

“ENFERMEDADES EMERGENTES”

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD
INTERNACIONAL (SEMTSI)**



TEMA 12

FIEBRE AMARILLA

Autora: María Velasco Arribas

Filiación: Hospital Universitario Fundación Alcorcón

EPIDEMIOLOGÍA

a) Agente y transmisión

La fiebre amarilla (FA) está causada por el virus de la fiebre amarilla que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Es un virus ARN de una sola cadena y un solo serotipo.

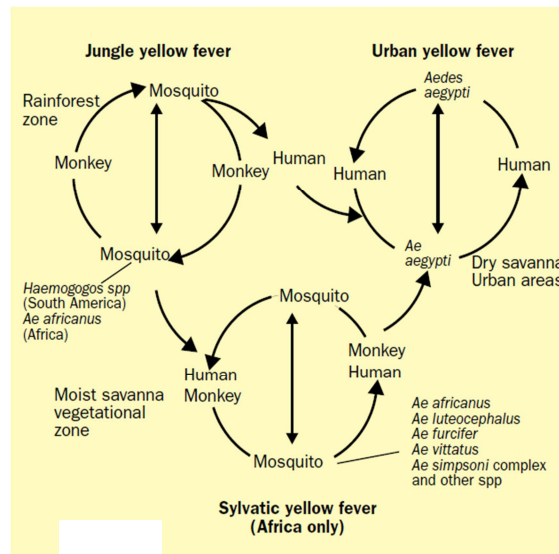
El principal mecanismo de transmisión es a través de picaduras de mosquito (ver vector), por lo que el virus de la fiebre amarilla es un arbovirus. El reservorio de las formas selváticas son los vertebrados no humanos, principalmente primates y tal vez marsupiales, además de los mosquitos de la selva. En las formas urbanas, el reservorio son los seres humanos y los mosquitos *Aedes aegypti*.

También ha habido casos de transmisión parenteral (agujas, transfusión) y de transmisión perinatal y con la lactancia.

