

Guía de manejo clínico del paciente grave con fiebre amarilla

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
Región de las Américas

Guía de manejo clínico del paciente grave con fiebre amarilla

Washington, D.C., 2026

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

Región de las Américas

Guía de manejo clínico del paciente grave con fiebre amarilla

ISBN: 978-92-75-33154-5 (PDF)

ISBN: 978-92-75-33122-4 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2026

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 descarga: “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 descarga: “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”.

Forma de cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Guía de manejo clínico del paciente grave con fiebre amarilla. Washington, D.C.: OPS; 2026. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275331545>.

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 <https://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 descarga 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.

PHE/IHM/2026

Fotografía de cubierta: © OPS/OMS

Índice

Prefacio	v
Agradecimientos	vi
Abreviaciones.....	viii
Resumen.....	ix
Introducción	1
Objetivos.....	2
Métodos	3
Alcance	3
Equipo que desarrolló la guía.....	3
Preguntas clínicas	3
Síntesis de evidencia	4
Formulación de lineamientos.....	5
Revisión de pares.....	6
Planes de actualización.....	7
Relación con otras guías de la Organización Mundial de la Salud	7
Tratamiento de los pacientes con fiebre amarilla	8
Sospecha y manejo inicial.....	8
Confirmación y diagnóstico diferencial.....	10
Clasificación de gravedad	11
Manejo clínico en casos no graves (leve y moderada)	12
Manejo clínico de pacientes graves	15
Criterios de alta y seguimiento ambulatorio	26
Referencias.....	28

Anexo 1. Resultado de las búsquedas de evidencia	31
Anexo 2. Cuadros de resumen de evidencia	37
Anexo 3. Ficha estándar de información basal y evolutiva de pacientes con sospecha de fiebre amarilla	40

Prefacio

La fiebre amarilla ha resurgido como una amenaza creciente para la salud pública en la Región de las Américas. La enfermedad sigue siendo endémica en 13 países y territorios de América Central y del Sur, y los brotes registrados desde el 2024 en zonas fuera de la cuenca amazónica confirman la expansión de las áreas de riesgo. Entre el 2024 y el 2025, la letalidad promedio alcanzó el 45%, un dato que subraya la urgencia de fortalecer la atención clínica y optimizar el manejo de los pacientes para reducir complicaciones y salvar vidas.

El propósito de esta publicación es ofrecer las primeras directrices clínicas específicas para el manejo del paciente grave con fiebre amarilla en unidades de cuidados intensivos, como complemento a la guía regional publicada en el 2023.¹ Su objetivo es actualizar y organizar la información necesaria para apoyar al personal de salud en la evaluación y atención de los casos graves, abordando la sospecha y confirmación diagnóstica; los diagnósticos diferenciales y el manejo inicial; la clasificación de gravedad; el tratamiento en cuidados intensivos, y los criterios de alta y de seguimiento.

La guía fue desarrollada por la Organización Panamericana de la Salud a través de profesionales técnicos de tres departamentos y un equipo técnico conformado por especialistas en infectología, pediatría, medicina interna, cuidados intensivos y virología, todos con amplia experiencia en la atención de pacientes en distintos niveles del sistema de salud y en la respuesta a brotes con casos graves. El proceso contó con el apoyo de metodólogos con experiencia y, para su desarrollo, se empleó la metodología GRADE (sigla en inglés para Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) que permitió integrar la evidencia disponible, las declaraciones de buena práctica y el juicio experto.

Esta guía surge como parte de la respuesta a la emergencia sanitaria y responde a la necesidad de contar con lineamientos estandarizados basados en evidencia para el manejo del paciente crítico. Confiamos en que este documento será una referencia útil y oportuna para fortalecer la preparación y la respuesta de los servicios de salud en las Américas.

Angel Rodríguez Mondragón

Asesor de manejo clínico en enfermedades emergentes
Unidad de Gestión de Amenazas Infecciosas
Departamento de Emergencias en Salud
Organización Panamericana de la Salud

¹ Para más información, véase el siguiente enlace: <https://iris.paho.org/server/api/core/bitstreams/583a5c59-8e3b-4344-9072-8cf303d9f6f8/content>.

Agradecimientos

Esta publicación fue elaborada por la Unidad de Gestión de Amenazas Infecciosas (IHM, por su sigla en inglés) del Departamento de Emergencias de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con la colaboración de los departamentos de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH, por su sigla en inglés) y de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales (CDE, por su sigla en inglés).

Se agradecen las contribuciones de los colaboradores que se mencionan a continuación.

Coordinación general, conceptualización y elaboración del proyecto por funcionarios de la OPS

Angel Rodríguez (IHM) trabajó en la elaboración y conceptualización del manuscrito. Ludovic Reveiz y Fernando Tortosa (EIH) revisaron aspectos metodológicos y de búsqueda de evidencia. Jairo Méndez y Marc Rondy (IHM) efectuaron la revisión de los datos epidemiológicos y evaluaron las directrices técnicas de los países de la Región de las Américas. Gamaliel Gutiérrez (CDE) y Rodrigo Said (Oficina de País de la OPS en Brasil) prestaron su apoyo con la estrategia de manejo de las arbovirosis. Milena Corredor y Priscilla Born (IHM) colaboraron con la organización de reuniones regionales y nacionales. Andrea Vicari (IHM) estuvo a cargo de la supervisión estratégica del manuscrito.

Equipo asesor

El equipo estuvo liderado por Yeh-Li Ho (Unidad de Terapia Intensiva [UTI] de Infectología del Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil) y Dario Brock Ramalho (Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde de Contagem, Minas Gerais, Brasil).

Los siguientes expertos participaron en las reuniones, las consultas regionales y nacionales, la revisión técnica y la validación del manuscrito:

Carlos Arturo Álvarez-Moreno (Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y vicepresidente científico de la Clínica Colsanitas, Colombia), César Cabezas Sánchez (Instituto Nacional de Salud [INS] Perú), Julián Celis Guzmán (Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué, Tolima, Colombia), Kleber Giovani Luz (Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil), Rafael Mello Galliez (Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Rio de Janeiro y coordinador de la UTI del Instituto Estadual São Sebastião, Rio de Janeiro, Brasil),

Jeison Andrés Morales de Oliveira (Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué, Tolima, Colombia), Pablo Andrés Muñoz Torres (Ministerio de Salud Pública, Ecuador), Neimy Ramos de Oliveira (Hospital Júlia Kubitscheck – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG]), Mariana Sabbagh (Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis; Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina [SES/SC]; y Unidad de Tratamiento Renal de Palhoça, SC) y María Rita Teixeira Dutra (Hospital Eduardo Menezes – FHEMIG).

La metodología y la revisión sistemática del manuscrito estuvieron a cargo de Romina Brignardello Petersen (McMaster University, Canadá).

Abreviaciones

ALT	alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico-pirúvica)
AST	aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico-oxalacética)
CDE	Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales (por su sigla en inglés)
EIH	Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (por su sigla en inglés)
FA	fiebre amarilla
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
Hb	hemoglobina
HR	hazard ratio
IC95%	intervalo de confianza de 95%
IHM	Unidad de Gestión de Amenazas Infecciosas (por su sigla en inglés)
LDH	lactato deshidrogenasa
LSN	límite superior de la normalidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	<i>population, intervention, comparison, outcomes</i> [población, intervención, comparación y resultado]
INR	índice internacional normalizado
RT-PCR	transcripción inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés)

Resumen

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad hemorrágica febril causada por un virus del género *Flavivirus* y transmitida por la picadura de mosquitos. A partir del 2024, se han producido nuevos brotes en algunos países de América del Sur, incluso en regiones fuera de la cuenca amazónica, lo que confirma la expansión de las áreas de riesgo para la enfermedad. La FA es una enfermedad hemorrágica grave que requiere el reconocimiento precoz de signos y síntomas, muchas veces inespecíficos, y que puede parecerse a otras enfermedades febriles agudas. Esta publicación tiene como objetivo proveer información y actualizar las recomendaciones para la atención de los pacientes graves con sospecha y confirmación de FA.

Esta guía cubre información de fondo, declaraciones de buena práctica y recomendaciones basadas en evidencia que abarcan la sospecha de FA y conducta inicial, la clasificación de gravedad en pacientes diagnosticados con FA, y el manejo de pacientes con FA, enfocándose específicamente en el manejo de pacientes con enfermedad grave. Fue iniciada por el Departamento de Emergencias en Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con la colaboración de los departamentos de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH) y de Enfermedades Transmisibles (CDE), y desarrollada por un equipo multidisciplinario de especialistas. Asimismo, cumple los criterios de confiabilidad de una guía de práctica basada en evidencia.

Las recomendaciones están basadas en la evidencia disponible, la que fue sintetizada de manera sistemática con un enfoque pragmático. La formulación de las recomendaciones y de las declaraciones de buena práctica se hizo siguiendo los principios del sistema GRADE (sigla en inglés para Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), y consideraron el balance de las consecuencias deseables e indeseables de las intervenciones consideradas. Como resultado, esta guía contiene 20 declaraciones de buena práctica (cuadro R1) y cuatro recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de los pacientes a lo largo de la enfermedad (cuadro R2).

CUADRO R1. Declaraciones de buena práctica

No.	Buena práctica	Observación
1	En pacientes con sospecha de FA, además de las pruebas diagnósticas que se realizan habitualmente (hemograma y transaminasas) en la unidad de atención primaria de salud, se debe realizar la prueba de LDH	n/a
2	Todos los pacientes con sospecha de FA deben ser hospitalizados	Esta recomendación contrasta con la de la guía del 2023, pero deriva de la experiencia reunida durante la aplicación de la guía en diferentes escenarios
3	Se debe mantener hospitalizados a todos los pacientes con sospecha de FA, independientemente de la gravedad de la enfermedad	n/a
4	En pacientes con sospecha de FA, se debe realizar el manejo clínico de los signos y los síntomas de la manera más apropiada, aunque no se haya confirmado la enfermedad	n/a
5	En pacientes con sospecha de FA, no se debe administrar la fluidoterapia agresiva utilizada en el tratamiento de los pacientes con dengue	n/a
6	En pacientes con sospecha de FA que tienen hiporexia, no se debe inducir la alimentación	n/a
7	En pacientes graves con FA, signos de alarma y dos pruebas consecutivas de bicarbonato sérico < 19 mEq/L, se debe iniciar tratamiento de reemplazo renal	Al administrar este tratamiento, no se debe usar heparina para el sellado del catéter ni el cebado del circuito
8	En pacientes graves con FA, no se debe utilizar el pH como criterio primario de inicio de terapia de reemplazo renal	n/a
9	En pacientes graves con FA, sin sangrado activo y con plaquetas $< 20\ 000$ células/ μ L, o con sangrado activo y plaquetas $< 50\ 000$ células/ μ L, se debe realizar una transfusión de plaquetas	n/a
10	En pacientes con sangrado masivo y plaquetas $< 75\ 000$ células/ μ L, también se debe considerar la transfusión de plaquetas	n/a
11	En pacientes graves con FA y Hb $< 7,0$ g/dL, se debe realizar una transfusión de concentrado de glóbulos rojos	n/a
12	En pacientes graves con FA, sin sangrado activo y fibrinógeno < 100 mg/dL, o con sangrado activo y fibrinógeno < 150 mg/dL, se debe realizar una transfusión de crioprecipitado de fibrinógeno	n/a
13	En pacientes graves con FA, sin sangrado activo y/o INR $> 2,0$, se debe realizar una transfusión de plasma fresco congelado	n/a
14	En pacientes graves con FA, con sangrado activo y fibrinógeno < 150 mg/dL, se debe administrar ácido tranexámico	n/a
15	En pacientes graves con FA que presentan alteraciones hemodinámicas y una respuesta insatisfactoria a la reposición de volumen, o al uso de fármacos vasoactivos, se debe descartar la presencia de miocarditis viral	n/a

CUADRO R1. Declaraciones de buena práctica (continuación)

No.	Buena práctica	Observación
16	En pacientes graves con FA, no se debe usar catéter de control de presión intracraneal o esofágica	n/a
17	En pacientes graves con FA, se deben evitar los procedimientos invasivos no esenciales	n/a
18	En pacientes graves con FA, se debe: <ul style="list-style-type: none"> • reforzar las medidas de prevención de infecciones asociadas a la atención médica; • realizar una vigilancia estrecha de infecciones bacterianas; • no usar profilaxis antibiótica 	n/a
19	En pacientes graves con FA en fase de convalecencia, se debe evitar cualquier procedimiento invasivo por tres meses	n/a
20	En pacientes graves con FA en fase de convalecencia, se debe hacer un seguimiento ambulatorio tras el alta hospitalaria de hasta tres meses desde el inicio de la enfermedad	n/a

FA: fiebre amarilla; Hb: hemoglobina; INR: índice internacional normalizado; LDH: lactato deshidrogenasa; n/a: no aplicada; pH: potencial de hidrógeno.

