



CIRCULAR AMC-CIR-000100-2024

Cartagena de Indias D.T. y C., martes, 26 de marzo de 2024

Asunto: ENTIDADES ADMINISTRADORAS DE PLANES DE BENEFICIOS (EAPB) E INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (IPS) PUBLICAS Y PRIVADAS.

Para: RECOMENDACIONES PARA LA INTENSIFICACIÓN Y FORTALECIMIENTO DE LAS ACCIONES DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA DE LA FIEBRE AMARILLA EN EL DISTRITO DE CARTAGENA.

Cordial saludo,

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad viral, transmitida por los mosquitos *Haemagogus*, *Sabethes* y *Aedes aegypti*, propia de algunas regiones tropicales de América del Sur y África. Existen dos ciclos de transmisión a través de los cuales el virus puede ingresar al humano, selvático y urbano. Esta enfermedad genera anualmente numerosos brotes principalmente en África y más recientemente en Brasil. Se estima que para el continente africano la incidencia pueda llegar a los 200 000 casos nuevos por año. La FA es una enfermedad con una alta tasa de letalidad, no existe cura para la infección viral, el principal mecanismo de prevención es la vacunación y hace parte del Reglamento Sanitario Internacional.

En Colombia, desde el año 2000 hasta el 2021 se han presentado 215 casos confirmados y cerca de 785 casos probables fueron investigados, tanto en pacientes sospechosos como en muertes sospechosas por fiebre amarilla. El último caso confirmado en Colombia ocurrió en Mitú, Vaupés en 2018. Desde la notificación del primer caso de COVID-19 en Colombia (marzo de 2020) hasta el 2021 se han estudiado 45 casos de fiebre amarilla, todos fueron descartados, ninguno de los pacientes descartados cursaba con infección por SARSCoV-2.

La fiebre amarilla es una enfermedad viral, infecciosa y de inicio súbito, su gravedad puede variar entre una infección subclínica o de sintomatología leve, detectable únicamente con pruebas de laboratorio debido a la inespecificidad de los síntomas, hasta una enfermedad grave icterico-hemorrágica, que puede comprometer diferentes órganos y llevar al paciente a la muerte en periodos cortos de tiempo.

El periodo de incubación oscila entre tres y seis días, sin embargo, existe evidencia de que puede llegar hasta los 10 días. La enfermedad tiene tres fases clínicas, que algunas veces no pueden ser diferenciadas con facilidad:



1-La fase inicial es la infección, su duración tiene un promedio de tres días, donde el paciente muestra síntomas poco específicos como: fiebre alta, escalofríos, vómito, cefalea, inapetencia y malestar general, en esta fase la circulación viral en sangre esta activa.

2-Fase de remisión, inicia luego de 2 a 3 días, que tiene una duración de 12 a 24 horas y el paciente refiere mejoría transitoria, muchas veces esta fase suele confundir a los médicos y pierden el interés por el diagnóstico de la enfermedad.

3-La fase de intoxicación es la fase final, ocurre en aproximadamente el 15 % de los pacientes infectados, los síntomas se vuelven más específicos y graves, presentando recrudescencia de la fiebre, empeoramiento de la cefalea y la mialgia, aparece un signo típico de la enfermedad, la ictericia, puede haber sangrado, disfunción renal con oliguria, así como disfunción cardiovascular y deterioro neurológico con convulsiones (12,14). Comúnmente se observa el signo de Faget, que es una disociación entre el pulso y la temperatura, la causa de muerte es la falla multiorgánica.

El 21 de marzo de 2024, los organismos internacionales, Organización Panamericana de la Salud (OPS), y la Organización Mundial de la Salud (OMS), emitieron la actualización epidemiológica de la fiebre amarilla en la que se registra que, hasta el 19 de marzo del 2024, Colombia, Guyana y Perú han notificado casos de fiebre amarilla en la Región de las Américas, notificándose un total de siete casos confirmados de fiebre amarilla, incluyendo cuatro casos fatales. Los casos se han registrado en tres países de la Región: Colombia (tres casos fatales) (7), Guyana (dos casos) (10) y Perú (dos casos, incluyendo una defunción).

Adicionalmente, Brasil ha reportado la confirmación de casos de fiebre amarilla en primates no humanos.

