



## **CIRCULAR NORMATIVA**

### **FIEBRE AMARILLA**

#### **CLINICA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

##### **ANTECEDENTES:**

Con motivo del desplazamiento hacia el sur oeste de la onda enzoótica de Fiebre Amarilla, que ocasionó casos humanos en Paraguay y Argentina (Misiones), es necesario asegurar en nuestra provincia el cumplimiento de las medidas recomendadas en el Alerta Epidemiológica Nacional del 18/01/08.

##### **OBJETIVOS.**

1. Intensificar la Vigilancia Epidemiológica del Síndrome Febril Ictérico y Síndrome Febril Inespecífico, para la detección oportuna de casos compatibles con Fiebre Amarilla.
2. Identificar precozmente, la circulación viral.
3. Intervenir oportunamente para bloquear la transmisión a sectores urbanos.
4. Difundir normas de atención médica, para unificar conductas de diagnóstico y tratamiento.

##### **DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.**

Se trata de una enfermedad infecciosa aguda de origen viral, que tiene una duración breve, y gravedad variable. La infección puede progresar hacia la denominada etapa de intoxicación, con síntomas de insuficiencia hepato-renal, con hematemesis, melena, y otras manifestaciones hemorrágicas.

**Agente etiológico:** Virus de la Fiebre Amarilla, Arbovirus del género Flavivirus, familia Flaviviridae.

**Reservorios:** en el ciclo selvático, principalmente, monos y mosquitos de los géneros Haemagogus y Sabethes. En las zonas urbanas el hombre y el mosquito Aedes aegypti.

**Transmisión:** por la picadura de mosquitos hematófagos. En la zona selvática por mosquitos de los géneros Haemagogus y Sabethes y en las zonas urbanas por Aedes aegypti.

**Período de incubación:** tres a seis días después de la picadura del mosquito.



**Período de transmisibilidad:** el mosquito se infecta al picar al enfermo durante la fase de viremia, que se inicia poco antes de comenzar la fiebre (24 a 48 hs) y puede durar hasta el quinto día de la enfermedad. *Ae. aegypti* puede tornarse infectante tras un período de 9 a 12 días después de haber picado a una persona durante la viremia (período de incubación extrínseco).

**Susceptibilidad y riesgo:** todas las personas no inmunes que penetran en zonas de transmisión o riesgo de transmisión de la enfermedad (turistas, agricultores, pescadores, camioneros o migrantes, entre otros), o que viven en ellas sin estar vacunados.

**Inmunidad:** por la vacuna o por la infección natural. El Reglamento Sanitario Internacional (RSI) exige revacunación cada 10 años para viajeros a zonas endémicas de Fiebre Amarilla. Desde Agosto de 1.996, la Provincia de Salta, incorpora la vacunación antiamarílica en Áreas Operativas de riesgo, priorizada a los mayores de 15 años, actividad que se mantiene en la actualidad; a partir de la Resolución Ministerial 1223/05, se incorpora al calendario regular de vacunación, al año de edad.

#### **Características Clínicas.**

Las manifestaciones clínicas de la infección por el Virus de la Fiebre Amarilla, son muy variables: desde las formas asintomáticas, pasando por modalidades leves, con sintomatología inespecífica, hasta la fiebre hemorrágica clásica, de alta letalidad.

En general la forma clásica se caracteriza por una enfermedad sistémica grave, de alta letalidad, que se manifiesta con fiebre, postración, compromiso hepato-renal y cardíaco, manifestaciones hemorrágicas y choque.

La evolución de la enfermedad puede incluir tres períodos clínicamente evidentes: período de infección, periodo de remisión y periodo de intoxicación.

**Período de infección:** corresponde al inicio de los síntomas, e incluye la fase de viremia. Tiene comienzo abrupto, con fiebre elevada ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos, cefaleas, náuseas, mareos, malestar general y dolor muscular, especialmente en la parte baja de la espalda. Al examen físico el paciente se encuentra febril, postrado y con congestión de las conjuntivas y la cara. A veces se observa bradicardia, acompañada de fiebre (signo de Faget). El laboratorio en este período presenta leucopenia con neutropenia relativa, aumento de transaminasas y albuminuria. Este periodo tiene una duración aproximada de 3 a 6 días.

**Período de remisión:** puede durar de 2 a 48 horas, los síntomas ceden y el estado general del paciente mejora. En las formas leves, el paciente inicia la fase de recuperación, que dura entre 2 a 4 semanas.

**Período de intoxicación:** es la forma más grave, se presenta con ictericia, dolor epigástrico, manifestaciones hemorrágicas, principalmente epistaxis, hemorragia gingival, hematemesis (vómito negro), melena y oliguria, seguida de anuria, lo que indica falla renal. Las transaminasas se elevan. La letalidad de los casos en este periodo es de 50 %



aproximadamente. En la fase final el paciente presenta hipotensión, agitación psicomotora, estupor y coma. La muerte en general acontece entre el séptimo y décimo día posterior al inicio de síntomas.