CUADRO R2. Preguntas y recomendaciones basadas en evidencia, según fortaleza de la recomendación y certeza de la evidencia

No.	Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Certeza	Observaciones
1	¿Se debe administrar profilaxis anticonvulsiva en pacientes graves con FA que presentan encefalopatía hepática y/o amonio elevado?	En pacientes graves con FA que presentan signos de encefalopatía hepática y/o amonio > 70 µmol/L, se sugiere administrar profilaxis anticonvulsiva	Condicional	Baja	Debido al riesgo de lesión hepática, es preferible usar anticonvulsivos que no tengan potencial efecto hepatotóxico Debido a la elevación del amonio, se lo utiliza como un parámetro importante para el seguimiento de la lesión neurológica, por lo que es preferible no utilizar ácido valproico
2	¿Se debe administrar plasmaféresis intensiva en pacientes graves con sospecha o confirmación de FA?	En pacientes graves con sospecha o confirmación de FA se recomienda iniciar plasmaféresis intensiva.	Fuerte	Moderada	Los pacientes candidatos para esta terapia son aquellos que presentan dos análisis consecutivos con: <ul style="list-style-type: none"> • factor V < 30% del límite inferior de la normalidad; • concentración sérica de amonio > 70 µmol/L; • INR > 1,8, y • fibrinógeno < 100 mg/dL

CUADRO R2. Preguntas y recomendaciones basadas en evidencia, según fortaleza de la recomendación y certeza de la evidencia (continuación)

No.	Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Certeza	Observaciones
3	¿Se debe realizar trasplante de hígado en pacientes graves con FA?	En pacientes graves con FA, se recomienda no realizar trasplante de hígado	Fuerte	Muy baja	n/a
4	¿Se deben administrar antivirales en pacientes graves con FA?	En pacientes graves con FA, se sugiere no administrar antivirales	Condicional	Muy baja	n/a

FA: fiebre amarilla; INR: índice internacional normalizado.

Esta guía fue revisada por pares y será actualizada cuando nueva evidencia disponible pueda cambiar las recomendaciones o cuando se decida aumentar su alcance y abarcar otros aspectos del cuidado de los pacientes con FA u otras preguntas de recomendación.

Introducción

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad hemorrágica febril causada por un virus del género *Flavivirus* y transmitida por la picadura de mosquitos, principalmente de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* (ciclo silvestre), pero que también puede ser transmitida por *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (ciclo urbano).

Esta enfermedad se presenta de manera súbita, con alta letalidad, y puede causar un alto número de muertes en un período muy corto y luego desaparecer, para reaparecer años después. La consecuencia de este ritmo de epidemia es que los equipos de salud suelen desconocer cómo manejar la afección si nunca han estado en contacto con casos clínicos de este tipo y, por consiguiente, no están preparados para el volumen de pacientes “hipergraves”. Hasta la fecha, no existe una terapia específica para la FA, por lo que el enfoque clínico debe ser la detección precoz de los casos sospechosos y la identificación de los individuos con mayor potencial de gravedad para el manejo en cuidados intensivos. El mayor impacto del manejo clínico radica precisamente en el tratamiento de soporte de los casos graves, con la visión de que deben ser tratados como hepatitis fulminante, si no hiperfulminante.

En la última década se han producido brotes de FA selvática en algunos países de América del Sur, especialmente en Brasil, afectando áreas que antes no se consideraban endémicas, lo que indica una expansión significativa de la circulación del virus. A partir del 2024, se han producido nuevos brotes en algunos países de América del Sur, incluso en regiones fuera de la cuenca amazónica, lo que confirma la expansión de las áreas de riesgo para la enfermedad (1).

Debido a la rápida y reciente propagación del virus en áreas donde no se habían registrado casos anteriormente, y a la efectividad que tienen las vacunas para el virus, es importante ampliar la cobertura de vacunación en un corto período de tiempo (2, 3). También se plantea la necesidad de tratar los casos teniendo en cuenta los avances de la medicina actual, lo que responde a la pregunta: ¿cómo manejar una enfermedad antigua con recursos nuevos?

Para el profesional de la salud, la FA representa un desafío: se trata de una enfermedad hemorrágica viral grave que requiere el reconocimiento precoz de signos y síntomas, muchas veces inespecíficos, y que puede comportarse como otras enfermedades febriles agudas. Es decir, la FA se puede confundir clínicamente con otras enfermedades mucho más benignas.

Desde la publicación del último manual, *Manejo clínico de la fiebre amarilla en la Región de las Américas: Experiencias y recomendaciones para los servicios de salud (4)* en el 2023, y hasta mayo del 2025, algunas nuevas publicaciones han contribuido a conocer la fisiopatología de la enfermedad –es decir, la presentación clínica–, especialmente de las formas graves, así como su manejo clínico. Por lo tanto, este documento constituye una actualización complementaria de aquella primera publicación.

Objetivos

Esta guía tiene como objetivo proveer información y actualizar las recomendaciones con respecto a la atención de los pacientes graves con sospecha y confirmación de FA, centrándose en:

- Sospecha, confirmación, diagnóstico diferencial y manejo inicial.
- Clasificación de gravedad.
- Manejo clínico de pacientes no graves.
- Manejo clínico de pacientes graves.
- Criterios de alta y seguimiento ambulatorio.

Métodos

Alcance

Esta guía cubre información de fondo, declaraciones de buena práctica y recomendaciones basadas en evidencia que abarcan la sospecha de fiebre amarilla (FA) y la conducta inicial; la clasificación de gravedad en pacientes diagnosticados con FA; el manejo de pacientes no graves con FA, y el manejo de pacientes graves con FA. La guía se enfoca en el manejo de pacientes graves.

Equipo que desarrolló la guía

Esta guía fue desarrollada por la Unidad de Gestión de Amenazas Infecciosas (IHM) del Departamento de Emergencias en Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con la colaboración de los departamentos de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud (EIH) y de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales (CDE). El equipo desarrollador de la guía estuvo compuesto por especialistas en infectología, pediatría, medicina interna, cuidados intensivos y virología, quienes brindan atención médica en los distintos niveles de atención del sector de la salud y cuentan con una experiencia amplia en el tratamiento de pacientes graves y respuesta a brotes. Los miembros fueron elegidos por su experiencia en la respuesta a brotes en el componente clínico y el desarrollo previo de estudios en la materia con la OPS, y fueron considerados libres de conflictos de interés. El proceso de elaboración fue apoyado por metodólogos con pericia en el desarrollo de guías de práctica usando la metodología GRADE (sigla en inglés para Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), quienes también estuvieron a cargo de la síntesis de evidencia.

Preguntas clínicas

El equipo desarrollador de la guía planteó preguntas de recomendación usando el formato PICO (sigla en inglés para *population, intervention, comparison, outcomes* [población, intervención, comparación y resultado]). Anticipando la escasez de evidencia de estudios clínicos, el equipo no priorizó una clase de desenlaces y consideró la evidencia de todos aquellos potencialmente importantes para los casos informados en estudios clínicos (por ejemplo, desenlaces que reflejan mortalidad, morbilidad y sintomatología, pero no desenlaces subrogados) con miras a elaborar las recomendaciones. Además, el equipo desarrollador de la guía consideró desenlaces importantes para los pacientes durante sus discusiones, incluso cuando no se encontró evidencia sobre ellos en la literatura.

Síntesis de evidencia

Debido a la emergencia médica que generó la necesidad de producir esta guía de la manera más rápida posible, el presente material fue desarrollado utilizando un proceso de síntesis de evidencia pragmática que prioriza de la misma manera la eficiencia y la rigurosidad metodológicas. La búsqueda se enfocó en evidencia sobre beneficios y daños de las intervenciones en desenlaces en salud (por ejemplo, mortalidad y morbilidad). No se realizaron búsquedas de evidencia para informar sobre otros factores relevantes, como valores o preferencias de los pacientes, aceptabilidad, costos, viabilidad y aspectos de equidad.

Para responder a las preguntas de recomendación, se buscó evidencia de manera jerárquica, comenzando por revisiones sistemáticas y siguiendo por estudios de investigación primaria. Para este último caso, se utilizó el orden de prioridad siguiente: ensayos clínicos aleatorizados, estudios no aleatorizados de intervenciones (estudios antes-después, series de tiempo interrumpidas), otros estudios observacionales comparativos (cohortes y casos y controles) y series de casos clínicos de más de 10 pacientes. A partir de esta jerarquía, cuando se encontraron estudios de un nivel superior no se buscaron estudios en los otros niveles.

La búsqueda se realizó en julio del 2025. Para las revisiones sistemáticas se utilizó una plataforma especializada (Epistemonikos) y para los estudios primarios se emplearon, de manera dirigida, las bases de datos de Medline y Lilacs. El anexo 1 proporciona más detalles sobre los resultados de la búsqueda.

Un especialista en metodología realizó el tamizaje de los artículos y un segundo especialista en esta materia revisó una buena parte de ellos de manera aleatoria. Se incluyeron todos los estudios que pudieran proveer información para alguna de las preguntas de recomendación. Los criterios de selección fueron específicos para cada pregunta, pero en general se incluyó cualquier estudio en que los investigadores declararan que los pacientes fueron diagnosticados con FA y en el que se evaluarán las intervenciones de interés.

Una vez identificados los estudios que serían incluidos, se extrajeron los datos relevantes para responder a la pregunta de investigación y realizar evaluaciones acerca de la certeza de la evidencia (conocida también como calidad de la evidencia) usando la metodología GRADE.

La metodología GRADE clasifica la certeza de la evidencia en cuatro niveles: alta, moderada, baja y muy baja según el grado de confianza en la estimación del efecto. Para esto, se consideran tanto el diseño de los estudios incluidos como las potenciales limitaciones (riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, falta de pertinencia y sesgo de publicación) y fortalezas (magnitud del efecto y desenlace relacionado con la dosis de una intervención) (5). Uno de los especialistas en metodología realizó la evaluación y el otro se encargó de verificarla. Los desacuerdos se resolvieron por consensos a los que se arribó luego de un proceso de discusión. El anexo 2 presenta los cuadros de resumen de evidencia.

Formulación de lineamientos

Este documento contiene dos tipos de declaraciones: declaraciones de buena práctica y recomendaciones basadas en evidencia.

Las declaraciones de buena práctica son declaraciones accionables que proveen a los profesionales de la salud de orientaciones que son necesarias, pero que no requieren un proceso formal de síntesis de evidencia ni un proceso formal de formulación de recomendaciones. Estas declaraciones están fundamentadas por una gran cantidad de evidencia indirecta y, por lo general, reflejan procedimientos que no son cuestionables desde el punto de vista médico, ético o legal. A diferencia de las recomendaciones basadas en evidencia que tienen una fuerza asignada mediante la metodología GRADE, las declaraciones de buena práctica no tienen una fuerza de recomendación; sin embargo, debido a su importancia e implicancias, deben ser interpretadas por los profesionales de la salud de la misma manera en que se interpretan las recomendaciones fuertes (véase el cuadro 1) (6).

Por otra parte, las recomendaciones basadas en evidencia se clasifican según su fuerza en dos categorías: fuertes y condicionales. Los profesionales de la salud, los pacientes y los responsables de las políticas públicas pueden interpretarlas de la siguiente manera.

CUADRO 1. Criterios de interpretación de recomendaciones basadas en evidencia para profesionales de medicina clínica, pacientes y responsables de políticas de salud

	Recomendaciones fuertes	Recomendaciones condicionales
Profesionales de medicina clínica	Casi todos los pacientes deben recibir la intervención	La mayoría de los pacientes deben recibir la intervención, pero una proporción importante no. Es necesario estar preparado para ayudar en la toma de decisiones
Pacientes	Casi todos los pacientes en esta situación escogen la intervención	Los pacientes pueden escoger un curso de acción diferente de acuerdo a sus valores, preferencias o contextos
Responsables de políticas de salud	Es posible adoptar la recomendación como política de salud	Se requiere mayor flexibilidad y debate para adoptar la recomendación como política de salud

La fuerza de las recomendaciones se decidió por medio del consenso del equipo desarrollador de la guía. El equipo consideró el balance de los potenciales beneficios y daños, los valores y preferencias de los pacientes, y la calidad de la evidencia (7). Solo se formularon recomendaciones fuertes cuando se arribó a un alto grado de certeza acerca de que los beneficios de la intervención tenían un peso mayor que los daños (o viceversa). En los demás casos, y en particular ante la falta de evidencia de alta o moderada calidad, el equipo formuló recomendaciones condicionales que reflejaron dicha incertidumbre.

Para informar los juicios respecto de los beneficios y los daños, el equipo desarrollador utilizó la evidencia encontrada empleando el proceso de síntesis de evidencia descrito en la sección anterior. Es importante señalar que el equipo consideró, de manera complementaria, evidencia indirecta que no se obtuvo mediante tal proceso de síntesis, y que esta evidencia también tuvo un rol en la evaluación de la certeza general que sustenta cada recomendación. En dichos casos, esta situación se informa de manera explícita.

Los supuestos sobre los valores y las preferencias de los pacientes se describen en la justificación de cada una de las recomendaciones basadas en evidencia. Si bien no se utilizó evidencia para informarlos, las características de la enfermedad (incluyendo el empeoramiento rápido y la alta tasa de mortalidad) hicieron que el equipo desarrollador alcanzara suficiente certeza respecto de los supuestos hechos; por ejemplo, en la mayoría de los casos se asumió que casi todos los pacientes priorizarían evitar el empeoramiento de la enfermedad y disminuir la mortalidad por sobre cualquier efecto adverso que le pudiesen ocasionar las intervenciones.

Con respecto a los costos de las intervenciones, y en función de la incidencia de la enfermedad (relativamente baja si se compara con otras enfermedades) y el alto riesgo que esta conlleva, se asumió que no eran lo suficientemente relevantes como para tener un peso importante en la definición de las recomendaciones, excepto en los casos en que la intervención no parecía aportar beneficios claros.

Tanto las declaraciones de buena práctica como las recomendaciones basadas en evidencia han sido identificadas de manera clara en el presente trabajo con fondos de color. Las declaraciones de buena práctica con color azul. Las recomendaciones fuertes con color naranja, y las recomendaciones condicionales con color verde. Además, las recomendaciones tienen indicado el nivel de fuerza y la calidad de evidencia que la soporta descritas de manera explícita.