En Brasil, durante el 2024 no se han registrado casos autóctonos de fiebre amarilla, sin embargo, para el período actual de monitoreo (julio 2023 a junio 2024), hasta la semana epidemiológica (SE) 10, se informaron 1.157 eventos que involucraron primates no humanos muertos (monos). De este total, seis (0,5%) fueron confirmados para fiebre amarilla por criterios de laboratorio en el estado de Rio Grande do Sul (6). En Colombia, durante la SE 11 del 2024 se notificaron tres casos fatales de fiebre amarilla, captados en la vigilancia por laboratorio e histopatología para mortalidad por dengue, confirmados a través de análisis PCR en tiempo real. La procedencia de los casos son los municipios de Villagarzón, Orito y Valle del Guamuez, en el departamento de Putumayo. Estos casos corresponden a tres hombres de entre 20 y 66 años, que iniciaron síntomas entre el 3 de enero y 18 de febrero del 2024, todos tuvieron antecedente de exposición a áreas silvestres o boscosas, debido a actividades laborales agrícolas, sin antecedentes de vacunación contra la fiebre amarilla. Adicionalmente, se encuentra en estudio un caso procedente del municipio de Magangué, departamento de Bolívar. Se trata de un joven de 17 años con antecedentes de vacunación contra la fiebre amarilla en 2007 y con antecedente de desplazamiento a el municipio de Sucre, departamento de Sucre, con



fecha de inicio de síntomas el 14 de febrero del 2024. El paciente fue dado de alta, se encuentra recuperado y en buen estado de salud general.

Con relación al comportamiento del evento en Colombia en el año 2023, se registró una notificación de 44 casos, de los cuales se descartaron 42 casos y se confirmaron 2 casos del género masculino, etnia indígena grupo Bora y Ticuna, procedente de zona rural dispersa de Leticia- Amazonas, ambos de origen selvático.

Considerando la población a riesgo en el distrito de Cartagena, y por ser esta un sitio turístico donde convergen personas de otros países o regiones, se hace necesario intensificar y/o fortalecer las acciones de vigilancia epidemiológica de la fiebre amarilla, por tanto, el Departamento Administrativo Distrital en Salud (DADIS), en el marco de sus competencias descritas en el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social, 780/2016, insta a todas las entidades destinatarias a dar cumplimiento a cada una de las recomendaciones dadas en el documento, con la periodicidad establecida en el protocolo de vigilancia y lineamiento nacional.

Teniendo en cuenta que el distrito de Cartagena es hiper endémico para dengue, uno de los diagnósticos diferenciales de la fiebre amarilla, se recomienda que ante la duda de diagnóstico clínico entre estas enfermedades, se cumpla con el seguimiento diario para detectar signos de alarma, gravedad, especialmente durante la fase crítica, asimismo se realice notificación INMEDIATA por todos los medios disponibles (Sivigila web, y correo electrónico, llamada telefónica o mensajes de textos) de todo caso probable que cumpla con las características de clasificación.

A continuación, se relacionan las recomendaciones impartidas por la OPS/OMS para las autoridades de salud:

Vigilancia en salud pública

- Realizar la búsqueda activa de personas con enfermedad compatible con la definición de caso sospechoso y/o con síndrome febril icterico agudo en las zonas donde se han presentado casos, así como en los municipios aledaños y los lugares visitados por los casos en el período de 3 a 6 días antes del comienzo de la enfermedad. Considerar la definición operativa del evento contemplada en el protocolo de vigilancia nacional:





