
Resumen de la situación en las Américas

Desde la semana epidemiológica (SE) 1 y hasta la SE 5 de 2017, **Colombia, el Estado Plurinacional de Bolivia, Brasil y Perú** han notificado casos de fiebre amarilla. Colombia y Perú han notificado casos probables, uno y tres casos respectivamente; el Estado Plurinacional de Bolivia notificó un caso en investigación, mientras que Brasil notificó casos confirmados y sospechosos que están en investigación.

A continuación el informe sobre la situación en Bolivia y Brasil.

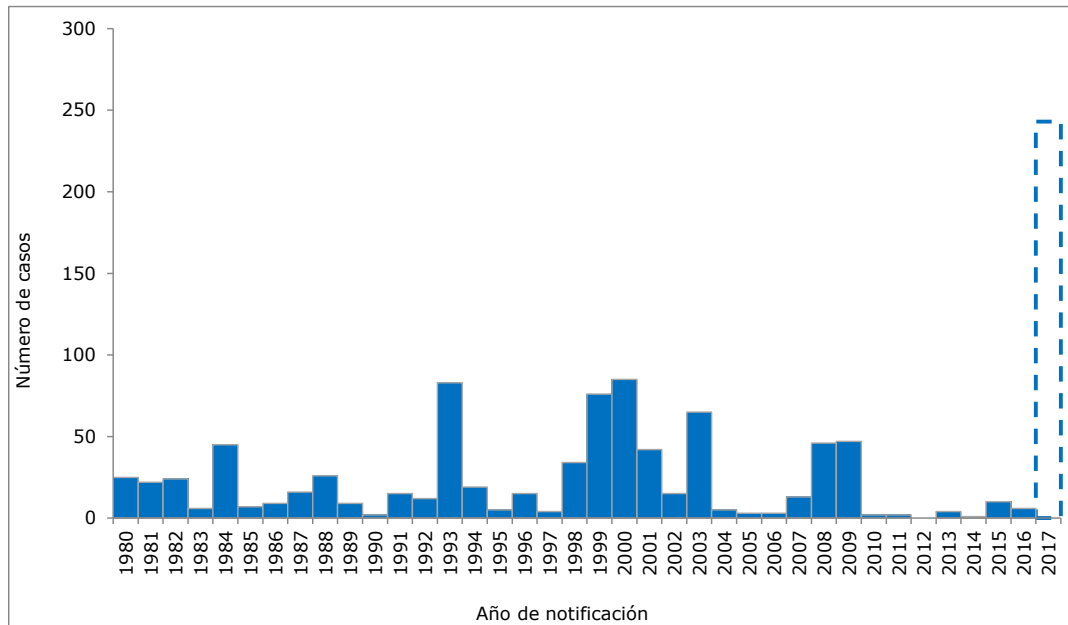
El Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de **Bolivia**, notificó un caso de fiebre amarilla con resultado positivo para IgM por la técnica de ELISA. El caso, corresponde a un turista, sexo masculino, de 28 años de edad, no vacunado que llegó a Bolivia el 8 de enero de 2017 y el 9 de enero se trasladó al municipio de Caranavi, sitio donde probablemente adquirió la infección. El 28 de enero fue atendido en un hospital local y posteriormente fue trasladado a un centro de atención privado en Chile, desde el cual fue dado de alta el día 13 de febrero¹. Durante el periodo probable de infección, el caso no se desplazó fuera de Bolivia.

La fiebre amarilla en Bolivia es endémica y se ha presentado de manera cíclica con brotes de diferente magnitud hasta 2012. A partir de 2013 se han notificado casos aislados.

En **Brasil**, la fiebre amarilla es endémica y se presenta con brotes cíclicos de diferente magnitud; sin embargo, como se observa en la **figura 1**, el número de casos confirmados durante el brote actual, supera al número de casos observados en las últimas décadas.

¹ Tanto en Bolivia como en Chile, los resultados de IgM para fiebre amarilla resultaron positivos.

Figura 1. Casos confirmados de fiebre amarilla, por año de notificación. Brasil, 1980 hasta la SE 5 de 2017



Fuente: Datos publicados por el Ministerio de Salud de Brasil² y reproducidos por la OPS/OMS.

