron las muertes por fiebre amarilla de monos en el departamento de San Pedro en el noreste la provincia de Misiones y lindante con el Brasil. Probablemente el desplazamiento de los monos hacia el sur tenga que ver con la destrucción de la selva por la expan-

\* Jefe del Servicio de Patología Regional. Hospital Muñiz y Coordinador del Centro de Medicina del viajero – FUNCEI.

\*\* Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

\*\*\* Jefa del Servicio de Virología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

sión sojera que también se vive en territorio brasileño. Y el cambio climático influye en la dispersión de los vectores por la tropicalización de las zonas antes templadas.

La fiebre amarilla parece ser originaria del oeste africano, siendo introducida en América por los primeros colonos relacionados con el tráfico de esclavos negros. Existen diferencias antigénicas entre las cepas africanas y las americanas. En América se pueden distinguir dos ciclos de transmisión de la enfermedad: urbano y selvático. La forma urbana se desarrolla cuando el virus se introduce en áreas poblacionales de alta densidad originando grandes epidemias, como la que afectó a la ciudad de Buenos Aires en el verano de 1871. El mosquito *Aedes aegypti* está involucrado en ella. El patrón selvático se presenta en áreas de clima tropical, afectando a los monos y probablemente a los marsupiales, que son infectados por mosquitos del género *Haemagogus*. Estos insectos se encuentran habitualmente en las copas de los árboles de las galerías selváticas. Se suelen enfermar los hombres jóvenes que trabajan en ese medio ambiente, resultando en casos esporádicos. El pasaje del virus desde su vector selvático a su vector urbano exige un complejo proceso adaptativo. Cuando la enfermedad afecta a personas que viven en áreas endémicas, la enfermedad es asintomática o se presenta como casos leves o moderados. El período de incubación es de 3 a 6 días. Las formas sintomáticas se pueden agrupar en cuatro categorías: Muy leves, leves, moderadamente severas y malignas. Las formas clínicas muy leves se acompañan de un síndrome febril y cefaleas transitorias. El cuadro dura algunas horas solamente. En las leves aparecen náuseas intensas, vómitos, ictericia, epistaxis, bradicardia relativa en relación a la fiebre – conocido como signo de Faget - y albuminuria. También pueden presentarse lumbalgia, mialgias difusas y fotofobia. El cuadro clínico dura entre 2 y 3 días, siendo muy semejante al del dengue. Un período de astenia prolongada es muchas veces referido. Estas dos formas clínicas son muy difíciles de diagnosticar porque generalmente los adultos no consultan por cuadros febriles breves. Las formas moderadamente severas intensifican las manifestaciones anteriores con un curso bifásico. El síndrome febril puede durar una semana junto a la cefalea, dolor retro-ocular, dolor abdominal – bastante característico de las formas severas y malignas-, lumbalgia, mialgias, náuseas y vómitos. En la segunda etapa, o etapa tóxica, aparecen ictericia, oliguria, albuminuria, melena y metrorragia. La aparición de hematemesis en esta etapa le dio el nombre de vómito negro a esta enfermedad. Finalmente, en la forma maligna, que

representa casi un 15% de los casos, se acentúa el carácter bifásico de la fiebre amarilla. La viremia está presente durante la primera etapa de la enfermedad, luego continúa con un corto período de defervescencia, seguido por el retorno de la fiebre, ictericia intensa con la clásica máscara amarilliza, bradicardia relativa y manifestaciones hemorrágicas de diferentes orígenes y variada intensidad. La función renal se deteriora y puede desarrollarse insuficiencia hepática y cardíaca. En estos casos la mortalidad asciende hasta el 50% de los enfermos, especialmente en los niños y en los ancianos.

#### DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

El diagnóstico de laboratorio de estas enfermedades ha cambiado en los últimos años. En el pasado, la identificación de anticuerpos se basaba en cuatro pruebas: hemaglutinación-inhibición, fijación de complemento, prueba de neutralización de reducción de la placa y la prueba indirecta del anticuerpo fluorescente (IFA). Con el advenimiento del análisis de inmunoglobulinas M y G por la técnica de ELISA, así como por el aislamiento del virus en suero y en el mosquito, el algoritmo de diagnóstico para la identificación de la actividad viral ha cambiado.

Se entiende por Arbovirus a aquellos virus que se multiplican en un artrópodo hematófago y posteriormente son transmitidos por picadura a un vertebrado. El grupo de los Arbovirus no es un grupo taxonómico homogéneo, ya que pertenecen a distintas clases. Existen más de 500 virus descritos, de los cuales, 150 producen infección en el hombre y de ellos unos 40 causan síndromes clínicos graves como fiebre amarilla, dengue, encefalitis equinas y fiebres hemorrágicas. Su clasificación plantea algunos problemas porque reúne virus morfológicamente heterogéneos que pertenecen a familias distintas: *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, y *Togaviridae*. La clasificación excluye virus que no tienen el mismo método de transmisión y virus que pertenecen a otras familias, como *Arenaviridae* y *Filoviridae*, que causan enfermedades similares. La familia *Flaviviridae*, incluye a la fiebre amarilla, la encefalitis de San Louis, la encefalitis japonesa y a los cuatro virus serológicamente diferentes que producen el dengue. (Tabla 1) Desde hace dos años el virus de la encefalitis de San Louis ha tenido circulación en la provincia de Córdoba. También se detectó algunos años atrás el muy agresivo virus de la encefalitis del Oeste del Nilo en dos caballos.