Tipo de caso	Características de la clasificación
Caso probable	Se establecen dos definiciones de caso probable que están en función del estado de la circulación viral en la zona, esta se determina por la presencia de casos confirmados, epizootias confirmadas o aislamiento viral en mosquitos 15 días previos a la notificación del caso: • Zona sin antecedente de circulación viral: paciente con cuadro febril agudo (máximo de 7 días) de inicio súbito, acompañado de ictericia o signos hemorrágicos, independiente del estado vacunal del paciente. • Zona con circulación viral activa: paciente con cuadro febril agudo (máximo de 7 días), residente o procedente de un área con evidencia de transmisión viral, no vacunado contra fiebre amarilla o con estado vacunal desconocido.
Caso confirmado	Todo caso probable con al menos uno de los siguientes criterios por laboratorio: • Detección de ácido nucleico viral mediante técnica de RT-PCR hasta el día 10 posterior al inicio de síntomas. • Diagnóstico serológico: (sólo si el diagnóstico diferencial por laboratorio resulta negativo para otros flavivirus), demostración de IgM específica contra el virus de la fiebre amarilla mediante una técnica de Elisa de captura (MAC, Elisa). La IgM se evidencia a partir del sexto día posterior al inicio de síntomas. • Un individuo sintomático u oligosintomático detectado en búsqueda activa sin antecedente vacunal que presente una Elisa IgM positiva para FA. • Diagnóstico post mortem: hallazgos histopatológicos con necrosis medio zonal o necrosis masiva y estudio inmunohistoquímico, que revele presencia de antígenos virales.
Caso confirmado por nexa epidemiológico	Corresponde a todo caso probable de fiebre amarilla que fallece antes de 10 días sin confirmación, durante el inicio o curso de un brote en que otros casos ya han sido confirmados por laboratorio.

- Realizar la investigación retrospectiva de los certificados de defunción para detectar casos compatibles con la definición de caso.

Manejo clínico

La fiebre amarilla requiere de un reconocimiento temprano de signos y síntomas, que a menudo son inespecíficos y pueden simular otros síndromes febriles agudos.

Estudios clásicos sobre la historia natural de la enfermedad muestran que esta se caracteriza clínicamente por tres fases: 1) fase de infección, con temperatura corporal elevada; 2) fase de remisión, con la presencia de albuminuria; y 3) fase tóxica, con manifestaciones hemorrágicas y signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda, como ictericia y encefalopatía hepática.

Todavía no existe un tratamiento específico para la fiebre amarilla, por lo tanto, la detección temprana de casos sospechosos o confirmados, el monitoreo de signos vitales, las medidas de soporte vital y el manejo de la insuficiencia hepática aguda continúan siendo las estrategias recomendadas para el manejo de casos.

Vacunación.

La OPS/OMS reitera sus recomendaciones a las autoridades nacionales:



- Vacunación universal en niños en países endémicos a los 12 meses de edad, administrada simultáneamente con la vacuna contra sarampión, rubéola y paperas (SRP).
- Los países endémicos con campañas programadas de seguimiento para sarampión/rubéola en menores de 5 años, deben aprovechar la oportunidad para integrar la vacunación contra fiebre amarilla y administrar estas dos vacunas simultáneamente.
- Actualizar la evaluación de riesgo y el estimado de población susceptible, teniendo en cuenta cambios en factores ecológicos, migraciones, coberturas de vacunación, actividades socioeconómicas, así como el riesgo de urbanización, para orientar las medidas de vacunación y control.
- Vacunación de la población de áreas de riesgo, alcanzando por lo menos 95% de coberturas en residentes en estas áreas (urbanas, rurales y selváticas), a través de diferentes estrategias: o A nivel intramural, hacer uso racional de la vacuna y evitar oportunidades perdidas de vacunación. o A nivel extramural, cuando se cuente con mayor disponibilidad de vacuna contra fiebre amarilla, los países deben realizar campañas de puesta al día, identificando poblaciones no vacunadas, grupos de riesgo profesional y ocupacional y grupos etarios con coberturas subóptimas, por ejemplo, hombres jóvenes que no aceptan fácilmente la vacunación.
- Asegurar la vacunación de todos los viajeros a áreas endémicas, por lo menos 10 días antes de viajar.

Diagnóstico por laboratorio (Actualización Epidemiológica de fiebre amarilla del 7 de diciembre del 2018 de la OPS)

El diagnóstico de la infección por el virus de la fiebre amarilla se realiza mediante métodos virológicos o serológicos. El suero constituye la muestra de interés para el diagnóstico y en casos fatales se recomienda que adicionalmente se tomen muestras de tejido. Todo el personal de laboratorio que entre en contacto con muestras biológicas deberá estar vacunado contra la fiebre amarilla y utilizar los elementos de protección personal adecuados. Al igual que con otras pruebas de laboratorio, los resultados deben considerarse en el contexto clínico y epidemiológico.

