



SIMPOSIO SYMPOSIUM

FIEBRE AMARILLA Y GESTACIÓN

Resumen

La fiebre amarilla en el Perú es de tipo silvestre en la actualidad. La infección está localizada en algunos focos endémicos de la selva peruana. Su letalidad es alta y puede llegar a un 50%. No existe terapia antiviral alguna y solo es efectiva la prevención a través de la vacunación. Cuando las gestantes se infectan por el virus de la fiebre amarilla, pueden presentar diversas complicaciones, tanto fetales como maternas, llegando incluso a la muerte del feto y de la madre. Siendo la vacunación contra la fiebre amarilla con virus vivo, esta práctica está contraindicada durante el embarazo.

Palabras clave: Fiebre amarilla, virus, arbovirus, mosquitos *Aedes*, gestación.

Ciro Maguiña-Vargas¹

¹ Médico Infectólogo Tropicalista y
Dermatólogo

Correo-e: ciromv202@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2010;56:179-182.

Yellow fever and pregnancy

ABSTRACT

Yellow fever in Peru is currently wild. The infection is localized in some endemic focal points in the Peruvian jungle. Lethality is high and may be close to 50%. There is no antiviral therapy and prevention is effective by vaccination. When pregnant women are infected by the yellow fever virus they can present various complications, fetal and maternal, including death of both fetus and mother. Vaccination against yellow fever is with live virus and is contraindicated during pregnancy.

Keywords: Yellow fever, virus, arbovirus, *Aedes aegypti* mosquito, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es producida por el virus de la fiebre amarilla, ARN, perteneciente a la familia *Flaviviridae*. El virus causante es pequeño, de 40 a 60 nm, con envoltura, capaz de replicarse en el citoplasma de

las células infectadas. La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad viral aguda ocasionada por un arbovirus que es prevenible por vacunación y cuya letalidad reportada varía entre 20 y 50%. Es una enfermedad enzoótica y endemo-epidémico en el país.

Habría llegado del África al continente americano hace 470 años, a través de la trata de los esclavos. La fiebre amarilla urbana (FAU) existió desde el siglo XVI, en muchas zonas de América, especialmente en zonas litorales como La Habana, Santo Domingo, Panamá, Cartagena, Río de Janeiro, entre otras. Entre 1852 y 1902, en Río de Janeiro causó 58 063 muertes. En el continente americano la transmisión de la FAU

fue eliminada en 1942 y recrudesció en 2006, en Asunción del Paraguay, con la re-infección del *Aedes aegypti* en el hemisferio americano.

La vacuna contra la fiebre amarilla fue descubierta por Max Theiler, en 1937, en los EE UU de Norteamérica.

En el Perú, las áreas de transmisión están en 14 cuencas hidrográficas; ejemplo de ellas son las cuencas del río Urubamba y del río Apurímac.

Es transmitida por mosquitos del género *Aedes*. La forma grave se caracteriza por daño hepático, renal y miocárdico, así como hemorragias, y tiene alta mortalidad. Está ampliamente distribuida en América Latina, en las zonas correspondientes al Amazonas, y en el África subsahariana.



EPIDEMIOLOGÍA

El ciclo silvestre de transmisión del virus de la FA involucra los monos y una o más especies de mosquitos y pueden presentarse ondas epizootias cíclicas con la ocurrencia de casos en poblaciones humanas, debido a la exposición a vectores silvestres. Ocurre cuando personas no vacunadas se instalan en la zona enzoótica. Migrantes no inmunizados, oriundos de zonas libres y que desarrollan actividades agrícolas constituyen un grupo de alto riesgo. La letalidad en población no-inmune puede llegar a 71% de los casos clínicos.

El mayor número de casos ocurre en regiones selváticas/forestales, donde la circulación del virus de la FA se mantiene en animales (monos guariba, prego, sagüi, marsupiales arbóreos y perezosos), afectando al humano de forma accidental. En las últimas dos décadas se ha reportado casos humanos en Argentina, Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, Paraguay y Venezuela.

En la fiebre amarilla urbana la transmisión se da por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. En las selvas de América del Sur, la fiebre amarilla selvática es transmitida por especies de mosquitos del género *Haemagogus* o *Sabethes*. No se transmite de persona a persona.