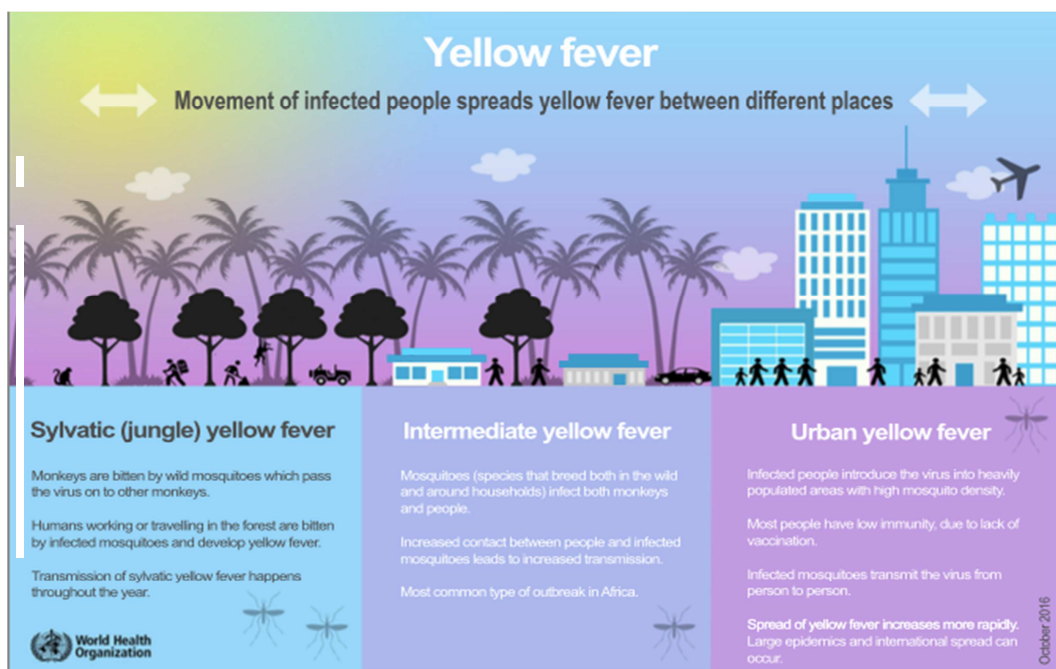
b) Ciclos de transmisión

Hay descritos 3 ciclos de transmisión: selvático, intermedio y urbano. En África existen los tres, mientras que en Sudamérica sólo el selvático y el urbano.

- La **forma selvática** tiene lugar en los bosques de la selva tropical, en los que los monos, que son el principal reservorio del virus, (mayoritariamente *Colobus* en África y mono araña en América) transmiten la infección a los mosquitos que se alimentan a partir de ellos (*Aedes africanus* en África y *Aedes haemagogus* en América). Estos mosquitos son los que transmiten la infección al hombre que entra en la selva. Se dice que la fiebre amarilla selvática es, en gran parte, una enfermedad ocupacional que afecta sobre todo a agricultores, caucheros, cazadores, obreros forestales y de caminos públicos, en su mayoría hombres, que por motivos de trabajo penetran en la selva o en las cercanías. El periodo de mayor transmisibilidad es de enero a mayo. En América la presentación puede ser en forma de casos individuales o de brotes.
- La **transmisión intermedia** ocurre en zonas húmedas y semihúmedas de la sabana africana, y produce pequeños brotes en zonas rurales. Los mosquitos semidomésticos (que se crían en la selva y cerca de las casas), infectan a los monos y al hombre y el contacto estrecho entre el hombre y el mosquito infectado conduce a la propagación de la enfermedad, generalmente en pequeños brotes. En África, el periodo de mayor transmisión es de julio a octubre.
- La **transmisión urbana** produce grandes epidemias en aquellos casos en los que las personas procedentes de áreas rurales introducen el virus en zonas con una alta densidad de población donde la mayoría tiene escasa o nula inmunidad por falta de vacunación. En estos casos, el mosquito doméstico, sobre todo *Aedes aegypti*, transmite el virus de persona a persona.



Fuente: CDC



Fuente: Organización Mundial de la Salud

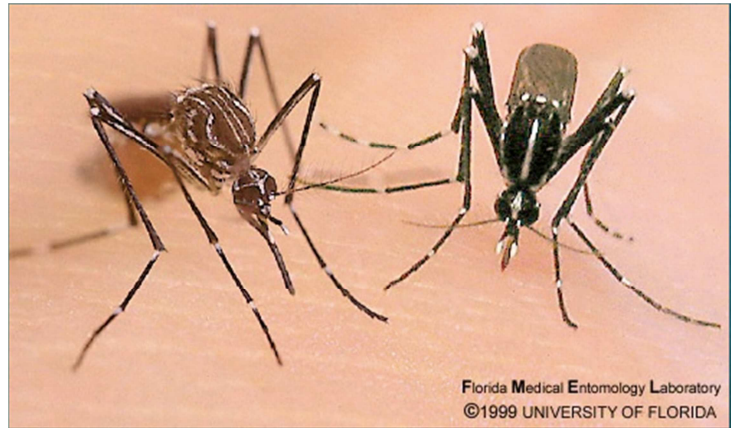
c) Vector

En las **zonas urbanas** y en algunas rurales se transmite fundamentalmente por mosquitos de la especie *Aedes aegypti*, que es un mosquito esencialmente doméstico, activo las horas del día por lo que pican desde el amanecer al anochecer, y que no pica a temperaturas menores a 23°C, lo que explica que la enfermedad sea endémica en zonas tropicales y a menos de 2500 metros de altitud. En el **ciclo selvático**, actúan distintas especies de mosquito del género *Haemagogus* y *Sabethes* sp, que mantiene la enfermedad entre los monos en **América del Sur**.