Revisión de pares

Esta guía fue revisada por los siguientes especialistas en medicina clínica, inmunizaciones y metodología.

- João Renato Rebello Pinho Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.
- Ana Catharina de Seixas Santos Nastri, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.
- Carlos Daniel Torres Amarilla, asesor regional de inmunización de la Iniciativa de Gestión Integral de la Inmunización del Programa Especial de Inmunización Integral (CIM, por su sigla en inglés), OPS.
- Tullia Hernández Muñoz, consultora internacional de inmunización de la CIM, OPS.
- Marie-Eve Raguenaud, oficial técnico sobre fiebre amarilla de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Planes de actualización

Los especialistas clínicos y el Departamento de Emergencias en Salud de la OPS continuarán monitoreando la necesidad de actualizar esta guía de práctica. Las futuras actualizaciones podrán introducir cambios en las recomendaciones o el alcance de la guía, por ejemplo, a partir de la inclusión de estrategias de organización de servicios de atención y recomendaciones basadas en evidencia respecto del diagnóstico diferencial entre FA y otros arbovirus.

Relación con otras guías de la Organización Mundial de la Salud

En julio del 2025, la OMS publicó una guía para el manejo clínico de enfermedades arbovirales que cubre dengue, chikungunya, Zika y fiebre amarilla (8). La mayoría de las recomendaciones que se presentan en esta guía, y las síntesis de evidencia que las informan, abarcan a pacientes con cualquiera de estas enfermedades (por ejemplo: “La OMS sugiere utilizar fluidos cristaloides en vez de fluidos coloides en pacientes que requieren tratamiento con fluidos intravenosos debido a enfermedades arbovirales sospechadas o confirmadas”). Por lo tanto, el propósito de elaborar una guía enfocada en pacientes con fiebre amarilla se justifica en la necesidad de proveer con más y mejores herramientas a quienes tratan a estos pacientes.

Ninguna de las recomendaciones generales de la guía de la OMS, o de las recomendaciones específicas para pacientes con fiebre amarilla que se hacen en esa misma guía (recomendación condicional a favor del uso de N-acetylcisteína en pacientes con falla hepática, recomendación de uso de inmunoglobulina y sofosbuvir solo en contextos de investigación), están en conflicto con lo recomendado o sugerido en la presente publicación.

Tratamiento de los pacientes con fiebre amarilla

Sospecha y manejo inicial

Los síntomas iniciales de la fiebre amarilla (FA) son similares a los de otros arbovirus, y se caracterizan por fiebre de aparición repentina, dolor de cabeza, mialgia y alteraciones gastrointestinales, especialmente náuseas e inapetencia. En virtud de la alta letalidad de la enfermedad, los especialistas recomiendan considerar esta sospecha y realizar pruebas de cribado para definirla como descartada o probable de FA. Para facilitar el seguimiento y la recolección de la información clínica, en el anexo 3 se incluye la ficha estándar de información basal y evolutiva de pacientes con sospecha de fiebre amarilla.

Por lo tanto, se sospecha FA en todos los pacientes que presenten fiebre de inicio súbito, acompañada de mialgia, náuseas y cefalea, sin síntomas respiratorios, que en los últimos siete días hayan vivido o frecuentado zonas con casos confirmados de FA en humanos, o en primates no humanos, así como zonas con antecedente de casos de FA.

A pesar de la alta eficacia de la vacuna contra la FA, durante el reciente brote de FA en Brasil entre el 2017 y el 2020, se observaron casos en personas con vacunación previa (9–11). Además, durante los primeros 10 días posteriores a la vacunación existe riesgo de enfermedad viscerotrópica vacunal, que tiene una presentación clínica similar a la de la enfermedad selvática. Estas observaciones llevan a considerar sospechosos a los pacientes con una enfermedad compatible, independientemente del estado de vacunación que declaren.

Los signos o síntomas que incrementan la sospecha de FA grave incluyen los siguientes:

- Falta de atención, letargo, somnolencia, confusión mental, convulsiones y coma.
- Cualquier sangrado, incluyendo epistaxis y gingivorragia.
- Taquipnea, incluso sin una disminución de la saturación, y oliguria o anuria.
- Taquicardia y arritmia.
- Deshidratación e hipo.

Las pruebas de detección iniciales de la FA en la atención primaria de salud incluyen el hemograma, las transaminasas y la lactato deshidrogenasa (LDH). La clasificación de la sospecha se describe más

adelante en el cuadro 2. La modificación con respecto a la guía previa de la Organización Panamericana de la Salud (OPS),¹ consiste en añadir LDH como marcador de seguimiento.

Declaración de buena práctica 1

En pacientes con sospecha de FA, además de las pruebas diagnósticas que se realizan habitualmente (hemograma y transaminasas) en la unidad de atención primaria de salud, se debe realizar la prueba de lactato deshidrogenasa (LDH).

Justificación de las pruebas diagnósticas

La prueba de LDH aumenta la sensibilidad del triaje. La experiencia de los especialistas clínicos muestra que, en múltiples casos, pacientes con formas graves de FA presentaron resultados de pruebas de transaminasas normales o bajas en el examen inicial. En estos casos, las pruebas posteriores revelaron niveles muy altos de transaminasas, lo que sugiere que las pruebas iniciales arrojaron falsos negativos. La adición de LDH a las pruebas de transaminasas permite realizar una detección temprana de sospecha de FA. Tal detección temprana reduce la probabilidad de desenlaces negativos, incluyendo la mortalidad. Por lo tanto, existe una gran probabilidad de que los beneficios de realizar esta prueba diagnóstica sobrepasen los posibles daños.

Consideraciones de implementación

El fenómeno de falsos negativos de la prueba de transaminasas se mitiga con la dilución estándar de estas muestras, que en la práctica solo se realiza cuando existe una alta sospecha de FA.

En zonas de circulación concomitante de dengue y FA, la prueba rápida NS1 para el dengue puede reaccionar de forma cruzada con la infección por el virus de la FA. Por consiguiente, incluso en casos con NS1 positivo, no se debe descartar la hipótesis de FA, especialmente si hay un cambio significativo en las transaminasas.

Además, debido a los falsos negativos, es aconsejable que en pacientes con cualquier signo de alarma y niveles de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $< 10\times$ límite superior de la normalidad (LSN), se sospeche de un error en el resultado e instruya al laboratorio para diluir la muestra $10\times$ y repetir la prueba.

Con base en todas estas consideraciones, se sugiere utilizar los siguientes criterios para la sospecha de FA (cuadro 2).

¹ Para consultar la guía del 2023, véase el siguiente enlace: <https://iris.paho.org/server/api/core/bitstreams/583a5c59-8e3b-4344-9072-8cf303d9f6f8/content>.

CUADRO 2. Criterios para clasificación de sospecha de fiebre amarilla

Categoría	Criterio
Descartada	Hemograma normal, transaminasas normales y LDH normal
Probable	Hemograma con leucopenia o trombocitopenia, transaminasas $\geq 2 \times$ LSN y LDH $\geq 2 \times$ LSN

LSN: límite superior de la normalidad; LDH: lactato deshidrogenasa láctica.

Confirmación y diagnóstico diferencial

La confirmación de la enfermedad de FA se realiza de acuerdo a las recomendaciones de la OPS (12). Tal como en otras enfermedades infecciosas, el diagnóstico debe considerar:

- Manifestaciones clínicas, las cuales dependerán del momento en el que se examine el paciente.
- Epidemiología, es decir, antecedentes de estadía en áreas de transmisión.
- Pruebas de laboratorio, en caso de ser posible, dirigidas a establecer un diagnóstico:
 - Viroológico: la transcripción inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por su sigla en inglés) convencional o en tiempo real es la prueba diagnóstica más deseable.
 - Serológico: en casos en que la prueba de RT-PCR es negativa, la detección de anticuerpos de inmunoglobulina tipo M dirigidos contra el virus de la fiebre amarilla (IgM anti-FA) mediante la prueba ELISA (sigla en inglés para Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) u otros inmunoensayos ayuda a confirmar el diagnóstico. Esta prueba, sin embargo, debe interpretarse considerando la epidemiología y la posibilidad de reactividad cruzada con otros *Flavivirus*.

El diagnóstico diferencial de la FA incluye:

- Otros *Flavivirus*: dengue, encefalitis de St. Louis y Zika.
- Otras enfermedades febriles: leptospirosis, malaria, hepatitis virales, chikungunya y fiebre por virus Oropouche.

Al realizar las pruebas de diagnóstico virológico, es importante realizar la detección de anticuerpos para otros virus e interpretar los resultados considerando la reactividad cruzada, la información epidemiológica y el estado de vacunación del paciente. La FA se confirma cuando las pruebas serológicas dan resultados negativos para otros *Flavivirus* y el perfil epidemiológico del país es consistente con la presencia de FA.

Clasificación de gravedad

El virus de la FA tiene un alto tropismo para el hepatocito, siendo el hígado el principal órgano afectado. Sin embargo, debe abordarse como una enfermedad sistémica: varios estudios han demostrado su acción viral directa sobre otros órganos, como riñón, miocardio y endotelio. Además, la respuesta inflamatoria exacerbada también puede causar lesiones diseminadas, lo que contribuye a este carácter multisistémico e incrementa la gravedad de las afecciones (13–15).

Declaración de buena práctica 2

Todos los pacientes con sospecha de FA deben ser hospitalizados.

Observación

Esta recomendación contrasta con la de la guía del 2023, pero deriva de la experiencia reunida durante la aplicación de la guía en diferentes escenarios.

Justificación de la hospitalización

El período de mayor riesgo de empeoramiento de los pacientes con FA suele ocurrir a partir del día 4 de la enfermedad (fase toxémica) y, en los casos graves, el deterioro clínico es rápido y se encuentra caracterizado por hepatitis hiperfulminante asociada al deterioro de otros órganos. La hospitalización de estos pacientes facilita un seguimiento estrecho de la evolución clínica y de laboratorio. El manejo temprano de las manifestaciones de FA es esencial para mejorar el pronóstico de los pacientes. Por lo tanto, los beneficios de la hospitalización sobrepasan cualquier potencial consecuencia indeseable.

Los estudios basados en los brotes del período 2017–18 sugirieron factores asociados a una mayor gravedad de esta afección, incluyendo la muerte. El principal factor demográfico asociado con el riesgo de muerte es la edad avanzada. Las manifestaciones clínicas de FA de mayor gravedad incluyen somnolencia, letargo, confusión mental, convulsiones, coma, epistaxis, gingivorragia, petequias, hematemesis, melena, ictericia, disnea y oliguria (16). Los principales criterios de laboratorio que indican mayor gravedad son valores elevados de transaminasas, bilirrubinas, creatinina, LDH, lipasa, neutrofilia, índice internacional normalizado (INR), lactato y carga viral (16, 17).

De acuerdo a la gravedad, los pacientes con FA se pueden clasificar según tengan enfermedad leve, moderada o grave. Esta clasificación determina el manejo presentado en las siguientes secciones de esta guía. En el cuadro 3 se describen los criterios de clasificación de gravedad, con base en los signos y síntomas clínicos, así como en las pruebas de laboratorio.

CUADRO 3. Clasificación de casos sospechosos de fiebre amarilla según la gravedad de esta afección, de acuerdo a criterios clínicos y de laboratorio

Clasificación	Criterios
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de signos de gravedad • AST y ALT < 5 × LSN • LDH < 5 × LSN • Plaquetas > 100 000 células/μL • Sin alteración renal • Tiempo de protrombina/INR normal
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de signos de gravedad • AST y ALT 5 ~ 10 × LSN • LDH 5 ~ 10 × LSN • Plaquetas 75 ~ 100 000 células/μL • Creatinina < 1,5 mg/dL sin oliguria • INR 1,0 ~ 1,5
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier signo de gravedad^a • AST y ALT ≥ 10 × LSN • LDH ≥ 10 × LSN • Plaquetas ≤ 75 000 células/μL • Creatinina ≥ 1,5 mg/dL • Bicarbonato sérico ≤ 18 mEq/L • INR ≥ 1,5

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; INR: índice internacional normalizado; LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de normalidad.

^a Signos de gravedad: falta de atención, letargo, somnolencia, confusión mental, convulsiones y coma; cualquier sangrado (incluyendo epistaxis y gingivorragia); taquipnea (incluso sin una disminución de la saturación), y oliguria o anuria; taquicardia y arritmia, deshidratación e hipo.

Manejo clínico en casos no graves (leve y moderada)

La atención de la FA requiere, a diferencia del dengue y otras arbovirosis, y debido a su gravedad y especificidad, de un marco y funcionamiento centralizados. La respuesta debe estar pensada y concatenada de manera sistémica. La red de salud tiene que ser capaz de identificar, clasificar y enviar de manera temprana a los pacientes con esta enfermedad a los centros que se han preparado para recibirlos.

Declaración de buena práctica 3

Se debe mantener hospitalizados a todos los pacientes con sospecha de FA, independientemente de la clasificación de gravedad de la enfermedad.

Justificación de mantener la hospitalización

Mantener a todos los pacientes hospitalizados permite hacer un seguimiento estrecho de la evolución clínica y de los parámetros de laboratorio. Esta declaración de buena práctica se basa en el carácter dinámico de la enfermedad, de evolución rápida y fulminante, que se asocia a las dificultades logísticas en el tratamiento de los pacientes graves —aún mayores cuando el caso de FA aparece en un lugar remoto. Por lo tanto, la hospitalización es una estrategia que incrementa la probabilidad de un manejo temprano y reduce la probabilidad de desenlaces indeseables. Es decir que los beneficios de mantener hospitalizados a los pacientes tienen un mayor peso que cualquier posible consecuencia negativa.

