

MANEJO CLÍNICO DE LA FIEBRE AMARILLA EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

EXPERIENCIAS Y RECOMENDACIONES
PARA LOS SERVICIOS DE SALUD

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

MANEJO CLÍNICO DE LA FIEBRE AMARILLA EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

EXPERIENCIAS Y RECOMENDACIONES
PARA LOS SERVICIOS DE SALUD

Washington, D.C., 2023

Manejo clínico de la fiebre amarilla en la Región de las Américas. Experiencias y recomendaciones para los servicios de salud
OPS/PHE/IHM/22-0003

© Organización Panamericana de la Salud, 2023

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Manejo clínico de la fiebre amarilla en la Región de las Américas. Experiencias y recomendaciones para los servicios de salud. Washington, DC: OPS; 2023.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

*Una enfermera, que trabajaba con el Departamento y se había casado varios años atrás con un trabajador del sector petrolero en el sur de Trinidad, vino a verme hace dos o tres días y me pidió trabajo. Le pregunté por qué, pues pensé que ya no necesitaría trabajar, pero me dijo que su esposo había fallecido la semana anterior y tenía que trabajar nuevamente. Le pregunté de qué había muerto el esposo y me respondió: “De fiebre tifoidea con ictericia”.**

Wilbur G. Downs, Conferencia sobre fiebre amarilla, Washington D.C., 1954

* Fuente: Yellow fever conference, 21 y 22 de diciembre de 1954. Am J Trop Med Hyg. 1955 Jul;4(4):571-661 [traducción oficiosa].

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	vi
Siglas	viii
Resumen	ix
Introducción	1
Objetivos	1
Contexto de la evidencia médico-científica	2
Revisión documental	2
Experiencia de los países de la Región en el manejo de casos de fiebre amarilla	4
Evaluación de laboratorio del paciente con sospecha clínica o con diagnóstico confirmado de fiebre amarilla	5
Sistematización de los signos y síntomas, y estratificación según el nivel de atención	9
Tratamiento de soporte para pacientes con fiebre amarilla	10
Criterios de gravedad predictivos de mortalidad	12
Flujogramas para el manejo de los pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla y convalecientes	12
Tratamientos específicos para el manejo clínico de la fiebre amarilla	15
Organización de los sistemas de salud en el manejo de la fiebre amarilla en contextos de brotes y epidemias	17
Consideraciones finales	20
Perspectivas futuras	20
Referencias	22
Anexos	26
Anexo 1. Documentos técnicos sobre fiebre amarilla de los países de la Región de las Américas	26
Anexo 2. Preguntas en formato PICO para el manejo clínico de la fiebre amarilla	29
Anexo 3. Caracterización de los pacientes con fiebre amarilla sometidos a trasplante hepático	36

ÍNDICE DE RECUADROS, CUADROS Y FIGURAS

Recuadro 1. Olas de transmisión en la Región de las Américas, 2016-2021.....	3
Recuadro 2. Temas de trabajo de las consultas sobre el manejo de la fiebre amarilla	4
Recuadro A2.1. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios evaluados sobre el manejo clínico de la fiebre amarilla.....	29
Cuadro 1. Pruebas de laboratorio recomendadas para la evaluación inicial de pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla	5
Cuadro 2. Pruebas de laboratorio complementarias en la investigación y el seguimiento clínico de pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla	7
Cuadro 3. Características clínicas y hallazgos de laboratorio en pacientes con diagnóstico confirmado de fiebre amarilla	10
Cuadro 4. Organización de servicios de salud para el manejo de casos de fiebre amarilla en el contexto de brotes y epidemias	18
Cuadro A2.1. Motivos de exclusión de los estudios identificados en la revisión bibliográfica	33
Figura 1. Flujograma para el manejo inicial de pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla	14
Figura 2. Flujograma para el seguimiento ambulatorio de los pacientes con fiebre amarilla en la fase de convalecencia	15
Figura A2. 1. Flujograma del proceso de selección de estudios.....	33

AGRADECIMIENTOS

Esta publicación fue elaborada por el Departamento de Emergencias de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Agradecemos las contribuciones de los colaboradores que se mencionan a continuación.

Coordinación general, conceptualización y elaboración del proyecto por funcionarios de la OPS, según se indica a continuación. João Paulo Toledo y Raquel Abrantes Pego realizaron el proceso de elaboración y redacción del manuscrito. Alison Paredes Torrez revisó los datos epidemiológicos y evaluó las directrices técnicas de los países de la Región. Miguel Araújo prestó apoyo con la estrategia de búsqueda de evidencia. Marissa George revisó los datos de trasplante hepático. Enrique Vázquez y Matheus de Paula Cerroni colaboraron con la organización de las reuniones regionales y nacionales. Sylvain Aldighieri realizó la supervisión estratégica del manuscrito.

Revisión técnica

Fábio Gaudenzi de Faria (Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Brasil) y Rodrigo Nogueira Angerami (Universidade Estadual de Campinas [UNICAMP], Brasil) contribuyeron con la revisión técnica del manuscrito.

Los siguientes expertos (del Grupo Asesor) participaron en las reuniones consultivas regionales y nacionales, y en la validación del manuscrito:

Alice Tung Wan Song (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [FMUSP], São Paulo, Brasil), Ceila Maria Sant'Ana Málaque (Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, Brasil), César Cabezas Sanchez (Instituto Nacional de Salud, Perú), Cláudia Mello (Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, Brasil), Dario Brock Ramalho (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Eduardo H. Gotuzzo (Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú), Elia Sánchez (Salud Ambiental de Sucre, Venezuela), Estevão Portela (Fundação Oswaldo Cruz [FIOCRUZ], Rio de Janeiro, Brasil), Gladys Turpo Mamani (Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud de Perú, Perú), Gustavo Cuellar Velázquez (Hospital de Barrio Obrero, Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay), Ho Yeh Li (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [FMUSP], São Paulo, Brasil), Hugo Marcelo Aguilar Velasco (Universidad Central de Ecuador, Ecuador), Jorge Uchuya (Ministerio de Salud de Perú, Perú), Juan Nunura (Ministerio de Salud de Perú, Perú), Marilia Santini de Oliveira (Fundação Oswaldo Cruz [FIOCRUZ], Rio de Janeiro, Brasil), Kleber Giovanni Luz (Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil), Leonardo Soares (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Manuel Espinoza (Ministerio de Salud de Perú, Perú), Maria Rita Dutra Teixeira (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Neimy Ramos (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Omar Lopes (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Rafael Galliez (Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião [IEISS], Secretaria Estadual de Saúde, Rio de Janeiro, Brasil), Rakesh Bansie (Academic Hospital Paramaribo, Suriname), Rodrigo Said (Secretaria Estadual de Saúde

de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil), Rosa María Bologna (Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina), Ruth Moreira Leite (Secretaria Estadual de Saúde, São Paulo, Brasil), Sandra Ortegón (Clínica San Rafael Dumian SAS, Giradot, Colombia), Thaysa Drummond (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Vitor Almeida Borges (Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião [IEISS], Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Brasil).

SIGLAS

ALT	alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico-pirúvica)
APACHE II	sistema de clasificación pronóstica de la gravedad: evaluación de fisiología aguda y enfermedad crónica II (por su sigla en inglés)
AST	aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico-oxalacética)
FA	fiebre amarilla
IC95%	intervalo de confianza de 95%
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	población, intervención, comparación y resultado (por su sigla en inglés)
RNI	razón normalizada internacional

RESUMEN

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad hemorrágica viral grave que representa un desafío para el profesional de salud: exige el reconocimiento temprano de signos y síntomas, muchas veces inespecíficos y que pueden parecerse a otros síndromes febriles agudos. Los estudios clásicos de la evolución natural de la FA muestran que, clínicamente, la enfermedad se caracteriza por tres fases: 1) período de infección, con elevación de la temperatura corporal, 2) período de remisión, con presencia de albuminuria, y 3) período toxémico, con manifestaciones hemorrágicas y signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda, como ictericia y encefalopatía hepática. Hasta el momento, no hay ningún tratamiento específico para la FA. Por lo tanto, la detección temprana de los casos sospechosos o confirmados, el monitoreo de los signos vitales, las medidas de soporte vital y el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda siguen siendo las estrategias recomendadas para el manejo de los casos. En ese contexto, el objetivo de la presente publicación es sistematizar la experiencia de los expertos de la Región de las Américas en cuanto al manejo clínico de pacientes con FA, especialmente en brotes y epidemias, mediante la contextualización de esa experiencia en el conjunto actual de la evidencia médico-científica y la consideración de las directrices técnicas ya disponibles en los países de la Región; y proponer recomendaciones regionales para la evaluación clínica y de laboratorio de los casos sospechosos y confirmados de FA. En el informe se presentan flujogramas para la evaluación inicial del paciente con sospecha clínica de FA y un conjunto mínimo de pruebas de laboratorio que pueden ser útiles en contextos donde hay escasez de recursos materiales y humanos. Además, se analiza la evidencia médico-científica actual para el manejo clínico, terapéutico y de laboratorio de la FA, así como detalles de los aspectos de la organización de los sistemas de salud para enfrentar los brotes y epidemias de FA. Por lo tanto, llena un vacío histórico, al reconocer la FA como una entidad nosológica propia que exige la detección temprana de los casos, el manejo adecuado de las complicaciones y, sobre todo, la organización de la red de servicios de salud para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad.

Palabras clave: fiebre amarilla, enfermedades emergentes y reemergentes, brote/epidemia, manejo clínico, consenso, directriz clínica.

INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla (FA) es una arbovirosis endémica en las zonas tropicales de África y América del Sur, causada por virus del género *Flavivirus*. El ser humano se infecta esporádicamente cuando sufre picaduras de mosquitos previamente infectados por primates no humanos portadores del virus (ciclo selvático), principalmente mosquitos de los géneros *Haemagogus* o *Sabethes* o como huésped virémico en la transmisión interhumana (ciclo urbano), en este caso sobre todo por mosquitos del género *Aedes aegypti* (1).

Esta enfermedad representa un desafío para el profesional de salud: es una enfermedad hemorrágica viral grave que exige el reconocimiento temprano de signos y síntomas muchas veces inespecíficos y que pueden parecerse a otros síndromes febriles agudos. Los estudios clásicos de la historia natural de la enfermedad muestran que, clínicamente, se caracteriza por tres fases: 1) período de infección, con elevación de la temperatura corporal, 2) período de remisión, con presencia de albuminuria y 3) período toxémico, con manifestaciones hemorrágicas y signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda, como ictericia y encefalopatía hepática. Sin embargo, según el estudio de Monath y colaboradores (2), cerca de 50% de los pacientes con FA presenta cuadros de infección inaparente, mientras que 20% es oligosintomático y en 30% la presentación clínica es grave.

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento específico para la FA. Por lo tanto, la detección temprana de los casos sospechosos o confirmados, el monitoreo de los signos vitales, las medidas de soporte vital y el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda siguen siendo las estrategias recomendadas para el manejo de los casos.

OBJETIVOS

Los objetivos de la presente publicación son:

1. Sistematizar la experiencia de los expertos de la Región de las Américas en cuanto al manejo clínico de los pacientes con FA, especialmente durante brotes y epidemias, mediante la contextualización de esa experiencia en el conjunto actual de la evidencia médico-científica y la consideración de las directrices técnicas ya disponibles en los países de la Región.
2. Proponer recomendaciones regionales para la evaluación inicial del paciente, que incluyan los aspectos clínicos, de laboratorio y de la organización de los servicios de salud.

La Unidad de Gestión de Amenazas Infecciosas (IHM) del Departamento de Emergencias de Salud (PHE) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) comenzó a elaborar este documento en el 2017, a partir de la necesidad de dar respuestas a los Estados Miembros en cuanto al manejo de los casos de FA en los servicios de salud, sobre todo en el primer nivel de atención, para hacer frente a los brotes y la epidemia de esta enfermedad, que han ocurrido en la Región desde el 2016. El proceso abarcó tres etapas: revisión de la bibliografía médico-científica, revisión documental de las directrices regionales y consulta a expertos (que constituyen el Grupo Asesor) de los países de la Región de las Américas en el manejo de casos de FA.

CONTEXTO DE LA EVIDENCIA MÉDICO-CIENTÍFICA

Se realizó una revisión de la bibliografía médico-científica disponible sobre el manejo clínico de la FA, que abarcó el uso de antivirales y otros tratamientos. Según los métodos de elaboración de directrices normalizadas y de directrices de recomendación rápida de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3), se procedió a realizar una búsqueda y una evaluación objetiva de la evidencia por medio de preguntas en formato PICO (sigla en inglés de población, intervención, comparación y resultado).

Se plantearon tres preguntas PICO para consultar las bases de datos SciELO, LILACS, MEDLINE/PubMed y Epistemonikos:

1. En pacientes con FA, ¿usar antivirales reduce el número de muertes, los días con fiebre o el tiempo de hospitalización en comparación con no usar antivirales?
2. En pacientes con FA, ¿hacer un trasplante hepático produce mejores tasas de supervivencia en comparación con no hacer esta intervención?
3. En pacientes con FA, ¿hacer el intercambio plasmático o aféresis produce mejores tasas de supervivencia en comparación con no hacer esta intervención?