Existen otros vectores, como *Aedes albopictus*, que puede combinar los ciclos selvático y urbano.



Mosquito *Haemagogus*



Mosquito *Aedes aegypti* vs. *Aedes albopictus*

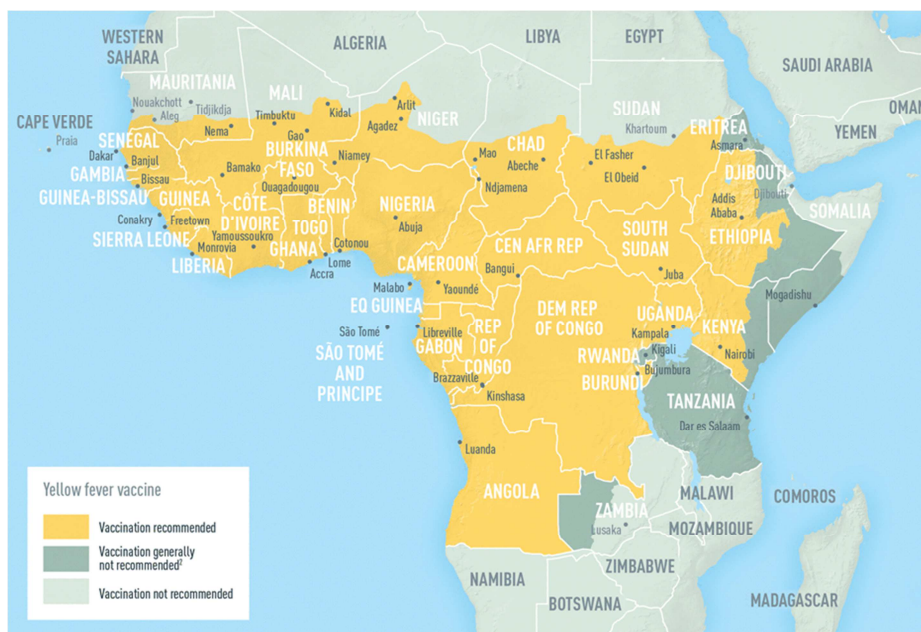
Una vez infectado con el virus, el mosquito permanece infectante toda su vida (2 ó 3 semanas) y aunque el mosquito se muera como consecuencia de temperaturas extremas, el virus puede sobrevivir a lo largo de estaciones en los huevos ya que la transmisión transovárica está descrita.

d) Distribución mundial

La fiebre amarilla constituye un importante problema de salud pública en numerosos países. Se estima que cada año causa aproximadamente 200.000 casos y 30.000 muertes en el mundo; se calcula que el número de casos reales puede ser hasta 250 veces mayor que el número de casos registrados.

Desde 1980 se considera una *enfermedad reemergente* en las regiones de África subsahariana, donde se producen el 80% de los casos notificados. Hay 47 países –en **África, América Central y Sudamérica**–, en los que la enfermedad es **endémica** en todo el país o en algunas regiones.

Existen 4 tipos de zonas geográficas: *endémicas*, *transicional*, de *bajo riesgo* y *sin riesgo* para fiebre amarilla.



