

## Desafíos para el control y tratamiento de la fiebre amarilla en Brasil

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa aguda provocada por un virus de la familia *Flaviviridae*, transmitida por mosquitos de los géneros *Haemagogus*, *Sabethes* (forma silvestre) y *Aedes* (forma urbana). Probablemente, el virus fue traído del continente africano a las Américas en navíos que traficaban esclavos en el siglo XVI, junto con el vector de la forma urbana, *Aedes aegypti*. En el siglo XIX y comienzos del siglo XX, diversas epidemias de fiebre amarilla tuvieron lugar en Brasil, en particular en Río de Janeiro, con alta letalidad. En 1901, Emílio Ribas, por entonces Director del Servicio Sanitario, redactó el primer trabajo sobre el asunto en Brasil: “El mosquito considerado como agente de propagación de la fiebre amarilla”, en el que ya sugería “evitar las aguas estancadas”. En 1903, Oswaldo Cruz, médico sanitarista, fue nombrado Director General de Salud Pública, y lideró diversas campañas para erradicar el *Aedes aegypti* en Río de Janeiro, São Paulo y Minas Gerais.<sup>(1)</sup> En aquella época, la fiebre amarilla era una enfermedad urbana. Surgieron, no obstante, otros brotes, a pesar de las campañas de Emílio Ribas y Oswaldo Cruz. Con el descubrimiento de la vacuna en 1937, las epidemias urbanas de fiebre amarilla en Brasil fueron controladas. El último caso se registró en el estado de Acre, en 1942.

En los últimos 20 años fueron identificados diversos brotes de fiebre amarilla silvestre en las regiones sur y sudeste de Brasil, que fueron subestimados por las autoridades municipales, estatales y federal de salud pública. Por ello, se intensificaron, extendiéndose a las regiones populosas, provocando la muerte de cientos y miles de monos. El objetivo de monitorear epizootias en primates no humanos reside en la posibilidad de detectar precozmente la circulación del virus, aún en el ciclo de enzootia, para ejecutar medidas de prevención y control de la fiebre amarilla. De acuerdo con las fechas y localización de las muertes de los monos, se construyeron modelos epidemiológicos que evaluaron el sentido, la velocidad de desplazamiento y los probables trayectos de la enfermedad. Oriundos del Triángulo Mineiro, el virus se desplazó en promedio 0,9 km diarios en dirección al litoral paulista, a través de mosquitos, sagüis, y monos capuchinos.<sup>(2)</sup> Hasta enero de 2018, el virus se movilizó en sentido norte-sur de Brasil a una velocidad de 2,7 km por día en los meses de calor, y de 0,5 km por día en los meses fríos.<sup>(2)</sup> Los primeros meses de 2018 se caracterizaron por una grave epidemia en la región sudeste del país y por un enorme esfuerzo para ampliar la vacunación en las llamadas zonas de riesgo, en las cuales se concentran las epizootias en primates no humanos.

Las epidemias de fiebre amarilla guardan relación directa con los cambios climáticos y sociales. El aumento de la temperatura y la humedad elevada incrementa la voracidad de la hembra del mosquito por la sangre de los monos y, eventualmente, de humanos, asegurando el éxito de la ovoposición. Los desmontes, las tragedias naturales o la acción directa del hombre determinan desplazamientos poblacionales hacia áreas cercanas a bosques que, sumados a los desequilibrios ambientales, aumentan la posibilidad de contacto con el mosquito.

Luego de la picadura del mosquito infectado, el virus de la fiebre amarilla se difunde a las células dendríticas, ganglios linfáticos regionales y hacia todo el cuerpo. La entrada a la célula ocurre por el contacto de la proteína E (viral) con la membrana celular. La proteína E puede ser detectada por anticuerpos monoclonales, así como las proteínas no estructurales de virus como el NS1, que es encontrada adherida a la membrana de la célula infectada. El hígado es uno de los órganos más afectados, seguido por los riñones, bazo, corazón y cerebro. En los casos graves, la necrosis hepática por coagulación se observa por la gran destrucción de hepatocitos, probablemente por apoptosis.<sup>(1)</sup>

El período de incubación es de 3 a 6 días. Las formas asintomáticas o leves encarnan la mayoría de los casos; cerca del 20% evolucionan a formas ictericas graves y, entre estos casos, la mortalidad es del 20% al 60%. 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 brasileños 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.

Hasta el momento, no existe tratamiento específico contra el virus de la fiebre amarilla. Los pacientes graves son internados en cuidados intensivos para monitoreo, resucitación volémica y reposición de factores de coagulación, disminuidos por la grave insuficiencia hepática. En estos casos, los servicios especializados en trasplante hepático de la región Sudeste, en particular de São Paulo, han realizado trasplantes de hígado como última opción terapéutica. Los resultados aún no han sido evaluados, aunque esta alternativa audaz ha salvado vidas. Los antivirales con actividad anti-flavivirus, como el sofosbuvir, constituyen una alternativa terapéutica para la fiebre amarilla. Freitas et al (2018), en un estudio de reciente publicación, demostraron que el sofosbuvir se adhiere a residuos de aminoácidos conservados en la ARN polimerasa del ARN del virus de la fiebre amarilla (NS5), inhibiendo la replicación viral en hepatocitos humanos y disminuyendo la mortalidad aplicado en animales.<sup>(3)</sup>

La vacuna contra la fiebre amarilla es muy eficiente para prevenir la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud recomienda la aplicación de una dosis de la vacuna, suficiente para garantizar la inmunidad y protección de por vida para viajeros a zonas endémicas. En enero de 2018,

la Organización Mundial de la Salud pasó a considerar a São Paulo, Espirito Santo, Río de Janeiro y algunas ciudades de Bahía, asociadas a las áreas en las cuales la vacunación ya era recomendada antes de la actual epidemia, como áreas de riesgo de fiebre amarilla; y recomendó la vacunación de todos los viajeros internacionales que se dirigiesen a tales localidades.<sup>(4)</sup> Desde enero de 2018, 10 turistas que viajaron a Brasil fueron diagnosticados con fiebre amarilla, incluyendo cuatro muertes de turistas internacionales que volvieron de Brasil. Ninguno de los 10 viajeros había recibido la vacuna contra la fiebre amarilla.<sup>(5)</sup>

Ante el avance de la epidemia en Brasil hacia zonas con alta densidad poblacional, fue necesario un enorme volumen de dosis, no existiendo disponibilidad en el corto plazo. La dosis fraccionada de la vacuna resultó una alternativa para contener la epidemia. La dosis fraccionada de la vacuna, 0,1 ml (1/5 de la dosis total) ya fue utilizada en 2016 en la epidemia ocurrida en Angola y en la República Democrática del Congo. Ahuka-Mundeke et al (2018) evaluaron la respuesta inmune de la dosis fraccionada de la vacuna 17DD. Los investigadores concluyeron en que la dosis fraccionada fue efectiva en la inducción de seroconversión en niños mayores de 2 años y adultos seronegativos antes de la administración. La proporción de seroconversión fue similar a la de aquellos que utilizaron la dosis íntegra; 98% (96% a 99%).<sup>(6)</sup> Hasta el momento, no hay estudios conclusivos sobre el tiempo de perdurabilidad de la inmunidad en individuos que tomaron la vacuna fraccionada, ni sobre cuál será la respuesta inmune en niños menores de 2 años, embarazadas, inmunodeprimidos y ancianos. Los eventos adversos graves de la vacuna fraccionada son semejantes a los de la vacuna en dosis integral, calculados en 0,5 eventos por cada 100.000 dosis.

Hemos aprendido mucho con la epidemia actual de fiebre amarilla. Están siendo evaluados importantes avances en la identificación de nuevas alternativas terapéuticas y de prevención. La fiebre amarilla silvestre no puede erradicarse por inmunización, dado que existe un reservorio natural en los bosques que son los primates no humanos, aunque sí es posible controlar el brote actual con una amplia cobertura de vacunación y con orientaciones a la población.

**Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros**

*Prof. Concursado de la Disciplina Infectología en la Escola Paulista de Medicina y Presidente de la Comissão de Controle de Infecção Hospitalar del Hospital Universitário – HSP de la Universidade Federal de São Paulo, investigador del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq*

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201800017>



## Referencias

---

1. Figueiredo LT, Fonseca BA. Febre amarela. In: Focaccia R, Veronesi – Tratado de Infectologia. 4 a ed. São Paulo: Atheneu; 2017.
2. O alarme dos macacos. Pesquisa Fapesp. 2018; 19(263):18-23. [citado 208 Feb 10]. Disponível em: [www.revistapesquisa.fapesp.br](http://www.revistapesquisa.fapesp.br).
3. Freitas CS, Higa LM, Sacramento C, Ferreira AC, Reis PA, Delvecchio R, et al. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. bioRxiv [posted online 2018 Feb 15]. [cited 2018 Jun 13]. Available from: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/266361>.
4. Updates on yellow fever vaccination recommendations for international travelers related to the current situation in Brazil [Internet]. Geneva: WHO; 2018. [cited 2018 Feb 10]. Available from: <http://www.who.int/ith/updates>
5. Hamer DH, Angelo K, Caumes E, van Genderen PJJ, Florescu SA, Popescu CP, Perret C, McBride A, Checkley A, Ryan J, Cetron M, Schlagenhaut P. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;23;67(11):340-341.
6. Ahuka-Mundeke S, Casey RM, Harris JB, Dixon MG, Nsele PM, Kizito GM, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Preliminary Report. N Engl J Med. 2018 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1710430.