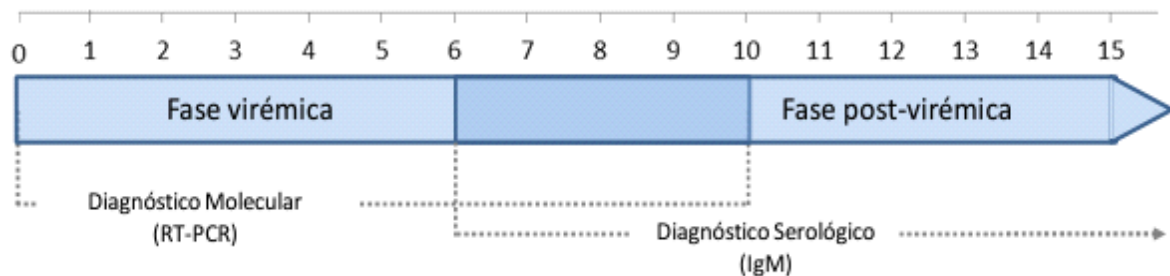
Diagnóstico virológico

- Diagnóstico molecular: durante los primeros 10 días desde el inicio de síntomas (o incluso por más de 10 días en casos severos) es posible realizar la detección del Ácido Ribonucleico (ARN) viral en muestras de suero, utilizando la prueba de RT-PCR convencional o en tiempo real. Un resultado positivo por pruebas moleculares (haciendo uso de los controles e interpretación adecuados) confirma el diagnóstico.
- Diagnóstico post-mortem: en casos fatales se recomienda la toma de muestras de tejido (hígado y riñón preferiblemente, bazo, cerebro, pulmón, corazón y nódulos

linfáticos) para estudios histopatológicos e inmunohistoquímica. Adicionalmente, los métodos moleculares a partir de muestras de tejido fresco (tomado en tubo seco y conservado en refrigeración) o fijado en formalina (embebidos en parafina) pueden ser utilizados para la confirmación de casos fatales o para realizar el diagnóstico diferencial.

- Aislamiento viral: el aislamiento viral puede realizarse en cultivo celular (por lo general en células Vero o C6/36) o por inoculación intracerebral en ratones lactantes. Por su complejidad, esta metodología es poco utilizada como herramienta diagnóstica de primera línea y se recomienda únicamente para estudios de investigación o caracterización complementaria a la vigilancia en salud pública. Diagnóstico serológico
- Detección de IgM: los anticuerpos IgM contra el virus de la fiebre amarilla pueden detectarse por la técnica MAC-ELISA u otro inmunoensayo a partir del sexto día después del inicio de síntomas. Actualmente, no existen estuches comerciales de ELISA de IgM validados para la detección de fiebre amarilla. Por esto, procedimientos “caseros” (inhouse) utilizando antígenos completos purificados son ampliamente utilizados. Como con otras pruebas de IgM, un resultado positivo en una muestra única es presuntiva de una infección aguda. La confirmación de laboratorio requiere seroconversión en muestras pareadas (agudas y convalecientes tomadas con al menos una semana de diferencia) en la ausencia de seroconversión para otros flavivirus relevantes.

Figura 1. Indicaciones para el diagnóstico según el número de días desde el inicio de los síntomas



Fuente: Actualización epidemiológica OPS/OM, 2018

Reactividad cruzada: se ha descrito reactividad cruzada de los ensayos de IgM de fiebre amarilla con otros flavivirus (como los virus del dengue y Zika). Por ello, se recomienda realizar en paralelo la detección de anticuerpos por ELISA para otros flavivirus. Un resultado positivo para IgM de fiebre amarilla en ausencia de IgM para otros flavivirus relevantes será presuntivo de una infección por el virus de la fiebre amarilla. Sin embargo, un resultado positivo para fiebre amarilla combinado con un resultado positivo para otro flavivirus sólo permite inferir una infección reciente por un flavivirus, pero no será posible confirmar un agente etiológico. Por esta razón, los resultados deben ser analizados