Desde 1980 se ha observado la reemergencia de esta enfermedad en América Latina y África, con un total de 18 735 casos y 4 522 muertes reportadas entre 1987 y 1991. Los países latinoamericanos que informan un mayor número de casos son Bolivia, Brasil, Colombia Ecuador, Perú y Venezuela, notificándose desde 1985 3 012 casos con 1 807 muertes. Perú experimentó, en 1995, el brote más

grande de los últimos 40 años, con 499 casos y 192 muertes.

En el país se ha presentado la fiebre amarilla selvática (FAS) en una forma cíclica, con intervalos de silencio epidemiológico que duran entre 5 y 10 años. Entre 1981 y 1988 se reactivaron casi todos los focos y en los años 1987 y 1988 se produjeron las tres últimas grandes epidemias de FAS, reportándose 176, 499 y 297 casos, respectivamente. En 1995, el país sufrió la epidemia más grande de los últimos 50 años en Latinoamérica, con una letalidad de 38,5%, y 499 casos procedentes de 11 regiones del país.

CLÍNICA

El período de incubación varía de 3 a 6 días. La sangre de los enfermos es infectante para los mosquitos muy poco antes de comenzar con la fiebre y durante los primeros 3 a 5 días de la enfermedad. No se transmite por contacto ni por los vehículos comunes. El periodo de incubación extrínseco del *Aedes aegypti* suele ser de 9 a 12 días. Una vez infectado, el mosquito permanece así el resto de su vida.

La mayoría de las personas desarrolla la forma leve, caracterizada por fiebre, malestar, cefalea, fotofobia, dolor lumbosacro y de extremidades inferiores, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos y mareos. La duración de este cuadro es de 1 a 3 días. Alrededor de 15% desarrolla la forma grave, consistente en dos fases: una aguda de fiebre, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos con remisión de los síntomas durante 24 a 48 horas, seguida de una fase tóxica final caracterizada por retorno de la fiebre, ictericia, epistaxis, hematemesis, melena, oliguria, disfunción hepática, renal, cardiovascular y muerte.

Las alteraciones del laboratorio se caracterizan por leucopenia, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de transaminasas, especialmente aspartato transferasa (AST), hiperbilirrubinemia, aumento de creatinina sérica, nitrógeno ureico plasmático y proteinuria. El ECG puede mostrar bradicardia sinusal. De 20 a 50% de los pacientes que desarrollan la forma grave fallecen. La anuria, shock, hipotermia, agitación, convulsiones, hipoglicemia, hiperkalemia y acidosis metabólica son elementos predictivos de fallecimiento.

Las formas graves de FA con cuadro clásico o fulminante deben ser diferenciadas de la malaria por *P. falciparum*, leptospirosis, dengue severo, fiebre tifoidea, enfermedad de Carrión en fase aguda complicada y formas fulminantes de hepatitis viral. También se incluyen otras fiebres hemorrágicas virales, como Machupo, Guanarito, Sabia, Junín, fiebre de Lassa, fiebre del Valle Rift, fiebre hemorrágica de Crimea o del Congo, y las septicemias.

Como toda enfermedad infecciosa, de presentarse en una mujer gestante, puede complicar tanto al feto como a ella misma, provocando el aborto, parto prematuro, muerte del neonato y la muerte materna. No se ha detectado transmisión congénita.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se realiza por aislamiento del virus de muestras de sangre e hígado, por inoculación en ratones, mosquitos o cultivo celular (VERO, células de mosquito *Aedes albopictus* clon C6/36) o por amplificación parcial del genoma viral, usando la reacción en cadena por la polimerasa (PCR).



DIAGNÓSTICO INDIRECTO

Serología. El diagnóstico se hace mediante la identificación de anticuerpos específicos para fiebre amarilla, IgM e IgG. Se ha desarrollado diferentes técnicas de Elisa de captura. La IgM aparece después de la primera semana de iniciado los síntomas y su presencia constituye diagnóstico definitivo de enfermedad.

Otros métodos de diagnóstico serológicos incluyen la fijación de complemento, inhibición de la hemoaglutinación y anticuerpos neutralizantes.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la fiebre amarilla. Debe tratarse los síntomas con reposo, administración de fluidos, analgesia para tratar la fiebre y malestar. Las personas infectadas deben estar protegidas de futuras picaduras de mosquitos para que no contribuyan con el ciclo de la enfermedad.

No existe tratamiento antiviral específico disponible. La ribavirina ha demostrado eficacia in vitro en altas concentraciones, que son incompatibles con su utilización clínica. Se ha estudiado otros antivirales, pero su aplicación en humanos ha sido limitada, por toxicidad.