Declaración de buena práctica 4

En pacientes con sospecha de FA, se debe realizar el manejo clínico de los signos y los síntomas de la manera más apropiada, aunque no se haya confirmado la enfermedad.

Justificación del manejo clínico de signos y síntomas

Debido a su rápido progreso a forma grave, es importante realizar un manejo temprano de cualquier signo y síntoma de FA, sin esperar la confirmación del diagnóstico. El manejo temprano aumenta la probabilidad de desenlaces deseables y conlleva un bajo riesgo de efectos adversos.

Declaración de buena práctica 5

En pacientes con sospecha de FA, no se debe administrar la fluidoterapia agresiva utilizada en el tratamiento de los pacientes con dengue.

Justificación de no administrar fluidoterapia

Debido a que puede causar una sobrecarga de volumen que resulte en edema agudo de los pulmones y otros sitios anatómicos, e incluso síndrome compartimental, la fluidoterapia agresiva está contraindicada en los pacientes con sospecha de FA. Por lo tanto, los daños de la fluidoterapia aguda sobrepasan a sus posibles beneficios. En estos pacientes se debe intentar mantener la eulovolemia con moderación.

Declaración de buena práctica 6

En pacientes con sospecha de FA que tienen hiporexia, no se debe inducir la alimentación.

Justificación de no inducir a la alimentación

En pacientes con sospecha de FA que tienen hiporexia, la inducción de la alimentación conduce a una mayor intensidad de náuseas y frecuencia de vómitos, lo que aumenta el riesgo de síndrome de Mallory-Weiss (18). Además, en algunos casos se ha detectado aparición de pancreatitis, una afección que incrementa el riesgo de muerte en estos pacientes (19). En virtud de lo anterior, es posible afirmar que los daños de la inducción de la alimentación superan a sus potenciales beneficios.

El cuadro 4 muestra las principales pautas de atención clínica y de laboratorio que el equipo desarrollador de la guía utiliza en los pacientes con sospecha de FA leves y moderados.

CUADRO 4. Cuidados clínicos y seguimiento de laboratorio para pacientes con fiebre amarilla leve y moderada

	Leve	Moderada
Cuidados clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Reevaluación clínica al menos cada 12 horas, con atención a la aparición de signos de gravedad• Ofrecer una dieta ligera y baja en grasas• Ofrecer líquidos orales destinados a un estado de euvolemia (tener cuidado con los tés potencialmente hepatotóxicos)• Cuantificar la diuresis• No administrar medicamentos hepatotóxicos (p. ej., acetaminofen) o nefrotóxicos (p. ej., acetaminofén, AINE)• No ofrecer café, té negro, mate, refrescos o bebidas gaseosas• No inducir el vómito• Evitar los medicamentos con efecto neurológico	<ul style="list-style-type: none">• Reevaluación clínica cada 6–8 horas, con atención a la aparición de signos de gravedad• Ofrecer una dieta ligera, según aceptación, y baja en grasas (preferiblemente frutas)• No forzar la alimentación• Asegurar el estado euvolémico a través de la hidratación oral o intravenosa con suero de mantenimiento de glucosa• Cuantificar la diuresis• No administrar medicamentos hepatotóxicos o nefrotóxicos• No ofrecer café, té negro, mate, refrescos o bebidas gaseosas• No inducir el vómito• Evitar los medicamentos con efecto neurológico
Monitoreo de laboratorio	Repetir cada 24 horas los siguientes exámenes: transaminasas, LDH, hemograma completo, urea/creatinina, tiempo de protrombina/INR	Repetir cada 12 horas los siguientes exámenes: transaminasas, LDH, hemograma completo, urea/creatinina, tiempo de protrombina/INR, gasometría (bicarbonato)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; INR: índice internacional normalizado del tiempo de protrombina; LDH: lactato deshidrogenasa.

Manejo clínico de pacientes graves

El cuadro grave de FA tiene una evolución rápida, o incluso hiperfulminante, con una letalidad cercana al 70%. En vista del tropismo del virus de la FA por otros órganos además del hígado, el paciente puede presentar afectación multisistémica, diferenciándose así de otras hepatitis virales agudas (9–11). Como consecuencia, algunos abordajes en pacientes graves difieren del tratamiento habitual de la hepatitis fulminante aguda.

Manejo neurológico



Pregunta de recomendación:

¿Se debe administrar profilaxis anticonvulsiva en pacientes graves con FA que presentan encefalopatía hepática y amonio elevado?

Potenciales beneficios y daños

No se encontró ningún artículo que provea evidencia directa para responder esta pregunta. Por lo tanto, la recomendación se basa en la evidencia indirecta que los especialistas clínicos consideran relevante para informar esta recomendación, pero que no fue obtenida de manera sistemática, a saber:

- Durante el brote de FA en Brasil, en el período 2017–20, los especialistas observaron que existía una diferencia en la presentación neurológica de los pacientes graves con FA en comparación con otros casos de encefalopatía hepática causada por etiologías distintas. Las principales diferencias fueron el rápido deterioro; la aparición de convulsiones y el estado convulsivo, incluso con un ligero aumento de los niveles de amonio arterial, y el coma, muchas veces sin signos de hipertensión intracraneal en la tomografía craneal.
- Debido a la alta frecuencia de convulsiones (28% de los primeros 50 pacientes), los especialistas clínicos tratantes decidieron administrar anticonvulsivos a los pacientes subsiguientes e informaron una disminución del porcentaje de pacientes que desarrollaron convulsiones (5 de 29 [17%]). En este estudio, la reducción de riesgo absoluto fue del 11% (intervalo de confianza de 95% [IC95%]: –29% - 0,8%) (11).
- En los pacientes que presentaron convulsiones, se informó una letalidad alta. En un estudio observacional que incluyó 95 pacientes (9), el riesgo de mortalidad (no ajustado por factores confundentes) en pacientes con convulsiones fue 2,3 veces mayor que el riesgo de aquellos sin convulsiones (hazard ratio [HR]: 2,3; IC95%: 1,34 - 3,93). En el mismo estudio, el uso de anticonvulsivos profilácticos pareció disminuir la mortalidad (HR: 0,43; IC95%: 0,17 - 1,09). En otro estudio que incluyó 52 pacientes (10), un análisis no ajustado mostró que los pacientes con convulsiones tenían un mayor riesgo de mortalidad (razón de probabilidades [RP]: 9,4; IC95%: 1,1 - 87,3).

La certeza de la evidencia es baja. Las estimaciones de asociación que no están ajustadas por ningún factor confundente presentan limitaciones metodológicas serias que podrían reducir el nivel de certeza de la evidencia. Sin embargo, debido a la gran magnitud de asociación, no se disminuyó el nivel de certeza de la evidencia y se dejó como baja (el punto de partida de evidencia de estudios observacionales).

Recomendación basada en evidencia 1

En pacientes graves con FA que presentan signos de encefalopatía hepática y/o amonio > 70 $\mu\text{mol/L}$, **se sugiere** administrar profilaxis anticonvulsiva (recomendación **condicional**/certeza de evidencia **baja**).

Observación

- Debido al riesgo de lesión hepática, es preferible usar anticonvulsivos que no tengan un potencial efecto hepatotóxico.
- Debido a la elevación del amonio, se lo utiliza como un parámetro importante para el seguimiento de la lesión neurológica, por lo que es preferible no utilizar ácido valproico.

Justificación de administrar profilaxis anticonvulsiva

Esta recomendación otorga un gran peso a la eventual reducción de mortalidad que se lograría por medio de la administración de profilaxis anticonvulsiva. La reducción está justificada por evidencia indirecta que sugiere que la profilaxis anticonvulsiva es efectiva en este grupo de pacientes, y que en virtud de que las convulsiones se asocian con una mayor mortalidad, la profilaxis convulsiva disminuiría el riesgo de mortalidad. Tal evidencia proviene de estudios observacionales con estimadores de asociación no ajustados, y se puede considerar con un nivel de certeza bajo. Se asume, sin embargo, que la gran mayoría de los pacientes afectados priorizarían reducir la mortalidad por encima de cualquier efecto negativo que pudiera tener la profilaxis anticonvulsiva. Por lo tanto, el equipo desarrollador de la guía cree que es probable que los beneficios de la intervención sobrepasen a los posibles perjuicios.

Consideraciones de implementación

Es importante evitar los anticonvulsivantes con potencial hepatotóxico (fenobarbital, fenitoína o carbamazepina), debido al riesgo de empeoramiento de la lesión hepática, así como el ácido valproico, ya que puede inducir o agravar la hiperamonemia, incluso en ausencia de falla hepática grave. Como el nivel de amonio es un marcador crítico para el seguimiento de la encefalopatía hepática en estos pacientes, su uso dificultaría tanto el manejo clínico como la interpretación paraclínica. Las principales opciones para la profilaxis anticonvulsivante son levetiracetam y lacosamida.

Terapia de reemplazo renal

Declaración de buena práctica 7

En pacientes graves con FA, signos de alarma y dos pruebas consecutivas de bicarbonato sérico < 19 mEq/L, se debe iniciar tratamiento de reemplazo renal.

Observación

Al administrar este tratamiento, no se debe usar heparina para el sellado del catéter ni el cebado del circuito.

Justificación del tratamiento de reemplazo renal

En estudios *post-mortem*, se observó que el virus de la FA tiene una acción viral directa en otros órganos, además del hígado, incluyendo miocardio, células tubulares glomerulares y renales, y endotelios vasculares (13, 20). Además, en las formas graves de la enfermedad, hay una respuesta inflamatoria exacerbada que puede causar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (21). Estos factores asociados ocasionan lesiones secundarias en varios otros órganos, lo que conduce a una acidosis metabólica multifactorial.

Se ha observado que los pacientes graves con FA presentan un cuadro de lesión renal que se caracteriza inicialmente por nefritis tubulointersticial. Esta evoluciona con necrosis tubular aguda, con presencia de cilindros hemáticos e incluso trombosis interlobulillar vascular, lo cual genera un rápido aumento de la creatinina (desproporcionado con respecto al incremento de urea que ocurre frecuentemente sin hipercalcemia ni hipernatremia, y con diuresis conservada). Estos pacientes sufren un empeoramiento metabólico progresivo, por lo general con acidosis metabólica, que avanza rápidamente y precede a la uremia, hiperpotasemia o hipervolemia, y a menudo es refractaria a las medidas conservadoras. La presencia de acidosis metabólica severa se ha asociado con un mayor riesgo de muerte (9–11, 22, 23).

Por lo tanto, al prevenir todos estos desenlaces indeseables, se considera que los beneficios de la terapia de reemplazo renal sobrepasan cualquier daño o efecto indeseable que pueda generar tal intervención.

Consideraciones de implementación

Al realizar la terapia de reemplazo renal es importante utilizar una solución salina o TEGO® para el sellado del catéter.

Declaración de buena práctica 8

En pacientes graves con FA, no se debe utilizar el pH como criterio primario de inicio de terapia de reemplazo renal.

Justificación de no utilizar el pH como criterio primario

Debido a que cuando el estado sistémico comienza a desmejorar no suele existir afectación pulmonar, y los pacientes suelen ser capaces de compensar la acidosis respiratoria mediante hiperventilación (es decir, con taquipnea sin descenso de la saturación), el pH no es un buen marcador para determinar la necesidad de diálisis. En estos pacientes se observa con frecuencia una presión parcial de CO₂ arterial inferior a 20 mmHg, según la gasometría arterial. Por lo tanto, el bicarbonato es el mejor marcador de este declive metabólico y, en consecuencia, el mejor indicador para el inicio de la diálisis.

Intercambio de plasma



Pregunta de recomendación:

¿Se debe administrar plasmaféresis intensiva en pacientes graves con sospecha o confirmación de FA?

Debido a las experiencias exitosas con la plasmaféresis intensiva terapéutica, en el manejo de los casos de FA, que ya reconocía la importancia de los cuidados intensivos, se comenzó a priorizar la derivación rápida hacia centros de referencia capaces de ofrecer esta terapia de apoyo.

En el contexto de FA grave, la hemorragia se acompaña de una intensa disfunción inmunológica caracterizada por hiperactivación de células mieloides y linfocitos T, con liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α), lo cual en un buen grupo de pacientes prolonga el deterioro multiorgánico, favorece la encefalopatía hepática y contribuye al desarrollo de síndrome hemofagocítico secundario. Este perfil inflamatorio ha sido reconocido como un marcador fisiopatológico relevante en entidades de falla hepática de etiología viral, en las que el intercambio plasmático ha demostrado beneficios fisiopatológicos y clínicos sustanciales (11, 24–25).

La plasmaféresis terapéutica permite remover de forma no selectiva mediadores inflamatorios, amonio, bilirrubinas y productos tóxicos derivados de la necrosis hepatocelular, al tiempo que restituye factores de coagulación funcionales y modula parcialmente la respuesta inmunitaria exacerbada. Ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales han evidenciado que su uso reduce la mortalidad, disminuye la progresión a trasplante hepático y favorece la estabilización neurológica en pacientes con fiebre hemorrágica y encefalopatía de grado ≥ 2 (11, 24–26).