Entre el 1 de diciembre de 2016 y el 15 de febrero de 2017 se notificaron 1.236 casos de fiebre amarilla (243 confirmados, 108 descartados y 885 sospechosos que permanecen en investigación), incluidas 197 defunciones (82 confirmadas, 3 descartadas y 112 en investigación). La tasa de letalidad entre los casos confirmados es de 34% y 13% entre los casos sospechosos.

De acuerdo al sitio probable de infección, los casos sospechosos y confirmados se distribuyen en 6 estados³: Bahía (12), Espírito Santo (130), Minas Gerais (967), Rio Grande do Norte (1), São Paulo (10) y Tocantins (3). Mientras que los casos confirmados, se distribuyen en tres estados: Espírito Santo (31), Minas Gerais (208) y São Paulo (4) (**figura 2**). Entre los casos confirmados, 86% (N=209) son hombres y entre este grupo, 80% tienen entre 21 y 60 años de edad (**figura 3**).

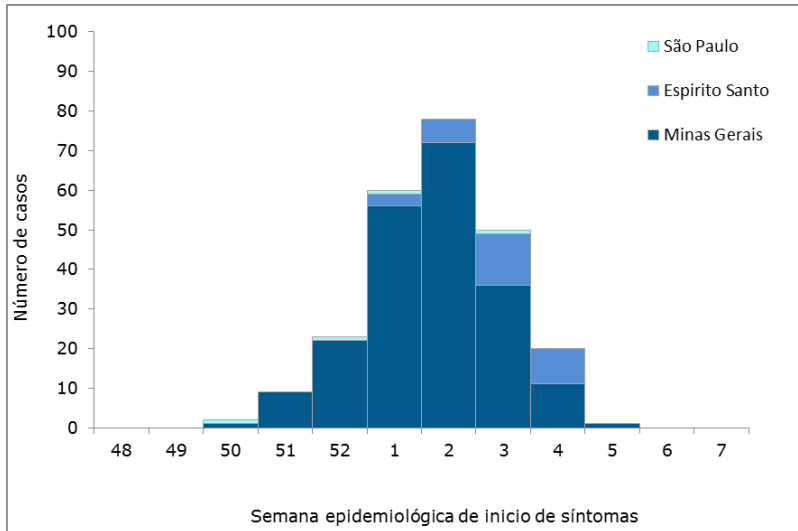
Con relación a las defunciones confirmadas, 70 ocurrieron en el estado de Minas Gerais, 3 en el estado de São Paulo y 9 en el estado de Espírito Santo. En orden decreciente, la tasa de letalidad entre casos confirmados por estado es de 75% en São Paulo; 34% en Minas Gerais y 29% en Espírito Santo.

² El número de casos confirmados desde 1980 a 2016 fueron tomados de *Serie histórica de casos confirmados de fiebre amarilla en Brasil, 1980 – 2016, figura 1* y los casos confirmados de fiebre amarilla durante 2017 obtenidos del Informe N° 17 del *Monitoramento dos casos e óbitos de Febre Amarela no Brasil*. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febre-amarilla>

³ También hay 5 casos sospechosos para los cuales el lugar probable de infección está en investigación.

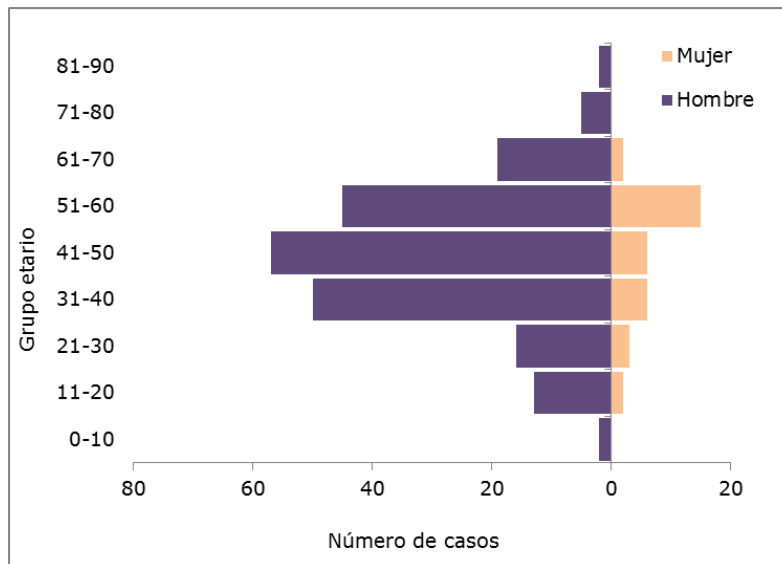
De acuerdo a la distribución de casos por SE de inicio de síntomas y por estado se puede observar una tendencia a la disminución. No obstante, habrá que seguir observando si esta tendencia se mantiene en las próximas semanas.

