

Alerta Epidemiológica

Fiebre Amarilla

31 de diciembre de 2015

Considerando que el virus de fiebre amarilla está circulando en varias zonas de la Región, y en el contexto del fenómeno del Niño, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a los Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de fiebre amarilla, mantengan actualizados a los profesionales de salud para que puedan detectar y tratar adecuadamente los casos, en especial en las áreas conocidas de circulación del virus, así como también continúen con altas coberturas de vacunación en la población a riesgo.

Resumen de la situación

Durante la última década en la Región de las Américas se confirmaron casos humanos de fiebre amarilla selvática en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela. En 2015, solo tres países han confirmado la circulación del virus: Bolivia, Brasil y Perú.

En diciembre de 2015, **Bolivia**¹ informó sobre la detección de epizootia (muertes en primates no humanos) en el municipio de Monteagudo, Departamento de Chuquisaca. El análisis realizado por el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) indicó resultado positivo para fiebre amarilla. No se detectaron casos humanos asociados a esa epizootia.

En julio de 2014, **Brasil** declaró la reemergencia del virus de la fiebre amarilla en el país, a raíz de epizootias en primates no humanos en los que se confirmó la presencia del virus. En efecto, entre julio 2014 y junio 2015 se confirmaron 7 casos de fiebre amarilla incluida cuatro defunciones. La distribución de los casos de acuerdo al lugar de exposición es la siguiente: Goiás (5 casos), Mato Grosso do Sul (1 caso) y Pará (1 caso). Los casos se caracterizaron porque todos fueron hombres, con un rango de edad entre 7 y 59 años; cuatro de ellos se expusieron al virus cuando realizaban actividades de turismo, dos realizando trabajos rurales y uno residía en área rural. Ninguno de ellos estaba vacunado. Adicionalmente, la Secretaría de Salud de Rio Grande do Norte, informó que se encuentra investigando el caso de una paciente fallecida en julio de 2015, en Natal, cuyos exámenes iniciales indicaron resultado positivo para fiebre amarilla. La paciente no tiene antecedente de viaje para áreas endémicas y no se registraron otros casos en el municipio². La última evidencia de transmisión de fiebre amarilla en dicho municipio es de 1930³.

Por otro lado, se confirmaron epizootias debido a fiebre amarilla en municipios de los Estados de Tocantins (1 municipio en 2014 y 4 en 2015), Goiás (3 municipios en 2015), Minas Gerais (1 municipio en 2015), Pará (1 municipio en 2015) y en el Distrito Federal (1 municipio en 2015).

¹ Notificación realizada por el Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional.

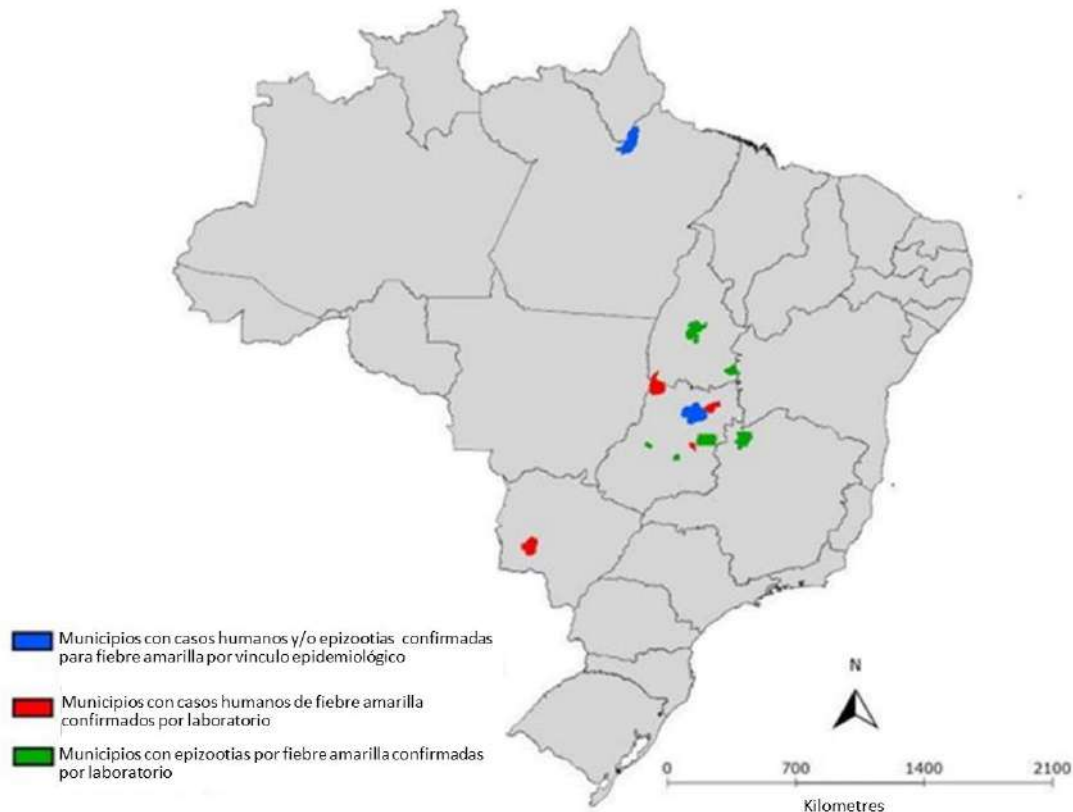
² Secretaria de Salud Pública del estado de Rio Grande do Norte:

<http://www.saude.rn.gov.br/Conteudo.asp?TRAN=ITEM&TARG=101194&ACT=&PAGE=&PARM=&LBL=NOT%CDCIA>

³ Portal del Ministerio de Salud de Brasil: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21464-esclarecimento-sobre-caso-suspeito-no-rn>

La ocurrencia de casos y de las epizootias debida a fiebre amarilla es un indicador de la actividad del virus en esa zona la cual se circunscribe a la región centro-este del país. Figura 1.

Figura 1: Distribución geográfica de casos humanos y de epizootias confirmadas para Fiebre Amarilla. Brasil, julio 2014 – diciembre 2015.



Fuente: Ministerio de Salud de Brasil. Publicación: “Situação Epidemiológica / Dados” accedido el 28 de diciembre de 2015 en el enlace: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febreamarela>

En **Perú**, hasta la SE 49, se notificaron 56 casos sospechosos de fiebre amarilla, incluidas tres defunciones. Del total de casos notificados, 11 fueron confirmados, 12 se clasificaron como casos probables y el resto fueron descartados. Cabe destacar que la cifra de casos probables y confirmados (23) registrada en el 2015, es superior a la observada el año 2014 (15).

En orden decreciente, los casos confirmados y probables se distribuyeron geográficamente en los departamentos de Loreto (8 casos), Junín (5 casos), San Martín (5 casos), Pasco (2 casos), Cusco, Madre de Dios y Huanuco (1 caso cada uno).

Recomendaciones

La continua ocurrencia de epizootias y casos humanos en ciertas áreas de la Región de las Américas sumado al alto movimiento de personas desde zonas selváticas donde circula el virus a zonas urbanas con alta densidad del mosquito *Aedes aegypti* constituye un riesgo para el establecimiento del ciclo urbano de la fiebre amarilla.

Adicionalmente habrá de tenerse en cuenta que se espera que los cambios climáticos ocasionados por el Niño continúen manifestándose durante el 2016. Dicho cambio podrá impactar en la incidencia, transmisión estacional y distribución geográfica de diversas enfermedades transmitidas por vectores, entre ellas la fiebre amarilla.

En ese sentido y en el contexto del Fenómeno del Niño la OPS/OMS alienta a los Estados Miembros a que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos, mantengan actualizados a los profesionales de salud para que puedan sospechar casos y tratarlos adecuadamente así como también a que mantengan coberturas de vacunación adecuadas en la población a riesgo.

A continuación se detallan las recomendaciones relacionadas con vigilancia, manejo clínico y medidas de prevención y control.

Vigilancia

La vigilancia epidemiológica de la fiebre amarilla debe estar orientada a (i) la detección precoz de la circulación del virus para la adopción oportuna de medidas adecuadas de control orientadas a prevenir nuevos casos, (ii) impedir la progresión de brotes, (iii) y evitar la reurbanización de la enfermedad.

La modalidad de la vigilancia a implementar es una combinación de:

- Vigilancia de casos clínicos compatibles con la enfermedad utilizando las definiciones de casos de la OMS.
- Vigilancia del síndrome febril icterico.
- Vigilancia de epizootias.
- Vigilancia de eventos post vacunales supuestamente atribuibles a la vacunación contra la fiebre amarilla.