En escenarios clínicos de alta mortalidad como la FA grave, donde el acceso al trasplante hepático y dispositivos especializados de soporte extracorpóreo es limitado, la implementación de esquemas diarios de plasmaféresis de volumen estándar (1,5 a 2 volúmenes por sesión con plasma fresco congelado) representa una estrategia accesible, segura y oportuna. Esta aproximación ha demostrado ser factible en centros de cuidados intensivos de mediana y alta complejidad, especialmente cuando se emplea de forma combinada con terapia de reemplazo renal continua para control de hiperamonemia y soporte multiorgánico (11, 24–27).

Potenciales beneficios y daños

Los hallazgos de un estudio observacional que incluyó 66 pacientes y comparó los desenlaces de añadir plasmaféresis intensiva, plasmaféresis terapéutica y no añadir plasmaféresis a los cuidados intensivos (28) sugieren que:

- La plasmaféresis intensiva podría reducir el riesgo de mortalidad (riesgo relativo [RR]: 0,27; IC95%: 0,08 - 1,02, reducción absoluta de riesgo del 62%, certeza de la evidencia baja).
- La plasmaféresis intensiva probablemente aumenta el tiempo medio de supervivencia (la gran mayoría de los pacientes que recibieron la dosis intensiva sobrevivieron, por lo que no se puede calcular la diferencia en el tiempo medio. La certeza de la evidencia es moderada).
- Hay mucha incertidumbre respecto de los efectos de la plasmaféresis intensiva en reacciones alérgicas y al tener una carga viral no detectable (certeza de la evidencia muy baja).

El cuadro A2.1 en el anexo 2 provee más detalles de los desenlaces evaluados y también de las razones que justifican el nivel de certeza de la evidencia.

Además, el equipo desarrollador de la guía consideró que:

- En series de casos pequeños y en informes de casos los beneficios de la plasmaféresis parecieron replicarse (28, 29).
- La evidencia indirecta en pacientes en estado grave sugiere que la plasmaféresis terapéutica es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda, ya que promueve la mejora de los parámetros de coagulación, la eliminación de metabolitos tóxicos y el reequilibrio de la respuesta inmunitaria (30–32). Utilizando una estrategia de alto volumen (1,5 volúmenes una vez al día durante tres días consecutivos), fue posible mejorar la supervivencia del paciente en comparación con la terapia de soporte estándar (24).
- Existe evidencia indirecta de que la plasmaféresis intensiva tiene beneficios en pacientes con enfermedad hepática aguda, independientemente de su etiología (24).

La certeza global de la evidencia es moderada. Para algunos desenlaces, la certeza es baja o muy baja; sin embargo, la dirección y magnitud del efecto son consistentes con aquellos desenlaces con certeza moderada.

Recomendación basada en evidencia 2

En pacientes graves con sospecha o confirmación de FA **se recomienda** iniciar plasmaféresis intensiva (recomendación: **fuerte**/certeza de la evidencia: **moderada**).

Observación

Los pacientes candidatos para esta terapia son aquellos que presentan dos análisis consecutivos con:

- factor V < 30% del límite inferior de la normalidad;
- concentración sérica de amonio > 70 $\mu\text{mol/L}$;
- INR > 1,8, y
- fibrinógeno < 100 mg/dL.

Justificación de iniciar plasmaféresis intensiva

Esta recomendación, respaldada por evidencia directa e indirecta de calidad moderada, da un alto peso a los beneficios de la plasmaféresis en tiempo de sobrevida y riesgo de mortalidad frente a cualquier consecuencia indeseable de este tratamiento. Se asume que para la gran mayoría de los pacientes el fallecimiento es el desenlace más perjudicial.

Consideraciones de implementación

En los estudios, la plasmaféresis se realizó concomitantemente con sesiones de hemodiálisis, de 1 a 2 veces al día, según pruebas de laboratorio (factor V < 30%, amonio > 70 $\mu\text{mol/L}$ y bicarbonato < 18 mmol/L).

Transfusión de hemocomponentes

Los fenómenos hemorrágicos, principalmente de la mucosa oral y del tracto gastrointestinal, son una de las características más importantes de la FA grave, que en el pasado se llamaba “vómito negro”. En estos casos, y a diferencia del dengue, la trombocitopenia no es tan intensa ya que los megacariocitos no son objetivos para el virus de la FA, y no se registran cambios significativos en la plaquetogénesis, por lo menos en la fase inicial de la enfermedad.

Los mecanismos implicados en la alteración de la hemostasia en casos de FA son múltiples y aún no se han comprendido completamente. Dado que el hígado es el principal objetivo del virus, la producción de factores de coagulación dependientes del hígado—fibrinógeno (FI), protrombina (FII), FV, FVII, FIX y FX está gravemente deteriorada, lo que provoca tiempos de coagulación prolongados. Concurrentemente, algunos estudios encontraron un aumento en los productos de degradación de la fibrina (Dímero-D),

lo que sugiere la posibilidad de hiperfibrinólisis y niveles anormales de inhibidores del activador del plasminógeno (33, 34). Además, estudios recientes también han informado un componente de la activación endotelial, lo cual contribuye a agravar la enfermedad (35–37).

Por lo tanto, es importante que en pacientes graves con anomalías de laboratorio significativas se utilicen medidas profilácticas de transfusión de hemocomponentes, y en pacientes con sangrado activo se corrijan los trastornos de la hemostasia.

Declaraciones de buena práctica 9-14

- En pacientes graves con FA, sin sangrado activo y plaquetas < 20 000 células/ μ L, o con sangrado activo y plaquetas < 50 000 células/ μ L, se debe realizar una transfusión de plaquetas.
- En pacientes con sangrado masivo y plaquetas < 75 000 células/ μ L, también se debe considerar la transfusión de plaquetas.
- En pacientes graves con FA y hemoglobina (Hb) < 7,0 g/dL, se debe realizar una transfusión de concentrado de glóbulos rojos.
- En pacientes graves con FA, sin sangrado activo y fibrinógeno < 100 mg/dL, o con sangrado activo y fibrinógeno < 150 mg/dL, se debe realizar una transfusión de crioprecipitado de fibrinógeno.
- En pacientes graves con FA, sin sangrado activo y/o índice internacional normalizado (INR) > 2,0, se debe realizar una transfusión de plasma fresco congelado.
- En pacientes graves con FA, con sangrado activo y fibrinógeno < 150 mg/dL, se debe administrar ácido tranexámico.

Justificación de transfusión de hemocomponentes

En estos casos, los estudios clínicos y de autopsia revelan sangrado abundante, especialmente del tracto digestivo; además, la presencia de hemorragia masiva se asocia con un mayor riesgo de muerte (38). Por lo tanto, los beneficios de las medidas profilácticas de transfusión de hemocomponentes sobrepasan cualquier consecuencia indeseable.

Soporte hemodinámico

Declaración de buena práctica 15

En pacientes graves con FA que presentan alteraciones hemodinámicas y una respuesta insatisfactoria a la reposición de volumen, o al uso de fármacos vasoactivos, se debe descartar la presencia de miocarditis viral.

Justificación de descartar miocarditis antes del soporte hemodinámico

Si bien el soporte hemodinámico de los pacientes con FA es indistinguible de otras condiciones de choque hemodinámico, es importante recordar que puede haber un componente de choque cardiogénico debido a una lesión miocárdica directa o incluso a una acción inflamatoria, ambos observados en estudios de autopsia (39). Por lo tanto, se debe considerar realizar ajustes en el manejo de cuidados intensivos, pero siempre con base en una evaluación completa de las condiciones que puedan contribuir a la inestabilidad hemodinámica. La evaluación de miocarditis viral permite ajustar los cuidados intensivos de manera apropiada y maximizar la probabilidad de desenlaces deseados. En consecuencia, no hay duda de que evaluar por miocarditis viral conlleva a más beneficios que daños.

Consideraciones de implementación

El rendimiento de los niveles de lactato, un biomarcador comúnmente utilizado para evaluar la microcirculación, puede verse comprometido ya que, en la FA, existen varios factores que contribuyen a su aumento.

Trasplante de hígado



Pregunta de recomendación:

¿Se debe realizar trasplante de hígado en pacientes graves con FA?

El trasplante hepático es una estrategia ampliamente utilizada en las fallas hepáticas agudas e hiperagudas de diversas etiologías.

Potenciales beneficios y daños

No se encontró ningún estudio que provea evidencia directa para responder esta pregunta. La literatura científica publicada al respecto corresponde a dos informes de casos que, debido a su diseño, no cumplen con los criterios de selección (39, 40). Por lo tanto, la recomendación se basa en evidencia no publicada que los especialistas clínicos consideran relevante para informar esta recomendación, pero que no fue obtenida de manera sistemática:

- En el período 2017-18, una serie de casos no publicada mostró que en el período pico del brote de FA en Brasil se realizaron 30 trasplantes hepáticos en pacientes con forma grave de la enfermedad, de los cuales solo sobrevivieron seis (20%). Las autopsias realizadas en cuatro pacientes mostraron cambios similares a los informados en pacientes no trasplantados y con reinfección en el órgano injertado (38). Por lo tanto, los beneficios del trasplante hepático en pacientes con FA son de una magnitud pequeña. El equipo desarrollador de la guía debatió este tema y concluyó que no existe claridad sobre el mejor momento para el trasplante, particularmente en vista del riesgo de reinfección del injerto debido a la presencia del virus en otros órganos.
- Por otra parte, el trasplante de hígado tiene muchas potenciales consecuencias indeseables, incluyendo las complicaciones quirúrgicas, el rechazo o falla del hígado trasplantado, y la necesidad de consumir inmunosupresores (con todos los efectos negativos que tal práctica conlleva), entre otras. Además, la viabilidad de realizar un trasplante de hígado es, por lo general, baja. El equipo desarrollador considera, por lo tanto, que estas consecuencias negativas poseen una gran magnitud. Además, son bien conocidas y se tiene una alta certeza de la frecuencia de su ocurrencia, incluso a pesar de que no se realizó una revisión sistemática al respecto a los fines de elaborar la presente guía.

Recomendación basada en evidencia 3

En pacientes críticos con FA, **se recomienda no** realizar trasplante de hígado (recomendación **fuerte**/certeza de la evidencia **muy baja**).

Justificación de no realizar trasplante de hígado

La recomendación de no realizar trasplante de hígado resulta del peso de las consecuencias negativas (incluyendo daños y poca viabilidad) del trasplante de hígado, de las que se tiene certeza de evidencia alta, que es mayor que el correspondiente a un mínimo beneficio en la tasa de mortalidad, sobre el cual se tiene una certeza muy baja. Se asume que la gran mayoría de los pacientes atribuiría un mayor peso a las consecuencias negativas que a un beneficio pequeño e incierto. En función del balance que existe entre estos dos elementos (beneficio pequeño e incierto con certeza muy baja y daño con certeza alta), esta recomendación cumple con los requisitos para ser fuerte, a pesar de que para el posible beneficio la evidencia de certeza es muy baja.

Procedimientos invasivos

Declaraciones de buena práctica 16-17

- En pacientes graves con FA, no se debe usar catéter de control de presión intracraneal o esofágica.
- En pacientes graves con FA, se deben evitar procedimientos invasivos no esenciales.

Justificación de evitar procedimientos invasivos

Como consecuencia de las alteraciones de la hemostasia, el riesgo de hemorragia es muy alto en los pacientes graves con FA. Por lo tanto, la inserción de cualquier dispositivo invasivo puede contribuir al sangrado en los sitios de inserción. Los riesgos de los procedimientos invasivos no esenciales, incluyendo el uso de catéter de control de presión intracraneal o esofágica, sobrepasan, por consiguiente, a los posibles beneficios.

Consideraciones de implementación

En casos en que el uso de dispositivos vasculares venosos es esencial, es importante hacer lo posible por no dilatar la vena para reducir el riesgo de sangrado incoercible.

En pacientes en los que se necesita evaluar la presión intraabdominal, la mera introducción de catéteres esofágicos ya supone un alto riesgo. En consecuencia, para tal fin es preferible usar estrategias menos invasivas.

Antivirales



Pregunta de recomendación:

¿Se deben administrar antivirales en pacientes graves con FA?

Potenciales beneficios y daños

La revisión sistemática detectó un solo artículo que investigó el efecto de sofosbuvir en la carga viral de pacientes graves con FA (41). En este estudio se compararon los resultados entre un grupo de pacientes tratados con el antiviral ($n = 21$), un grupo no tratado que sobrevivió ($n = 39$), y un tercer grupo no tratado que no sobrevivió ($n = 7$). Los resultados proveen evidencia de certeza muy baja que sugiere que no hay una diferencia importante en la carga viral entre los pacientes tratados y los no tratados (cuadro A2.2).

El equipo desarrollador de la guía concluyó que:

- Con base en la evidencia disponible, existe mucha incertidumbre sobre los efectos de los antivirales en la carga viral en pacientes graves con FA.
- No existe evidencia sobre el efecto de los antivirales en los desenlaces importantes para los pacientes, como mortalidad y morbilidad.
- La limitada evidencia solo abarca un antiviral y no existe evidencia sobre otros antivirales potencialmente relevantes como galidesivir e ivermectina.
- No existen estudios ni experiencia de especialistas que provean información convincente sobre el beneficio de usar estos antivirales.
- No existe evidencia que informe sobre el régimen de administración (incluyendo dosis específicas, momento de inicio de la terapia e intervalo de uso) de los antivirales en pacientes graves con FA.

Por lo tanto, no parece que el uso de antivirales suponga beneficios importantes para los pacientes. Con respecto a los daños, estos incluyen los efectos adversos típicos de los antivirales en cualquier paciente que los recibe.

Recomendación basada en evidencia 4

En pacientes graves con FA, se sugiere no administrar antivirales (recomendación condicional/certeza de la evidencia muy baja).