La estrategia de búsqueda para cada pregunta PICO aparece en el anexo 2. La revisión de la bibliografía médico-científica demostró la falta de evidencia sistemática sólida sobre el manejo clínico de la FA. No obstante, los resultados de esa búsqueda se resumieron a lo largo del texto para sentar la base de las deliberaciones del Grupo Asesor.

REVISIÓN DOCUMENTAL

Se realizó una revisión documental de las guías, las directrices o los protocolos de vigilancia epidemiológica, trabajo de laboratorio, manejo clínico y organización de los servicios de salud de los Estados Miembros de la Región de las Américas que incluyeron informes de casos de FA en los últimos 15 años.

La revisión de documentos nacionales se efectuó inicialmente en noviembre del 2018 y se actualizó el 16 de octubre del 2021, durante la semana epidemiológica 41 del 2021. En la actualización, se buscaron documentos técnicos oficiales relativos a los elementos de la respuesta a brotes de FA (vigilancia en seres humanos, vigilancia de epizootias, diagnóstico específico de laboratorio, manejo clínico e inmunización) en los 12 países con carga de FA en la Región de las Américas: Argentina, Bolivia (Estado Plurinacional de), Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Panamá, Paraguay, Perú, Suriname, Trinidad y Tabago, y Venezuela (República Bolivariana de). Nueve tenían al menos un documento técnico sobre uno de los siguientes temas: vigilancia en seres humanos (ocho países), vigilancia de epizootias (siete), análisis de laboratorio (siete), manejo clínico (cinco) e inmunización (ocho). Se localizaron documentos técnicos para los siguientes países con casos confirmados de FA notificados durante las dos olas de transmisión más recientes en la Región, ocurridas entre los años 2016 y 2018 (recuadro 1): Bolivia (Estado Plurinacional de), Brasil, Colombia, Ecuador y Perú; los países con casos confirmados notificados y sin documentos técnicos fueron la Guayana Francesa y Suriname. En el anexo 1 se detallan los documentos técnicos de los países, con sus respectivos enlaces.

En ocasión del trabajo de actualización documental, el grupo de expertos reconoció que Brasil era el país de la Región que más había avanzado en el tema del manejo clínico. Ya en el 2017, tanto el Ministerio de Salud de Brasil¹ (4)

1 Brasil, Ministerio de Salud, Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. Brasília: Ministerio de Salud; 2017. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf. Este documento se amplió en el 2020. Para más información, consulte: Brasil. Ministerio de Salud. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Inmunización y Enfermedades Transmisibles. Manual de manejo clínico da febre amarela [recurso electrónico]/Ministerio de Salud, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Inmunización y Enfermedades Transmisibles, Brasília: Ministerio de Salud, 2020. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf. ISBN 978-85-334-2818-8.

como la Secretaría de Estado de Salud de Minas Gerais (5) habían publicado documentos específicos para el manejo clínico de la FA, al igual que la Sociedad Brasileña de Infectología en el 2018 (6), con base en la experiencia en manejo clínico de la FA adquirida por los profesionales de salud en regiones con recursos limitados para el manejo de los pacientes. En los estados de Minas Gerais, São Paulo y Rio de Janeiro, que notificaron la mayor parte de los casos de FA durante la epidemia ocurrida entre el 2016 y el 2018, ya se había hecho un esfuerzo de validación de temas complejos en el manejo de la FA, como el uso de antivirales, el trasplante hepático y la reorganización de los servicios de salud.

Cabe destacar que, al comienzo de la epidemia en Brasil, el manejo clínico estaba muy condicionado a la experiencia en el manejo clínico del dengue y la mayor parte de los pacientes fueron hospitalizados, situación que ocasionó una sobrecarga para los recursos humanos y financieros y la red de servicios de salud. La gravedad de la FA impuso un cambio en los procedimientos y en la percepción diferenciada de la enfermedad y, como consecuencia, hubo muchos casos que fueron referidos al nivel hospitalario. La importancia de tener los resultados de las pruebas de laboratorio oportunamente también fue un aspecto muy importante en el manejo inicial de los casos en el sector de atención primaria.

Recuadro 1. Olas de transmisión en la Región de las Américas, 2016-2021

Las olas de transmisión ocurridas en la Región de las Américas entre el 2016 y el 2018 representaron el mayor número de casos humanos y epizooticos registrados en varias décadas. Durante ese mismo período, siete países y territorios notificaron casos de fiebre amarilla (FA): Bolivia (Estado Plurinacional de), Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Perú y Suriname (7, 8). En las olas de transmisión del 2016 al 2018, Brasil registró la mayoría de los casos: 778 casos humanos confirmados, que incluyeron 262 muertes (9), en el período estacional del 2016-2017, y 1.376 casos de FA, que incluyeron 483 muertes, entre julio del 2017 y julio del 2018. El estado de Minas Gerais registró el mayor número, con 520 casos confirmados y 177 muertes, seguido de São Paulo, con 516 casos y 163 muertes, y de Rio de Janeiro, con 223 casos y 73 muertes. Como resultado, Brasil amplió la zona de vacunación recomendada a todo el país (10).

Entre el 2019 y el 2020, tres países de la Región notificaron casos confirmados de FA: Bolivia (Estado Plurinacional de) (1 caso confirmado), Brasil (19 casos confirmados) (10) y Perú (9 casos probables) (11, 12). Durante el mismo período, en Brasil se notificaron 976 casos sospechosos en seres humanos, de los cuales se confirmaron 19. Los registros de casos de FA en seres humanos se mantuvieron de modo esporádico en la zona amazónica, donde la enfermedad se considera endémica (17 casos confirmados en el estado de Santa Catarina). En ese mismo período, en la región norte, se registraron casos en los estados de Pará (1 caso) y Acre (1 caso); sin embargo, en esa región no se documentaron epizootias por FA en primates no humanos. En la región fuera de la Amazonia Legal, la transmisión se reanudó entre julio y octubre del 2019, con la detección de epizootias en São Paulo, Paraná y Santa Catarina. A partir de noviembre del 2019, aumentó la frecuencia de epizootias confirmadas en primates no humanos, con dispersión del virus hacia el sur y el oeste de Paraná y el litoral de Santa Catarina. En enero del 2020, se detectaron los primeros casos de FA en seres humanos en Santa Catarina, que fue el único estado de la región fuera de la Amazonia Legal que registró casos en el período citado (13, 14).

En el 2021, se notificaron casos confirmados de FA en cuatro países: Bolivia (Estado Plurinacional de), con 1 caso confirmado; Perú, con 10 casos confirmados, incluidas 7 muertes; Venezuela (República Bolivariana de), con 11 casos confirmados, y Brasil, con 9 casos confirmados, incluidas 3 muertes. En la República Bolivariana de Venezuela, los 11 casos de FA confirmados incluyeron cinco asintomáticos y seis que presentaron signos y síntomas de la enfermedad. El lugar probable de infección de 10 de los casos confirmados fue el municipio Maturín y de 1 caso confirmado, el municipio de Punceres. Además, entre las semanas epidemiológicas 32 y 49 del 2021 se notificaron 13 epizootias de FA en primates no humanos en la República Bolivariana de Venezuela: 10 en el estado de Monagas y 3 en el estado de Anzoátegui (15). En Brasil, en el período estacional entre julio del 2020 y junio del 2021, se notificaron 527 casos sospechosos de FA en seres humanos, de los cuales 9 (1,7%) se confirmaron, 13 (2,5%) permanecen en investigación y 500 (94,9%) se descartaron. Todos los casos confirmados, incluidos los 3 casos mortales, se notificaron en el estado de Santa Catarina; entre el 1 de julio y el 28 de diciembre del 2021, se notificaron 276 casos epizooticos, de los cuales 13 se confirmaron como FA y 10 permanecen en investigación. Se registraron epizootias confirmadas en los estados de Minas Gerais y Santa Catarina (15).

EXPERIENCIA DE LOS PAÍSES DE LA REGIÓN EN EL MANEJO DE CASOS DE FIEBRE AMARILLA

En el 2018, la Unidad de Gestión de Amenazas Infecciosas (IHM) del Departamento de Emergencias de Salud (PHE) de la OPS organizó dos consultas regionales² con miembros de organizaciones académicas, organizaciones científicas, epidemiólogos, gerentes de salud y profesionales de salud, personal médico y personal de enfermería de los servicios de atención primaria y de unidades de alta complejidad de la Región de las Américas (recuadro 2). Los participantes en las consultas tenían experiencia en el manejo clínico de la FA e intervinieron en las respuestas a brotes de la enfermedad en los últimos 15 años. En esas reuniones, los expertos (Grupo Asesor) transmitieron experiencias sobre los desafíos del manejo clínico de la FA, propusieron un conjunto mínimo de pruebas de laboratorio para el manejo inicial y seguimiento de casos, acordaron elaborar un flujograma para el manejo inicial de los casos sospechosos o confirmados, y propusieron una matriz de organización de los sistemas de salud en sus diferentes niveles para responder ante brotes o epidemias de esta enfermedad. Cada participante firmó un acuerdo de compromiso y confidencialidad.

Recuadro 2. Temas de trabajo de las consultas sobre el manejo de la fiebre amarilla

- Directrices para el manejo clínico de la fiebre amarilla (FA): perspectivas regionales.
- Medidas iniciales para los pacientes con sospecha clínica de FA.
- Criterios de gravedad para los pacientes con sospecha clínica de FA.
- Criterios de hospitalización para pacientes con sospecha clínica de FA.
- Manejo clínico de los pacientes: actuación general, actuación específica y flujograma.
- Requisitos mínimos de pruebas de laboratorio para los pacientes con FA.
- Manejo de la insuficiencia hepática aguda en pacientes con FA: particularidades
- Uso de antivirales para los pacientes con FA: resultados preliminares de los estudios.
- Otras opciones terapéuticas para el manejo de la FA: trasplante hepático, intercambio plasmático o aféresis.
- Criterios para el alta hospitalaria de los pacientes con FA.
- Seguimiento ambulatorio de los pacientes con FA: calendario de consultas propuesto.

Tres preguntas guiaron la discusión coordinada por los moderadores con el fin de producir información contundente y específica para orientar una acción pertinente y adecuada a los contextos sanitarios de los países de la Región:

1. Ante un caso sospechoso de FA, ¿cuál debería ser la evaluación clínica inicial de los casos?
2. Ante un caso sospechoso de FA, ¿cuáles serían las pruebas de laboratorio para la evaluación inicial de los casos y de la evolución hacia formas graves?
3. Ante un brote o una epidemia de FA, ¿cómo se deben organizar los servicios de salud, teniendo en cuenta el aumento del número de casos?

² La primera consulta se realizó en Brasil con ocasión del 54.º Congreso de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical, del 1 al 4 de septiembre del 2018. La segunda consulta se realizó en Perú, en el ámbito del Taller de Actualización sobre Fiebre Amarilla en las Américas, del 13 al 15 de noviembre del 2018.

El material de las grabaciones se transcribió, se validó con el grupo de expertos y sirvió de base para elaborar esta publicación.

Evaluación de laboratorio del paciente con sospecha clínica o con diagnóstico confirmado de fiebre amarilla

Los pacientes con FA, aunque estén clínicamente asintomáticos y estables, pueden presentar alteraciones en los análisis de laboratorio³ que indican lesión hepática. El Grupo Asesor consideró que es fundamental tener un conjunto mínimo de pruebas de laboratorio para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha clínica de FA; el conjunto mínimo sugerido se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1. Pruebas de laboratorio recomendadas para la evaluación inicial de pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla

Categoría	Prueba	Comentarios
Pruebas bioquímicas	Fosfatasa alcalina	– Evaluación de la enfermedad hepatobiliar obstructiva.
	Alanina aminotransferasa (ALT)	– Diagnóstico de hepatitis viral aguda, sobre todo cuando ALT > AST. – Diagnóstico diferencial de obstrucción del conducto biliar, hepatopatía alcohólica.
	Aspartato aminotransferasa (AST)	– Valor predictivo de evolución hacia encefalopatía y enfermedad grave.
	Creatinina sérica	– Elevada en las formas graves de la enfermedad. – Pronóstico de insuficiencia hepática aguda.
	Glucemia	– Pueden ocurrir alteraciones glucémicas como resultado de la disfunción hepática y presentarse en pacientes con comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, diabetes <i>mellitus</i> y asma bronquial, entre otras.
	Bilirrubina total	– La hiperbilirrubinemia (con predominio de la bilirrubina directa sobre la indirecta) es indicativa de disfunción hepática aguda y puede considerarse como un factor pronóstico de evolución hacia formas graves.
Pruebas hematológicas	Hemograma completo con recuento de plaquetas	– El recuento de plaquetas es útil para evaluar tanto el riesgo de hemorragia como el seguimiento de la lesión hepática resultante de la infección por el virus de la fiebre amarilla. – Evaluación de la hemoconcentración y la trombocitopenia. – Pueden presentarse leucocitosis con neutrofilia y desvío hacia la izquierda en las fases iniciales de la enfermedad. – Leucopenia con linfocitosis y desvío hacia la izquierda a los tres o cuatro días del comienzo de la enfermedad, con eosinopenia.
	Tiempo de protrombina/RNI	– Coagulograma: indicadores de letalidad. – Tiempo de protrombina elevado: marcador de lesión hepática.

3 El diagnóstico de laboratorio específico de la fiebre amarilla no se discutió en las reuniones con los expertos. Para más información, consulte: Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico por laboratorio de la infección por virus de la fiebre amarilla, 2018. OPS, Washington D.C., 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/diagnostico-por-laboratorio-infeccion-por-virus-fiebre-amarilla-2018>.

