

Fiebre Amarilla, actualización epidemiológica en las Américas.

Dra. Victoria Frantchez



22 enero / 2017



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Fiebre Amarilla, actualización epidemiológica en las Américas.

Dra. Victoria Frantchez

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac de Medicina, UdeLaR

22 de enero 2017



Generalidades:

La **fiebre amarilla** es una enfermedad incluida dentro del grupo de fiebres hemorrágicas virales que produce cuadros de gravedad variable que van desde la infección asintomática hasta un cuadro grave de fiebre, postración, daño hepático y renal, ictericia, hemorragia y shock produciendo una alta mortalidad.

Agente etiológico:

Es causada por un arbovirus perteneciente a la familia *Flaviridae* que es transmitido por la picadura del mosquito del género *Aedes* y *Haemogogus*. Se trata de un virus ARN de cadena simple del que solo existe un serotipo que se clasifica en 5 genotipos (3 circulantes en África y 2 en Sudamérica).

Transmisión:

Las diferentes especies de mosquitos transmisores viven en distintos hábitats, *Aedes* se cría cerca de las viviendas (domésticos), *Haemogogus* y *Sabethes* en el bosque (salvajes) y algunos pueden encontrarse en ambos hábitats (semidomésticos), se determina así tres tipos de ciclos de transmisión:

- **Fiebre amarilla selvática:** en las selvas tropicales lluviosas, los monos que son el principal reservorio del virus, son picados por mosquitos salvajes que transmiten el virus a otros monos. Las personas que se encuentren en las selvas pueden recibir picaduras de mosquitos infectados y contraer la enfermedad.
- **Fiebre amarilla urbana:** las epidemias se producen cuando las personas infectadas introducen el virus en zonas muy pobladas con gran densidad de mosquitos y donde, por falta de vacunación, la población tiene baja inmunidad para este virus. Así, los mosquitos infectados transmiten la enfermedad de persona a persona.
- **Fiebre amarilla intermedia:** este ciclo de transmisión, únicamente presente en África, se da cuando los mosquitos semidomésticos infectan tanto a monos como a hombres.

Epidemiología en las Américas:

El virus es endémico en las zonas tropicales de América Central, Sudamérica y África (Figura 1 y 2).

A pesar de la presencia del mosquito *Aedes* en Asia, el virus, hasta el momento, no se ha encontrado en esta región. El número de casos notificados a nivel mundial en 2011 alcanzaron sólo los 2.597, pero la OMS calcula que cada año se producen en el mundo 200.000 casos de fiebre amarilla, de los cuales 30.000 son mortales. La verdadera incidencia, tanto en Sudamérica como en África se considera entre 10 y 50 veces mayor de lo que aportan los datos oficiales, ya que existen grandes dificultades en el diagnóstico, vigilancia y notificación de la enfermedad, así como infecciones no detectadas con escasos o ningún síntoma.

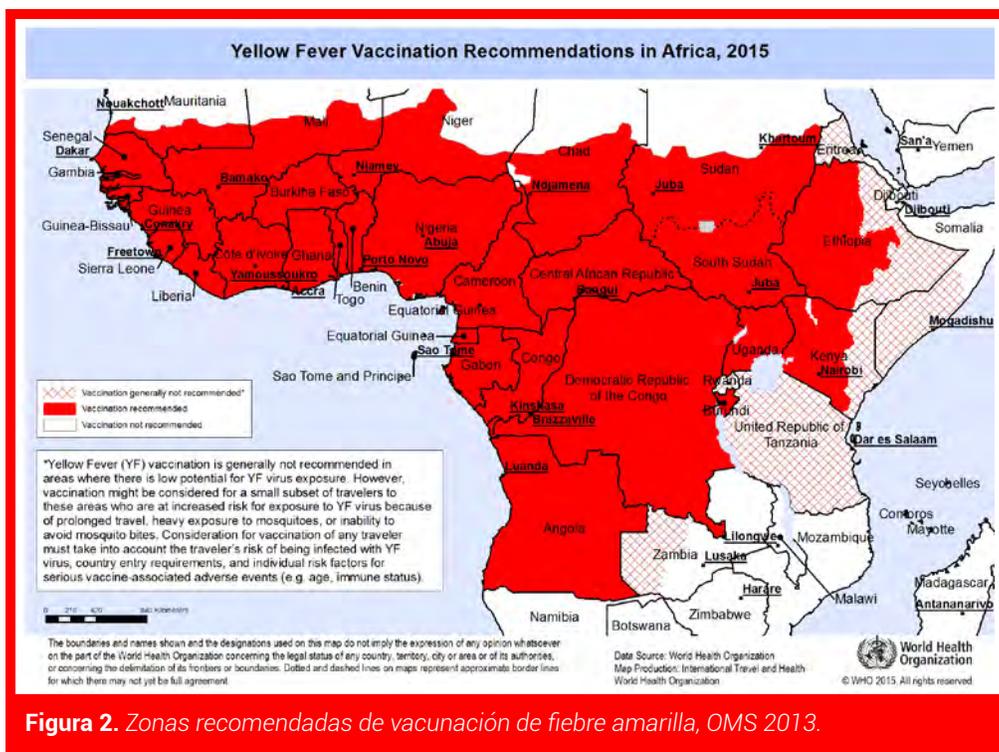
En países libres de fiebre amarilla se produce un pequeño número de casos importados.