Justificación de no administrar antivirales

Usar antivirales en pacientes con FA severa no parece conllevar beneficios importantes; esta recomendación les otorga un mayor peso a los efectos indeseables. La certeza de la evidencia en esta población es muy baja. Se asume que la mayoría de los pacientes preferiría no recibir estos fármacos debido a la falta de beneficios. Además, se considera que la ausencia de conocimientos sobre el régimen más apropiado para su administración representa una barrera importante para su administración.

Vigilancia de infecciones

Declaración de buena práctica 18

En pacientes graves con FA, se debe:

- reforzar las medidas de prevención de infecciones asociadas a la atención médica;
- realizar una vigilancia estrecha de infecciones bacterianas;
- no usar profilaxis antibiótica.

Justificación de la vigilancia de infecciones

Los pacientes graves con FA presentan un alto riesgo de sobreinfección bacteriana, tanto por dispositivos infecciosos como por translocación bacteriana a través del tracto digestivo y los pulmones. Prevenir y realizar la vigilancia de las infecciones bacterianas asociadas a la atención médica puede evitar su incidencia y las consecuencias negativas que se derivan de ellas. En consecuencia, los beneficios de estas estrategias sobrepasan cualquier daño o riesgo.

Por otra parte, el uso de profilaxis antibiótica conlleva el riesgo de inducir resistencia a los antimicrobianos. Esta consecuencia negativa tiene una importancia epidemiológica mayor que sobrepasa cualquier beneficio de prevención activa de infecciones.

Consideraciones de implementación

La confirmación de la infección bacteriana se realiza con cultivos ante la presencia de leucocitosis o cambios de temperatura.

Criterios de alta y seguimiento ambulatorio

Los criterios para dar el alta a pacientes graves con FA son los mismos que para cualquier paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos: cuando el paciente se encuentre estable clínicamente y desde el punto de vista de laboratorio, sin necesidad de transfusión ni soporte de cuidados intensivos.

El alta hospitalaria se determina por criterios que exceden los umbrales de bilirrubina e incluyen:

- paciente afebril durante las últimas 48 a 72 horas;
- estabilidad clínica, sin evidencia de sangrado, durante los últimos siete días (buena tolerancia a la ingesta oral de alimentos, nivel de conciencia adecuado);
- normalización de las pruebas de laboratorio, con transaminasas por debajo de 1000 U/L y disminución independiente de los niveles de bilirrubina;
- posibilidad de seguimiento ambulatorio estrecho, que incluye, de ser necesario, la repetición de exámenes.

Declaración de buena práctica 19

En pacientes graves con FA en fase de convalecencia, se debe evitar cualquier procedimiento invasivo por tres meses.

Justificación de evitar procedimientos invasivos por tres meses

Durante el seguimiento ambulatorio, o también en la sala general del hospital, se ha observado que, en la fase de convalecencia de la FA, existe un grupo de pacientes que presenta niveles elevados o persistentes de transaminasas e, incluso, síntomas de la enfermedad. La evolución de esta hepatitis de FA tardía es benigna y, por lo tanto, los potenciales daños de cualquier procedimiento invasivo son mayores que los posibles beneficios.

Declaración de buena práctica 20

En pacientes graves con FA en fase de convalecencia, se debe hacer un seguimiento ambulatorio tras el alta hospitalaria de hasta tres meses desde el inicio de la enfermedad.

Justificación de hacer seguimiento ambulatorio tras el alta

Algunos pacientes pueden desarrollar hepatitis de inicio tardío a partir de la sexta semana contada desde el inicio de los síntomas en la fase aguda, un fenómeno que puede ocurrir independientemente de la gravedad. No hay ningún factor de riesgo identificado para la aparición de esta afección (42–45). El seguimiento ambulatorio estrecho asegura la detección temprana de cualquier complicación y su manejo temprano, maximizando la probabilidad de desenlaces deseables. En consecuencia, los beneficios del seguimiento ambulatorio sobrepasan cualquier potencial daño o efecto indeseable.

Consideraciones de implementación

El seguimiento ambulatorio incluye seguimiento de los síntomas clínicos, así como de los niveles de transaminasas y bilirrubinas en todos los pacientes.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Public Health Risk Assessment associated with the yellow fever situation in the Americas Region - 23 May 2025. Washington, D.C.: OPS; 2025 [consultado en diciembre del 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/health-risk-assessment-associated-yellow-fever-situation-americas-region-23-may-2025>.
2. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(3):434–44.
3. Organización Mundial de la Salud. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(27):269–83.
4. 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, D.C.: OPS; 2023 [consultado en diciembre del 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/server/api/core/bitstreams/583a5c59-8e3b-4344-9072-8cf303d9f6f8/content>.
5. Guyatt G, Agoritsas T, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Rylance J, Foroutan F, et al. Core GRADE 1: overview of the Core GRADE approach. *BMJ*. 2025;389:e081903.
6. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2023;28(3):189–96.
7. Guyatt G, Vandvik PO, Iorio A, Agarwal A, Yao L, Eachempati P, et al. Core GRADE 7: principles for moving from evidence to recommendations and decisions. *BMJ*. 2025;389:e083867.
8. Organización Mundial de la Salud. WHO guidelines for clinical management of arboviral diseases: dengue, chikungunya, Zika and yellow fever. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2025.
9. de Ávila RE, José Fernandes H, 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, Brazil. *Int J Infect Dis*. 2020;93:90–7.
10. Escosteguy CC, Pereira AGL, Marques M, Lima TRA, Galliez RM, Medronho RA. Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017-2018. *Rev Saude Publica*. 2019;53:89.
11. 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.
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Fiebre amarilla en la Región de las Américas, 31 de mayo del 2025. Washington, D.C.: OPS; 2025 [consultado en diciembre del 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-fiebre-amarilla-region-americas-31-mayo-2025>.
13. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(1):11–20.
14. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res*. 2003;60:343–95.
15. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015;64:160–73.
16. McClure M, de Rezende IM, Pereira LS, Dutra MRT, Fradico JRB, Macedo R, et al. Risk factors associated with in-hospital mortality during yellow fever outbreak in Brazil. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1505005.

17. Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castineiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750–8.
18. Galetti F, Farias GF, Martins RK, Coronel MA, Rezende DT, Rocha RS, et al. Mo1349 Endoscopic findings in severe yellow fever patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a retrospective case series study. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):AB502 (abstract).
19. Casadio LVB, Salles APM, Malta FM, Leite GF, Ho YL, Gomes-Gouveia MS, et al. Lipase and factor V (but not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019;114:e190033.
20. De Brito T, Siqueira SA, Santos RT, Nassar ES, Coimbra TL, Alves VA. Human fatal yellow fever. Immunohistochemical detection of viral antigens in the liver, kidney and heart. *Pathol Res Pract.* 1992;188(1–2):177–81.
21. Gonçalves ANA, Costa PR, Thomazella MV, Correia CA, Marmorato MP, Dias JZC, et al. Systems immunology approaches to understanding immune responses in acute infection of yellow fever patients. *J Med Virol.* 2024;96(12):e70099.
22. Arantes MF, Seabra VF, Lins PRG, Rodrigues CE, Reichert BV, Silveira MAD, et al. Risk factors for acute kidney injury and death in patients infected with the yellow fever virus during the 2018 outbreak in São Paulo, Brazil. *Kidney Int Rep.* 2022;7(3):601–9.
23. Lopes RL, Pinto JR, Silva Junior GBD, Santos AKT, Souza MTO, Daher EF. Kidney involvement in yellow fever: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e35.
24. 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.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047–81.
26. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ. Use of high-volume plasma exchange in acute liver failure: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(6):475–82.
27. Saner FH, Scarlatescu E, Gold A, Abufarhaneh E, Alghamdi SA, Tolba Y, et al. Advanced strategies for intensive care management of acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2024;73:101962.
28. Sztajnbok J, Sant'Ana Malaque CM, Nihei CH, Duayer IF, Leme Britto ZM, Beraldo EG, et al. Severe yellow fever and extreme hyperferritinemia managed with therapeutic plasma exchange. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(3):705–7.
29. Costa A, Lucio RG, Gonçalves MdO, Oliveira AHV, Amaral MS. Manejo dos casos graves de febre amarela em Florianópolis-SC: hemodiálise e troca plasmática concomitantes. Apresentado em: 17.º Congresso Brasileira de Clínica Médica; 27 al 30 de septiembre del 2023; Brasil.
30. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1217–23.
31. Iwai H, Nagaki M, Naito T, Ishiki Y, Murakami N, Sugihara J, et al. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med.* 1998;26(5):873–6.
32. Maheshwari A, Bajpai M, Patidar GK. Effects of therapeutic plasma exchange on liver function test and coagulation parameters in acute liver failure patients. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(2):125–8.
33. Woodson SE, Freiberg AN, Holbrook MR. Coagulation factors, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1, are differentially regulated by yellow fever virus infection of hepatocytes. *Virus Res.* 2013;175(2):155–9.
34. Franco MB, Jardim LL, de Carvalho BN, Basques F, Ribeiro DD, Pereira LS, et al. Deficiency of coagulation factors is associated with the bleeding diathesis of severe yellow fever. *Ann Hematol.* 2023;102(7):1939–49.
35. Olímpio FA, Falcão LFM, Carvalho MLG, da Costa Lopes J, Mendes CCH, Filho AJM, et al. Endothelium activation during severe yellow fever triggers an intense cytokine-mediated inflammatory response in the liver parenchyma. *Pathogens.* 2022;11(1):101.

36. de Sousa FTG, Warnes CM, Manuli ER, Tjang LV, Carneiro PH, Maria de Oliveira Pinto L, et al. Yellow fever disease severity and endothelial dysfunction are associated with elevated serum levels of viral NS1 protein and syndecan-1. *EBioMedicine*. 2024;109:105409.
37. Bailey AL, Kang LI, de Assis Barros D'Elia Zanella LGF, Silveira CGT, Ho YL, Foquet L, et al. Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(51):32648–56.
38. 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.
39. Giugni FR, Aiello VD, Faria CS, Pour SZ, Cunha MDP, Giugni MV, et al. Understanding yellow fever-associated myocardial injury: an autopsy study. *EBioMedicine*. 2023;96:104810.
40. Song ATW, Abdala E, de Martino RB, Malbouisson LMS, Tanigawa RY, Andrade GM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatitis due to yellow fever. *Hepatology*. 2018; 69(3):1349–52.
41. Rezende IM, Mendonça DC, Costa TA, de Oliveria GFG, Arruda MS, Gonçalves AP, et al. Sofosbuvir off-label treatment of yellow fever patients during an outbreak in Brazil, 2018: a cohort study. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(6):ofae312.
42. Denis B, Chirio D, Ponscarne D, Bricler S, Colin de Verdière N, Simon F, et al. Hepatitis rebound after infection with yellow fever virus. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(6):1248–9.
43. 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.
44. Casadio L, Nastro AC, Malta FM, Araujo J, Silva JB, Salomao J, et al. Late-onset relapsing hepatitis associated with yellow fever. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2059–61.
45. Rezende IM, McClure MA, Pereira LS, Fradico JRB, Cenachi ARC, Moura AS, et al. Characterization and investigation of risk factors for late-relapsing hepatitis after yellow fever. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):565–73.

Anexos

Anexo 1. Resultado de las búsquedas de evidencia

Como se describe en la sección *Métodos*, se realizó una búsqueda sistemática y pragmática para las preguntas de recomendación basadas en evidencia. La búsqueda fue jerárquica y comenzó por los tipos de evidencia más apropiados para informar recomendaciones. Al encontrar evidencia para una pregunta de un nivel superior en la jerarquía, la búsqueda se detenía.

Búsqueda 1. Revisiones sistemáticas

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas para las cuatro preguntas de recomendación, de manera simultánea, a través de la plataforma Epistemonikos (www.epistemonikos.org). La búsqueda fue amplia pero se limitó a revisiones en inglés, español y portugués publicadas en los últimos cinco años.

Búsqueda 2. Ensayos clínicos

La búsqueda de ensayos clínicos también abarcó las cuatro preguntas de recomendación. Se realizaron dos búsquedas: la primera, en la base de datos CENTRAL (que incluye registros de las bases de datos PubMed, Embase, CINHALL, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, KoreaMed, ensayos incluidos en revisiones sistemáticas Cochrane, registros especializados y búsquedas manuales) (cuadro A1.1) y, la segunda, en la base de datos LILACS (cuadro A1.2).

CUADRO A1.1. Búsqueda en base de datos CENTRAL

Fecha	23 de julio del 2025
Palabras clave	"yellow fever" in Title Abstract Keyword OR "fiebre amarilla" in Title Abstract Keyword OR "febre amarela" in Title Abstract Keyword
Filtros y otros	"trials", "search word variations"
No. de artículos	269
Artículos evaluados en texto completo	Low, 2020: Excluido ya que es un ensayo clínico fase 1 que evalúa anticuerpos.
Otros artículos relevantes	Avelino-Silva, 2020: analizan los desafíos multidimensionales de la investigación en el contexto de enfermedades infecciosas emergentes en Brasil, utilizando la fiebre amarilla como estudio de caso. Figuereido-Mello, 2019: Protocolo del ensayo clínico sobre sofosbuvir.