Categoría	Prueba	Comentarios
Pruebas hormonales	Prueba de embarazo	– Para las mujeres con alto riesgo obstétrico.
Pruebas microbiológicas	Hemocultivo/ Urocultivo	– Tomar muestras pareadas con antibiograma siempre que estén disponibles. – Los pacientes pueden presentar cuadros infecciosos secundarios y evolución hacia sepsis.
	Examen de análisis de sedimentos en orina	– Evaluación de la densidad urinaria y la proteinuria, indicativas de formas graves de la enfermedad.
Análisis de orina	Electrocardiograma	– No es un examen de rutina y debe utilizarse cuando hay alteraciones del ritmo cardíaco (bradicardia sinusal sin defectos de conducción, anormalidades del segmento ST-T y extrasístoles).
	Radiografía de tórax	– De acuerdo con la evaluación clínica inicial y para descartar otros cuadros infecciosos.

RNI = Razón normalizada internacional.

La lista de pruebas **para evaluación inicial del paciente con sospecha clínica de FA** también se analizó según la complejidad de las pruebas, en función del nivel de atención y de los recursos existentes y la posibilidad de generar conjuntos específicos para cada nivel de atención y para el diagnóstico diferencial. Las pruebas pueden variar según la disponibilidad y la organización de la red de servicios en la Región y deben actualizarse siempre de acuerdo con los nuevos conocimientos adquiridos y las lecciones aprendidas durante los brotes y las epidemias de FA. Sin embargo, para el manejo de pacientes en ese contexto, el profesional de salud debe considerar siempre **el nivel de transaminasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT])**, y la toma de muestras para hemograma con recuento de plaquetas. En la experiencia de Brasil con la epidemia en el 2016-2018, el **hemograma con recuento de plaquetas**⁴ se consideró un parámetro importante en casos de sospecha de la enfermedad. A su vez, la trombocitopenia y la ictericia se consideraron como diagnóstico diferencial de FA.

Además, el Grupo Asesor citó el estudio de Wamala y colaboradores (16) sobre la caracterización epidemiológica y de laboratorio de un brote de FA ocurrido en Uganda en el 2011: 50,8% ($n = 32/63$) de los pacientes presentaba niveles bajos de hemoglobina y 46% ($n = 29/63$) presentaba trombocitopenia, lo que subraya la necesidad de realizar un hemograma con recuento de plaquetas durante la evaluación inicial de los casos.

La creatinina y el bicarbonato también son útiles para el diagnóstico. Según el Grupo Asesor, no siempre se observa un nivel elevado de creatinina sérica. Se consideró que es difícil realizar ambas pruebas en la atención primaria, aunque el examen del nivel de bicarbonato sérico venoso puede realizarse con un aparato portátil, lo que podría facilitararlo. De todas formas, una opción en la atención primaria consistió en recomendar solamente el criterio basado en la prueba de las transaminasas, ya que es posible realizarlo dentro de las capacidades de los servicios de salud y de los costos que implicaría.

Para la investigación y el seguimiento clínico de los pacientes con sospecha clínica de FA, se sugieren las pruebas de laboratorio complementarias que se presentan en el cuadro 2.

⁴ Nota de los autores/organizadores: el hemograma con recuento de plaquetas y el hemograma completo son pruebas equivalentes.

Cuadro 2. Pruebas de laboratorio complementarias en la investigación y el seguimiento clínico de pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla

Categoría (*)	Pruebas complementarias	Evaluación inicial y evaluación de pronóstico
Pruebas bioquímicas	Albúmina	– Se puede reducir por el compromiso hepático.
	Creatina-fosfoquinasa	– Útil para el diagnóstico diferencial de otras arbovirosis.
	Gamma-glutamil transferasa	– Útil para el diagnóstico diferencial de los cuadros ictericos agudos en pacientes con dependencia crónica del alcohol.
	Urea	– Útil para evaluar la indicación de diálisis en pacientes que presentan insuficiencia renal.
	Amoníaco	– Nivel arterial, si está disponible.
	Amilasa	– Puede estar elevada y es útil especialmente para el diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda.
	Gasometría arterial y lactato arterial	– Para la evaluación de la hipoperfusión o la enfermedad grave. En las fases iniciales de la enfermedad, puede haber alcalosis metabólica, que puede exacerbar la encefalopatía hepática. En las fases tardías de la enfermedad, puede haber acidosis metabólica por insuficiencia renal y aumento del lactato arterial.
	Bicarbonato sérico	– Útil para evaluar la acidosis metabólica, pero no siempre está disponible en el nivel de atención primaria.
	Minerales séricos (calcio, cloro, fosfato, magnesio, potasio, sodio)	– Se puede observar hiponatremia, hiper/hipocalemia, hipomagnesemia, hiper/hipofosfatemia e hiper/hipocalcemia.
	Proteína C reactiva/velocidad de hemossedimentación	– Pruebas poco sensibles, pero útiles para evaluar los cuadros inflamatorios e infecciosos agudos.
Pruebas hematológicas	Lipasa sérica	– Para el diagnóstico diferencial de pancreatitis aguda.
	Malaria (gota gruesa)	– Para el diagnóstico diferencial de los cuadros febriles hemorrágicos agudos, especialmente en las zonas donde la malaria es endémica y en las zonas de explotación minera.

Categoría (*)	Pruebas complementarias	Evaluación inicial y evaluación de pronóstico
Pruebas inmunológicas	Prueba inmunológica para el dengue	— Para el diagnóstico diferencial de los cuadros febriles hemorrágicos agudos.
	Pruebas inmunológicas para las hepatitis virales: anti-HAV IgM, anti-HCV, HCV ARN, HBsAg, anti-HBc IgM, virus del herpes simple y virus de la varicela zóster	— Indicadas si se observa aumento de los niveles de transaminasas séricas y si se descartó el diagnóstico de FA. Hay que considerar el vínculo epidemiológico y los factores de riesgo.
	Leptospirosis	— Para el diagnóstico diferencial de los cuadros febriles hemorrágicos agudos. Hay que considerar el vínculo epidemiológico y los factores de riesgo para definir el tratamiento cuando no se dispone de pruebas de laboratorio específicas.
	VIH	— Para evaluar la presencia de comorbilidades y el estado inmunitario del paciente.
Diagnóstico por imágenes	Ecografía abdominal	— Ecografía solamente para pacientes con alteraciones muy importantes en los análisis de laboratorio o complicaciones durante la evolución de la enfermedad.

(*) Las pruebas toxicológicas, la prueba del nivel de ceruloplasmina sanguínea y los análisis de marcadores de enfermedades autoinmunitarias son de costo elevado, en general están disponibles en servicios de alta complejidad y deben considerarse solamente si se descartó el diagnóstico de FA..

Para el manejo de **pacientes con diagnóstico confirmado** de FA en el ámbito hospitalario, el profesional de salud debe considerar el **nivel de transaminasas (AST y ALT)**, la toma de muestras para **hemograma con recuento de plaquetas** y la realización de un **coagulograma**. El Grupo Asesor ponderó los siguientes comentarios sobre estas pruebas:

- **Nivel de transaminasas hepáticas (AST y ALT).** El virus de la FA es viscerotrópico (1, 17) y puede causar algún grado de lesión hepática en pacientes con diagnóstico confirmado de FA. Por lo tanto, se recomienda analizar el nivel inicial de AST y ALT, y se considerará que los valores cinco veces mayores que el límite superior de gravedad constituyen señales de alerta. En los primeros días, se deben solicitar análisis a intervalos de 24 horas o de 12 horas en caso de que haya signos de gravedad. Los signos de gravedad deberán presentarse a partir del cuarto día del comienzo de los síntomas, o sea, dos o tres días después de llegar al servicio de salud, que es cuando el paciente presenta un cuadro de toxemia. Un nivel estable de transaminasas que no sea superior a 500 U/l, sin alteración significativa, es un signo de FA leve.
- **Hemograma con recuento de plaquetas.** Prueba de fácil acceso y de resultado rápido. El Grupo Asesor consideró que era importante elaborar una curva del cuadro de plaquetas, puesto que los resultados del examen empeoran antes de empeorar la enfermedad, y tener siempre presente el razonamiento clínico. En los casos leves, se debe repetir cada 24 horas para seguimiento del hematocrito y del recuento de plaquetas. La repetición del hemograma en serie se hace para observar la reducción de las plaquetas, considerada como el primer aviso de alerta de la gravedad de la enfermedad y que ayuda a diferenciar un cuadro leve de uno moderado o grave. La alteración prevista en el hemograma de un paciente de FA se refiere a la reducción de las plaquetas y a la leucopenia. Un valor de hematocrito bajo indica hemorragia y se debe investigar toda

hemorragia que no se haya visto ni detectado. Los valores de recuento de plaquetas menores de 50.000/mm³ deben considerarse como señal de evolución de la enfermedad, con admisión del paciente al establecimiento de salud para seguimiento clínico. La leucocitosis y la elevación de la proteína C reactiva no representan FA, pero son útiles para la clasificación con el fin de descartar el diagnóstico de FA y se consideran como un factor desencadenante para buscar el diagnóstico diferencial. No se debe desvincular la prueba de laboratorio del cuadro clínico. Con un cuadro de toxemia, se enviará al paciente al hospital o a la unidad de cuidados intensivos, según la gravedad del cuadro. El nivel de atención de salud (atención primaria, hospitales de complejidad media o unidades de cuidados intensivos) cambia la frecuencia de la solicitud del hemograma a intervalos de 12 horas o de 6 horas.

- **Coagulograma.** Los pacientes con FA presentan diversos grados de trastornos de la coagulación por causa del compromiso hepático. Con frecuencia, se observa un aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada y del tiempo de protrombina, y el tiempo de protrombina/RNI es el criterio más importante de gravedad que se debe monitorear, puesto que los valores elevados de ese índice guardan relación con una mayor letalidad.

Cabe señalar el aviso de alerta de la siguiente situación: un paciente con signos de gravedad, pero con niveles bajos de transaminasas hepáticas. La disociación entre los signos clínicos y los resultados de los análisis de laboratorio puede indicar un error de dilución de las transaminasas y, en esos casos, se debe volver a procesar la prueba. Se observó que la prueba que más ayudó a detectar los problemas de dilución de AST fue el tiempo de protrombina/RNI, lo cual refuerza la necesidad de realizar esa prueba en la valoración inicial.

Sistematización de los signos y síntomas, y estratificación según el nivel de atención

El Grupo Asesor hizo hincapié en la naturaleza de la FA como enfermedad dinámica, espectral, sistémica y con un cuadro clínico delimitado en fases:

- la fase de infección, con elevación de la temperatura corporal,
- la fase de remisión, con presencia de albuminuria y
- la fase toxémica, con manifestaciones hemorrágicas y signos de insuficiencia hepática aguda, como ictericia y encefalopatía hepática.

Dada la posibilidad de una rápida evolución hacia formas graves, la sistematización de signos y síntomas clínicos es esencial para apoyar al profesional de salud en las unidades básicas o los servicios de complejidad media y alta en la detección temprana de las personas que puedan presentar complicaciones o que necesiten ser trasladadas a un servicio con más recursos terapéuticos.

Se deben considerar tres tipos de establecimientos de salud o niveles de atención para el manejo de los pacientes con FA:

- Unidades básicas de salud (atención primaria): manejo de casos leves o de pacientes sin diagnóstico confirmado de la enfermedad. Por lo general, son pacientes cuyos síntomas comenzaron dos o tres días antes (grupo A).
- Hospitales de complejidad media: pacientes en fase de remisión de la enfermedad; pueden ser los pacientes con sospecha o diagnóstico de FA y cuyos síntomas comenzaron tres o cuatro días antes (grupo B).
- Unidades de cuidados intensivos: manejo de formas graves, con complicaciones hepáticas y renales (grupo C).

En el cuadro 3 se presenta la propuesta de signos y síntomas de alarma y gravedad, así como los hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con diagnóstico confirmado de FA para estratificación según el nivel de atención.

Cuadro 3. Características clínicas y hallazgos de laboratorio en pacientes con diagnóstico confirmado de fiebre amarilla

	Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio	Nivel de atención
Signos y síntomas de alarma Fase de infección	Deshidratación, vómito, diarrea, dolor abdominal, hemorragia leve (epistaxis, gingivorragia, petequias)	AST > 5 LSN Recuento de plaquetas < 50.000/ mm ³ Proteinuria	– Atención primaria (grupo A)
Signos y síntomas de gravedad Fase de remisión/intoxicación	Ictericia, oliguria, confusión mental, convulsión, manifestaciones hemorrágicas*, taquipnea, hipotensión, signos de perfusión sanguínea deficiente	AST > 2.000 U/l Creatinina sérica > 2,0 mg/dl RNI > 1,5	– Hospitales de complejidad media (grupo B) – Unidad de cuidados intensivos (grupo C)

AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; RNI = razón normalizada internacional.

*Manifestaciones hemorrágicas, como epistaxis, sangrado en el punto de punción, hematemesis, hematuria, melena, hemorragia conjuntival, hipermenorragia, esputo hemoptico y hemoptisis.