Figura 2. Distribución de casos confirmados de fiebre amarilla, por estado de ocurrencia y SE de inicio de síntomas. Brasil, SE 48 de 2016 - SE 7 de 2017



Fuente: Publicado por el Ministerio de Salud de Brasil

Figura 3. Distribución de casos confirmados de fiebre amarilla, por grupo etario y sexo. Brasil, SE 48 de 2016 - SE 5 de 2017 (N=243)

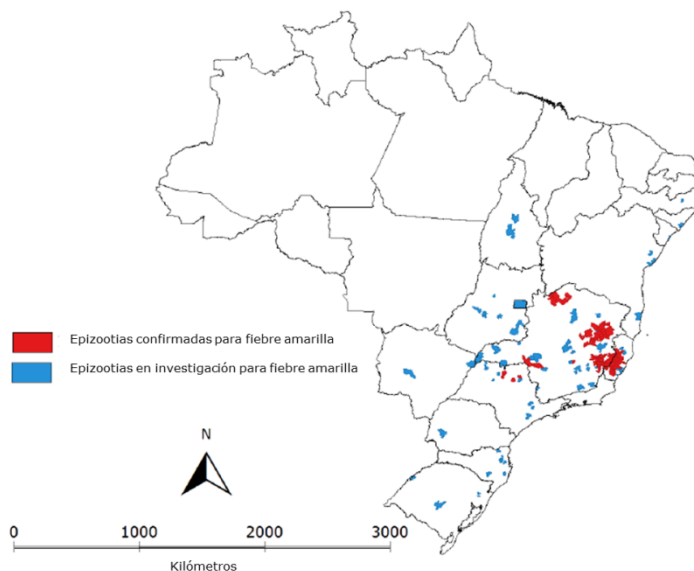


Fuente: Publicado por el Ministerio de Salud de Brasil

Adicionalmente fueron notificadas 647 epizootias en primates no humanos (PNH), de las cuales 342 fueron confirmadas para fiebre amarilla.

Las epizootias en PNH se notificaron en el Distrito Federal y en los estados de Alagoas, Bahia, Goiás, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo, Sergipe, y Tocantins (**figura 4**). Si bien es cierto, no se han notificado casos de fiebre amarilla en otros países/territorios vinculados al brote actual en Brasil, la notificación de epizootias, actualmente en investigación en los estados de Mato Grosso do Sul (frontera con Bolivia y Paraguay); Santa Catarina (frontera con Argentina); Rio Grande do Sul (frontera con Uruguay y Argentina) y Paraná (frontera con Argentina y Paraguay) representa un riesgo de circulación del virus hacia estos países, sobre todo en las áreas en que comparten un mismo ecosistema.

Figura 4. Distribución geográfica de epizootias por fiebre amarilla. Brasil, 1 de diciembre de 2016 –15 de febrero de 2017



Fuente: Publicado por el Ministerio de Salud de Brasil

En respuesta a esta situación, las autoridades de salud pública del nivel federal, estatal y municipal se encuentran implementando diversas actividades, entre ellas la distribución de aproximadamente 12.5 millones de vacunas a los estados de Bahía, Espírito Santo Minas Gerais, Rio de Janeiro y Sao Paulo.

Aunque existe la posibilidad de ocurrencia de un cambio en el ciclo de transmisión de fiebre amarilla en el brote en curso, hasta el momento no hay evidencia de que el *Aedes aegypti* tenga un rol en la transmisión.