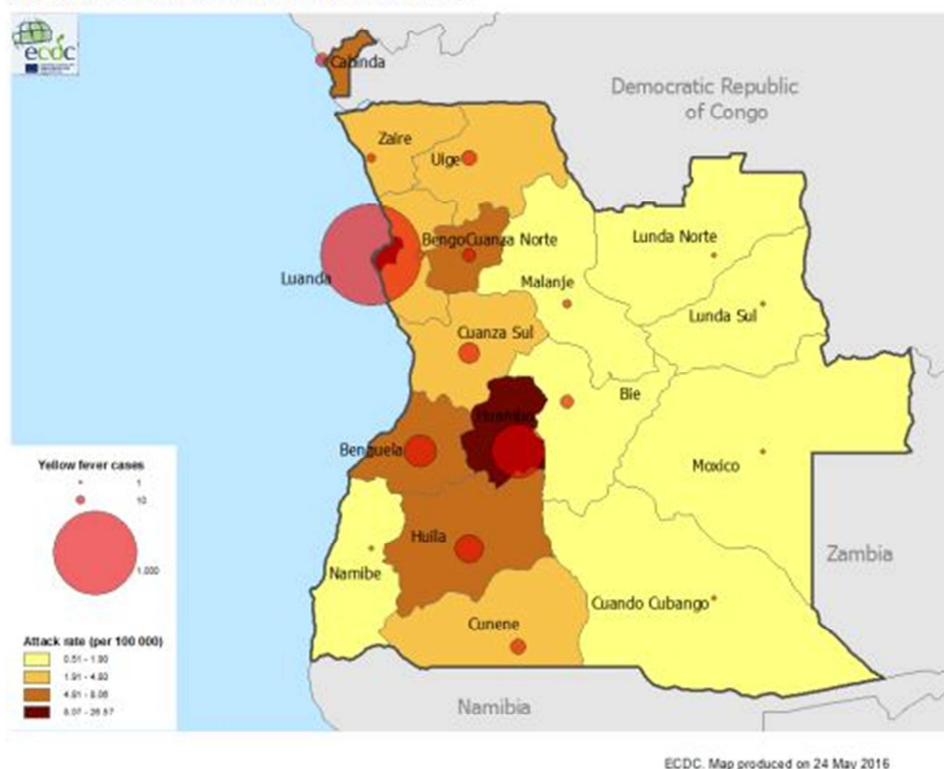
Recomendación de vacunación de fiebre amarilla en África
Fuente: CDC YELLOW BOOK 2015



Recomendación de vacunación de fiebre amarilla en Sudamérica
Fuente: CDC 2017

En 2016, se han producido **brotes** de FA en **Angola**, en 2016 (tasa de letalidad: 13,7%), exportado a la vecina **República Democrática del Congo** (tasa de letalidad: 21%) y en América en **Perú** (casos selváticos, tasa de letalidad 43%). Hay que señalar que en el brote de Angola, se infectaron 11 trabajadores chinos, con la implicación de la potencial transmisión a otro continente.

Figure 3. Distribution of suspected and confirmed cases of yellow fever by province of reporting, Angola, 5 December 2015–22 May 2016



Distribución de casos de fiebre amarilla sospechados o confirmados en el brote de Angola de 2015-6. Fuente: ECDC

Más recientemente, en diciembre **2017**, se han producidos casos en **Nigeria**, lo que resulta preocupante por la posibilidad de que se transforme en un brote grande y difícil de controlar en las zonas urbanas (solo un 30% de la población infantil está vacunada). Nigeria, bien conectada y con un brote urbano, podría suponer un riesgo importante de propagación de la enfermedad. Estos brotes han supuesto un enorme esfuerzo de la OMS para aumentar la cobertura vacunal de la población. Dada la dificultad para disponer de dosis suficientes, en éstos se ha realizado la vacunación con dosis disminuidas para evitar la propagación de los brotes.

Por último, **Brasil** sufre un importante brote desde principios del año 2018 y que continua en la actualidad en múltiples estados (1700 casos sospechosos, casi 400 confirmados, casos rurales). El brote se ha expandido a zonas donde no se habían documentado casos, como el estado de Espírito Santo. Existe una creciente preocupación que el virus pueda propagarse a los centros urbanos como Río de Janeiro, Sao Paulo, Belo Horizonte y Vitoria. También se ha comunicado casos en viajeros no vacunados (alguno mortal) a la región metropolitana de Sao Paulo e Ilha Grande. En 2017, la OMS aumentó las áreas con recomendación de vacunación en viajeros a Brasil debido al importante brote en múltiples estados del país (ver mapa)