En **Sudamérica** la fiebre amarilla es endémica en once países, existiendo zonas específicas de alto riesgo en áreas tropicales de Bolivia, Brasil,



Figura 1. Zonas recomendadas de vacunación de fiebre amarilla, OMS 2013.

Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela (Figura 1).



En **Brasil**, desde el año 1942 hasta el momento actual, no hay registro de casos de fiebre amarilla urbana. Durante el año 2015 se notificaron 9 casos de fiebre amarilla (5 muertes) y durante 2016 7 casos (5 muertes). En 2016 también se notificaron epizootias (número inusual de casos en animales al mismo tiempo y en una misma región que se propaga con rapidez) en primates no humanos en el estado de Mina Gerais que ponían en alerta del posible aumento de casos en humanos de fiebre amarilla selvática. El 5 de enero de 2017 comienzan las notificaciones de fiebre amarilla selvática en Mina Gerais decretando estado de emergencia el 13 de enero. Hasta el momento (20/1/2017), se notificaron en este estado 272 casos, 47 confirmados y 25 muertes. Se están investigando también 154 casos sospechosos con 75 muertes. En el estado de Espírito Santo (lindero a Mina Gerais) se están investigando 11 casos sospechosos. El anterior brote se presentó en 2008 en este país con 51 casos confirmados. Todos los casos son de fiebre amarilla selvática, siendo el principal riesgo el retorno de la fiebre amarilla urbana que determina grandes epidemias al introducir el virus en zonas pobladas con gran densidad de mosquitos en población con escasa o nula inmunidad. Es por esto que las autoridades sanitarias de Brasil están llevando a cabo una campaña de vacunación masiva para los habitantes de estos estados y las personas que viajen a esta región.

En el año 2016 (hasta la semana epidemiológica 24) además de Brasil, Colombia y Perú también notificaron casos de fiebre amarilla selvática.

Argentina no registra casos desde el año 2008-2009.

Cuadro clínico y manejo:

La infección por el virus de la fiebre amarilla puede producir cuadros de gravedad variable que van desde la infección asintomática hasta el shock hemorrágico. La mortalidad oscila en un 20% siendo los niños y ancianos los que presentan mayor mortalidad. El período de incubación es de 3 a 6 días y el cuadro clínico clásicamente se ha dividido en 3 fases:

- **Período de infección:** se caracteriza por fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, dolores óseos y musculares, náuseas y mareos. Suele durar 3 a 4 días. Al examen el paciente presenta sensación de enfermedad grave, hiperemia conjuntival y facial y bradicardia relativa respecto a la fiebre. En la analítica sanguínea puede aparecer leucopenia con neutropenia, transaminitis y albuminuria.
- **Período de remisión:** este período dura entre 2 y 24 horas desapareciendo los síntomas iniciales.
- **Período de intoxicación:** en el 15-25% de los pacientes la enfermedad reaparece con mayor severidad con fiebre, vómitos, dolor epigástrico, ictericia (que da nombre a la enfermedad), fallo renal y diátesis hemorrágica y sangrado generalizado con hallazgos analíticos de insuficiencia hepática y renal y coagulopatía de consumo. El 20-50% de los pacientes con enfermedad hepatorenal evolucionan hacia un cuadro de hipotensión, acidosis, edema cerebral y coma, muriendo a los 7-10 días del comienzo de la enfermedad. En la analítica sanguínea el nivel de transaminasas es proporcional a la gravedad de la enfermedad.