CUADRO A1.1. Búsqueda en base de datos CENTRAL (continuación)

Otros artículos relevantes	<p>Brazilian Trial Registry, 2018 (RBR-93dp9n): Compara sofosbuvir + cuidado estándar vs cuidado estándar. Incluye desenlaces, reducción de carga viral, mortalidad hospitalaria, trasplante hepático, cumplimiento de criterios para cuidados intensivos, mortalidad a los 60 días. Registrado en mayo del 2018, sin resultados informados.</p> <p>Clinical Trials Registry, 2018 (NCT03776786): Protocolo para ensayo clínico que se enfoca en anticuerpos.</p> <p>Clinical Trials Registry, 2019 (NCT03891420): Compara galidesivir vs placebo en pacientes hospitalizados con fiebre amarilla grave en un ensayo clínico fase 1b. Mide efectos adversos, parámetros de laboratorio, concentración plasmática, títulos de fiebre amarilla, mortalidad a los 56 días. Registrado en marzo del 2019, sin resultados informados.</p>
Artículos incluidos	0

Fuentes: Low JG, Ng JHJ, Ong EZ, Kalimuddin S, Wijaya L, Chan YFZ, et al. Phase 1 Trial of a Therapeutic Anti-Yellow Fever Virus Human Antibody. *N Engl J Med.* 2020;383(5):452-59. doi: 10.1056/NEJMoa2000226 / Avelino-Silva VI, Figueiredo-Mello C, Casadio LVB, Nastri ACSS, Marcilio I, Ribeiro AF, et al. Confronting the Multidimensional Challenges of Research in the Context of Emerging Infectious Diseases in Brazil: The Example of Yellow Fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(1):38-40. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.19-0559> / 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. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027207> / Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC). RBR-93dp9n Efficacy of Sofosbuvir as treatment for Yellow Fever. Brasilia: ReBEC; 2018 / Clinical Trials Registry. Safety and Tolerability of an Antibody Against Yellow Fever Virus (TY014) in Humans: NCT03776786. Bethesda: NIH; 2018 / Clinical Trials Registry. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever or COVID-19: NCT03891420. Bethesda: NIH; 2019.

CUADRO A1.2. Búsqueda en base de datos LILACS plus collection (vía VHL)

Fecha	23 de julio del 2025
Palabras clave	("fiebre amarilla") OR ("febre amarela") OR ("yellow fever")
Filtros y otros	Non-Medline articles (already found through PubMed in CENTRAL) "Controlled clinical trial", "Evaluation study", "prognosis study"
No. de artículos	184
Artículos evaluados en texto completo	<p>Ministerio de Salud, Brasil, 2019: texto completo no disponible, pero el resumen sugiere que es un comentario y la descripción del plan para realizar un estudio.</p> <p>Casadio, 2019: Estudio de factores pronósticos, no de efectos de intervenciones. Desenlace es mortalidad y los predictores son las características basales y parámetros de laboratorio (no se trata a las intervenciones como factor pronóstico, por lo que no provee evidencia relevante).</p> <p>Comissão Nacional, 2019: Descripción y comentario de un programa nacional. No provee información sobre desenlaces.</p> <p>Jardim, 2024: No es un ensayo clínico. Provee información sobre transfusión de plasma, pero no en el régimen de interés para la pregunta de recomendación. Usado como evidencia indirecta. INCLUIDO</p> <p>Kallas, 2019: Estudio observacional que evalúa los predictores de mortalidad. Ninguno de los predictores forma parte de las estrategias de manejo de interés para esta guía.</p>

CUADRO A1.2. Búsqueda en base de datos LILACS plus collection (vía VHL) (continuación)

Artículos evaluados en texto completo	Rezende, 2024: Estudio observacional (cohorte) que compara sofosbuvir versus no tratamiento. Los desenlaces incluyen carga viral y otros parámetros de laboratorios (todos constituyen desenlaces subrogados). INCLUIDO Segura, 2013: Estudio epidemiológico que se enfoca en incidencia y mortalidad, pero no existen asociaciones con ninguna de las estrategias de manejo de interés para esta guía.
Otros artículos relevantes	Jardim, 2024: véanse detalles en "Artículos evaluados en texto completo". Rezende, 2024: véanse detalles en "Artículos evaluados en texto completo".
Artículos incluidos	2 Jardim, 2024. Rezende, 2024.

Fuentes: Ministerio de Salud. Transplante de fígado para insuficiencia hepática hiperaguda relacionada a febre amarela. Rio de Janeiro: Ministerio de Salud; 2019 / Casadio LVB, Salles APM, Malta FM, Leite GF, Ho YL, Gomes-Gouvêa MS, et al. Lipase and factor V (but not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2019;114:e190033. doi: 10.1590/0074-02760190033 / Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Transplante de fígado para insuficiencia hepática hiperaguda relacionada a febre amarela. Rio de Janeiro: Ministerio de Salud; 2019 / Jardim LL, Franco MB, de Oliveira NR, Nogueira de Carvalho B, Basques F, Dias Ribeiro D, et al. Hypocoagulability in severe yellow fever infection is associated with bleeding: results from a cohort study. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8(4):102427-27. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102427 / Kallas EG, Zanella LGFABDE, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2019;19(7):750-58. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30125-2 / Rezende IM, Mendonça DC, Costa TA, de Oliveria GFG, Arruda MS, Gonçalves AP, et al. Sofosbuvir Off-label Treatment of Yellow Fever Patients During an Outbreak in Brazil, 2018: A Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2024;11(6):ofae312-ofae12. doi: 10.1093/ofid/ofae312 / Segura AM, Cardona D, Garzón MO. Tendencias de la mortalidad por fiebre amarilla, Colombia, 1998-2009. Biomédica (Bogotá). 2013;33(supl.1):52-62.

Búsqueda 3. Estudios observacionales directamente relevantes

Se realizó una búsqueda dirigida para las cuatro preguntas de recomendación en Ovid Medline (cuadro A1.3) y en LILACS (cuadros A1.4-A1.7).

CUADRO A1.3. Búsqueda en base de datos Medline (vía Ovid)

Descripción	Ovid MEDLINE®, de 1945 a 23 de julio del 2025
Fecha	24 de julio del 2025
Palabras clave	1 Yellow Fever/th [Therapy] 2 exp Yellow Fever/ or yellow fever.mp. 3 anticonvulsants.mp. or exp Anticonvulsants/ 4 plasmapheresis.mp. or exp Plasmapheresis/ 5 plasma exchange.mp. 6 exp Liver Transplantation/ 7 liver transplant*.mp. 8 exp Antiviral Agents/ or antiviral*.mp. 9 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10 2 and 9 11 1 or 10 12 limit 11 to humans 13 remove duplicates from 12 14 vaccine.mp. or exp Vaccines/ 15 13 not 14

CUADRO A1.3. Búsqueda en base de datos Medline (vía Ovid) (continuación)

Filtros y otros	No aplicados
No. de artículos	277
Artículos evaluados en texto completo	3 Ho, 2025: INCLUIDO. Song, 2019: Informe de un caso sobre trasplante de hígado. Sztajnbok, 2019: Informe de un caso sobre intercambio de plasma. Vieira, 2019: Informe de caso de trasplante de hígado.
Otros artículos relevantes	Kallas, 2019: Estudio observacional que evalúa los predictores de mortalidad. Ninguno de los predictores forma parte de las estrategias de manejo de interés para esta guía.
Artículos incluidos	1 Ho, 2025.

Fuentes: Ho YL, Nukui Y, Villaça PR, Okazaki E, Tatsui NH, Netto LC, et al. Intensive Therapeutic Plasma Exchange-New Approach to Treat and Rescue Patients with Severe Form of Yellow Fever. *Trop Med Infect Dis.* 2025;10(2). doi: 10.3390/tropicalmed10020039 [published Online First: 20250129] / 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. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/hep.30273> / Sztajnbok J, Sant'Ana Malaque CM, Nihei CH, Duayer IF, Leme Britto ZM, Gambini Beraldo E, AzevedoTeixeira RF. Severe Yellow Fever and Extreme Hyperferritinemia Managed with Therapeutic Plasma Exchange. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(3):705-07. doi: <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.19-0219> / 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):1625-28. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.046> / Kallas EG, Zanella LGFABDE, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750-58. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30125-2.

CUADRO A1.4. Búsqueda específica para anticonvulsivos en base de datos LILACS plus collection (vía VHL)

Fecha	24 de julio del 2025
Palabras clave	((“fiebre amarilla”) OR (“febre amarela”) OR (“yellow fever”)) AND ((anticonvuls* OR antiepileptico))
Filtros	No aplicados
Número de artículos	2
Artículos evaluados en texto completo	0

CUADRO A1.5. Búsqueda específica para plasmaféresis en base de datos LILACS plus collection (vía VHL)

Fecha	24 de julio del 2025
Palabras clave	((“fiebre amarilla”) OR (“febre amarela”) OR (“yellow fever”)) AND ((plasmapheresis OR (plasma exchange) OR plasmaféresis OR (intercambio de plasma) OR plasmaf*rese))
Filtros	No aplicados
No. de artículos	6
Artículos evaluados en texto completo	1 Ho, 2019: Caracteriza el estado basal de los pacientes, no relaciona las características con desenlaces.
Otros artículos relevantes	Sztajnbok, 2019: Informe de caso sobre intercambio plasmático.
Artículos incluidos	0

Fuentes: Ho Y-L, 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). doi: 10.1093/jtm/taz040 / Sztajnbok J, Sant’Ana Malaque CM, Nihei CH, Duayer IF, Leme Britto ZM, Gambini Beraldo E, AzevedoTeixeira RF. Severe Yellow Fever and Extreme Hyperferritinemia Managed with Therapeutic Plasma Exchange. Am J Trop Med Hyg. 2019;101(3):705-07. doi: https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.19-0219.

CUADRO A1.6. Búsqueda específica para trasplante de hígado con la herramienta avanzada de la base de datos LILACS plus collection (vía VHL)

Fecha	24 de julio del 2025
Palabras clave	((“fiebre amarilla”) OR (“febre amarela”) OR (“yellow fever”)) AND (“liver transplant* OR (trasplante adj2 (h*gado OR f*gado)))”
Filtros	No aplicados
No. de artículos	0

CUADRO A1.7. Búsqueda específica para antivirales en base de datos LILACS plus collection (vía VHL)

Fecha	24 de julio del 2025
Palabras clave	((“fiebre amarilla”) OR (“febre amarela”) OR (“yellow fever”)) AND (antiviral*) AND db:(“LILACS” OR “MedCarib” OR “SES-SP” OR “BINACIS” OR “PubMed-not-MEDLINE” OR “PAHOIRIS” OR “CUMED”) AND instance: “lilacsplus”
Filtros	No aplicados
Número No. de artículos	86
Artículos evaluados en texto completo	1 Mendes, 2019: Estudio in vitro e informe de dos casos.

CUADRO A1.7. Búsqueda específica para antivirales en base de datos LILACS plus collection (vía VHL)
(continuación)

Otros artículos relevantes	<p>Kallas, 2019: Estudio observacional que evalúa los predictores de mortalidad. Ninguno de los predictores forma parte de las estrategias de manejo de interés para esta guía.</p> <p>Figueiredo-Mello, 2019: Protocolo de ensayo clínico Compara sofosbuvir más cuidado estándar vs cuidado estándar. Incluye desenlaces, reducción de carga viral, mortalidad hospitalaria, trasplante hepático, cumplimiento de criterios para cuidados intensivos, y mortalidad a los 60 días. Registrado en mayo del 2018, sin resultados informados.</p> <p>Rezende, 2024: INCLUIDO.</p>
Artículos incluidos	<p>1</p> <p>Rezende, 2024.</p>

Fuentes: Mendes ÉA, Pilger DRBd, Nastri ACdSS, Malta FM, Pascoalino BDS, Carneiro D'Albuquerque LA, et al. Sofosbuvir inhibits yellow fever virus in vitro and in patients with acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2019;18(6):816-24. doi: 10.1016/j.aohep.2019.09.001 / Kallas EG, Zanella LGFABDE, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750-58. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30125-2 / Figueiredo-Mello C, Casadio LVB, Avelino-Silva VI, Yeh-Li H, Sztajnbok 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. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027207> / Rezende IM, Mendonça DC, Costa TA, de Oliveria GFG, Arruda MS, Gonçalves AP, et al. Sofosbuvir Off-label Treatment of Yellow Fever Patients During an Outbreak in Brazil, 2018: A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(6):ofae312-ofae12. doi: 10.1093/ofid/ofae312.

Otro estudio encontrado a través de referencias o consultas con especialistas: Song A, Abdala E, Waisberg D, et al. Transplante de fígado em casos graves de febre amarela: a experiência do HCFMUSP. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(Suppl 1):9-10.

Anexo 2.

Cuadros de resumen de evidencia

CUADRO A2.1. Comparación entre tratar con plasmaféresis terapéutica y no hacerlo en pacientes con fiebre amarilla

Pacientes o población: pacientes con fiebre amarilla grave.

Intervención: plasmaféresis intensiva.

Comparación: sin plasmaféresis.