CLINICA

a) Incubación y transmisibilidad

El **periodo de incubación** es de 3 a 6 días desde la exposición. En cuanto al **periodo de transmisibilidad**, el enfermo es infectante para los mosquitos desde unas horas antes del comienzo de la fiebre hasta el 5º día de instauración del cuadro clínico. La máxima viremia y por tanto la máxima transmisión es entre el 3-5 día de la enfermedad. Sin embargo, se ha identificado virus en sangre de enfermos hasta 17 días después del comienzo de la enfermedad. El periodo de incubación extrínseco en el principal vector (*Aedes aegypti*) suele ser de 9 a 12 días cuando la temperatura es idónea.

b) Presentación clínica

La forma de presentación de la fiebre amarilla va desde una infección subclínica a una enfermedad sistémica grave con fiebre, ictericia, hemorragia y fallo renal. El porcentaje de infecciones asintomáticas o leves debe ser elevado, sobre todo en niños. En los casos más graves, se distinguen dos periodos (enfermedad bifásica): **1) Fase virémica inicial**. Inicialmente, es similar a un cuadro gripal intenso, con fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, postración, náuseas, vómitos, epistaxis y gingivorragias. Alrededor del tercer día, la fiebre suele descender bruscamente (*periodo de remisión*) de 24 horas de duración.

2) Fase tóxica: Después de este periodo de remisión, un 15% evoluciona hacia la fase de intoxicación con fiebre, ictericia, insuficiencia hepática y/o renal con proteinuria y diátesis hemorrágica, epistaxis abundante, gingivorragias y melenas. También puede existir afectación neurológica con crisis comiciales, y cardiovascular con insuficiencia cardíaca. Un signo típico es la bradicardia con la fiebre (signo de Faget). Finalmente, la muerte es por fallo multiorgánico hacia el día 14. En las pruebas de laboratorio aparece leuco-trombopenia inicial y posteriormente elevación de transaminasas, bilirrubina, alteración de la coagulación e hipoglucemia.

La tasa de letalidad en la población que vive en áreas endémicas es del 5%, pero ésta puede llegar a ser del 20 y hasta el 50% en brotes. Los pacientes que se recuperan no suelen tener secuelas y tienen inmunidad de por vida.

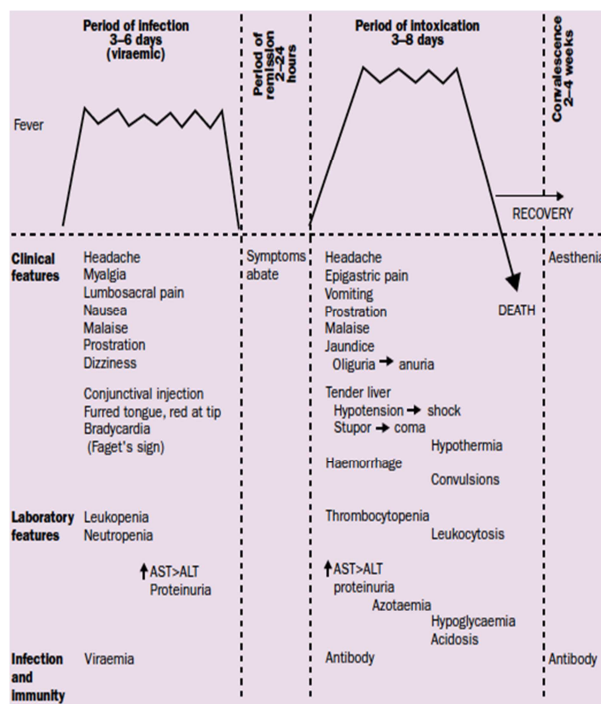


Figure 4. Stages of yellow fever infection, showing the major clinical and laboratory features of the disease.