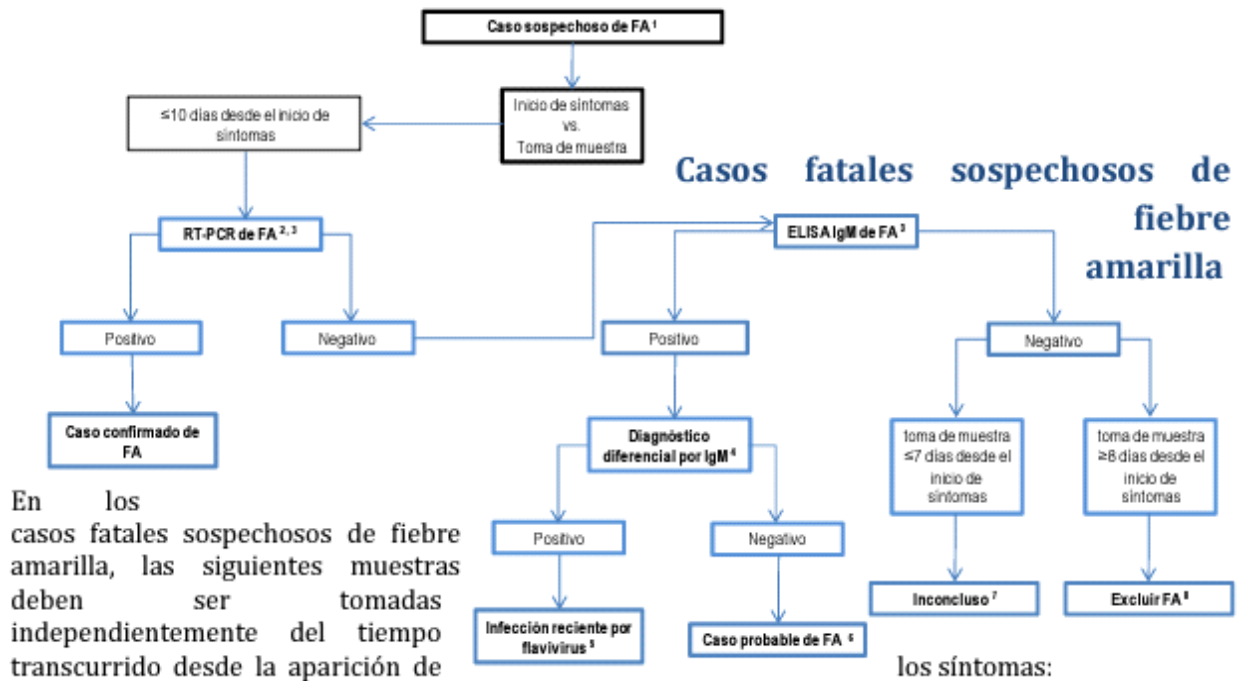
teniendo en cuenta las características clínicas y los antecedentes epidemiológicos del caso.

Respuesta inmune post-vacunal: en áreas donde se implementan campañas activas de vacunación, se pueden detectar anticuerpos post-vacunales. La vacunación induce una respuesta inmune que no puede ser diferenciada de la respuesta inducida por 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. Por lo tanto, la interpretación de los resultados serológicos en personas vacunadas, en particular aquellas que han sido vacunadas recientemente, resulta compleja y los resultados deberán ser evaluados cuidadosamente.

Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI): en personas vacunadas recientemente que desarrollan síntomas clásicos de fiebre amarilla, la vigilancia debe enfocarse en diferenciar entre infecciones por virus salvaje y la debida a cepa vacunal. Los ESAVIs graves asociados a la vacuna son raros (alrededor de 1,6 casos por cada 100.000 dosis de vacuna aplicadas). En las zonas donde circula el virus de la fiebre amarilla, la diferenciación entre las infecciones con virus salvaje y los ESAVIs requiere la implementación de la técnica de secuenciación.