El Informe Situación sobre el brote de fiebre amarilla se publica de manera diaria por el Ministerio de Salud de Brasil y se encuentra disponible en:

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/619-secretaria-svs/11-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao>

Recomendaciones

A continuación se comparten las orientaciones de la OPS/OMS para el diagnóstico de fiebre amarilla en la Región. El documento se encuentra disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdfmore&cid=7134&Itemid=40784&lang=es

Diagnóstico por laboratorio de la infección por virus de la fiebre amarilla

El virus de la fiebre amarilla pertenece al género *Flavivirus* y se encuentra relacionado a otros virus del mismo género como los del dengue, Zika, encefalitis japonesa y encefalitis del Nilo Occidental. Puede ser transmitido al humano principalmente por vectores selváticos, mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* así como también por el mosquito *Aedes aegypti*. El espectro clínico de la fiebre amarilla varía desde una infección asintomática o leve hasta un cuadro grave con hemorragia e ictericia que puede resultar fatal. La sospecha diagnóstica de fiebre amarilla se basa en las características clínicas, los lugares y fechas de viaje del paciente (si el paciente es de un país o área no endémica), las actividades y la historia epidemiológica del lugar donde posiblemente ocurrió la infección. Por ello, la confirmación por laboratorio debe ser realizada para la caracterización de los casos y del brote.

La medida más importante de prevención de la fiebre amarilla es la vacunación, que proporciona una inmunidad efectiva contra la enfermedad al 80-100% de los vacunados al cabo de 10 días, y una inmunidad del 99% al cabo de 30 días. Si bien la vacuna contra la fiebre amarilla es segura y raramente causa efectos adversos, deben respetarse las contraindicaciones y prácticas seguras de inmunización.

Tipo de muestra y procedimientos de laboratorio

El diagnóstico de fiebre amarilla se realiza mediante métodos virológicos (detección del virus o del material genético en suero o tejido) utilizando aislamiento viral o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), o por medio de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos.

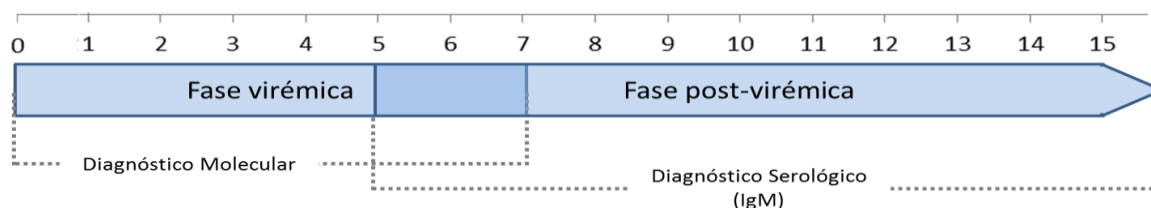
Consideraciones de bioseguridad

Todas las muestras biológicas (sangre total, suero o tejido fresco) se consideran potencialmente infecciosas. Todo el personal de laboratorio que entre en contacto con la muestra, deberá estar vacunado contra la fiebre amarilla y utilizar los elementos de protección personal adecuados. Asimismo, se recomienda realizar cualquier procedimiento dentro de cabinas de bioseguridad clase II certificadas, extremando las medidas para evitar accidentes por punción. Para el manejo de muestras no humanas se debe realizar una estricta evaluación del riesgo según los manuales de bioseguridad de cada laboratorio, considerando además el uso de cabinas de seguridad tipo III.