Desenlace No. de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		No hacer plasmaféresis	Plasmaféresis intensiva	Diferencia		
Mortalidad- plasmaféresis intensiva vs no hacer plasmaféresis. Seguimiento: 30 días. No. de participantes: 55. (1 estudio observacional)	RR: 0,27 (0,08 - 1,02)	85,4%	23,0% (6,8 - 87,1)	62,3% menos (78,5 menos - 1,7 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a, b, c}	La plasmaféresis intensiva podría reducir el riesgo de mortalidad.
Mortalidad- plasmaféresis terapéutica vs no hacer plasmaféresis. Seguimiento: 30 días. No. de participantes: 52. (1 estudio observacional)	RR: 0,98 (0,57 - 1,68)	85,4%	83,7% (48,7 - 100)	1,7% menos (36,7 menos - 58 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d, e}	Existe gran incertidumbre sobre el efecto de la plasmaféresis terapéutica en la mortalidad.
Tiempo medio de sobrevida. Seguimiento: 30 días. No. de participantes: 66. (1 estudio observacional)	El estudio de Ho y cols. informa una curva de sobrevida. El tiempo medio (mediana) de sobrevida fue 9 días en el grupo que no recibió plasmaféresis, 11 días en el que recibió plasmaféresis terapéutica, y no se alcanzó un tiempo medio en el grupo que recibió plasmaféresis intensiva (el 80% de los pacientes que recibió este tratamiento había sobrevivido a los 30 días, por lo que no hay un tiempo estimado).			⊕⊕⊕○ Moderada ^{a, f, g, h}	La plasmaféresis intensiva probablemente aumenta el tiempo de supervivencia. Existe una gran incertidumbre sobre el efecto de la plasmaféresis terapéutica en el tiempo de supervivencia.	

CUADRO A2.1. Comparación entre tratar con plasmaféresis terapéutica y no hacerlo en pacientes con fiebre amarilla (continuación)

Desenlace No. de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		No hacer plasmaféresis	Plasmaféresis intensiva	Diferencia		
Efectos adversos: reacciones alérgicas. Seguimiento: 30 días. No. de participantes: 66. (1 estudio observacional)	En el mismo estudio, la proporción de eventos adversos con plasmaféresis fue similar al comparar el grupo que recibió una dosis terapéutica (9,1%, 1 de 11 pacientes) y el grupo que recibió una dosis intensiva (7,1%, 1 de 14 pacientes). Ninguno de los pacientes del grupo control presentó reacciones alérgicas.				⊕○○○ Muy baja ^{a, f}	No existe seguridad del efecto de la plasmaféresis en las reacciones alérgicas.
Carga viral indetectable. Seguimiento: 5 días. No. de participantes: 25. (1 estudio observacional)	En el mismo estudio, el porcentaje de personas que presentaron una carga viral indetectable fue siempre mayor en el grupo que recibió plasmaféresis intensiva ($n = 14$) en comparación con el grupo que recibió plasmaféresis terapéutica ($n = 11$). En el día 5, el porcentaje fue del 60% en el grupo que recibió la dosis terapéutica y del 83,3% en el grupo que recibió la dosis intensiva. No se informaron datos para el grupo que no recibió plasmaféresis.				⊕○○○ Muy baja ^{a, f}	Existe una gran incertidumbre sobre el efecto de la plasmaféresis en la obtención de una carga viral indetectable.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC95%).

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RR: razón de riesgo.

Nivel de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Es muy probable que el verdadero efecto se acerque al estimado.

Certeza moderada: Es probable que el verdadero efecto se acerque al estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: El efecto real podría (o no) ser sustancialmente diferente de la estimación efectuada.

Certeza muy baja: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación efectuada.

^a Las estimaciones provienen de un estudio observacional en el que no se realizó ningún ajuste por factores de confusión.

^b El intervalo de confianza sugiere la posibilidad de un daño pequeño pero importante. El número total de participantes no es suficiente para obtener una estimación del efecto estadísticamente robusta.

^c La estimación puntual sugiere una reducción muy grande.

^d El intervalo de confianza sugiere la posibilidad tanto de un gran beneficio como de un gran daño. El número total de participantes no es suficiente para obtener una estimación del efecto estadísticamente robusta.

^e El efecto observado es mucho mayor cuando aumenta la dosis de la intervención (véanse las dos primeras filas que representan dosis crecientes).

^f El número total de participantes es pequeño.

^g Al comparar el grupo que recibió dosis intensiva con el grupo que no recibió plasmaféresis, la diferencia en la mediana del tiempo de supervivencia es muy grande. Esto no ocurre con la plasmaféresis terapéutica y, por lo tanto, la certeza de la evidencia para esa comparación es muy baja.

^h El aumento en el tiempo de supervivencia corresponde al aumento en la dosis de plasmaféresis.

Fuente del estudio observacional: Ho YL, Nukui Y, Villaça PR, Okazaki E, Tatsui NH, Netto LC, et al. Intensive Therapeutic Plasma Exchange-New Approach to Treat and Rescue Patients with Severe Form of Yellow Fever. Trop Med Infect Dis. 2025;10(2) doi: 10.3390/tropicalmed10020039 [published Online First: 20250129].

CUADRO A2.2. Comparación entre administrar antivirales y no hacerlo en pacientes con fiebre amarilla

Pacientes o población: pacientes con fiebre amarilla grave.

Intervención: antivirales.

Comparación: sin antivirales.

Desenlace No. de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		No dar antivirales	Antivirales	Diferencia		
Carga viral. Seguimiento: 10 días. No. de participantes: 69. (1 estudio observacional)	El estudio de Rezende et al. compara los desenlaces de pacientes con fiebre amarilla grave tratados con sofosbuvir ($n = 21$) con los de pacientes no tratados ($n = 48$, clasificados como fallecidos/sobrevivientes). Solo se informa el desenlace de carga viral. La carga viral —desde el día 4 hasta el día 10 desde el inicio de los síntomas— disminuyó en todos los grupos: <ul style="list-style-type: none"> El grupo tratado presentó cargas virales medias muy similares a las del grupo no tratado que sobrevivió ($10^{\text{exp}5}$ GC/mL en el día 4 y $10^{\text{exp}2}$ en el día 10). Ambos grupos mostraron cargas virales más bajas que el grupo no tratado que no sobrevivió; sin embargo, este tercer grupo inició con una carga viral más alta ($10^{\text{exp}7,5}$ en el día 4 y $10^{\text{exp}4}$ en el día 10). 				⊕○○○ Muy baja ^{a, b, c}	Existe una gran incertidumbre sobre los efectos de los antivirales en la carga viral.
Desenlaces importantes para los pacientes - no informados	--	--	--	--	--	No existe evidencia para ningún desenlace importante para los pacientes.

IC95%: intervalo de confianza de 95%; --: datos no disponibles.

Nivel de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Es muy probable que el verdadero efecto se acerque al estimado.

Certeza moderada: Es probable que el verdadero efecto se acerque al estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: El efecto real podría (o no) ser sustancialmente diferente de la estimación efectuada.

Certeza muy baja: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación efectuada

^a Este estudio no ajusta por factores confundentes. El grupo no tratado que falleció presentaba un peor pronóstico desde el inicio.

^b El estudio se centra en sofosbuvir, que es solo un antiviral. La pregunta de recomendación aborda todos los antivirales y no está claro en qué medida esta evidencia es aplicable a otros antivirales.

^c El estudio incluye un número reducido de pacientes en total, entre los que solo 21 recibieron tratamiento.

Fuente del estudio observacional: Rezende IM, Mendonça DC, Costa TA, de Oliveria GFG, Arruda MS, Gonçalves AP, et al. Sofosbuvir Off-label Treatment of Yellow Fever Patients During an Outbreak in Brazil, 2018: A Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2024;11(6):ofae312-ofae12. doi: 10.1093/ofid/ofae312.

Anexo 3.

Ficha estándar de información basal y evolutiva de pacientes con sospecha de fiebre amarilla

Datos generales

Identificación

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: M () F ()

Profesión: _____

Antecedentes

Comorbilidades: _____

Medicaciones de uso crónico: _____

Tabaquismo: Sí () No ()

Etilismo: Sí () No ()

Uso de drogas ilícitas: Sí () No ()

Alergias: _____

Fiebre amarilla

Lugar probable de infección: _____

Lugar de residencia: _____

Probable período de exposición: _____

Fecha de inicio de síntomas: _____

Vacuna contra la fiebre amarilla: No () Sí ()

Número de dosis: _____

Fecha de la última dosis: /__/_

Medicaciones usadas antes de la admisión: _____

Forma de diagnóstico: Clínico-epidemiológico Serológico PCR Histológico *post-mortem*

Información de ingreso

Síntomas hasta la internación

- Fiebre Mialgia Cefalea Artralgia Dolor abdominal Náuseas Inapetencia
- Vómitos Hipo Epistaxis Gingivorragia Hematemesis Melena Enterorragia
- Otro sangrado – ¿cuál? _____
- Lentitud de pensamiento Somnolencia Confusión mental Coma Convulsiones
- Oliguria Anuria

Signos vitales y examen físico al ingreso y cada 12 h

Glasgow: _____

Flapping: No () Sí ()

PA: ____ x ____ mmHg

FC: _____ bpm

Drogas vasoactivas: No () Sí ()

FR: _____ ipm

SatO₂: _____

Ictericia: No () Sí ()

Soporte de O₂

No Cánula nasal Máscara de Venturi/FiO₂: _____

Cánula nasal de alto flujo Máscara VNI Ventilación invasiva

Hepatomegalia: No () Sí () _____ cm

Esplenomegalia: No () Sí () _____ cm

Dolor en epigastrio: No () Sí ()

Signos de ascitis: No () Sí ()

Descompresión brusca: No () Sí ()

Edema de miembros: No () Sí ()

Diuresis: No () Sí ()

Terapia de sustitución renal: No () Sí ()

Evolución diaria

Nuevos síntomas

- Fiebre Mialgia Cefalea Artralgia Dolor abdominal Náuseas Inapetencia
- Vómitos Hipo Epistaxis Gingivorragia Hematemesis Melena Enterorragia
- Otro sangrado – ¿cuál?: _____
- Lentitud de pensamiento Somnolencia Confusión mental Coma Convulsiones
- Oliguria Anuria

Exámenes

Examen	Fecha	Resultado	Examen	Fecha	Resultado	Examen	Fecha	Resultado
Hb	/__/__/__		Ht	/__/__/__		Leucocitos	/__/__/__	
Neutrófilos	/__/__/__		Linfocitos	/__/__/__		Plaquetas	/__/__/__	
INR	/__/__/__		Fibrinógeno	/__/__/__		Factor V	/__/__/__	
Amonio	/__/__/__		AST	/__/__/__		ALT	/__/__/__	
LDH	/__/__/__		BD	/__/__/__		BI	/__/__/__	
Amilasa	/__/__/__		Lipasa	/__/__/__		Urea	/__/__/__	
Creatinina	/__/__/__		Na	/__/__/__		K	/__/__/__	
Calcio iónico	/__/__/__		pH	/__/__/__		Bicarbonato	/__/__/__	
pO ₂	/__/__/__		pCO ₂	/__/__/__		SatO ₂	/__/__/__	
BE	/__/__/__		Lactato	/__/__/__				

Soporte avanzado en la UCI

- Ventilación mecánica invasiva – Fecha de inicio: /__/__/__
- Droga vasoactiva – Fecha de inicio: /__/__/__
- Terapia de sustitución renal – Fecha de inicio: /__/__/__
- Intercambio plasmático – Fecha de inicio: /__/__/__

Desenlace

Fecha de alta: /__/__/__ Tipo: Recuperado Fallecimiento

Seguimiento ambulatorio (recomendación: hasta 90 días después de la recuperación inicial)

Sin complicaciones

Hepatitis tardía – Fecha de detección: /___/___

Tipo de síntomas

Astenia Mialgia Cefalea Náuseas Inapetencia

Vómitos Sangrado Otros: _____

Secuela renal

La fiebre amarilla es una enfermedad viral que se caracteriza por su aparición súbita, su elevada letalidad y su capacidad de generar brotes con un alto número de casos y muertes en lapsos muy breves, seguidos de períodos prolongados de silencio epidemiológico. Este comportamiento cíclico plantea desafíos sustantivos para los sistemas de salud: cuando la enfermedad reaparece, muchos equipos clínicos carecen de experiencia reciente en su manejo y se enfrentan, de manera simultánea, a un volumen significativo de pacientes críticos. En este contexto, la falta de preparación específica puede comprometer la respuesta sanitaria y los desenlaces clínicos.

La ausencia de una terapia antiviral específica para la fiebre amarilla convierte al manejo clínico en un desafío eminentemente asistencial. El abordaje se apoya en la detección temprana de los casos sospechosos, la identificación oportuna de los pacientes con mayor riesgo de evolución grave y la derivación precoz a unidades de cuidados intensivos. En los cuadros severos, el tratamiento se centra en el soporte vital y en la atención de complicaciones que, en muchos casos, se expresan como hepatitis fulminante o hiperfulminante, con rápido deterioro clínico y metabólico. En este escenario, la toma de decisiones informadas y oportunas resulta determinante.

Esta guía surge como parte de la respuesta a la emergencia sanitaria regional registrada entre el 2024 y el 2025, y tiene como objetivo ofrecer lineamientos clínicos estandarizados, basados en la mejor evidencia disponible, para el manejo del paciente crítico con fiebre amarilla. La publicación integra información de contexto epidemiológico y clínico, declaraciones de buena práctica y recomendaciones orientadas a la sospecha diagnóstica, la conducta inicial, la clasificación de gravedad y el manejo integral de la enfermedad, con especial énfasis en los pacientes con formas graves.

Las recomendaciones aquí presentadas fueron elaboradas a partir de una síntesis sistemática de la evidencia disponible y adoptan un enfoque pragmático, orientado a facilitar su aplicación en escenarios clínicos complejos y de alta demanda. Su desarrollo se fundamenta en los principios de la metodología GRADE, lo que garantiza transparencia en la evaluación de la evidencia y claridad en la formulación de las recomendaciones. En ese marco, esta guía busca fortalecer la capacidad de respuesta de los equipos de salud y contribuir a una atención clínica oportuna, segura y basada en la evidencia frente a una enfermedad de alto impacto sanitario.