En el caso de recuperación, el paciente entra en un período de convalecencia, caracterizado por un cuadro de debilidad y astenia que se prolonga de 2 a 4 semanas.

El diagnóstico puede ser difícil, fundamentalmente en fases iniciales. Posteriormente el diagnóstico diferencial es con intoxicaciones, paludismo grave, leptospirosis, hepatitis virales, otras fiebres hemorrágicas y otras infecciones por flavivirus, fundamentalmente dengue hemorrágico.

No existe tratamiento antiviral específico y sólo se realizan medidas de sostén. Debe protegerse de picaduras de mosquitos a los casos sospechosos durante los primeros 5 días de la enfermedad para evitar la transmisión.

Diagnóstico:

El diagnóstico es clínico y epidemiológico y se confirma por técnicas de laboratorio.

- **Si la muestra es tomada antes de los 5 días de iniciados los síntomas:** se realiza mediante el aislamiento del virus de la fiebre amarilla con técnicas moleculares como RT-PCR convencional o tiempo real en sangre u otros fluidos corporales.
- **Si la muestra es tomada luego del 6to día de iniciados los síntomas:** el diagnóstico se realiza a través de la búsqueda de anticuerpos específicos en sueros obtenidos en la fase aguda y en la de convalecencia (aumento de IgG más de 4 veces separadas las muestras más de 14 días). Esta técnica pierde valor en pacientes vacunados y siempre deben descartarse reacciones cruzadas con otros flavivirus.

- **Si la muestra es tomada postmortem:** pueden utilizarse técnicas de anatomía patológica, demostrando las lesiones típicas hepáticas y detección de genoma viral por RT-PCR.

Prevención y vigilancia:

• **Vacunación:**

La vacuna frente a la fiebre amarilla es una **vacuna de virus vivos atenuados**, está indicada en **personas que viajan a zonas endémicas o epidémicas o que viven en ellas**, requiriéndose una sola dosis (Figura 1 y 2).

Según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI 2005), se requiere un certificado internacional de vacunación (cartilla amarilla) para entrar en un país endémico o para viajar desde un país endémico a otro donde hay presencia de mosquitos del género *Aedes* capaces de transmitir la infección y por lo tanto con riesgo de introducción de la enfermedad (Ej: viaje de África al sudeste asiático). El certificado de vacunación tiene validez a partir de los 10 días de la administración.

Inmunogenicidad y eficacia vacunal: se trata de una vacuna altamente efectiva en la prevención de la enfermedad y que normalmente es bien tolerada. Existe experiencia con esta vacuna en cientos de millones de personas. Tras la vacunación aparecen anticuerpos protectores a los 10 días en el 90% de los vacunados y 99% a los 30 días.

Contraindicaciones y precauciones de uso: además de las contraindicaciones generales de las vacunas, al tratarse de una vacuna de virus vivos, su aplicación está contraindicada en:

- Menores de 6 meses de edad: por el riesgo aumentado de padecer encefalitis.
- Lactantes entre 6 y 9 meses de edad: en estos casos habrá que valorar el riesgo de padecer la enfermedad frente al riesgo teórico de padecer encefalitis asociada a la vacunación y por lo tanto deberá emplearse si no existe otra posibilidad de prevención.
- Antecedentes de enfermedad del timo.
- Embarazo: no debe administrarse salvo en situaciones de epidemia en los que habrá que valorar los riesgos frente a los beneficios de la vacunación. Se han publicado los resultados de series de recién nacidos hijos de madres vacunadas de manera inadvertida en las primeras semanas de gestación, sin que se observaran malformaciones mayores en estos neonatos.
- Madres lactantes: la precaución se vincula a que se han descrito tres casos de enfermedad neurológica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla (YEL-AND) en niños con lactancia materna exclusiva cuyas madres fueron vacunadas. Hasta que haya más información disponible, la vacuna contra la fiebre amarilla debe evitarse en mujeres que amamantan. Sin embargo, si una madre lactante debe viajar a una zona de alto riesgo de fiebre amarilla debe ser inmunizadas, valorando muy cuidadosamente riesgo-beneficio.