La vigilancia del síndrome febril icterico por lo general se utiliza en sitios centinela. Emplea una definición más sensible y los casos deben ser excluidos mediante pruebas de laboratorio.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de fiebre amarilla se realiza mediante la detección del material genético del virus en sangre o tejido utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en ingles), y por medio de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos del tipo IgM.

Diagnóstico virológico:

Durante los primeros 5 días tras el establecimiento del cuadro clínico (fase aguda, período virémico) es posible realizar la detección del RNA viral a partir de suero mediante técnicas moleculares como la transcriptasa reversa (RT, por sus siglas en ingles)-PCR convencional o tiempo real. Un resultado positivo (en presencia de controles adecuados) confirma el diagnóstico.

El aislamiento viral puede realizarse por inoculación intracerebral en ratones o en cultivo celular, pero por su complejidad es poco utilizado como metodología diagnóstica y se

recomienda únicamente para estudios de investigación complementarios a la vigilancia en salud pública.

Diagnóstico serológico

La serología (detección de anticuerpos específicos) es útil para realizar el diagnóstico de fiebre amarilla durante la fase aguda y convalescente de la enfermedad (es decir, después del día 6 tras el inicio de los síntomas).

Un resultado positivo de IgM mediante la técnica de ELISA (MAC-ELISA o cualquier otro inmunoensayo) en una muestra tomada después del 6to día de inicio de síntomas, es presuntiva de infección reciente por fiebre amarilla. La confirmación sólo puede realizarse al demostrar un incremento del título de anticuerpos (cuatro veces o más) en muestras pareadas y mediante técnicas cuantitativas.

Es importante tener en cuenta que las pruebas serológicas pueden dar reacciones cruzadas, especialmente en lugares endémicos para diversos flavivirus. Por esta razón, en sitios donde co-circulan varios flavivirus se recomienda que la confirmación serológica se realice con métodos más específicos como la neutralización en placa (PRNT) y una vez se ha descartado la infección por otros agentes que forman parte del diagnóstico diferencial. En cualquier caso, los resultados de las pruebas serológicas deben ser interpretados cuidadosamente, teniendo en cuenta además la historia de vacunación del paciente.

Diagnóstico post-mortem

El estudio histopatológico en cortes de hígado constituye el "método de oro" para el diagnóstico en casos fatales sospechosos de fiebre amarilla. El análisis incluye la descripción microscópica típica de las lesiones por fiebre amarilla (necrosis mediozonal, cambios grasos, entre otros), detección de los corpúsculos de Councilman (patognomónicos), y la inmunohistoquímica que revela proteínas virales en el interior de los hepatocitos. Adicionalmente, los métodos moleculares a partir de muestras de tejido fresco o conservado en parafina pueden también ser utilizados para la confirmación de los casos.

Consideraciones de bioseguridad

Las muestras de suero de pacientes en fase aguda se consideran potencialmente infecciosas. Todo el personal de laboratorio que manipule este tipo de muestra, deberá estar vacunado contra la fiebre amarilla. Asimismo, se recomienda el uso de cabinas de bioseguridad clase II certificadas para el manejo de las muestras, extremando las precauciones para evitar accidentes por punción.

Considerando que el diagnóstico diferencial de fiebre amarilla incluye las fiebres hemorrágicas causadas por arenavirus, las muestras deberán ser manejadas bajo condiciones de contención BSL3, y se deberá realizar una rigurosa evaluación del riesgo y análisis de la historia clínica antes de realizar cualquier manipulación en el laboratorio.

Manejo clínico

No existe un tratamiento antiviral específico contra la fiebre amarilla, sin embargo, las medidas de sostén son críticas. Los pacientes graves han de ser tratados en unidades de cuidados intensivos. El tratamiento de apoyo general con administración de oxígeno, fluidos endovenosos, y vasopresores está indicado para tratar la hipotensión y la acidosis metabólica. Se deben incluir protectores gástricos para disminuir el riesgo de sangrado digestivo.

En los caso graves el tratamiento incluye ventilación mecánica, tratamiento de la coagulación intravascular diseminada, empleo de plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemorragia, empleo de antibióticos para posibles infecciones secundarias y manejo del fallo hepático y renal. Otras medidas de soporte son el empleo de sonda nasogástrica para proporcionar apoyo nutricional o prevención de la distensión gástrica, y diálisis para los pacientes con insuficiencia renal o acidosis refractaria.