PREVENCIÓN

La prevención consiste en la inmunización activa. La vacunación es el método más práctico y seguro para prevenir la fiebre amarilla en personas con riesgo. La vacuna 17D (Stamaril® de Aventis Pasteur) es una de las vacunas atenuadas de mayor éxito que se haya desarrollado; es inmunogénica y altamente protectora. Una dosis de 0,5 mL induce una inmunidad duradera en

más de 95% de los casos, a partir del décimo día de su aplicación y es aceptada internacionalmente como prevención de enfermedad por un período de 10 años (certificación internacional), aunque probablemente deje inmunidad de por vida.

Se la recomienda a toda persona mayor de 9 meses de edad que viaja a zonas donde existe el riesgo de transmisión de la enfermedad o a aquellas provenientes de zonas endémicas que ingresan a países donde existe el vector, según la normativa de regulación internacional de salud de la Organización Mundial de la Salud.

Está contraindicada en mujeres embarazadas y en lactantes menores de 9 meses de edad, a menos que el riesgo de contagio sea muy elevado. En lactantes por debajo de 4 meses de vida está formalmente contraindicada la inmunización, debido al riesgo de encefalitis secundaria. La vacuna es elaborada en embriones de pollo, por lo que las personas alérgicas al huevo deben realizarse una prueba cutánea previa a la vacunación. Los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), asintomáticos, pueden ser inmunizados, aunque su respuesta inmune puede ser menor.

Existe una vacuna segura y efectiva. En nuestro país, la vacunación es gratuita y quienes necesiten aplicarla deben concurrir con DNI, pasaporte o cédula de identidad a los centros autorizados para este fin. Se recomienda la conservación del certificado oficial que les es entregado.

La vacuna es efectiva por 10 años y no es necesario revacunarse antes de este período. Luego de recibir la

vacuna, se recomienda no ingerir aspirina durante 10 días

La vacuna está contraindicada en la siguiente población:

- Niños menores de 6 meses.
- Historia de reacción anafiláctica relacionada al huevo y sus derivados
- Inmunocomprometidos (neoplasia, HIV/sida, otros), uso de drogas inmunosupresoras, inmunoterapia y radioterapia.
- Embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica, pudiéndose utilizar a partir del sexto mes.

Actualmente no se dispone de información específica respecto a los efectos adversos de la vacuna contra la fiebre amarilla en el feto. La vacunación inadvertida durante el embarazo no es causa suficiente para su interrupción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 PAHO. Update on Yellow Fever in the Americas. Epidemiological Bull. Aug 2000; Vol 21 N° 2.
- 2 Monath T, Giesberg J, Garcia Fierros E. Does restricted distribution limit access and coverage of yellow fever vaccine in the United States? Emerg Infect Dis. 1998;4(4):698-702.
- 3 Vasconcelos PFC. Febre amarela. Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003;362:275-93.
- 4 Yellow fever vaccine. Infect Med. 2000;17:168-71.
- 5 OLEA A. Historia de las enfermedades infecciosas en Chile. El Vigía 2000;3:5-6. da Costa Vasconcelos PF. Febre amarela. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(2). Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para Arbovírus do Instituto Evandro Chagas da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) do Ministério da Saúde, Belém, PA
- 6 Ministério de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de



- Vigilância de Epizootias em Primatas Não-Humanos. Serie A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília, DF. 2005.
- 7 Monath TP. Yellow fever and dengue: The interactions of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic diseases. *Sem Virol.* 1994;5(2):133-45.
- 8 Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos N° 479. Comité de expertos de la OMS en fiebre amarilla. Tercer informe. 1971.
- 9 Cabezas C. Fiebre amarilla en el Perú y riesgo de urbanización. En: Libro de Resúmenes del Curso Internacional de Enfermedades Virales Emergentes. Lima: INS, Universidad de Texas-USA, NAMRID; 1997:33-4.
- 10 Ministerio de Salud. Protocolo de Estudio Piloto: Vigilancia del síndrome febril icterico hemorrágico y síndrome febril icterico agudo. Documento de trabajo. 1999. Archivo electrónico. Accesado el 01/02/08 www.cepis.org.pe/bvsea/e/fulltext/febril/febril.pdf
- 11 Morales-Figuereido LT, Lopez da Fonseca BA. Febre Amarela. Tratado de Infectología. Vernoessi_Focaccia, 4 edición. 2010:445-54.