- Inmunodeprimidos: es una contraindicación salvo en situaciones epidémicas donde habrá que valorar el grado inmunosupresión y los beneficios frente a los riesgos. En los pacientes VIH positivos asintomáticos con recuento de CD4 > 200 cel/mm y que no pueden evitar la exposición puede valorarse la vacunación.
- Enfermedad febril aguda.
- Antecedente de reacción anafiláctica al huevo.
- Personas de 60 años o mayores: cuando la vacuna es administrada por primera vez tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos graves.
- Familiares de una persona que haya padecido una reacción grave postvacunal: podrían tener también un mayor riesgo y deberían de valorarse cuidadosamente.

Reacciones adversas: por lo general es una vacuna bien tolerada y con pocos efectos secundarios, aunque las personas mayores de 75 años tienen un riesgo mayor de presentar efectos secundarios graves.

En un estudio realizado en Brasil se encontró una frecuencia de reacciones adversas que osciló entre 0.06 y 1.32 casos por 100.000 vacunados. Pueden aparecer reacciones locales del tipo de dolor e inflamación en el lugar de la inyección. Otras reacciones leves pueden ser fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y cansancio en el 20-25 % de los vacunados. Las reacciones de hipersensibilidad son muy raras.

La encefalitis postvacunal (Yellow fever vaccine-associated neurotropic disease, **YEL-AND**) es una reacción grave muy rara siendo más frecuente en los menores de 6 meses de edad y mayores de 60 años. Se estima que la incidencia de YEL-AND entre lactantes es de 0.5-4 casos por 1000 y en mayores de 60 años es de 17 casos por millón de dosis aplicadas.

En raras ocasiones la vacuna ha sido asociada a *fallo multiorgánico* (**YEL-AVD**, "Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease"). Este síndrome, caracterizado por una respuesta inflamatoria generalizada con una alta replicación viral, puede variar desde una enfermedad moderada con una disfunción orgánica hasta un fallo grave multiorgánico con muerte. Los síntomas comienzan 2-5 días después de la inmunización y se presenta fiebre, elevación de transaminasas, fallo respiratorio, discrasia sanguínea y fallo renal. Se presenta en mayores de 60 años, pacientes con enfermedad del timo y en inmunocomprometidos. La incidencia estimada es de 1-3 casos por millón de dosis aplicadas. En mayores de 60 años es de 1 caso por 40.000 a 50.000 dosis aplicadas y en mayores de 70 años es de 1 caso por cada 20.000 a 30.000 dosis aplicadas.

Bibliografía:

- Weekly Epidemiological Record. 2015 Jun 26;90(26):323-34. Yellow fever in Africa and the Americas, 2014. <http://www.who.int/wer/2015/wer9026.pdf?ua=1>
- Actualización Epidemiológica Fiebre Amarilla. Resumen de la situación en las Américas. 6 de julio de 2016. <http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2016-julio-6-actualizacion-epi-fiebre-amarilla.pdf>
- Fiebre Amarilla. Nota informativa junio de 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/es/>
- Vázquez H, Torres J. Fiebre amarilla. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología, 2015.
- Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013- recommendations Vaccine. 2015 Jan 1;33(1):76-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.05.040. Epub 2014 May. <http://www.who.int/wer/2013/wer8827.pdf?ua=120>
- Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. J Clin Virol. 2015 Mar;64:160-73. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.030. Epub 2014 Oct 24. <http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532%2814%2900369-2/fulltext>
- Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jun 19;64(23):647-50. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6423a5.htm>
- Adverse events following yellow fever vaccination. Weekly Epidemiological Record, No 29, 2001,76, 217-224. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7629.pdf>
- Fernandes GC, Camacho LA, Carvalho MS, Batista M, Almeida SM. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. Vaccine 2007; 25: 3124-8. <http://www6.ensp.fiocruz.br/repositorio/sites/default/files/arquivos/NeurologicalAdverse.pdf>
- Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, Bedford P. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. Hum Vacc 2005; 1: 207-14. https://www.researchgate.net/profile/Martin_Cetron/publication/6781956_Yellow_Fever_17D_Vaccine_Safety_and_Immunogenicity_in_the_Elderly/links/0912f50b7b58f66f74000000.pdf
- Seligman SJ. Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL- AVD). 2014 Oct 7;32(44):5769-75. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.051. Epub 2014 Sep 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25192973>
- de Menezes Martins R, da Luz Fernandes Leal M, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2015 Sep 2;11(9):2183- 7. doi: 10.1080/21645515.2015.102270. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21645515.2015.1022700>



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Dirección: 4º piso Av. A. Navarro 3051.
Montevideo, 11600. Uruguay.

Teléfono: (598) 24876981. Fax: (598) 24876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy