

FIEBRE AMARILLA Y VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

Echeverría MG

Profesora Adjunta Virología, Investigadora Independiente CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata

Ambas enfermedades son producidas por virus de la familia *Flaviviridae* y transmitidas por artrópodos. Las partículas virales son envueltas, de un tamaño de 40-60 nm y su genoma es de tipo RNA. Replican en el citoplasma generando una poliproteína que se cliva dando lugar a proteínas no estructurales y 3 o 4 proteínas estructurales, entre ellas las proteínas E, M y C.

FIEBRE AMARILLA (FA) **Características generales**

Es una enfermedad febril hemorrágica aguda, sistémica, que produce daño hepático, ya que el virus replica principalmente en él, como también daño renal y miocárdico. La mortalidad alcanza un 80 % en los casos sintomáticos. Es una enfermedad conocida desde 1600 y podríamos considerarla una enfermedad reemergente. La proteína E es la responsable de la fase inicial de infección, y es el principal blanco de la respuesta inmune con la producción de anticuerpos neutralizantes capaces de evitar la reinfección. Otras proteínas de gran significancia biológica son NSP1 y NSP3, encontradas en la célula infectada y constituyen el blanco para eliminación inmune ya que los anticuerpos producidos contra NSP1 activan el complemento contribuyendo a la lisis celular y a su vez la proteína NSP3 es blanco de ataque por las células T citotóxicas.

Ciclo de transmisión

Es una infección zoonótica, mantenida en la naturaleza por primates no humanos y mosquitos con actividad diurna que proliferan en los árboles de los bosques tropicales, como son *Haemago-*

pus spp en América y *Aedes* spp en África. El período de incubación es de 3-6 días luego de la picadura del mosquito infectado. Existen dos ciclos de transmisión, uno selvático (mantenido por primates y mosquitos, donde el hombre es un hospedador accidental) y uno urbano con el hombre como protagonista.

Síntomas

Típicamente la enfermedad se caracteriza por un inicio súbito con fiebre, escalofríos, cefalea, malestar y mialgias generalizadas, lumbalgia, náuseas y mareos. Este período se conoce como de infección, puede durar entre 1-6 días y se caracteriza por viremia. Luego, el paciente puede presentar una mejoría transitoria o período de remisión (1-2 días). El virus, en esta etapa, desaparece bajo la acción de la respuesta inmune de tipo IgM. Aquellos pacientes en quienes la enfermedad aborta en este momento, se recuperan sin más síntomas. Sin embargo, un 15 a 25 % pasan a la siguiente fase en que la enfermedad reaparece con mayor compromiso sistémico y severidad (Período de intoxicación). Luego de 15 días aparecen los anticuerpos neutralizantes de tipo IgG (convalescencia).

Respuesta inmune (RI)

La infección es seguida por una rápida RI específica. Durante la primera semana se elevan los anticuerpos IgM (pico durante la segunda semana) mientras que los anticuerpos neutralizantes (IgG) aparecen al final de la primera semana y permanecen por muchos años, protegiendo contra una nueva exposición viral. No ha sido informado un segundo caso clínico de FA. Sin embargo, exposiciones previas a otros miembros de la familia *Fla-* ISSN (Electrónica) 0329-8507 (Impresa) 0329-8493

viviridae parecerían modular la expresión clínica y la severidad de la FA. Este efecto es dependiente del virus causante de la infección previa, y la evidencia sugiere que la infección en particular con dengue y otros flavivirus africanos pueden tener una protección cruzada con la FA.

Diagnóstico clínico

Se realiza según los criterios de vigilancia epidemiológica establecidos por la OMS. Se define a: *Caso sospechoso*, paciente con fiebre e ictericia procedente de zona selvática o limítrofe. *Caso probable*, paciente procedente de zonas selváticas o limítrofes con fiebre, ictericia, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos, postración, mialgias, anuria, albuminuria, hemorragia del tracto digestivo. Incluye toda muerte por cuadro icterico agudo. *Caso confirmado* es el que cumple alguno de los siguientes criterios: aislamiento del virus de la FA en sangre o tejido hepático, presencia de antígeno vírico en sangre o tejido hepático detectado por técnicas inmunohistoquímicas, presencia de IgM específica en suero o un aumento de anticuerpos totales para FA en suero pareado.

Diagnóstico de laboratorio

El Diagnóstico indirecto (serología) se basa en la identificación de anticuerpos IgM e IgG. La IgM después de la primera semana de iniciados los síntomas y su presencia constituye diagnóstico definitivo de enfermedad. La IgG requiere del aumento de cuatro veces los títulos en dos muestras de sangre pareadas (seroconversión). Ambos anticuerpos presentan reacción cruzada con otros flavivirus como dengue. Se utilizan ELISA, Inhibición de la Hemaglutinación y neutralización viral. *El Diagnóstico directo* se realiza por aislamiento viral en cultivos celulares (Vero, BHK-21), o en cerebro de ratón lactante. Se aísla de sangre (primera semana de la enfermedad) o se detecta por métodos moleculares (PCR). Es importante realizar diagnóstico diferencial con leptospirosis, salmonelosis, hepatitis E y D, malaria y dengue hemorrágico.

Tratamiento

No hay medicamento antiviral. Se

han estudiado fármacos como el Interferón (IFN- α), 6-azauridine, ribavirina y la glicirricina con eficacia probada solo *in vitro*. Actualmente el tratamiento es sintomático.

Prevención

Protección contra picadura de mosquito: en países endémicos el vector se encuentra en áreas urbanas. Para personas que viajan a zonas endémicas se sugiere el uso de insecticidas como permetrina en la ropa, y repelentes de uso tópico que contengan DEET en concentraciones entre 30 a 35 %. Los perfumes atraen a los mosquitos por lo que el evitar su uso contribuye a prevenir las picaduras.

Inmunización

La vacunación es el método más práctico y seguro para prevenir la FA. Para ello se usa la vacuna atenuada 17D la cual ha sido aceptada internacionalmente como prevención de la enfermedad, debido a que otorga una inmunidad del 95% a los 10 días de la aplicación. Dado que la vacuna es elaborada en embriones de pollo, se recomienda realizar una prueba cutánea previa a la vacunación.

Vacunacion Antiamarilica: Criterios Normalizados En 2003

La vacuna en la Provincia de Buenos Aires esta indicada para las personas que estén por viajar a zonas endémicas o zonas de riesgo. Las ZONAS DE RIESGO son Paraguay, Brasil, Misiones y Formosa. La resolución 857/2007 del Ministerio de Salud de la Nación, establece la obligatoriedad de aplicar la vacuna antiamarilica a toda persona a partir del año de edad que habite en "áreas de alto riesgo para FA" (Norte argentino). También la aplicación de la vacuna a los viajeros que ingresan o salen de zonas endémicas o epidémicas. La vacunación es necesaria a partir del año de edad y hasta los 60 años, y opcional para el grupo de 9 a 12 meses y mayores de 60 años de acuerdo a la situación de riesgo de exposición. En estos casos esta evaluación deberá ser realizada por profesionales médicos. Si bien la inmunidad es prácticamente de por vida,

se recomienda aplicar un refuerzo cada diez años en zonas endémicas. Algunos pacientes presentan dolor en el sitio de la aplicación, fiebre y malestar ocasional a la semana de aplicada. Está contraindicada en inmunodeprimidos (neoplasia, HIV/SIDA), pacientes con tratamientos con inmunosupresores, inmunoterapia, radioterapia, embarazadas y menores de 6 meses (se han descripto casos de encefalitis posvacunal).

Epidemiología

Es endémica en áreas tropicales y subtropicales de América Central, América del Sur y África Ecuatorial. Colombia, Brasil, Bolivia, Perú, Ecuador y Venezuela, son los países más afectados. De este grupo surgen anualmente un mínimo de 100 a 200 infectados. En 1995 fueron reportados 515 casos con 213 muertes. Durante el año 2000, estos países más la Guayana Francesa, notificaron casi 3.000 casos y 1.800 muertes. Todos los casos reportados desde hace cuarenta años, correspondieron a la forma selvática transmitida por mosquitos del género *Haemagogus* pero el crecimiento del *Aedes Aegyptii*, hace muy factible que comience a transmitirse a través de este vector. Muchos de los afectados lo han sido al ingresar a zonas boscosas por motivos de trabajo; por lo tanto puede ser considerada como una enfermedad laboral. La FA es un motivo de preocupación creciente debido a la proliferación y ganancia de territorio del *Aedes aegyptii*, lo que aumenta el riesgo de urbanización de la misma. Ya ocurrió en Perú en 1995; en Brasil en 1998 y en 2003 en Colombia y Venezuela. En los primeros meses de 2008, la enfermedad golpeó en Brasil y Paraguay, con varias decenas de muertos y una reactivación regional de la vacunación anti amarilla. En Argentina durante el siglo XIX, la FA fue endémica en Buenos Aires. Produjo graves epidemias en los años 1852, 1859 y 1871. En Misiones y Corrientes ocurrió un brote en 1967 y se produjo mortandad de macacos en las mismas provincias en 2001. El primer caso en 40 años, se produjo en 2008, en que fue confirmada

la muerte por FA en Oberá, Misiones. Resultó víctima un hombre de 39 años, agricultor y de residencia cercana al sector donde fueron encontrados muertos por esta enfermedad un grupo de monos.

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (WNV)

Fue aislado por primera vez en 1937 en Uganda de sangre de una mujer con fiebre. Puede causar enfermedad febril y algunas veces fatal en humanos y es considerado endémico en algunas regiones del mundo. Se han registrado brotes en Egipto (1963), Israel (1996-2000), Francia (1962-1965), España (1996) e Italia (1998). En equinos ha sido reportada en Egipto y Francia en los 1960s. En América, la primera aparición data de 1999 en New York, con casos de encefalitis informados en humanos y caballos.

Síndrome

En el hombre puede presentarse en forma sintomática o con fiebre, con síntomas parecidos a la gripe, y puede producir encefalitis (fatal en el 13 % de pacientes). Los pájaros podrían considerarse huéspedes amplificadores, y en ellos puede presentarse encefalitis generalmente mortal. En caballos, puede presentarse asintomática o con encefalomiелitis (fatal en el 33% de los casos). En Estados Unidos WNV es transmitido por mosquitos del género *Culex* (de hábitos nocturnos). En Argentina se produjo un brote en 2006 con 3 equinos muertos confirmados por WNV. No se registraron nuevos casos.

Control

No existe la vacunación para humanos, por lo que se recomienda eliminar el habitat de cría de mosquitos. En los equinos la vacuna es inactivada, se recomiendan 4 dosis de vacuna anuales. Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial en equinos con encefalitis producidas por Togavirus (Encefalitis del Este, del Oeste y Venezuela), Herpes virus equino tipo 1, y meningoencefalitis equina por protozoos (*Sarcocystis neurona*, *Neospora caninum* y *Toxoplasma gondii*).