THE LANCET Infectious Diseases Vol 1 August 2001



A man leaning over the side of a bed vomiting, from a broadside entitled 'Death of Aurelio Caballero due to yellow fever in Veracruz' José Guadalupe Posada Donada a Wikimedia Commons por el Museo Metropolitano de Arte (Met) de Nueva York.

La infección previa por algunos flavivirus parece modular la expresión y severidad de la enfermedad. La evidencia sugiere que la infección por dengue en particular, y algunos flavivirus africanos (Zika), pueden producir una protección cruzada parcial contra la fiebre amarilla. La inmunidad pasiva transitoria en recién nacidos de madres inmunes puede persistir hasta 6 meses.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial se basa en la clínica del paciente, lugares visitados, fecha de viaje y actividades. Se confirma por técnicas de laboratorio.

a) Pruebas de laboratorio

- **Análisis serológico** para detectar anticuerpos IgM e IgG específicos. IgM aparece una semana después de iniciarse la clínica y su presencia constituye diagnóstico definitivo de la enfermedad. La IgG requiere del aumento de 4 veces los títulos en dos muestras de sangre consecutivas, especialmente válido en aquellas personas que viven en zonas endémicas. Debido a las reacciones cruzadas con otros flavivirus, se deben hacer test más específicos, como la técnica de neutralización por reducción de placas, para confirmar la infección.
- **Aislamiento viral** o detección del genoma en la fase inicial de la enfermedad. En el momento en que los síntomas se reconocen, el virus o el ARN viral puede ser indetectable, por eso estas técnicas no deben ser empleadas para descartar el diagnóstico de fiebre amarilla.
- Otras técnicas: recientemente se está investigando en el desarrollo de la detección cuantitativa del **antígeno recombinante NS-1 por ELISA**, que podría tener utilidad en el diagnóstico precoz, pero todavía está en fase de desarrollo (se adjunta lectura complementaria).

b) Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la fiebre amarilla es difícil, sobre todo en las fases tempranas, donde puede confundirse con una gripe u otra arbovirosis. En los casos más graves, el diagnóstico diferencial es con el paludismo grave, la leptospirosis, la fiebre tifoidea, rickettsiosis, las hepatitis víricas (especialmente las formas fulminantes), otras fiebres hemorrágicas u otras infecciones por *flavivirus* (dengue hemorrágico).

TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico. El tratamiento es de soporte (drogas vasoactivas, oxígeno, nutrición, etc.). La hidratación y el uso de analgésicos y antipiréticos puede mejorar la fiebre y el dolor. Se deben evitar medicamentos como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos, que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

El beneficio de algunos fármacos y tratamientos como la ribavirina a dosis muy altas, anticuerpos monoclonales y globulina hiperinmune, no se ha evaluado convenientemente. El sofosbuvir, aprobado para tratamiento de hepatitis C, inhibe la

replicación in vivo e in vitro del virus de la fiebre amarilla y se ha iniciado recientemente un ensayo clínico en fase II para valorar la potencialidad de este antiviral.

El enfermo debe protegerse de nuevas exposiciones a mosquitos durante los primeros días de la enfermedad para no contribuir al mantenimiento del ciclo de transmisión.

PREVENCIÓN Y CONTROL

La forma de prevención de la enfermedad es mediante la vacunación y la prevención de la picadura de los mosquitos

a) **Prevención de picaduras de mosquito.** Se aborda en profundidad en el tema 6.

b) Vacunación

La vacunación es la medida más importante de prevención. Para prevenir las epidemias en zonas de alto riesgo, con baja cobertura vacunal, es fundamental que los brotes se identifiquen y controlen rápidamente mediante la inmunización y que se vacune a la mayoría de la población en riesgo (80% o más).