Tratamiento de soporte para pacientes con fiebre amarilla

El grupo de expertos concordó en que, para distinguir las pautas de actuación de acuerdo con la evolución de la enfermedad, es preciso considerar un conjunto de factores. Entre ellos están 1) la rapidez de la evolución de la enfermedad y 2) la disponibilidad de pruebas de laboratorio en el servicio de salud.

Actuación con un paciente en la fase de infección de la enfermedad: grupo A (atención primaria)

Los pacientes de ese grupo presentan **fiebre, dolor abdominal y náuseas**. Los hallazgos de los análisis de laboratorio son inespecíficos. El paciente puede tener hemorragia, sin presentar ninguna evidencia. La dificultad de ingestión puede crear cuadros de deshidratación, que deben manejarse por medio de hidratación endovenosa y oral para reponer las pérdidas hídricas.

Reclasificación en el grupo B: El Grupo Asesor recomienda la reposición oral para hidratar y compensar las pérdidas, con expansión volémica inicial de 20 ml/kg. Se espera que el cuadro de deshidratación se resuelva durante las primeras 24 horas. Si la evolución no es favorable, se recomienda reclasificar al paciente en el grupo B. El profesional de salud debe monitorear el nivel de consciencia del paciente.

Para el **control del dolor y la fiebre**, se sugirió administrar dipirone (límite máximo de 8 g/día) y paracetamol (límite máximo de 2 g/día), prestar atención al cuadro hepático y evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Actuación con un paciente en la fase de remisión: grupo B (hospitalización)

Los pacientes de ese grupo presentan **deshidratación, varios episodios de vómito, náuseas, diarrea y alteración de la excreción urinaria y del patrón hemodinámico**. Pueden evolucionar a estado de choque hipovolémico y requieren hospitalización y monitoreo frecuente de los parámetros cardíacos, renales, hepáticos y metabólicos. El grupo de expertos recomienda no demorar el uso de medicamentos vasoactivos.

Reclasificación en el grupo C: Tras la segunda expansión volémica, se debe enviar al paciente a la unidad de cuidados intensivos. El profesional de salud también debe monitorear el nivel de consciencia, la intensidad del dolor abdominal y la presencia de nuevos fenómenos hemorrágicos⁵ para evaluar la necesidad de transferencia a un nivel superior de atención.

Actuación con un paciente en la fase toxémica: grupo C (unidad de cuidados intensivos)

Los pacientes de este grupo presentan signos y síntomas típicos de insuficiencia hepática aguda, incluso ictericia, alteración de los resultados de las pruebas de función hepática, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática. Esos pacientes deben enviarse a servicios de mayor complejidad, con unidades de tratamiento específico, para monitoreo continuo y tratamiento de soporte, como uso de medicamentos vasoactivos, soporte ventilatorio y diálisis. El grupo de expertos no discutió protocolos específicos para el manejo de esas complicaciones, puesto que los servicios de salud deben basar el tratamiento en los protocolos locales.

Criterios de alta hospitalaria y hepatitis de comienzo tardío asociada a la fiebre amarilla

El grupo de expertos acordó que se deben considerar los siguientes criterios para el alta hospitalaria:

- Paciente afebril en las últimas 48-72 horas.
- Estabilidad clínica, sin evidencia de hemorragia, en los últimos 7 días.
- Normalización de los resultados de las pruebas de laboratorio, con un nivel de transaminasas inferior a 1.000 U/l y reducción independiente de las bilirrubinas.

El grupo observó que, en la fase de convalecencia de la FA, una parte de los pacientes presenta persistencia de niveles elevados de transaminasas o incluso síntomas de la enfermedad. Durante la epidemia de FA ocurrida en Brasil en el 2016-2018, se notificaron algunos casos de hepatitis de comienzo tardío en pacientes con diagnóstico específico de FA (18-20) y definido por Casadio y colaboradores (20) como un nuevo proceso inflamatorio hepático, con nueva alteración de los valores de las transaminasas dentro de los seis meses siguientes a su normalización o mejora de la función hepática, tras infección aguda por FA. Los autores describieron el fenómeno en 26 (37%) de los 71 pacientes sometidos a seguimiento después del alta en el servicio de referencia. El 58% de los pacientes no presentaba síntomas; entre los sintomáticos, las manifestaciones clínicas más citadas fueron dolor abdominal, astenia, malestar y náuseas. Todos los pacientes tuvieron recuperación clínica con normalización de las enzimas hepáticas. Denis y colaboradores (18) describieron el fenómeno en dos viajeros franceses que habían estado en la zona de circulación del vector de la FA en Brasil. Finalmente, Rezende y colaboradores (19) describieron el caso de un paciente con hiporexia, astenia, adinamia, ictericia y aumento de los niveles de transaminasas hepáticas y de bilirrubinas dos meses después del diagnóstico de FA, lo cual destaca la necesidad de seguimiento ambulatorio de los pacientes para el monitoreo del fenómeno. Casadio y colaboradores (20) creen que un proceso proinflamatorio resultante de la presencia de partículas virales después de la fase aguda de la enfermedad podría estar relacionado con el fenómeno de la hepatitis de comienzo tardío.

⁵ En el cuadro clínico de la fiebre amarilla, los siguientes se consideran fenómenos hemorrágicos: epistaxis, sangrado en el punto de punción, hematemesis, hematuria, melena, hemorragia conjuntival, hipermenorragia, esputo hemoptoico y hemoptisis.

Criterios de gravedad predictivos de mortalidad

De acuerdo con Johansson y colaboradores (21), en su estudio de estimación de la incidencia de casos de FA a partir del número de casos graves, 55% (intervalo de confianza de 95% [IC95%] 0,37-0,74) de los casos son asintomáticos, 33% (IC95% 0,13-0,52) presentan enfermedad leve y 12% (IC95% 0,05-0,26) son formas graves. Entre las formas graves, la probabilidad de muerte es de 47% (IC95% 0,31-0,62).

Hasta el momento, no hay ningún modelo de criterios de gravedad predictivos de mortalidad por FA. Tras la epidemia ocurrida en Brasil en el 2016-2018, cuatro estudios (22-25) presentaron resultados que, en el futuro, permitirán apoyar la validación y la definición de criterios predictivos de mortalidad en pacientes con FA. En un estudio observacional de cohortes hecho con datos de 76 casos confirmados en el laboratorio en hospitales de referencia de la ciudad de São Paulo, Brasil, Kallas y colaboradores (22) propusieron como factores predictivos de mortalidad la edad (por cada aumento de 5 años, razón de riesgo 1,28 [IC95% 1,7-1,55]), el recuento de neutrófilos (por cada aumento de 1.000 células/ μ l, razón de riesgo 1,21 [IC95% 1,09-1,34]), los niveles de AST (por cada aumento de 100 U/l, razón de riesgo 1,01 [IC95% 1,00-1,02]), bilirrubina indirecta (por cada aumento de 1 mg/dl, razón de riesgo 1,41 [IC95% 0,98-2,06]) y creatinina sérica (por cada aumento de 1 mg/dl, razón de riesgo 1,07 [IC95% 0,88-1,32]) y la carga viral (por cada aumento de 1 \log^{10} copias/ml, razón de riesgo 1,27 [IC95% 1,42-2,0]).

Ribeiro y colaboradores (23) encontraron resultados similares en modelos de regresión logística retrospectiva en cohortes de 72 pacientes admitidos por FA a otro hospital de referencia de la ciudad de São Paulo, Brasil. En ese estudio, AST > 1,841 UI/l (razón de riesgo ajustada 12,92 [IC95% 1,50-111,37]) y creatinina > 1,2 mg/dl (razón de riesgo ajustada 81,47 [IC95% 11,33-585,71]) fueron factores de riesgo independientes asociados a la mortalidad.

En una cohorte descriptiva de 79 pacientes admitidos a un hospital de alta complejidad de la ciudad de São Paulo (24), los pacientes con antecedentes de diabetes *mellitus* presentaron una mayor tasa de letalidad en comparación con los no diabéticos. Finalmente, en una cohorte longitudinal de 114 pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos de un hospital de referencia terciario para atención de enfermedades infecciosas en el estado de Minas Gerais, Brasil (25), los factores relacionados con la mortalidad incluyeron RNI > 1,5 (razón de riesgo 1,32 [IC95% 1,04-1,67]), puntuación APACHE II (razón de riesgo 1,08 [IC95% 1,04-1,12]) y encefalopatía hepática de grado IV (razón de riesgo 2,01 [IC95% 1,06-3,84]).

Flujogramas para el manejo de los pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla y convalecientes

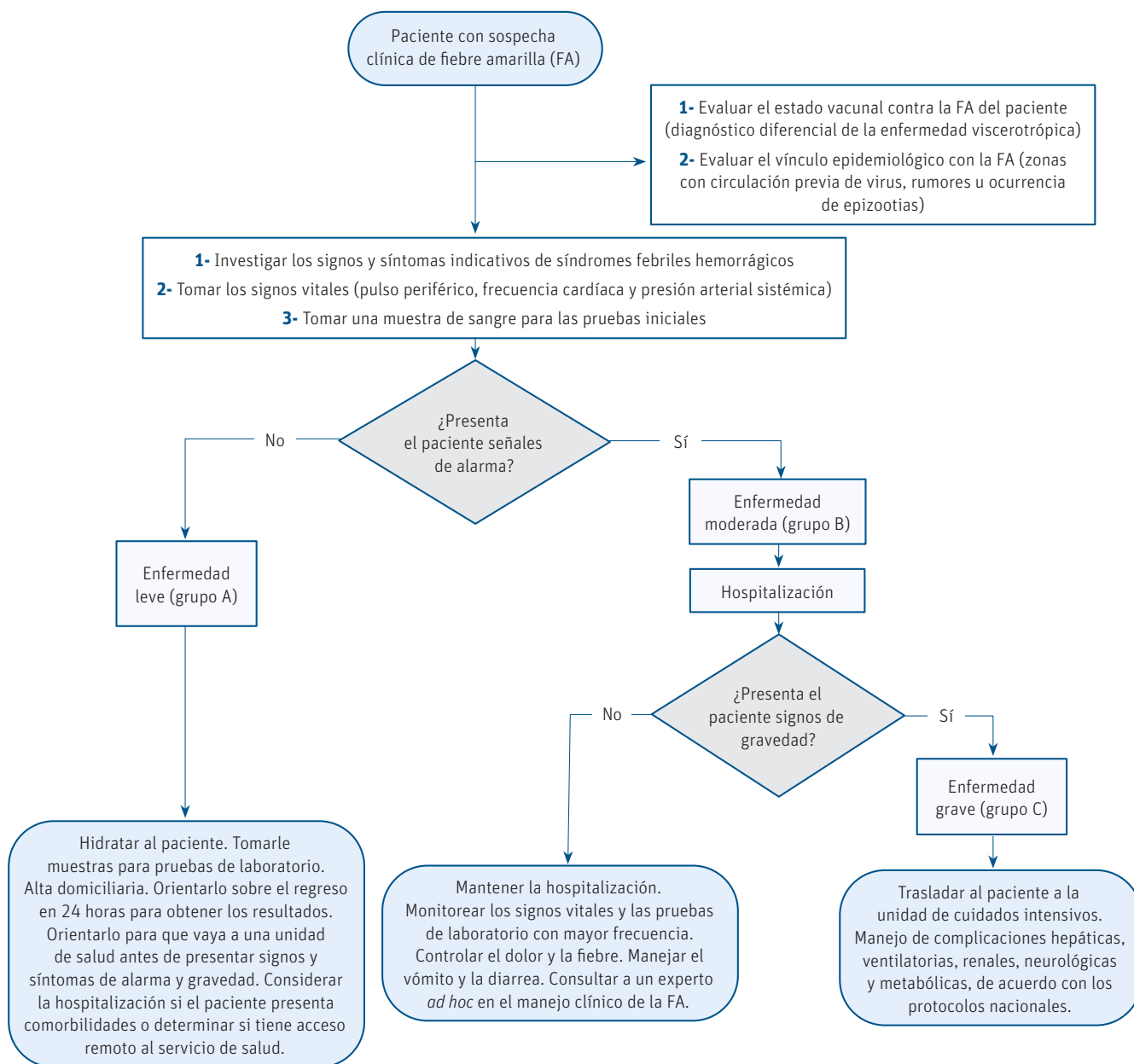
El grupo de expertos transmitió sus experiencias para la validación de un flujograma para el manejo inicial del paciente con sospecha clínica de FA (figura 1). La evaluación del paciente con sospecha clínica de FA comienza con los siguientes aspectos:

1. Evaluación del estado vacunal del paciente con respecto a la FA para el diagnóstico diferencial de enfermedad viscerotrópica o el tipo de vacuna administrada (dosis total o dosis fraccionada).⁶
2. Evaluación del vínculo epidemiológico con la FA, sobre todo en las zonas con circulación previa de virus o rumores de epizootias.

6 La enfermedad viscerotrópica relacionada con la vacunación contra la fiebre amarilla no se discutió en las reuniones con los expertos. Para más información, consulte: Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla: Casos de estudio. Versión del facilitador. Washington, D.C.: OPS, 2013. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53870>.