Por pertenecer a una misma familia están vinculados antígenicamente, generando un primer grupo de dificultades en la identificación de cada uno de ellos.

**TABLA 1: TAXONOMIA DE LOS PRINCIPALES ARBOVIRUS.**

| Familia       | Género      | Agentes   |
|---------------|-------------|---|
| Bunyaviridae  | Bunyavirus  | Virus de los serogrupos de California, virus de la fiebre Oropouche.  |
|               | Phlebovirus | Virus de la fiebre por moscas de la arena, virus de Toscana.  |
| Togaviridae   | Alphavirus  | Virus de la encefalitis equina del oeste, virus de la encefalitis equina del este, virus de la encefalitis equina venezolana, virus Mayaro, virus Chikungunya, virus del río Ross, virus O'nyong-nyong, virus Sindbis.  |
| Flaviviridae  | Flavivirus  | Virus de la encefalitis de Saint Louis, virus de la encefalitis japonesa, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis del Valle de Murray, virus del Nilo occidental, virus complejos de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de Powassan. |
| Reoviridae    | Orbivirus   | Virus causal de la fiebre por garrapatas de Colorado.   |
| Rhabdoviridae | Rhabdovirus | Virus de la estomatitis vesicular.  |

Durante los primeros cuatro días de la evolución de la fiebre amarilla se utilizan métodos directos para la identificación del genoma del virus en la sangre, aprovechando el período virémico de la enfermedad. Disponemos de técnicas que nos permiten trabajar por regiones para después secuenciar y detectar cualquier flavivirus. La misma metodología de PCR se utiliza en Brasil, amplificando inicialmente el genoma de las familias *Alphaviridae* y *Flaviviridae*, y en un segundo tiempo detectar si es dengue o fiebre amarilla amplificando regiones específicas. Cuando se utilizan muestras de pacientes obtenidas más allá del cuarto día de evolución de la enfermedad, deberemos emplear métodos serológicos con dos muestras por el alto número de reacciones cruzadas empleando una sola toma. La primera muestra deberá ser obtenida durante la primera semana de evolución, y la segunda al menos un mes después. Es muy importante para reducir el número de reacciones cruzadas entre los diferentes virus buscar anticuerpos neutralizantes contra proteínas estructurales.

Otra complicación surge con aquellas personas vacunadas que tendrán anticuerpos. No se podrá hacer una curva serológica entre la primera y la segunda muestra. Acá será crucial sospechar el diagnóstico y obtener las muestras durante los primeros cuatro días de la enfermedad.

En los casos fatales el aislamiento viral puede intentarse de muestras de cerebro.

El Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires ha implementado un sistema de vigilancia epidemiológica para el dengue y la fiebre amarilla, debiendo buscarlas frente a una situación de riesgo epidemiológica positiva y un síndrome febril.

### INMUNIZACION ACTIVA

Una de las medidas para controlar una epidemia de fiebre amarilla es la vacunación.

La vacuna es una suspensión liofilizada de vi-

rus atenuados de la cepa 17D, subcepas 17DD y 17D-204. Después de ser reconstituída sólo permanece viable durante una hora. Una única dosis de 0,5 ml aplicada por vía IM o SC brinda protección desde los diez días de aplicada. La dosificación es igual para niños que para adultos. Es altamente inmunogénica, con una seroconversión del 95,7%, y su efectividad es mayor al 98%. Luego del segundo día puede recuperarse el virus de la sangre, persistiendo la viremia durante tres días aproximadamente. Al ser una vacuna con virus vivos atenuados, la protección es duradera, pudiendo persistir anticuerpos por más de treinta años; sin embargo, se debe revacunar cada diez años según la Organización Mundial de la Salud.

Tienen indicación de recibir la vacuna todas las personas entre los 6 meses y los 60 años de edad que residen o viajen a las provincias de Misiones, Corrientes, Formosa, Chaco y Jujuy, al Paraguay y a las zonas del alto riesgo de Brasil.

La vacuna antiamarilica es bien tolerada. Entre el quinto y el décimo días post-vacunación como reacciones adversas se pueden presentar eritema y dolor en el sitio de aplicación, y como reacciones generales febrícula, cefalea y mialgias en menos del 10% de los casos. Las erupciones urticarianas se observan en un caso por cada 131.000 dosis administradas. Excepcionalmente puede producir encefalitis, sobre todo en menores de cuatro meses de edad, con una incidencia global de 4 a 6 casos por millón de dosis aplicadas. Desde 1996 se han reportado en el mundo 7 casos en adultos mayores de un síndrome de fallo multiorgánico, seis de ellos con una evolución fatal.