### **Diagnóstico diferencial.**

Las distintas formas clínicas de la Fiebre Amarilla, también pueden identificarse en otras enfermedades febriles que evolucionan con ictericia, manifestaciones hemorrágicas o ambas, como Leptospirosis, Hepatitis, Dengue Hemorrágico, Fiebre Hemorrágica Argentina, Boliviana, etc. (Anexo 1).

### **Diagnóstico de laboratorio.**

a.- Diagnóstico clínico de laboratorio

#### **Hemograma:**

- Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda (inicial)
- Leucopenia con linfocitosis y desviación a la izquierda (3 a 4º día) más eosinopenia.
- Hematocrito elevado (hemoconcentración)

#### **Transaminasas:**

- AST (TGO) y ALT (TGP) > 1.000 UI/l

#### **Urea y Creatinina:**

- Aumentadas en las formas graves.

#### **Amilasa:**

- Aumento significativo

#### **Orina:**

- Proteinuria, hematuria, cilindruria, oliguria en las formas graves.

b.- Diagnóstico específico de laboratorio

Se realiza por medio de pruebas serológicas para la pesquisa de anticuerpos tipo Ig M y por el aislamiento del virus en sangre. En pacientes con síntomas neurológicos L.C.R. y, en los casos mortales, por la presencia del antígeno vírico en tejido (Hígado).

La serología es el procedimiento más utilizado en el diagnóstico de la Fiebre Amarilla; la detección de anticuerpos Ig M, es actualmente la técnica más utilizada y difundida, por su alta sensibilidad y especificidad. Los anticuerpos Ig M (Mac Elisa) pueden ser detectados muy tempranamente en el curso de la infección, a partir del séptimo día y pueden perdurar en circulación por varios meses; en los vacunados pueden persistir hasta un año. Por lo tanto, deben confirmarse los resultados mediante la detección de una seroconversión por neutralización de muestras obtenidas en la fase aguda y convaleciente (muestras pareadas). La técnica de Neutralización es la más específica de las técnicas serológicas disponibles. En infecciones primarias por flavivirus, permite identificar el virus infectante, aunque puede presentar cierto grado de reactividad cruzada.

El estudio de los tejidos o fluidos por aislamiento, detección de antígeno o genoma viral puede ser usados para confirmar los casos, un resultado negativo por estas técnicas no descarta



un caso ya que se desconocen los valores predictivos negativos de las mismas, y se solicitará una segunda muestra para serología.

## **INSTRUCCIONES PARA LA TOMA Y EL ENVÍO DE MUESTRAS PARA DIAGNÓSTICO DE FIEBRE AMARILLA (Humanas – Animales)**

**1. SUERO:** Obtenido en forma **estéril**, sin aditivos. Para aislamiento viral, detección de genoma viral y detección de anticuerpos.

- a) Período agudo: 1 a 6 días
- b) Convalecencia: 7 a 21 días.

**Volumen:** mínimo 2 ml

**Condiciones de envío:** enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a **4°C**.

**2. TEJIDOS:** el órgano de elección es el **HÍGADO**. Los tejidos deben fraccionarse en dos partes:

a) Tejido a **-70°C** o hielo seco: para PCR y aislamiento viral.

b) Tejido fijado en formol bufferado\* o incluido en parafina (para tinción inmunohistoquímica) a **temperatura ambiente**. Los tejidos pueden permanecer en formol bufferado hasta 24 horas. En caso de remitirse al laboratorio con posterioridad, deberán ser pasados a alcohol 70°

FORMOL BUFFERADO (pH: 7.4):

Formol puro (40 vol.)	10,0 ml
Agua destilada	900,0 ml
Fosfato monosódico	4,0 gr
Fosfato disódico	6,5 gr

**3. LCR:** en caso de pacientes con síntomas neurológicos remitir muestra estéril.

**Condiciones de envío:** enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a **4°C**.

**PARA TODOS LOS TIPOS DE MUESTRAS ES IMPORTANTE EVITAR CICLOS DE CONGELAMIENTO-DESCONGELAMIENTO**

**Condiciones de envío de muestras:** en recipientes de bioseguridad (triple envase), rotulados con los siguientes datos: Apellido y Nombres, Tipo de muestra, Fecha de obtención.



Acompañar las muestras con la **ficha epidemiológica** correspondiente. Dado que la elección del método de diagnóstico a emplear depende de los días de evolución de los síntomas, las muestras no podrán ser procesadas si carecen de los siguientes datos:

- a) **Identificación del paciente.**
- b) **Fecha de comienzo de los síntomas**
- c) **Fecha de recolección de la muestra**
- d) **Historia de viajes recientes del paciente**
- e) **Antecedente de vacunación contra la Fiebre Amarilla y fecha.**

Remitir las muestras para su estudio vía OCASA, directamente a:

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES VIRALES  
HUMANAS " Dr. Julio I. Maiztegui"  
Laboratorio de Arbovirus  
Monteagudo 2510  
2700 PERGAMINO - PCIA. BUENOS AIRES  
TE: 02477- 433044/429713/429714  
FAX: 02477-33045**

**E-mail:**

[inevh@speedy.com.ar](mailto:inevh@speedy.com.ar)

[malemor@yahoo.com.ar](mailto:malemor@yahoo.com.ar)