En los casos leves, el tratamiento es sintomático. No se deben emplear salicilatos por el mayor riesgo de sangrado.

Diagnóstico diferencial

Las distintas formas clínicas de la fiebre amarilla debe diferenciarse de otras enfermedades febriles que evolucionan con ictericia, manifestaciones hemorrágicas o ambas. En la Región de las Américas las principales enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla son:

- leptospirosis
- malaria grave
- hepatitis virales, especialmente la forma fulminante de la hepatitis B y la hepatitis por virus D
- fiebre hemorrágica virales⁴
- dengue
- fiebre tifoidea y tifus
- hepatotoxicidad o hepatitis fulminantes secundarias a medicamentos tóxicos

Aislamiento de pacientes

Debe evitarse el contacto del paciente infectado por el virus de la fiebre amarilla con mosquitos del género *Aedes*, al menos durante los primeros 5 días de la enfermedad (fase virémica). Se recomienda la utilización de mosquiteros que pueden o no estar impregnados con insecticida o permanecer en un lugar protegido con mallas antimosquitos. El personal sanitario que atienda a pacientes con fiebre amarilla debe protegerse de las picaduras utilizando repelentes así como vistiendo manga y pantalón largos.

Medidas de prevención y control

Vacunación

La medida más importante de prevención de la fiebre amarilla es la vacunación. La vacunación preventiva puede realizarse mediante la inmunización sistemática en la infancia o a través de campañas masivas únicas con el fin de aumentar la cobertura vacunal en las áreas de riesgo, y también mediante la vacunación de quienes viajen a zonas de riesgo.

La vacuna contra la fiebre amarilla es segura y asequible, y proporciona una inmunidad efectiva contra la enfermedad al 80-100% de los vacunados al cabo de 10 días, y una inmunidad

⁴ Ante la sospecha de fiebre hemorrágica deberá implementarse las medidas de control de infecciones correspondientes.

del 99% al cabo de 30 días. Una sola dosis es suficiente para conferir inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de dosis de refuerzo. Los efectos colaterales graves son extremadamente raros.

Dada las limitaciones en la disponibilidad de vacunas se recomienda que las autoridades nacionales realicen una evaluación de las coberturas de vacunación contra fiebre amarilla en áreas de riesgo a fin de focalizar la distribución de las vacunas. Adicionalmente, se recomienda mantener un stock de vacunas a nivel nacional para responder a eventuales brotes.

La vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada en:

- personas con enfermedades febriles agudas, con compromiso de su estado general de salud;
- personas con antecedentes de hipersensibilidad a los huevos de gallina y sus derivados;
- mujeres embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica y siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud;
- personas inmunodeprimidas por enfermedad (por ejemplo, cáncer, leucemia, SIDA, etc.) o por medicamentos;
- menores de 6 meses (consultar el prospecto del laboratorio de la vacuna.
- personas de cualquier edad que padezcan alguna enfermedad relacionada con el timo

Control del mosquito

El riesgo de transmisión de la fiebre amarilla en zonas urbanas puede reducirse a través de una efectiva estrategia del control del vector. Combinada con las campañas de vacunación de emergencia, la fumigación con insecticidas para eliminar los mosquitos adultos puede reducir o detener la transmisión de la fiebre amarilla, entretanto las poblaciones vacunadas adquieran la inmunidad.

Los programas de control de mosquitos de zonas selváticas no son factibles para prevenir la transmisión de la fiebre amarilla selvática.

Referencias

1. Situação epidemiológica da Febre Amarela e recomendações para intensificar a vigilância no Brasil. Portal de salud del Ministerio de Salud de Brasil. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/426-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-amarela/20139-situacao-epidemiologica-da-febre-amarela-e-as-recomendacoes-para-intensificar-a-vigilancia-no-brasil>
2. Dirección General de epidemiología del Ministerio de Salud de Perú; Sala de Situación (SE 46). Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=154
3. Technical report: Recommendations for Scientific Evidence-Based Yellow Fever Risk assessment in the Americas. 2013. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=30613&lang=en
4. Control de la Fiebre amarilla. Guía Práctica. 2005. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica No. 603.
5. McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. Climate change and human health: present and future risks. Lancet. 2006;367(9513):859–69.