En la década de 1930 se desarrollaron dos vacunas vivas atenuadas, una de ellas se abandonó por casos de encefalitis en menores de 10 años. La vacuna que se utiliza en la actualidad es la **vacuna 17D**, elaborada a partir de un virus salvaje (cepa Asibi) y obtenida por pases de virus humano en huevos de gallina embrionados. Es segura y muy eficaz, capaz de producir anticuerpos neutralizantes en el 90% de los vacunados en 10 días y en el 99% en 30 días. La OMS la recomienda para los residentes en las áreas afectadas y los viajeros a zonas con riesgo de FA. Hay experiencia con la vacuna desde hace más de 70 años.

En marzo de 2014 la OMS estableció que **una sola dosis es suficiente** para conferir inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de dosis de recuerdo. Desde julio de 2016, la validez de la vacuna de fiebre amarilla es de por vida. Hay que considerar las **dosis de recuerdo a los 10 años** en las personas inmunodeprimidas sin contraindicación para la vacunación (mujeres que recibieron la vacuna estando embarazadas; receptores de trasplante hemopoyético después de la vacunación e infectados con el VIH), así como personas que vayan a tener exposición muy importante y muy frecuente.

La vacuna actualmente comercializada en España es Stamaril®, de Sanofi Pasteur MSD (el virus conlleva modificaciones en la envoltura del virus, de tal forma que el virus vacunal no es transmisible por los mosquitos).

Indicación

Hay 3 tipos de recomendaciones de vacunación: *recomendada siempre* (zonas endémicas y de transición), *generalmente no recomendada excepto en circunstancias específicas* (zonas con bajo potencial de exposición) y *no recomendada* (zonas sin riesgo). Se pueden consultar las distintas zonas de riesgo en: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en>

En las personas no vacunadas que penetran en zonas epidémicas de África, se estima un riesgo de contraer la FA de 50 por 100.000 casos y de muerte por FA de 10/100.000 casos para una estancia de 2 semanas en la zona. Las cifras para Sudamérica son casi una décima parte: 5 por 100.000 y 1 por 100.000 casos.

La vacuna generalmente no se recomienda en áreas donde hay baja posibilidad de exposición al virus. Sin embargo, sí debe considerarse para aquellos viajeros con riesgo aumentado de exposición al virus por viaje prolongado, exposición importante a mosquitos o imposibilidad de evitar su picadura. La indicación debe tener en cuenta los riesgos del viajero, los requerimientos de entrada del país y los factores individuales de riesgo para eventos adversos serios asociados con la vacuna (tales como edad o estado inmune o enfermedad del timo).

Si existen riesgos importantes o contraindicación para la vacunación, deben considerarse otras medidas de prevención.

La vacunación es **obligatoria** para entrar en 16 países con independencia de la procedencia del viajero y en 109 países es obligatoria si se procede de países con riesgo de transmisión de la FA.

Algunos países con posibilidades de transmisión de la enfermedad exigen un certificado de vacunación a la entrada o antes de expedir visados a viajeros procedentes de zonas endémicas. Este certificado se expide en centros de vacunación autorizados.

En caso de que haya motivos médicos para no administrar la vacuna, dichos motivos deben ser certificados por la autoridad competente.



Pauta de administración: Se administra en una sola dosis de 0,5 ml, por vía subcutánea (preferible) o intramuscular. La pauta de vacunación es igual para niños y adultos. No interfiere con otras vacunas administradas con jeringuillas diferentes en lugares distintos; sin embargo, las vacunas vivas atenuadas por vía parenteral deben administrarse de forma simultánea o con un mes de diferencia (antes o después) respecto a la vacuna de la FA. Esta recomendación se hace a partir de la

hipótesis de que el interferón liberado en respuesta a la primera vacunación podría tener un efecto inhibidor temporal sobre las vacunas posteriores de virus vivos.

En España, la vacunación contra la FA se debe realizar en un centro autorizado por la *Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad*.