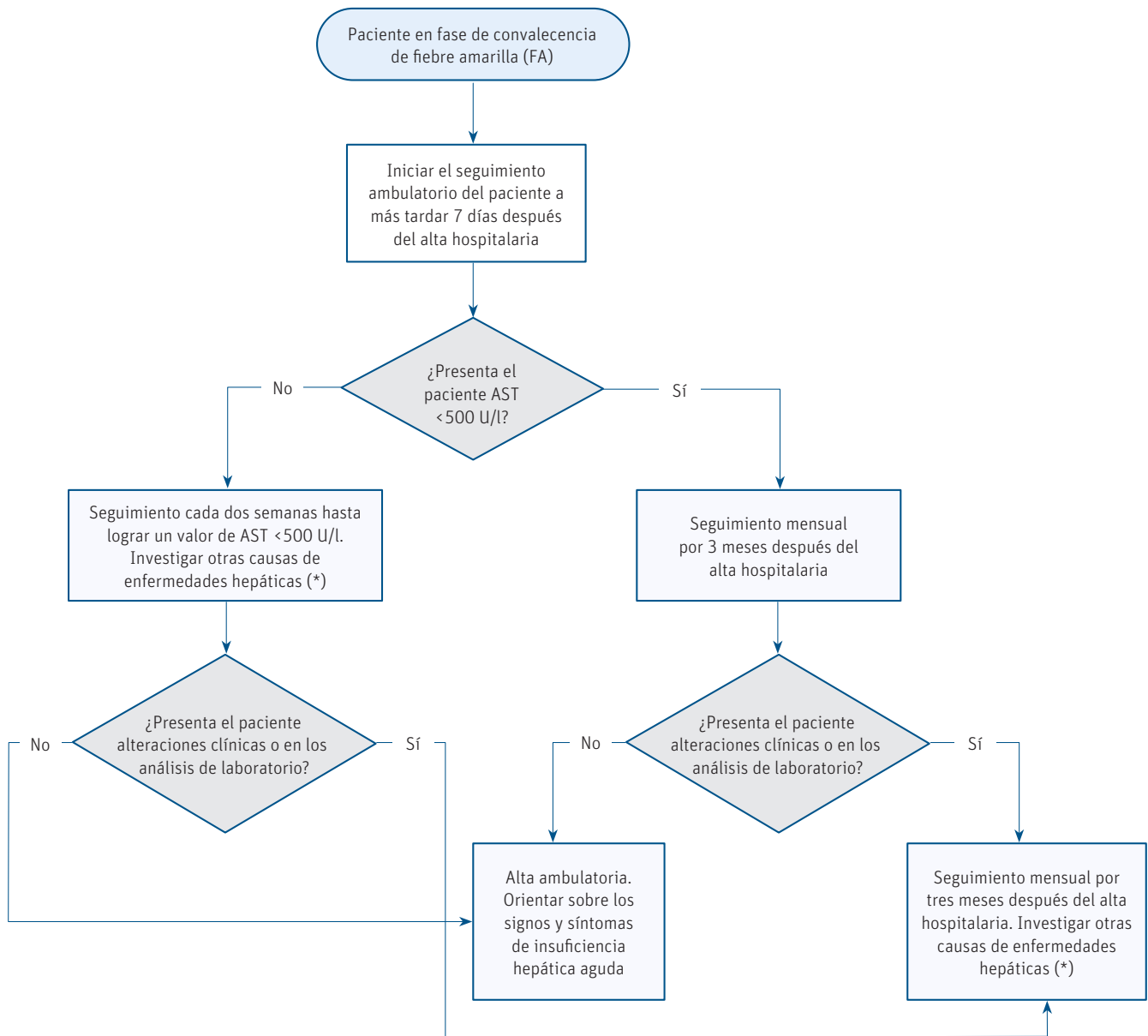
Este flujograma puede adaptarse a diferentes contextos e incluir otros aspectos en la evaluación inicial del paciente, según la organización de los servicios de salud y la disponibilidad de recursos humanos y financieros. Hubo acuerdo referente a la importancia de no centrarse en un criterio de gravedad, sino más bien considerar dos criterios (por ejemplo, un criterio clínico y uno de laboratorio, o dos criterios clínicos y uno de laboratorio) debido a las características dinámicas de la enfermedad y, en algunas situaciones, a la dificultad del profesional de salud para reconocer de manera temprana los cuadros clínicos de FA. Por lo tanto, es de suma importancia que los servicios de salud tengan acceso al conjunto mínimo de pruebas recomendadas y que los resultados estén disponibles en el menor tiempo posible, entre 4 y 6 horas.

Figura 1. Flujograma para el manejo inicial de pacientes con sospecha clínica de fiebre amarilla



La figura 2 presenta el flujograma para el seguimiento ambulatorio de pacientes con FA en la fase de convalecencia. En ese algoritmo se considera como evaluación inicial el valor de AST para definir el intervalo del seguimiento ambulatorio y la necesidad de investigación complementaria de otras causas de la enfermedad hepática.

Figura 2. Flujograma para el seguimiento ambulatorio de los pacientes con fiebre amarilla en la fase de convalecencia



(*) Enfermedades hepáticas: serología para hepatitis virales B y C, serología para el VIH y ecografía abdominal
 AST = aspartato aminotransferasa.

Tratamientos específicos para el manejo clínico de la fiebre amarilla

Los tratamientos específicos para el manejo clínico de la FA, como el uso de antivirales y otros fármacos, el intercambio plasmático o aféresis y el trasplante hepático, no presentan ningún beneficio comprobado y, por lo tanto, no se recomiendan hasta el momento.⁷

⁷ Para más información sobre la disponibilidad de evidencia en el manejo clínico de la fiebre amarilla, consulte el anexo 2.

Antivirales, sofosbuvir y otros fármacos

El grupo de expertos entiende que, hasta el momento, no hay evidencia científica sólida para recomendar medicamentos antivirales (como ribavirina o sofosbuvir), inmunomoduladores o interferón alfa como opciones terapéuticas para el manejo de la FA. Aún faltan estudios que comprueben la eficacia, el beneficio y la inocuidad de esos agentes para el tratamiento de la FA (26, 27).

El sofosbuvir, un antiviral de acción directa aprobado para el tratamiento de la hepatitis C (28) y recientemente identificado como un agente que permite inhibir la actividad *in vitro* del virus del Zika (29), llevó a los investigadores a considerar la misma acción antiviral en el tratamiento de la FA. Algunos investigadores brasileños propusieron un ensayo clínico aleatorio (estudio SOFFA) (30) para evaluar los efectos de la administración de una dosis diaria de 400 mg de sofosbuvir por vía oral en comparación con el tratamiento habitual para los pacientes con diagnóstico de FA y hospitalizados (30). Los resultados que se analizarán incluyen el criterio de gravedad para la admisión a una unidad de cuidados intensivos, los niveles de la carga viral 72 horas después de la inclusión en el protocolo de investigación, la necesidad de trasplante hepático y la mortalidad en un período de 60 días.

La ivermectina, un medicamento antiparasitario, permitió inhibir la multiplicación *in vitro* del virus de la FA (31). Sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorios para evaluar su eficacia clínica y no se recomienda emplearla para el tratamiento de la FA.

Intercambio plasmático o aféresis

La aféresis es un procedimiento médico en el cual se sustituyen algunas partes de los componentes de la sangre por hemoderivados o por albúmina. Sus modalidades incluyen plasmaféresis e intercambio plasmático de alto volumen y su objetivo es retirar anticuerpos y otros componentes inflamatorios que puedan intervenir en la patogénesis de la enfermedad (32). Los pacientes con insuficiencia hepática aguda presentan, con frecuencia, inestabilidad hemodinámica y choque, con hipoperfusión tisular y falla multiorgánica.

Larsen y colaboradores (33) realizaron un estudio clínico aleatorio para evaluar la eficacia del intercambio plasmático de alto volumen (definido como un intercambio de 8% a 15% del peso corporal por plasma fresco congelado) en pacientes con insuficiencia hepática aguda después del trasplante hepático. Se observó un aumento de la supervivencia y una reducción de los eventos adversos graves, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, además de una mejora de los parámetros sistémicos, cerebrales y espláncnicos (mejora de la puntuación SOFA [sigla en inglés de evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica]). Durante la epidemia de FA ocurrida en Brasil en el 2016-2018, el tratamiento de aféresis se realizó de una forma modificada en los hospitales de cuarto nivel (hospitales de referencia especializados) como tratamiento adyuvante para pacientes con insuficiencia hepática aguda por FA (24, 34). La falta de ensayos clínicos aleatorios, la poca disponibilidad de insumos y recursos humanos capacitados para realizar el procedimiento, y la presencia de complicaciones resultantes, como la hemorragia y el choque anafiláctico, impiden realizar el procedimiento, desde el punto de vista de la salud pública. Por ende, el grupo de expertos concuerda en abstenerse de recomendar el procedimiento para pacientes con insuficiencia hepática aguda por FA, excepto con carácter experimental en el contexto de estudios clínicos.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es un procedimiento médico complejo, de alto costo y con riesgos de complicaciones en los períodos perioperatorio y posoperatorio. Durante la epidemia de FA ocurrida en Brasil en el 2016-2018, los

hospitales de cuarto nivel en la región sudeste del país realizaron trasplante hepático a 23 pacientes, seis (26%) de los cuales sobrevivieron (35). El alto costo del procedimiento y la necesidad de tener profesionales especializados para manejar el trasplante hepático constituyen limitaciones para su aplicación como política de salud pública. En la época de la epidemia de FA en el 2016-2018, el Ministerio de Salud del Brasil formuló una estrategia de asistencia de emergencia en casos de insuficiencia hepática hiperaguda relacionada con la FA por medio de una ordenanza específica, en la cual se definieron los pacientes con criterios para trasplante hepático y los servicios especializados para el manejo de esos casos (36, 37). La incidencia de FA en las capitales con infraestructura adecuada fue el factor que permitió acceder al procedimiento. Sin embargo, el Grupo Asesor entiende que, de momento, el trasplante hepático no es una opción terapéutica en casos de insuficiencia hepática por FA y no lo recomienda para el manejo de casos. Los estudios futuros determinarán el papel del trasplante en el manejo del paciente con un caso grave de FA. En el anexo 4 se presenta un resumen de los casos de trasplante hepático en pacientes con FA con base en los informes de casos publicados (35, 38-40).

Organización de los sistemas de salud en el manejo de la fiebre amarilla en contextos de brotes y epidemias

Los servicios de salud deben estar preparados para atender la demanda de casos sospechosos y confirmados de FA, y para enviar a los niveles de mayor complejidad los casos que puedan evolucionar hacia formas más graves o que necesiten seguimiento más frecuente.

El Grupo Asesor reconoció que los servicios de atención primaria no están preparados para manejar al paciente con sospecha de FA. Ante un cuadro de epidemia, se debe hacer un esfuerzo en el nivel de atención primaria para garantizar al menos un hemograma completo con recuento de plaquetas y transaminasas. A partir de eso, se debe enviar un aviso de alerta al gerente sobre la situación epidemiológica y la necesidad de adaptar los servicios a la demanda, trasladar al paciente a otro nivel o crear una estructura compacta de valoración para permitir la recepción de los resultados de las pruebas dentro del período previsto.

Con objeto de apoyar a los encargados de la toma de decisiones y a los gerentes de salud en la organización de servicios de salud para el manejo de casos de FA en el contexto de brotes y epidemias, el Grupo Asesor sugirió una matriz de responsabilidades y organización de los sistemas de salud, que incluye 1) organización de la respuesta, 2) manejo de casos (protocolo y directrices clínicas, grupo de expertos y capacitación de profesionales de salud) y 3) organización de los servicios de salud (red de servicios, insumos y laboratorio), de acuerdo con los ámbitos nacional, subnacional (o departamental) y municipal (o distrital). La matriz de responsabilidades se presenta en el cuadro 4.

Cuadro 4. Organización de servicios de salud para el manejo de casos de fiebre amarilla en el contexto de brotes y epidemias

Responsabilidades y organización de los sistemas de salud frente a brotes y epidemias de fiebre amarilla			
Elementos de la respuesta	Nivel nacional	Nivel subnacional o departamental	Nivel municipal o distrital
Organización de la respuesta	<ul style="list-style-type: none"> – Crear un comité de investigación y de respuesta al brote o a la epidemia. – Gestionar y coordinar las áreas técnicas en todos los niveles. – Gestionar los recursos para actividades de prevención y control en todos los niveles. – Evaluar la calidad, la eficacia y el costo de la respuesta al brote o a la epidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> – Articular la respuesta con otros niveles siguiendo los protocolos y directrices establecidos por el nivel nacional. – Articular la planificación intersectorial de actividades de vigilancia y control, con inclusión de la comunidad. – Gestionar la distribución subnacional de recursos para actividades de prevención y control. 	<ul style="list-style-type: none"> – Coordinar la respuesta con el equipo técnico local. – Coordinar la respuesta intersectorial con la participación de la comunidad y de la población en riesgo. – Gestionar la distribución oportuna de recursos para las actividades locales de prevención y control.
Manejo de casos			
Protocolos y directrices clínicas	<ul style="list-style-type: none"> – Elaborar un protocolo nacional o adaptar los protocolos existentes para el manejo de casos de FA. 	<ul style="list-style-type: none"> – Divulgar, supervisar y evaluar el uso del protocolo nacional vigente en las unidades de salud y capacitar al personal de salud en el manejo de los casos, de conformidad con ese protocolo. 	<ul style="list-style-type: none"> – Realizar una gestión especializada de casos en las unidades de salud. – Capacitar al personal y evaluar el manejo de casos en las unidades de salud locales.
Grupo de expertos	<ul style="list-style-type: none"> – Crear un grupo de expertos <i>ad hoc</i> para apoyar el manejo de casos que estén fuera de la capacidad del nivel subnacional. 	<ul style="list-style-type: none"> – Conseguir expertos para conformar un grupo <i>ad hoc</i> que pueda entrar en acción en caso de que el evento esté fuera de la capacidad local. 	<ul style="list-style-type: none"> – Buscar expertos que puedan liderar la respuesta al brote o la epidemia en el municipio o distrito.
Capacitación de profesionales de salud	<ul style="list-style-type: none"> – Garantizar recursos para la capacitación de los profesionales de salud en vigilancia, control de brotes y manejo de casos. 	<ul style="list-style-type: none"> – Organizar la capacitación de los profesionales de salud en el manejo de casos en los municipios/distritos de su jurisdicción. 	<ul style="list-style-type: none"> – Capacitar a profesionales de atención primaria en el reconocimiento temprano de los casos sospechosos, remisión a servicios especializados, vigilancia epidemiológica y control de brotes.