Se puede administrar simultáneamente con cualquier vacuna, incluso con triple viral y anti-varicela. De no darse simultáneamente, deben administrarse con un mes de intervalo. No existe riesgo de interferencia con la vacuna Sabin.

Se puede aplicar a personas que reciben profilaxis antimalaria.

La vacuna está contraindicada en los menores de 6 meses porque las reacciones adversas en este grupo etáreo son mucho más frecuentes, así como en la primera etapa del embarazo, en huéspedes inmunocomprometidos como los pacientes bajo tratamiento con corticoides a altas dosis, portadores de HIV con recuento de linfocitos CD4 menores a 200 por mm<sup>3</sup>, pacientes oncológicos y trasplantados. También debemos incluir en las contraindicaciones a los sujetos alérgicos al huevo y a los preservativos de la vacuna, como la neomicina y la polimixina. Debe evitarse la vacunación de las madres que amamantan a lactantes menores de 6 meses por el pasaje a la leche materna.

### PREVENCION

La lucha contra la fiebre amarilla tiene cuatro patas y todas ellas son importantes. La primera es la vigilancia epidemiológica, la segunda es la vacunación, la tercera es la lucha contra el mosquito y la cuarta la información intensa y sostenida a la población.

La lucha contra el mosquito transmisor debe estar basada en:

#### Poner el hogar fuera del alcance de los mosquitos

- Evitar tener recipientes que contengan agua estancada, tanto dentro como fuera de la casa.
- Remover el agua de las canaletas y los ruidos en los jardines, y renovar la de los floreros, peceras y bebederos de animales al menos cada tres días.
- Desechar todos los objetos que estén al aire libre y en los que se pueda acumular agua de lluvia, como botellas, latas y neumáticos.
- Mantener la boca de los recipientes que no estén en uso hacia abajo: baldes, cacharros, frascos, tachos y tinajas entre otros.
- Tapar los recipientes para almacenar agua.

#### Evitar las picaduras de los mosquitos

- Colocar mosquiteros o telas metálicas en las aberturas de las viviendas.
- Evitar las actividades al aire libre entre el anochecer y la madrugada, intervalo de tiempo cuando más pican los mosquitos.
- Para protegerse de la picadura de los mosquitos utilizar espirales, pastillas o líquidos fumigantes en el ambiente.
- Usar ropa de mangas largas, pantalones largos y medias cuando se salga al aire libre.

- Aplicar repelentes en aerosol, crema o líquidos en las partes del cuerpo expuestas y aún sobre la ropa. La droga recomendada es el DEET (N-N Dietil Toluamida) al 25% cada 4 horas.

### SITUACION ACTUAL EN LA REGION

Hasta el 1° de Febrero del 2008 el Ministerio de Salud del Brasil reportó 48 casos de fiebre amarilla en los estados de Goias, Distrito Federal y Mato Grosso del Sur. Con confirmación por laboratorio fueron 23, no habiendo recibido la vacuna 21 de ellos y los otros dos casos habían sido vacunados más de 20 años atrás. El primer caso fue reportado el 17 de Diciembre de 2007. Trece pacientes han fallecido. Este brote de fiebre amarilla fue consecuencia de una epizootia en monos en 80 municipios que comenzó en Abril del 2007 y tuvo un pico entre Diciembre del 2007 y enero de 2008. El Ministerio de Salud de Brasil realizó una muy intensa campaña de vacunación con ocho millones de dosis administradas en casi dos meses.

En Argentina, hasta el 26 de marzo de 2008 el Ministerio de Salud confirmó 5 casos de fiebre amarilla selvática en el país, incluyendo uno fallecido. Todos los casos confirmados estuvieron localizados en la provincia de Misiones: 3 en el departamento de Guaraní, 1 en San Pedro y 1 en El Dorado. Con relación a las actividades de inmunización, fueron aplicadas 1.415.895 dosis de vacuna antiamarillíca a nivel nacional, de las cuales 400.000 dosis se administraron en la provincia de Misiones, destacando que los departamentos de mayor riesgo alcanzaron coberturas cercanas del 100%. Se continúa con las actividades de búsqueda activa de todos los casos residentes o provenientes de las áreas afectadas que presenten fiebre, mialgia y cefalea o fiebre con ictericia. Finalmente, se intensificó la vigilancia de epizootias en zonas rurales de los departamentos de riesgo. Con relación a las actividades de control vectorial, se vienen desarrollando las medidas necesarias para el control del *Aedes aegypti* para evitar la urbanización de la enfermedad.

### LECTURA RECOMENDADA

- Arbovirus. En: Peter G, Hall C, Halsey N, Marcy S, Pickering L, Orenstein W. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 24° ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1999: 142-146.
- Arbovirus – Fiebre Amarilla. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 2° ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2000: 307-309.
- Tregnaghi M. Fiebre Amarilla. En: Tregnaghi M. Manual de Vacunas de Latinoamérica. 2005: 179-182.
- López E. Fiebre amarilla. En: López E. Vacunas en la Práctica Pediátrica. 2° ed. 1998: 157-175.