(<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/centrosvacu.htm>)

Seguridad y efectos adversos

Se han administrado al menos 400 millones de dosis de vacuna antiamarílica con una seguridad excelente. Se han registrado **efectos adversos banales** en el 10-30% de los vacunados: cefalea, mialgias, astenia, fiebre, malestar, etc. que pueden aparecer hasta una semana después de la vacunación.

Las **reacciones adversas graves** son extremadamente raras y pueden agruparse en 3 tipos:

1. Reacciones de hipersensibilidad.

La vacuna de la fiebre amarilla se prepara en embrión de pollo, y las personas con alergia al huevo no deben recibir la vacuna. Suelen ser formas menores en forma de rash o urticaria. Las reacciones alérgicas sistémicas, anafilaxia y urticaria, se producen con una frecuencia de 1,8 casos /100.000 dosis. La sensibilidad a otros componentes de la vacuna, especialmente a la gelatina utilizada para estabilizar la vacuna, puede explicar algunos casos.

2. Enfermedad posvacunal neurotrópica.

Es una enfermedad grave pero no fatal la mayoría de las veces, aunque se han descrito muertes en niños e inmunodeprimidos. Aparece en 0,8 casos/100.000 dosis. Se asocia a la primovacunación y los síntomas aparecen a los 14 días (3-28 d) tras la vacuna. Puede producirse por infección directa del virus vacunal (meningo-encefalitis) o por un mecanismo autoinmunes, por anticuerpos contra el virus vacunal (síndrome de Guillain-Barré ó encefalomiелitis diseminada aguda). La recuperación es completa generalmente.

3. Enfermedad posvacunal viscerotrópica

Es una enfermedad similar a la producida por la cepa salvaje del virus. Se presenta únicamente en la primovacunación y los síntomas se inician a los 4 días (0-8d). La frecuencia se estima en **0,4 casos/100.000 dosis** y aumenta con la edad: en los mayores de 60 años, 1 caso por 100.000 en personas de 60-69 años y 2,3 casos por 100.000 dosis en personas >70 años. El diagnóstico se realiza por detección del virus vacunal por PCR en sueros o tejidos. Recientemente se ha reconocido que las enfermedades del timo son un posible factor de riesgo independiente para la forma viscerotrópica de la FA.

Contraindicaciones de la vacunación. No debe administrarse la vacuna en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad o alergia a los componentes de la vacuna (huevo).
- Edad menor de 6 meses o mayor de 60 años. Tampoco es recomendable hacerlo entre los 6 y los 8 meses.

- Infección VIH sintomática ó con $<200/\text{mm}^3$ CD4 (15%).
- Enfermedad del timo (timoma o miastenia gravis).
- Alteración inmunidad celular o casos de inmunodepresión grave.
- Inmunodeficiencias primarias.
- Neoplasias.
- Trasplante de órgano sólido ó de medulla ósea en los últimos 2 años.
- Tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador.
- Radioterapia.

Embarazo

En caso de embarazo inadvertido, no está justificado el aborto. Se recomienda evitar el embarazo hasta 30 días después de recibir la vacuna.

Lactancia materna

Se han descrito al menos dos casos de enfermedad neurológica, en lactantes, presumiblemente asociados a la vacunación de FA de la madre, por lo que no se recomienda la vacunación a madres en periodo de lactancia.

Vacuna en pacientes con infección VIH

Se desconoce si el curso de la infección es distinto en estos pacientes. Sí se ha determinado que la respuesta a la vacuna tiene menor inmunogenicidad, los anticuerpos declinan más rápidamente y la respuesta se correlaciona con el nivel de linfocitos CD4+ y con la carga viral. La vacuna se puede administrar si el paciente está recibiendo tratamiento antiviral, el recuento de linfocitos CD4+ es mayor de 200/ml y la carga viral es menor de 20 copias/ml, aunque es más seguro si el paciente tiene una cifra de linfocitos CD4+ mayor de 500 /ml. En caso de inicio reciente de tratamiento antiviral, hay que esperar 3 meses a administrar la vacuna.