Responsabilidades y organización de los sistemas de salud frente a brotes y epidemias de fiebre amarilla

Elementos de la respuesta	Nivel nacional	Nivel subnacional o departamental	Nivel municipal o distrital
Organización de los servicios de salud			
Red de servicios	<ul style="list-style-type: none"> – Establecer normas y administrar los recursos para la red de referencia y contrarreferencia. – Identificar y habilitar a las unidades de tratamiento especializado, incluidas las UCI. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mapear los servicios de salud que puedan constituir una red de referencia y contrarreferencia. – Garantizar el funcionamiento de las unidades de tratamiento especializado, incluidas las UCI. 	<ul style="list-style-type: none"> – Garantizar la clasificación adecuada de los pacientes con sospecha de FA en el nivel de atención primaria. – Garantizar el seguimiento ambulatorio de los casos sospechosos con signos de alarma. – Garantizar la hospitalización de los casos sospechosos con signos de gravedad.
Insumos	<ul style="list-style-type: none"> – Garantizar la existencia de insumos, incluso hemocomponentes, hemoderivados, medicamentos, reactivos de laboratorio e infraestructura. 	<ul style="list-style-type: none"> – Garantizar la asignación y distribución de insumos, incluso hemocomponentes, hemoderivados, medicamentos e infraestructura. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mantener existencias y distribuir insumos, incluso vacunas, hemocomponentes, hemoderivados, y medicamentos.
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> – Asegurar los recursos y el funcionamiento de los laboratorios nacionales de referencia para el diagnóstico específico de FA. 	<ul style="list-style-type: none"> – Asegurar el envío de muestras a los laboratorios de referencia para el diagnóstico específico de FA. 	<ul style="list-style-type: none"> – Garantizar el transporte adecuado de las muestras hasta los laboratorios de referencia para confirmación del diagnóstico. – Garantizar un conjunto mínimo de pruebas de laboratorio para la evaluación inicial y el seguimiento de casos.

FA = Fiebre amarilla

UCI = Unidad de cuidado intensivo

Fuente: Elaborado por los autores con base en el siguiente documento: Organización Panamericana de la Salud. Control de la fiebre amarilla: guía práctica. Washington, D.C.: OPS; 2005. (Publicación Científica y Técnica n.º 603). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/722>.

CONSIDERACIONES FINALES

La FA es una enfermedad de evolución muy rápida en un transcurso de siete días; es muy letal y requiere una intervención rápida y precisa de los servicios de salud. Sin embargo, la dificultad para diagnosticar y tratar la FA es una realidad. Hasta el momento, no hay ningún medicamento específico para el tratamiento y la evidencia en relación con el manejo clínico de casos graves es poca. Como consecuencia, es importante elaborar una guía de manejo clínico que canalice los procedimientos clínicos y de laboratorio seleccionados a partir de un consenso y que sean útiles para orientar los servicios, principalmente los de atención primaria, y a los gerentes en la toma de decisiones.

Para la presente publicación, la experiencia reciente de los países que enfrentaron brotes en el 2016-2018 fue un recurso importante ante la escasa evidencia científica y la poca producción científica sobre el manejo clínico de la enfermedad, además de la falta de sistematización de los datos clínicos, con enfoque en las buenas prácticas y en el manejo clínico en zonas con recursos limitados.

La cadena de complejidad de los sistemas de salud es específica de cada país y se debe tener en cuenta en la elaboración de una guía o un plan de cuidado para los pacientes con sospecha clínica de FA en los servicios de salud, o en la formulación de recomendaciones sobre el manejo clínico de la esta enfermedad. En el presente documento, las consultas tuvieron como objetivo la sistematización de recomendaciones en el contexto del manejo clínico que fueran adecuadas a la realidad y las necesidades de las instituciones de salud pública en términos de recursos humanos, técnicos y físicos. En todo caso, se elaboró un documento que permite respaldar al profesional de salud ante las dificultades cotidianas que enfrenta durante una epidemia.

En una guía clínica para los países con pocos recursos materiales y humanos disponibles, es importante tener en cuenta la presión que se ejercerá sobre los servicios en una situación de brote o epidemia. En general, los médicos no están capacitados para atender casos de FA y los servicios de atención primaria no están preparados para dar respuestas rápidas. La experiencia enseña que, en una situación de epidemia, es fundamental identificar los casos graves para hospitalización y capacitar al personal de los servicios de atención primaria para el triaje inicial y el cuidado de pacientes que requieren solo atención ambulatoria. Es fundamental garantizar la entrega oportuna de los resultados de las pruebas y, para ello, los gerentes tienen que organizar la red de prestación de servicios.

PERSPECTIVAS FUTURAS

En el documento resultante de ese esfuerzo se hace una síntesis de muchas deliberaciones, que se ha construido desde la perspectiva de la salud pública y en la que se incorporan recomendaciones positivas de carácter práctico para la toma de decisiones, tanto para los gerentes como para los profesionales de salud que están involucrados directamente en el cuidado de los pacientes con FA. En la publicación, tanto el profesional de salud como el gerente encontrarán información científico-técnica relacionada con los aspectos clínicos y de laboratorio sobre la manera de detectar esta enfermedad mediante signos y síntomas, los criterios de gravedad y la evaluación en

el laboratorio para los establecimientos de atención ambulatoria ante una sospecha de FA y para el diagnóstico diferencial, importante para el triaje y las pautas de actuación necesarias. Las mejores recomendaciones sobre los análisis de laboratorio y la información sobre los tratamientos más eficaces y seguros servirán para orientar a los equipos de salud y a los encargados de la toma de decisiones. También hay información disponible sobre las controversias y los dilemas vividos por esos profesionales de la salud en el transcurso del brote de FA. Se consideró oportuno transmitir las experiencias, los desafíos enfrentados y las limitaciones impuestas por la realidad sanitaria al profesional de salud a fin de avanzar en la construcción colectiva del conocimiento.

Como se sabe, la FA ha sido objeto de preocupación y acción por parte de la OPS desde su fundación. Por lo tanto, la sistematización de las deliberaciones en el contexto de la epidemia de FA ocurrida en el 2016-2018 llena un vacío histórico al reconocerla como una entidad nosológica propia, que exige la detección temprana de los casos, el manejo adecuado de las complicaciones y, sobre todo, la organización de la red de servicios de salud para reducir la morbilidad asociada a la enfermedad. En 1954, el entonces director de la OPS, Dr. Fred L. Soper, convocó una conferencia regional con diversas entidades de salud pública y los encargados de la toma de decisiones para discutir la propagación de la FA en la Región de las Américas a raíz de los brotes en Trinidad y Tabago (1953-1954), y Panamá y Costa Rica (1948-1953) (41). En la conferencia se pusieron de relieve ciertas lagunas en los conocimientos sobre las causas seminales de la enfermedad, la supervivencia en determinadas regiones de la selva y la administración de medidas de control. Es interesante leer el relato del Dr. Wilbur G. Downs de la Fundación Rockefeller, uno de los conferencistas, referente a un informe de un servicio médico rural de Trinidad y Tabago, citado al comienzo de esta publicación. En ese relato, la FA se consideró como un síndrome febril hemorrágico propio de los ambientes silvestres. Más de cincuenta años después, el tema del manejo clínico de la FA sigue vigente y todavía hay preguntas por responder.

REFERENCIAS

1. Kerr JA. The clinical aspects and diagnosis of yellow fever. En: McGraw-Hill Book Company I, editor. Yellow fever. 1.a ed. Nueva York: McGraw-Hill Book Company, Inc; 1951. p. 710.
2. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. J Clin Virol. 2015;64:160-73.
3. Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices, 2.a ed. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>. Consultado en enero del 2022.
4. Ministerio de Salud de Brasil, Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. Brasília: Ministerio de Salud; 2017. Disponible en: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_sau.gov.br. Consultado en enero del 2022.
5. Secretaría de Estado de Salud de Minas Gerais. Manejo clínico febre amarela. Belo Horizonte: SES/MG; 2017. Disponible en: https://www.sau.gov.br/images/documentos/Manejo%20Clinico%20Febre%20Amarela%20SES-MG_03-02-2017.pdf. Consultado en enero del 2022.
6. Sociedad Brasileña de Infectología. Febre amarela: manejo imediato das formas clínicas em pacientes adultos. 2018. Disponible en: <https://ameci.org.br/manejo-imediato-das-formas-clinicas-em-pacientes-adultos-com-febre-amarela/>. Consultado en enero del 2022.
7. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Epidemiological update: yellow fever. 12 de enero del 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/12-january-2018-yellow-fever-epidemiological-update>. Consultado en enero del 2022.
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Epidemiological update: yellow fever. 25 de enero del 2019. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/25-january-2019-yellow-fever-epidemiological-update>. Consultado en enero del 2022.
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Actualización epidemiológica: fiebre amarilla. 20 de marzo del 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <https://bit.ly/3p7f2r4>. Consultado en enero del 2022.
10. Ministerio de Salud de Brasil. Informes de febre amarela. Brasília: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.gov.br/sau/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim-epidemiologico-vol-51-no-01>. Consultado en enero del 2022.
11. Ministerio de Salud de Perú. Salas de situación semanal. Lima: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2021. Disponible en: <https://bit.ly/3FMwNSi>. Consultado en enero del 2022.
12. Ministerio de Salud de Perú. Sala de situación de salud — Perú a la SE 53-2020. 2020. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis-sala/asis-sala_202053.pdf. Consultado en enero del 2022.

13. Ministerio de Salud de Brasil. Violência interpessoal contra pessoas com deficiência/transtorno no Brasil; Situação epidemiológica da febre amarela no monitoramento 2019/2020. Boletim Epidemiológico. 2019;51(46). Disponible en: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_46.pdf/view). Consultado en enero del 2022.
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Epidemiological update: yellow fever. 6 de marzo del 2019. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-yellow-fever-6-march-2019>. Consultado en enero del 2022.
15. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Epidemiological Update: Yellow Fever. 28 de diciembre del 2021. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-yellow-fever-28-december-2021>. Consultado en enero del 2022.
16. Wamala JF, Malimbo M, Okot CL, Atai-Omoruto AD, Tenywa E, Miller JR, et al. Epidemiological and laboratory characterization of yellow fever outbreak in northern Uganda, October 2010-January 2011. *Int J Infect Dis.* 2012;16(7):e536-e42.
17. Stephen J. Thomas, Timothy P. Endy, Alan L. Rothman. Flaviviruses (dengue, yellow fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis, Kyasanur Forest disease, Alkhurma hemorrhagic fever, Zika). En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* Vol. 2. 8.^a ed. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2015. Cap. 155, 1881-1903.
18. Denis B, Chirio D, Ponscarne D, Brichler S, de Verdiere NC, Simon F, et al. Hepatitis rebound after infection with yellow fever virus. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1248-9.
19. Rezende IM, Pereira LS, Fradico JRB, Pascoal Xavier MA, Alves PA, Campi-Azevedo AC, et al. Late-relapsing hepatitis after yellow fever. *Viruses.* 2020;12(2):222.
20. Casadio L, Natri AC, Malta FM, Araújo J, Silva JB, Salomão J, et al. Late-onset relapsing hepatitis associated with yellow fever. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2059-61.
21. Johansson MA, Vasconcelos PF, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(8):482-7.
22. Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality with yellow fever in patients: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750-8.
23. Ribeiro AF, Cavalin RF, Abdul Hamid Suleiman JM, Costa JA, Vasconcelos MJ, Sant'Ana Málaque CM, et al. Yellow fever: factors associated with death in a hospital of reference in infectious diseases, São Paulo, Brasil, 2018. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(1):180-8.
24. Ho YL, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med.* 2019;26(5):taz040.
25. de Ávila RE, Fernandes HJ, Barbosa GM, Araújo AL, Gomes TCC, Barros TG, et al. Clinical profiles and factors associated with mortality in adults with yellow fever admitted to an intensive care unit in Minas Gerais, Brasil. *Int J Infect Dis.* 2020;93:90-7.
26. Julander JG. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Res.* 2013;97(2):169-79.

27. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):116-24.
28. Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2012;19(7):449-64.
29. Sacramento CQ, de Melo GR, de Freitas CS, Rocha N, Hoelz LV, Miranda M, et al. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication. *Sci Rep.* 2017;7:40920.
30. Figueiredo-Mello C, Casadio LVB, Avelino-Silva VI, Yeh-Li H, Sztajn bok J, Joelsons D, et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). *BMJ Open.* 2019;9(11):e027207.
31. Mastrangelo E, Pezzullo M, de Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884-94.
32. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354.
33. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
34. Melo RCB, Li HY, Tatsui NH, Nakamura MM, Inowe EK, Carvalho HB, et al. Papel da troca plasmática na insuficiência hepática aguda pós-infecção pelo vírus da febre amarela: descrição da experiência de um serviço quaternário. *Hematology, Transfusion, and Cell Therapy*; 2018. Cartel presentado en el Congreso Brasileño de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular (HEMO), del 31 de octubre al 3 de noviembre del 2018.
35. Song ATW, D'Albuquerque LAC. Yellow fever: prevention in transplant candidates and emerging treatment data for liver transplant. En: Morris MI, Kotton CN, Wolfe C, editors. *Emerging transplant infections: clinical challenges and implications.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1-16.
36. Ministerio de Salud de Brasil, Secretaria de Atención à Saúde. Portaria nº 2.117, del 11 de julio del 2018. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a estratégia para assistência emergencial em casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à febre amarela - IHHFA, por meio da análise e acompanhamento específicos dos transplantes de fígado. Brasília: Diário Oficial da União; 2018. Disponible en: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/31548007/DiarioOficialdaUniao. Consultado en enero del 2022.
37. Ministerio de Salud de Brasil, Secretaria de Atención à Saúde. Portaria nº 1.232, del 6 de agosto del 2018. Concede habilitação a estabelecimentos de saúde para transplante de fígado em febre amarela. Brasília: Diário Oficial da União; 2018. Disponible en: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/35901350/do1-2018-08-08-portaria-n-1-232-de-6-de-agosto-de-2018-35901341. Consultado en enero del 2022.
38. Song ATW, Abdala E, de Martino RB, Malbouisson LMS, Tanigawa RY, Andrade GM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatitis attributed to yellow fever. *Hepatology.* 2019;69(3):1349-52.
39. Vieira V, Pacheco L, Demetrio L, Balbi E, Bellinha T, Toledo R, et al. Liver transplantation for acute liver failure due to yellow fever: a case report. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1625-8.

40. Duarte-Neto AN, Cunha MDP, Marcilio I, Song ATW, de Martino RB, Ho YL, et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. *Histopathology*. 2019;75(5):638-48.
41. Yellow Fever Conference: 21-22 de diciembre de 1954. *Am J Trop Med Hyg*. 1955;4(4):571-661.

ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTOS TÉCNICOS SOBRE FIEBRE AMARILLA DE LOS PAÍSES DE LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

Documentos oficiales, directrices o protocolos públicos disponibles en línea relativos a los elementos de la respuesta a brotes de fiebre amarilla en doce países con carga de esa enfermedad en la Región de las Américas (lista revisada en la tercera semana epidemiológica del 2022, 20 de enero del 2022).

País	Autoridad normativa	Documento	Elementos de la respuesta
Argentina	Ministerio de Salud https://www.argentina.gob.ar/salud ; https://www.argentina.gob.ar/salud/fiebreamarilla	– Intensificación de la vigilancia de fiebre amarilla ante la presencia de epizootias en Brasil cercanas a la frontera con Argentina	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratorio – Inmunización
		– Diagnóstico de fiebre Amarilla – Guía para el equipo de salud	– Manejo clínico
		– Vigilancia de epizootias de monos por amarilla fiebre	– Vigilancia/epizootias
Bolivia (Estado Plurinacional de)	Ministerio de Salud y Deportes https://www.minsalud.gob.bo https://pai.minsalud.gob.bo/ver_vigilancia_famarilla	– Manual de Vigilancia de Enfermedades Inmunoprevenibles	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratorio – Inmunización
		– Vacuna contra la Fiebre Amarilla	– Inmunización

País	Autoridad normativa	Documento	Elementos de la respuesta
Brasil	Ministerio de Salud https://www.gov.br/saude/pt-br https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela	– Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública - Febre Amarela - 2ª Edição	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias
		– Manual de manejo clínico da Febre Amarela	– Manejo clínico
		– Ministério da Saúde – Febre Amarela	– Vigilancia/humanos
		– Guia de Vigilância em Saúde: volume único	– Vigilancia/epizootias – Laboratorio – Inmunización
		– Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia aplicada à Vigilância da Febre Amarela	– Vigilancia/epizootias
Colombia	Ministerio de Salud y Protección Social https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx	– Plan nacional para la prevención y control de la fiebre amarilla en Colombia 2017 – 2022	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratorio
		– Protocolo de Vigilancia en Salud Pública – Fiebre Amarilla	– Inmunización
		– Guía de atención de la Fiebre amarilla	– Manejo clínico
Ecuador	Ministerio de Salud Pública https://www.salud.gob.ec/	– Manual de procedimientos del subsistema alerta acción SIVE-Alerta	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratorio
		– Manual de vacunas para enfermedades inmunoprevenibles	– Inmunización
Guyana	Ministerio de Salud https://www.health.gov.gy	– No se localizó ningún documento relativo a los elementos considerados.	
Panamá	Ministerio de Salud http://www.minsa.gob.pa/ http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/epidemiologia	– Guia Nacional de Epidemiologia 2018	– Vigilancia/humanos
		– Esquema nacional de vacunación	– Inmunización

País	Autoridad normativa	Documento	Elementos de la respuesta
Paraguay	Ministerio de Salud y Bienestar Social http://www.mspbs.gov.py/build/index.php	– Fiebre Amarilla: Riesgo de importación a través de los viajeros y aparición de epizootias 2019	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratorio – Manejo clínico – Inmunización
		– Guía de vigilancia de epizootias en primates no humanos, con sospecha de fiebre amarilla. 2019	– Vigilancia/epizootias
		– Normas nacionales de vacunación, técnico administrativas y de vigilancia del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles y PAI. 2016	– Inmunización
Perú	Ministerio de Salud https://www.gob.pe/minsa/	– Protocolos de Vigilancia Epidemiológica – Parte I	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias
		– Herramientas para la vigilancia epidemiológica	– Laboratorio – Inmunización
		– Protocolo sanitario de urgencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con fiebre amarilla. 2016.	– Vigilancia/humanos – Manejo clínico
Suriname	Ministerio de Salud Pública https://gov.sr/ministerie-van-volksgezondheid/	– No se localizó ningún documento relativo a los elementos considerados.	
Trinidad y Tabago	Ministerio de Salud http://www.health.gov.tt/	– No se localizó ningún documento relativo a los elementos considerados.	
Venezuela (República Bolivariana de)	Ministerio del Poder Popular para la Salud http://www.mpps.gob.ve/	– No se localizó ningún documento relativo a los elementos considerados.	

ANEXO 2. PREGUNTAS EN FORMATO PICO PARA EL MANEJO CLÍNICO DE LA FIEBRE AMARILLA

Para apoyar las deliberaciones del Grupo Asesor sobre los aspectos específicos del manejo clínico de la fiebre amarilla (FA), se elaboraron tres preguntas con base en el enfoque PICO:

1. En pacientes con FA, ¿usar antivirales reduce el número de muertes, los días con fiebre o el tiempo de hospitalización en comparación con no usar antivirales?
2. En pacientes con FA, ¿hacer un trasplante hepático produce mejores tasas de supervivencia en comparación con no hacer esta intervención?
3. En pacientes con FA, ¿hacer el intercambio plasmático/aféresis produce mejores tasas de supervivencia en comparación con no hacer esta intervención?

La investigación se realizó en las siguientes **bases de datos**, desde el comienzo hasta el 16 de octubre del 2019:

- Scielo (<https://search.scielo.org/>);
- Lilacs (<https://bvsalud.org/es/>);
- Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>);
- Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/>).

No hubo restricción de idioma.

En el recuadro A2.1 se presentan los criterios de inclusión y exclusión de los estudios evaluados sobre el manejo clínico de la FA.

Recuadro A2.1. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios evaluados sobre el manejo clínico de la fiebre amarilla

Criterios de inclusión

- Estudios clínicos en seres humanos.
- Estudios en pacientes con FA y cualquiera de las siguientes intervenciones: uso de antivirales (sofosbuvir o ribavirina), trasplante hepático, intercambio plasmático o plasmaféresis.
- Estudios que presenten cualquiera de los siguientes resultados: muerte, días con fiebre, tiempo de permanencia hospitalaria y supervivencia.
- Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, estudios de casos y testigos.
- Sin restricción de idioma.

Criterios de exclusión

- Comentario sobre los estudios.
- Ensayo clínico de fase 1.
- Estudio *in vitro*.
- Estudio preclínico.
- Protocolo de ensayo clínico.
- Protocolo en marcha.
- Revisión narrativa.
- Falta de acceso al texto completo.

Finalmente, en la figura A2.1 se presentan las etapas del proceso de selección de los estudios. En su evaluación se utilizaron el software Endnote® 2021 Clarivate Analytics y la directriz PRISMA.¹ En la fase de identificación de los estudios, se seleccionaron inicialmente 31 estudios (P1: 30 estudios, P2: ningún estudio y P3: 1 estudio). Después de suprimir 12 estudios duplicados, se evaluaron 19. Esos estudios se excluyeron por las siguientes causas: comentario ($n = 3$), ensayo clínico de fase 1 ($n = 1$), estudio *in vitro* ($n = 1$), estudio preclínico ($n = 7$), protocolo de ensayo clínico ($n = 2$), revisión narrativa ($n = 4$) y falta de acceso al texto completo ($n = 1$). En el cuadro A2.1 se presentan las causas de exclusión de los estudios incluidos en revisión bibliográfica.

Pregunta 1: En pacientes con FA, ¿usar antivirales reduce el número de muertes, los días con fiebre o el tiempo de hospitalización en comparación con no usar antivirales?

P pacientes con FA

I usar antivirales (sofosbuvir, ribavirina)

C placebo / no usar la intervención

O muerte, días con fiebre, tiempo de hospitalización

Términos buscados

"Yellow Fever"[MH] ["fiebre amarilla"]

"Antiviral Agents"[MH] ["agentes antivirales"]

"Ribavirin"[MH] ["ribavirina"]

"Sofosbuvir"[MH] ["sofosbuvir"]

Estrategia

Base de datos	NÚM.	Búsqueda	Resultados
Medline/PubMed	1	"Yellow Fever"[MeSH Terms]	2.847
	2	"Antiviral Agents"[MeSH Terms] OR "Ribavirin"[MeSH Terms] OR "Sofosbuvir"[MeSH Terms]	142.711
	3	#1 AND #2	20
LILACS	1	"" AND db:("LILACS")	701
	2	"Antivirais" AND db:("LILACS")	1.472
	3	"Ribavirina" AND db:("LILACS")	1.575
	4	"Sofosbuvir" AND db:("LILACS")	1.581
	5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	2
SciELO	1	"febre amarela" (Todos los índices)	211
	2	antivirais (Todos los índices)	81
	3	ribavirina (Todos los índices)	113
	4	sofosbuvir (Todos los índices)	30
	5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	0

1 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Base de datos	NÚM.	Búsqueda	Resultados
	1	"yellow fever"	171
Epistemonikos	2	antiviral OR ribavirin OR sofosbuvir	8.769
	3	#1 AND #2	8

Pregunta 2: En pacientes con FA, ¿usar antivirales reduce el número de muertes, los días con fiebre o el tiempo de hospitalización en comparación con no usar antivirales?

P pacientes con FA

I hacer un trasplante hepático

C no hacer la intervención

O supervivencia

Términos buscados

"Yellow Fever"[MH] ["fiebre amarilla"]

"Liver Transplantation"[MH] ["trasplante hepático"]

Estrategia

Base de datos	#	Búsqueda	Resultados
	1	"Yellow Fever"[MeSH Terms]	2.847
Medline/PubMed	2	"Liver Transplantation"[MeSH Terms]	59.936
	3	#1 AND #2	0
LILACS	1	mh:(“Febre Amarela”) AND db:(“LILACS”)	701
	2	mh:(“Transplante de Fígado”) AND db:(“LILACS”)	1.036
	3	#1 AND #2	0
SciELO	1	“febre amarela” (todos los índices)	211
	2	“transplante de figado” (todos los índices)	282
	3	#1 AND #2	0
Epistemonikos	1	“yellow fever”	171
	2	“liver transplantation”	3.259
	3	#1 AND #2	0

Pregunta 3: En pacientes con FA, ¿hacer el intercambio plasmático/aféresis produce mejores tasas de supervivencia en comparación con no hacer esta intervención?