Diagnóstico virológico

- **Diagnóstico molecular:** Durante los primeros 5 días desde el inicio de síntomas (fase virémica) es posible realizar la detección del RNA viral a partir de suero mediante técnicas moleculares, como la Transcripción Reversa seguida de Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) convencional o tiempo real. En ocasiones, el RNA viral puede detectarse hasta 7 días desde el inicio de síntomas. Por esta razón, se recomienda realizar tanto PCR como ELISA IgM a muestras tomadas entre los días 5-7 (**figura 5**). Un resultado positivo (en presencia de controles adecuados) confirma el diagnóstico.
- **Aislamiento viral:** El aislamiento viral puede realizarse por inoculación intracerebral en ratones o en cultivo celular (células Vero o C6/36; puede ser realizado en contención BSL 2); sin embargo y por su complejidad, es poco utilizado como metodología diagnóstica y se recomienda principalmente para estudios de investigación complementarios a la vigilancia en salud pública.
- **Diagnóstico post-mortem:** El estudio histopatológico con inmunohistoquímica en cortes de hígado constituye el “método de oro” para el diagnóstico de fiebre amarilla en casos fatales. Adicionalmente, los métodos moleculares a partir de muestras de tejido fresco o conservado en parafina pueden también ser utilizados para la confirmación de los casos. La detección puede ser realizada en contención BSL2 (ver arriba la sección consideraciones de bioseguridad para muestras no humanas).

Figura 5. Indicaciones para el diagnóstico según el número de días desde el inicio de los síntomas



Diagnóstico serológico

La serología (detección de anticuerpos específicos) es útil para realizar el diagnóstico de fiebre amarilla durante la fase post-virémica de la enfermedad (es decir, a partir del día 5 desde el inicio de los síntomas).

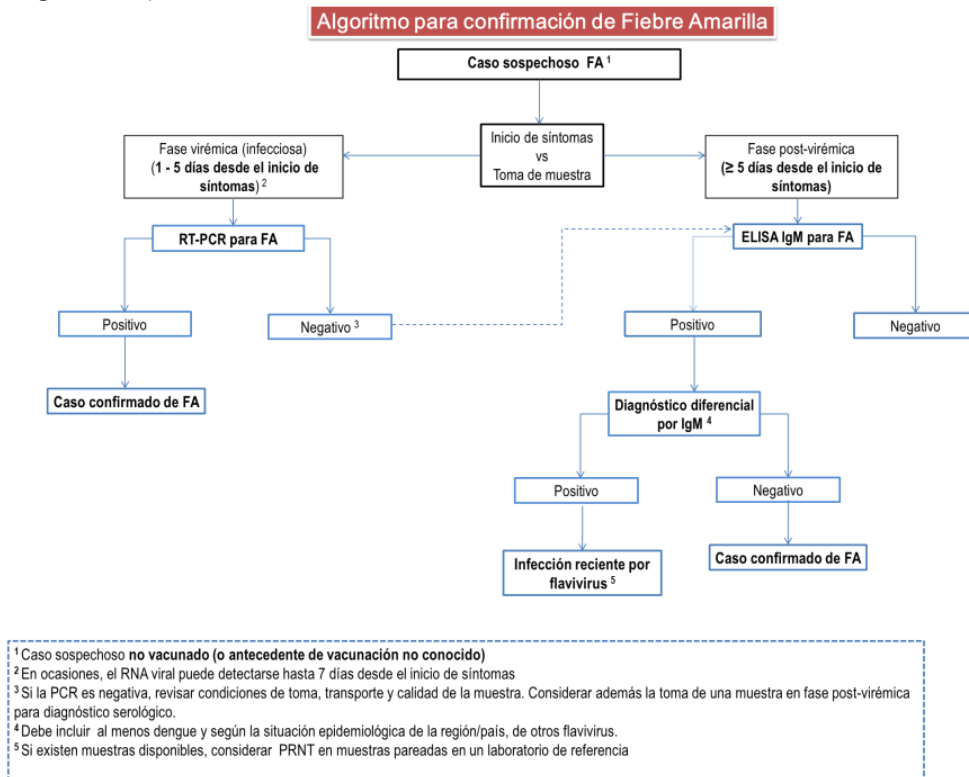
Un resultado positivo de IgM mediante la técnica de ELISA (principalmente captura de IgM, MAC-ELISA, por sus siglas en inglés) o cualquier otro inmunoensayo (inmunofluorescencia indirecta) en una muestra tomada a partir del quinto día de inicio de síntomas, es presuntiva de infección reciente por el virus de la fiebre amarilla. Actualmente no existen estuches comerciales validados para detección de IgM por ELISA. Por esto, procedimientos “caseros” (in-house) utilizando antígeno completo purificado, pueden ser estandarizados.