[cintiafabbri@yahoo.com.ar](mailto:cintiafabbri@yahoo.com.ar)

[pininoemi@yahoo.com.ar](mailto:pininoemi@yahoo.com.ar)

[slevis0@yahoo.com](mailto:slevis0@yahoo.com)

**Responsables:** Dras. Alejandra Morales- Cintia Fabbri – Noemi Pini – Silvana Levis

**Tratamiento:**

En los casos leves el tratamiento es sintomático. No se deben emplear salicilatos porque pueden producir hemorragias. En los casos graves de Fiebre Amarilla, la terapia de apoyo incluye: mantenimiento nutricional, sonda nasogástrica, reemplazo adecuado de líquidos, y si fuese necesario drogas vasoactivas, oxígenos, corrección de la acidosis metabólica, tratamiento de la hemorragia con plasma fresco, diálisis si está indicada por falla renal y tratamiento de las infecciones secundarias con antibióticos.

**VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA:**

La vigilancia epidemiológica de la Fiebre Amarilla tiene por objeto la detección precoz de la circulación del virus para la adopción oportuna de medidas adecuadas de



control orientadas a prevenir nuevos casos, impedir la progresión de brotes y no permitir la urbanización de la enfermedad.

La vigilancia epidemiológica de la circulación viral de la Fiebre Amarilla debe intensificarse tanto en las áreas enzoóticas como en las no enzoóticas.

Los principales mecanismos empleados en la vigilancia de la Fiebre Amarilla son:

- Vigilancia de los casos clínicos compatibles con Fiebre Amarilla.
- Intensificar la vigilancia de los síndromes febriles agudos y síndromes febriles ictericos.
- Vigilancia de epizootias (aparición de la enfermedad y muerte de monos en áreas selváticas).
- Mantenimiento de los índices de infestación por *Aedes aegypti* por debajo de 5%.
- Vigilancia de eventos pos-vacunales supuestamente atribuibles a la vacunación contra la Fiebre Amarilla.

## **DEFINICIÓN DE CASO**

### **Sospechoso.**

Toda persona procedente o residente en área de riesgo epidemiológico (incluida la zona de las Yungas donde habitan monos) y que presenta: fiebre de inicio agudo, acompañada de mialgias y cefalea, o fiebre seguida de ictericia.

### **Probable.**

Caso sospechoso con al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:

- Ig M positiva en suero.
- Título elevado de Ig G en muestra de la fase convaleciente.
- Ig M e Ig G en una única muestra de suero.
- P.C.R. positiva

### **Confirmado.**

Caso sospechoso con al menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:

- Aislamiento viral de suero o tejido.
- Detección de antígeno viral (Inmunohistoquímica), o detección de genoma viral (P.C.R.) en tejido.
- Detección de genoma viral en suero (P.C.R.) acompañada de una prueba serológica positiva.
- Seroconversión por técnica de Neutralización (NT) en muestras pareadas de suero.
- Nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.

### **Brote.**

Un brote de fiebre amarilla es la presencia de al menos un caso de fiebre amarilla confirmado.



En vacunados recientes de áreas de riesgo que cumplan la definición de caso es imprescindible el estudio de una muestra aguda para diferenciar infección natural de reacciones post-vacunales.

### **FORTALECIMIENTO DE LA VIGILANCIA DEL SÍNDROME FEBRIL AGUDO E ICTÉRICO.**

Vigilancia en sitios centinela de síndrome febril agudo con énfasis en el febril icterico. La circular normativa EPI5/03 (sexta versión), hace referencia a los sitio centinelas para la Vigilancia Epidemiológica de Dengue, considerando que el vector urbano de la Fiebre Amarilla es el *Ae. aegypti*, se debe emplear igual metodología de vigilancia, ajustándolo a la definición de caso antes expresada.

### **VIGILANCIA DE EPIZOOTIAS.**

Las áreas rurales deberán investigar la muerte de monos por causas naturales. La verificación de una epizootia puede representar la circulación de Virus de la Fiebre Amarilla, y en ese caso se debe verificar inmediatamente los esquemas de vacunación de las personas expuestas al riesgo, además de intensificar la vigilancia de los casos sospechosos.

### **ACCIONES DE PREVENCIÓN.**

- Vacunación con vacuna antiamarílica a los grupos de edad entre 1 y 60 años, residentes en zona de riesgo de transmisión y a viajeros que se dirijan a la misma.
- Mantener bajo los índices de *Ae. aegypti* a través de ordenamiento del medio y eliminación de criaderos.
- Uso de telas mosquiteras en ventanas y puertas y de mosquiteros. Uso de repelentes.
- En caso de ingreso a zonas selváticas con riesgo de transmisión asegurarse de tener aplicada la vacuna, ropa adecuada y uso de repelentes.
- Informar y educar a la comunidad en forma permanente.

P/D: [VER CALENDARIO DE VACUNACION 2017.](#)

[VER ALERTA EPIDEMIOLOGICA N°1 / 2017.](#)

Med. Alberto Gentile  
Coordinador Epidemiológico  
Ministerio de Salud Pública - Salta