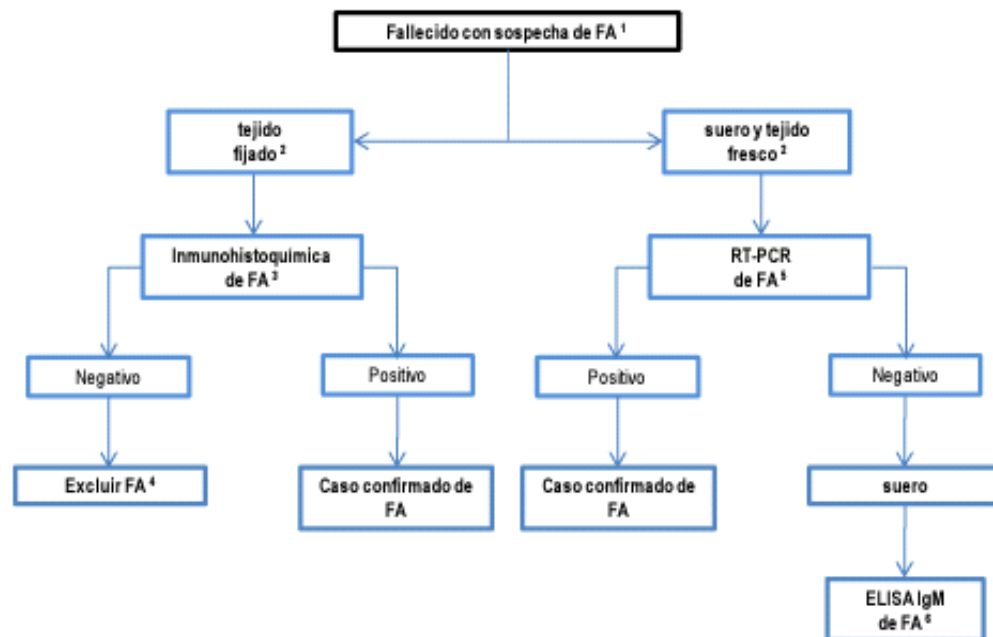
Otras técnicas serológicas: como por ejemplo la detección de anticuerpos IgG por ELISA y de anticuerpos neutralizantes por la técnica de neutralización por reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés). En general, el PRNT ofrece mejor especificidad que la detección de anticuerpos IgM e IgG totales. Sin embargo, también se ha documentado reactividad cruzada entre los flavivirus en los ensayos de neutralización. Por lo que se recomienda realizar esta técnica con un panel de flavivirus.

Figura 2. Algoritmo para confirmación por laboratorio de casos de Fiebre Amarilla (FA)



Fuente: Actualización epidemiológica OPS/OM, 2018

Figura 3. Algoritmo para confirmación por laboratorio de casos fatales de Fiebre Amarilla (FA)



Fuente: Actualización epidemiológica OPS/OM, 2018



Conservación de la muestra

- Mantener la sangre total (tomada en tubo con EDTA) o el suero (tomado en tubo seco) refrigerados (2 – 8°C) si serán procesados (o enviados a un laboratorio de referencia) dentro de 48 horas.
- Mantener el suero congelado (-10 a -20 °C) si será procesado después de 48 horas o en un periodo no mayor de 7 días.
- Mantener el suero congelado (-70 °C) si será procesado más de una semana después de la toma. La muestra se conserva adecuadamente a -70°C durante periodos prolongados de tiempo. Se recomienda separar las muestras en al menos dos alícuotas.
- Evitar múltiples ciclos de congelación – descongelación.
- Las muestras de tejido fresco (aproximadamente 1 cm³) pueden ser utilizados para diagnóstico molecular. Congelar a -70 °C y enviar a un laboratorio de referencia en hielo seco. De no ser posible, enviar el tejido fresco en seco con geles refrigerantes. Las muestras de tejido fresco también pueden almacenarse en una solución estabilizadora de ARN y enviarse a temperatura ambiente.
- 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. Las de tejido hepático y renal son las muestras de elección para histopatología e inmunohistoquímica. Muestras de bazo, cerebro, pulmón, corazón y nódulos linfáticos también pueden ser útiles.

Nota: El incumplimiento de estas disposiciones dará lugar a las sanciones disciplinarias civiles, penales, administrativas y demás, de conformidad con las normas legales vigentes.

Cordialmente,

ALEX TEJADA NUNEZ

Director DADIS

Aprobó: **MÓNICA JURADO MÁRQUEZ**
Directora Operativa de Salud Pública DADIS

Revisó: **EVA MASIEL PÉREZ TORRES**
Líder Programa Vigilancia en Salud Pública- DADIS

Proyectó: **LORENA DE LA ROSA PUELLO**
Referente ETV-VSP- DADIS



Alcaldía Mayor de
Cartagena de Indias