La confirmación de un caso de fiebre amarilla mediante ELISA IgM dependerá de la situación epidemiológica y del resultado del diagnóstico diferencial de laboratorio. Así, en áreas con circulación de otros flavivirus (principalmente dengue y Zika), la probabilidad de reactividad cruzada es mayor (figura 6).

Otras técnicas serológicas incluyen la detección de IgG mediante ELISA y de anticuerpos neutralizantes por la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés). El ELISA IgG es útil con muestras pareadas (tomadas con al menos 1 semana de diferencia), mientras que el PRNT (90%) puede ser útil con muestras pareadas, o con una sola muestra post-virémica siempre y cuando el ensayo incluya múltiples flavivirus.

Una seroconversión (resultado negativo en la primera muestra y positivo en la segunda), un aumento de más de 4 veces de los títulos de anticuerpos en muestras pareadas, o títulos detectables de anticuerpos contra la fiebre amarilla en una muestra post-virémica (PRNT 90%) es presuntivo de infección por fiebre amarilla. La confirmación de un caso de fiebre amarilla mediante estas técnicas dependerá de la situación epidemiológica y del resultado diferencial de laboratorio, ya que en áreas de co-circulación con otros flavivirus, la posibilidad de reactividad cruzada es mayor (ver figura 2). Asimismo, en áreas donde se llevan a cabo campañas de vacunación activa, puede ocurrir la detección de anticuerpos post-vacunales, por lo que el diagnóstico debe ser cuidadosamente interpretado (ver abajo la sección Respuesta inmune post-vacunal).

Figura 6. Algoritmo para confirmación de fiebre amarilla



Interpretación de resultados por serología y diagnóstico diferencial

La reactividad cruzada de las técnicas serológicas observada principalmente en infecciones secundarias por flavivirus debe ser considerada en áreas donde la co-circulación del virus de la fiebre amarilla con otros flavivirus (dengue, encefalitis de St. Louis, Zika, y otros del complejo encefalitis japonesa) está documentada y existe la probabilidad de que la población haya sido previamente infectada. Asimismo, se debe tener en cuenta que en individuos previamente vacunados contra la fiebre amarilla la IgM inducida por la vacuna puede ser detectada por varios meses e incluso por años.

Por ello, se recomienda realizar en paralelo la detección de anticuerpos para otros flavivirus e interpretar cuidadosamente los resultados tomando en cuenta el historial de vacunación, así como la información epidemiológica disponible.

En general, la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés) ofrece una mayor especificidad que la detección de IgM e IgG. Sin embargo, la reactividad cruzada también ha sido documentada para los ensayos de neutralización, por lo que también se recomienda la realización de esta técnica empleando antígenos para varios flavivirus.

Por otro lado, el diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla debe incluir otros síndromes febriles y febriles-ictéricos como dengue, leptospirosis, malaria, hepatitis virales, entre otras, dependiendo del perfil epidemiológico del país o área afectada.

Un caso de fiebre amarilla será confirmado mediante técnicas serológicas sólo si el diagnóstico diferencial de laboratorio, teniendo en cuenta el perfil epidemiológico del país, resulta negativo para otros flavivirus (figura 6).

Respuesta inmune post-vacunal

La vacunación induce una viremia relativamente baja que disminuye después de 4 a 7 días. Simultáneamente, se desarrolla una respuesta de tipo IgM que no puede ser diferenciada de la respuesta IgM inducida por una infección natural. Aproximadamente 10 días después de la vacunación, se considera que la persona está protegida contra una infección natural. Así, la respuesta IgM vacunal se podrá detectar alrededor del día 5 en adelante con un pico que se produce generalmente 2 semanas después de la vacunación. Posteriormente, los niveles de estos anticuerpos tienden a disminuir. En una proporción significativa de personas vacunadas la respuesta IgM se puede detectar hasta por un mes después de la vacunación, y en algunos casos (principalmente viajeros), incluso hasta por 3-4 años. Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación se pueden detectar por varias décadas. Con todo esto, la interpretación de los resultados serológicos en personas vacunadas resulta compleja, en particular aquellas que han sido vacunadas recientemente por lo cual los resultados deben ser evaluados cuidadosamente.