P pacientes con FA

I hacer un intercambio plasmático/plasmaféresis

C no hacer esta intervención

O supervivencia

Términos buscados

"Yellow Fever"[MH] ["fiebre amarilla"]

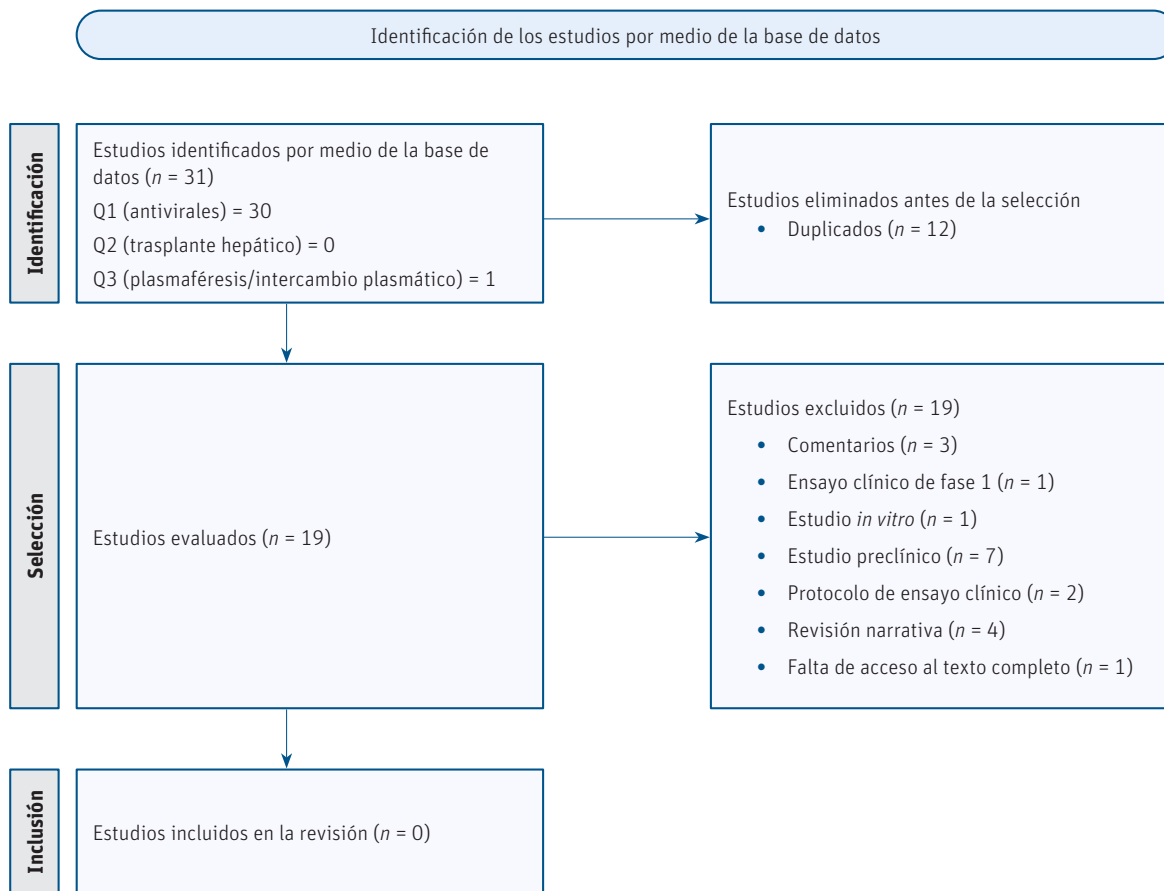
"Plasma Exchange"[MH] ["intercambio plasmático"]

"Plasmapheresis"[MH] [plasmaféresis"]

Estrategia

Base de datos	#	Búsqueda	Resultados
Medline/PubMed	1	"Yellow Fever"[MeSH Terms]	2.847
	2	"Plasma Exchange"[MeSH] OR "Plasmapheresis"[MeSH]	14.996
	3	#1 AND #2	1
LILACS	1	mh:("Febre Amarela")AND db:("LILACS")	701
	2	mh:("Troca Plasmática") AND db:("LILACS")	28
	3	mh:("Plasmaferese") AND db:("LILACS")	239
	4	#1 Y #2	0
SciELO	1	"febre amarela" (todos los índices)	211
	2	"troca plasmática" (todos los índices)	81
	3	"plasmaferese" (todos los índices)	36
	4	#1 AND (#2 OR #3)	0
Epistemonikos	1	"yellow fever"	171
	2	"plasma exchange" OR plasmapheresis	945
	3	#1 AND #2	0

Figura A2. 1. Flujo de selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Cuadro A2.1. Motivos de exclusión de los estudios identificados en la revisión bibliográfica

#	Referencia	Causas de exclusión
1	Siqueira-Batista R., De Souza Bayão T., Do Carmo Cupertino M., Alfred Joseph Mayers N., Patricia Gomes A. Sofosbuvir use for yellow fever: a new perspective treatment. <i>Pathog Global Health</i> [Internet]. 2019;113(5):207-8. Disponible en: http://www.tandfonline.com/loi/ypgh#.VwHiPU1f1Qs .	Comentario
2	Avelino-Silva V.I., Figueiredo-Mello C., Casadio L.V.B., Natri A.C.S.S., Marcílio I., Ribeiro A.F., et al. Perspective piece confronting the multidimensional challenges of research in the context of emerging infectious diseases in Brazil: The example of yellow fever. <i>Am J Trop Med Hyg</i> [Internet]. 2020;103(1):38-40. Disponible en: http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.19-0559 .	Comentario
3	Grossi PA. Urban Spread of Flaviviruses: A New Challenge in Solid-Organ Transplant Recipients. <i>Clin Infect Dis</i> . January 1, 2020;70(1):149-51.	Comentario
4	Low J.G., Ng J.H.J., Ong E.Z., Kalimuddin S., Wijaya L., Chan Y.F.Z., et al. Phase 1 trial of a therapeutic anti-yellow fever virus human antibody. <i>New Engl J Med</i> [Internet]. 2020;383(5):452-9. Disponible en: http://www.nejm.org/medical-index .	Ensayo clínico de fase 1

#	Referencia	Causas de exclusión
5	Faddy H.M., Fryk J.J., Hall R.A., Young P.R., Reichenberg S., Tolksdorf F., et al. Inactivation of yellow fever virus in plasma after treatment with methylene blue and visible light and in platelet concentrates following treatment with ultraviolet C light. <i>Transfusion</i> [Internet]. 2019;59(7):2223-7. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1537-2995 .	Estudio <i>in vitro</i>
6	Alavala R.R., Kulandaivelu U., Bonagiri P., Boyapati S., Jayaprakash V., Subramaniam A.T. Synthesis and antiviral activity of dihydropyrimidines - ciprofloxacin mannich bases against various viral strains. <i>Anti-Infect Agents</i> [Internet]. 2015;13(2):154-65. Disponible en: http://www.eurekaselect.com/article/71421 .	Estudio preclínico
7	Cannalire R., Tarantino D., Piorkowski G., Carletti T., Massari S., Felicetti T., et al. Broad spectrum anti-flavivirus pyridobenzothiazolones leading to less infective virions. <i>Antiviral Res</i> [Internet]. 2019;167 (Cannalire, Massari, Felicetti, Barreca, Sabatini, Tabarrini, Cecchetti, Manfroni) Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Perugia, Via del Liceo, Perugia 1-06123, Italia):6-12. Disponible en: http://www.elsevier.com/locate/antiviral .	Estudio preclínico
8	de Freitas C.S., Higa L.M., Sacramento C.Q., Ferreira A.C., Reis P.A., Delvecchio R., et al. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . <i>PLoS Negl Trop Dis</i> [Internet]. 2019;13(1):e0007072. Disponible en: https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0007072&type=printable .	Estudio preclínico
9	Gupta A.K., Raushan R., Singh J., Roy P.P. Exploring the QSAR analysis of imidazole-4, 5- and pyrazine-2,3-dicarboxamides derivatives using online available resources. <i>Lett Drug Des Discov</i> [Internet]. 2016;13(10):1047-54. Disponible en: https://www.eurekaselect.com/article/77076 .	Estudio preclínico
10	Gwon Y.-D., Strand M., Lindqvist R., Nilsson E., Saleeb M., Elofsson M., et al. Antiviral activity of benzavir-2 against emerging flaviviruses. <i>Viruses</i> [Internet]. 2020;12(3):351. Disponible en: https://www.mdpi.com/1999-4915/12/3/351 .	Estudio preclínico
11	Lu X., Xiao H., Li S., Pang X., Song J., Liu S., et al. Double Lock of a Human Neutralizing and Protective Monoclonal Antibody Targeting the Yellow Fever Virus Envelope. <i>Cell Rep</i> [Internet]. 2019;26(2):438. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/journal/22111247 .	Estudio preclínico
12	Zandi K., Amblard F., Amichai S., Bassit L., Tao S., Jiang Y., et al. Nucleoside analogs with antiviral activity against yellow fever virus. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> [Internet]. 2019;63(9):e00889-19. Disponible en: https://aac.asm.org/content/aac/63/9/e00889-19.full.pdf .	Estudio preclínico
13	Tysana Pte Ltd. Safety and Tolerability of an Antibody Against Yellow Fever Virus (TY014) in Humans. clinicaltrials.gov [Internet]. 2018; disponible en: http://www.epistemonikos.org/documents/86e05da20e19d01915b43e9b519f2327a8774518 .	Protocolo de ensayo clínico
14	BioCryst Pharmaceuticals. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever. clinicaltrials.gov [Internet]. 2020; disponible en: http://www.epistemonikos.org/documents/a60bf4889697e0afbe34bef9bc024240ffc63e .	
15	Figueiredo-Mello C., Casadio L.V.B., Avelino-Silva V.I., Yeh-Li H., Sztajn bok J., Joelsons D., et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: Protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). <i>BMJ Open</i> [Internet]. 2019;9(11):e027207. Disponible en: https://bmjopen.bmj.com/content/9/11/e027207	Protocolo de ensayo clínico

#	Referencia	Causas de exclusión
16	Julander J.G. Experimental therapies for yellow fever. <i>Antiviral Res.</i> 2013;97(2):169-79.	Revisión narrativa
17	Andrei G., De Clercq E. Molecular approaches for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. <i>Antiviral Res.</i> 1993;22(1):45-75.	Revisión narrativa
18	Winch P., Kendall C., Gubler D. Effectiveness of community participation in vector-borne disease control. <i>Health Policy Plann.</i> 1992;7(4):342-51.	Revisión narrativa
19	Organización Panamericana de la Salud. División de Vacunas e Inmunización. Programa Ampliado de Inmunización. Brote de fiebre amarilla selvática en Minas Gerais, Brasil. OPS. Boletín Informativo PAI [Internet], abril del 2002;24(2):5-6. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/HVP/HVI/sns2402.pdf .	Falta de acceso al texto completo

ANEXO 3. CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON FIEBRE AMARILLA SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Referencia y lugar del caso	Caso	Sexo y edad	Sintomatología	Tiempo de evolución de la enfermedad (en días)				Resultado
				Exposición a la ictericia	Sintomatología en el momento de la admisión hospitalaria	Sintomatología en el momento del trasplante hepático	Tiempo de hospitalización	
Song et al. (37), Rio de Janeiro, Brasil	1	Masculino, 54 años	Fiebre, cefalea, mialgia, ictericia	3	3	14	19	Supervivencia
Vieira et al. (38), São Paulo, Brasil	2	Femenino, 27 años	Fiebre, cefalea, mialgia, ictericia, convulsión, IRA	NR	3	10	41	Supervivencia
Song et al. (37), São Paulo, Brasil	3	Masculino, 25 años	Fiebre, cefalea, mialgia, ictericia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, choque, IRA	NR	4	6	10	Muerte
	4	Femenino, 16 años	Fiebre, cefalea, vómito, mialgia, ictericia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, choque, IRA	NR	9	11	18	Muerte
Duarte-Neto et al. (39), São Paulo, Brasil	5	Masculino, 28 años	Fiebre, cefalea, mialgia, ictericia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, choque, IRA	NR	6	7	5	Muerte
	6	Masculino, 40 años	Fiebre, cefalea, mialgia, ictericia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, choque, IRA	NR	6	7	5	Muerte
	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Supervivencia
	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Supervivencia
	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Supervivencia

Referencia y lugar del caso	Caso	Sexo y edad	Síntomatología	Tiempo de evolución de la enfermedad (en días)				Resultado
				Exposición a la ictericia	Síntomatología en el momento de la admisión hospitalaria	Síntomatología en el momento del trasplante hepático	Tiempo de hospitalización	
Song et al. (34), São Paulo, Brasil	10 a 75	59 de sexo masculino (mediana de edad, 39 años)	NR	NR	NR	NR		12 casos: muerte; 53 casos: supervivencia

IRA = insuficiencia renal aguda; NR = no registrado.

Las olas de transmisión de la fiebre amarilla ocurridas en la Región de las Américas entre el 2016 y el 2018 causaron el mayor número de casos humanos y epizoóticos registrados en varios decenios. La fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica viral grave que representa un desafío para el profesional de salud: exige el reconocimiento temprano de signos y síntomas muchas veces inespecíficos, que pueden parecerse a otros síndromes febriles agudos. La detección temprana de los casos sospechosos o confirmados, el monitoreo de los signos vitales y las medidas de soporte vital, y el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda siguen siendo las estrategias recomendadas para el manejo de los casos.

El presente informe es el resultado de las deliberaciones sobre la experiencia de expertos de la Región en cuanto al manejo clínico de pacientes con fiebre amarilla, especialmente en brotes y epidemias, mediante la contextualización de esa experiencia en el conjunto actual de la evidencia médico-científica y la consideración de las directrices técnicas ya disponibles en los países de la Región. Presenta flujogramas para la evaluación inicial del paciente con sospecha clínica de fiebre amarilla y sugiere un conjunto mínimo de pruebas de laboratorio que puede ser útil cuando hay pocos recursos; además, detalla aspectos de la organización de los sistemas de salud para enfrentar brotes y epidemias de fiebre amarilla.