Conservación de la muestra

- Mantener la sangre total (tomada en tubo con EDTA) o el suero (tomado en tubo seco) refrigerados (2 – 8 oC) si serán procesados (o enviados a un laboratorio de referencia) dentro de 48 horas.
- Mantener el suero congelado (-10 a -20 oC) si será procesado después de 48 horas o en un periodo no mayor de 7 días.
- Mantener el suero congelado (-70 oC) si será procesado después de una semana. La muestra se conserva adecuadamente a -70 oC durante periodos prolongados de tiempo.
- Evitar múltiples ciclos de congelación – descongelación.
- Las muestras de tejido fresco (aproximadamente 1 cm³) pueden ser utilizados para diagnóstico molecular. Congelar a -70 oC y enviar a un laboratorio de referencia en hielo seco. De no ser posible, conservar el tejido fresco en solución salina estéril o PBS refrigerados (2 – 8 oC) y enviar con geles refrigerantes.
- Para el estudio histopatológico y por inmunohistoquímica, la muestra de tejido (aproximadamente 1 cm³) debe ser conservada en formol tamponado y enviada al laboratorio de patología a temperatura ambiente. La de tejido hepático es la muestra de elección para histopatología e inmunohistoquímica. Muestras de bazo y riñón también pueden ser útiles.

Envío de la muestra por vía aérea al laboratorio de referencia

A continuación, algunos aspectos a considerar para el envío de la muestra por vía aérea:

- Garantizar la cadena de frío con hielo seco (en lo posible) o con geles refrigerantes. Utilizar siempre triple empaque.
- Enviar, de ser posible, durante las primeras 48 horas.
- Las muestras originales deben ser empacadas, marcadas, etiquetadas (si se utiliza hielo seco) y documentadas como categoría B.
- Acompañar el envío con la ficha clínica y epidemiológica completa.

Referencias

1. Informes de Febre Amarela. Ministerio de Salud de Brasil. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/619-secretaria-svs/11-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao>
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA del Ministerio de Salud de Perú; Sala situacional para el Análisis de la Situación de Salud – SE 5 de 2017: Fiebre Amarilla. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=121
3. Boletín epidemiológico. SE 5. Instituto Nacional de Colombia. 2017. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Paginas/default.aspx>
4. Control de la Fiebre amarilla. Guía Práctica. 2005. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica No. 603.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Travelers' Health. Yellow Fever prevention, content updated January 4, 2017. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>
6. Yellow fever laboratory diagnostic testing in Africa. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246226/1/WHO-OHE-YF-LAB-16.1-eng.pdf>
7. Basile AJ, Goodman C, Horiuchi K, Laven J, Panella AJ, Kosoy O, Lanciotti RS, Johnson BW. Development and validation of an ELISA kit (YF MAC-HD) to detect IgM to yellow fever virus. J Virol Methods. 2015 Dec 1;225:41-8. doi: 10.1016/j.jviromet.2015.08.025. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093415003055>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever: Clinical & Laboratory Evaluation. 21 August 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/yellowfever/healthcareproviders/healthcareproviders-clinlabeval.html>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever: Symptoms and Treatment. 13 August 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/yellowfever/symptoms/index.html>
10. International Air Transport Association (IATA). Dangerous Goods Regulations, 56th Edition. (2015). Disponible en: <https://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Documents/infectious-substance-classification-DGR56-en.pdf>

11. Gibney, et al. Detection of Anti-Yellow Fever Virus Immunoglobulin M Antibodies at 3–4 Years Following Yellow Fever Vaccination (2012). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 87(6), 1112–1115. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516084/pdf/tropmed-87-1112.pdf>
12. Gershman et al. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 30 (2012) 5038– 5058. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12006135>
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition*, 2009. Disponible en:
<https://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/bmbl.pdf>
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Guía práctica para el control de la fiebre amarilla*, 2005. Disponible en:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7134&Itemid=40784&lang=es
15. World Health Organization (WHO). *Manual for the monitoring of yellow fever virus infection*. April 2004. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68715/1/WHO_IVB_04.08.pdf