



## Notificación ESAVI evento fiebre amarilla

Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacuna contra fiebre amarilla.

Si bien se considera que la vacuna contra fiebre amarilla tiene un adecuado perfil de seguridad, deben tenerse en cuenta sus eventos adversos más frecuentes, reconocer los signos de alerta de eventos graves y conocer la secuencia de estudios necesarias para definir la relación de causalidad con la vacuna.

Tener en cuenta que toda persona que tenga antecedente de viaje a zona endémica de fiebre amarilla, ante un síndrome febril sin síntomas respiratorios, se tiene que realizar sospecha y notificación al sistema nacional de vigilancia para estudio de enfermedad fiebre amarilla y a su vez de notificar como ESAVI. Todos los años la OMS elabora un listado de las zonas de riesgo de contagio de fiebre amarilla. <https://www.argentina.gob.ar/salud/febreamarilla/zonas-de-riesgo>

### A) Anafilaxia

Se notifica entre el 0,4/100 000 dosis. Consiste en urticaria asociada a síntomas respiratorios (disnea, broncoespasmo o edema de glotis). Es más habitual en personas con alergia al huevo o componentes de la vacuna (gelatina, proteínas de pollo, gelatina, kanamicina, etc.) pero puede observarse aun sin antecedentes de alergias.

### B) Enfermedad neurológica

Puede manifestarse como meningoencefalitis por invasión del virus vacunal al sistema nervioso central o enfermedad desmielinizante: encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), Mielitis o síndrome de Guillain Barré (SGB) como manifestación de una enfermedad autoinmune.

Caso sospechoso	<p>Personas vacunadas que dentro de los 45 días presenten uno o más de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fiebre (temperatura axilar &gt; 38 C) y cefalea por más de 48 hs</li><li>• Déficit neurológico focal</li><li>• Deterioro del estado de conciencia</li><li>• Convulsiones</li><li>• Debilidad de miembros inferiores</li><li>• Alteración de pares craneales</li><li>• Disfunción autonómica</li></ul>
-----------------	---



Usted debe realizar:

1. Imagen de sistema nervioso central (TAC o RMN según la disponibilidad del centro)
2. Punción lumbar (si no existe contraindicación)
3. Electroencefalograma: en caso de cuadro compatible con encefalopatía
4. Electromiograma: en caso de cuadros compatibles con Sme. de Guillain Barré
5. Tomar muestra de sangre, líquido cefalorraquídeo y orina (ver apartado muestras de laboratorio)

Se recuerda que la notificación debe realizarse ante el caso sospechoso, sin esperar los resultados de laboratorio.



Caso probable

**Caso sospechoso** con alteraciones de laboratorio de LCR: pleocitosis (más de 5 GB/mm<sup>3</sup>) y aumento de proteínas >1,5 veces el valor normal y/o imágenes (evidencia de inflamación o desmielinización) que presente uno de los siguientes hallazgos:

- Aislamiento del virus vacunal (cepa 17D o 17DD) en suero luego de 7 días de la vacunación o una concentración del virus de la fiebre amarilla cepa 17D en sangre mayor a  $\geq 3 \log^{10}$  en cualquier día post vacunación.



Caso confirmado

- Aislamiento en cultivo viral o identificación por biología molecular amplificación genoma de la cepa vacunal o presencia de IgM\* contra FA en LCR

\*Importante: Tener en cuenta posibilidad de cruces serológicos con otros flavivirus. Se solicitará par serológico para evaluación de reactividad cruzada por Neutralización encultivos celulares y panel de *Flavivirus*


**NOTA:** en caso de antecedente de viaje a zona endémica de fiebre amarilla es importante evaluar la posibilidad de infección por virus salvaje, realizando aislamiento en cultivo viral o identificación por biología molecular con amplificación de genoma de la cepa vacunal en sangre y LCR.

#### Diagnósticos diferenciales

A fin de descartar otras causas de enfermedad neurológica no relacionada con la vacuna FA deben estudiarse las siguientes patologías (queda a criterio de médico tratante ampliar o reducir esta lista)

1. Encefalitis virales (herpes simple, herpes zoster, herpes virus 6, CMV, EBV, enterovirus, Encefalitis de Saint Louis, encefalitis equina, West Nile Fever, rabia, HIV, etc.)
2. Meningoencefalitis bacterianas: tuberculosis, bartonella, mycoplasma, chlamydia
3. Meningoencefalitis micóticas: criptococosis
4. Encefalitis parasitarias: toxoplasmosis

### C) Enfermedad viscerotrópica

Caso sospechoso	<b>Personas vacunadas que dentro de los 30 días presenten fiebre <math>\geq 38^{\circ}</math> C por más de 48 h y que cumplan con al menos un criterio menor y uno mayor:</b>	
	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%;"><b>Criterios menores:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas y/o vómitos</li><li>• Malestar general por más de 72 hs.</li><li>• Mialgias y/o artralgias por más de 72 hs.</li><li>• Disnea</li><li>• Hipotensión (presión sistólica <math>&gt;90</math> mm hg con requerimientos de vasopresores)</li><li>• Taquicardia (<math>&gt; 100</math>/minuto)</li><li>• Ictericia</li></ul></td><td style="width: 50%;"><b>Criterios mayores:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperbilirrubinemia mayor de 1,5 el valor normal)</li><li>• Hipertransaminemia (TGO y TGP elevadas más de 3 veces)</li><li>• Aumento de creatinina más de 1,5 el valor normal sin antecedentes de enfermedad renal</li><li>• CPK elevada más de 5 veces</li><li>• Trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 100 000)</li><li>• Distress respiratorio (saturación de O<sub>2</sub> menor a 88% respirando aire ambiente)</li></ul></td></tr></table> <div style="text-align: center;"></div> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miocarditis (alteraciones en el ECG, el ecocardiograma o aumento de enzimas cardíacas)</li></ul>	<b>Criterios menores:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas y/o vómitos</li><li>• Malestar general por más de 72 hs.</li><li>• Mialgias y/o artralgias por más de 72 hs.</li><li>• Disnea</li><li>• Hipotensión (presión sistólica <math>&gt;90</math> mm hg con requerimientos de vasopresores)</li><li>• Taquicardia (<math>&gt; 100</math>/minuto)</li><li>• Ictericia</li></ul>
<b>Criterios menores:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas y/o vómitos</li><li>• Malestar general por más de 72 hs.</li><li>• Mialgias y/o artralgias por más de 72 hs.</li><li>• Disnea</li><li>• Hipotensión (presión sistólica <math>&gt;90</math> mm hg con requerimientos de vasopresores)</li><li>• Taquicardia (<math>&gt; 100</math>/minuto)</li><li>• Ictericia</li></ul>	<b>Criterios mayores:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperbilirrubinemia mayor de 1,5 el valor normal)</li><li>• Hipertransaminemia (TGO y TGP elevadas más de 3 veces)</li><li>• Aumento de creatinina más de 1,5 el valor normal sin antecedentes de enfermedad renal</li><li>• CPK elevada más de 5 veces</li><li>• Trombocitopenia (recuento de plaquetas menor a 100 000)</li><li>• Distress respiratorio (saturación de O<sub>2</sub> menor a 88% respirando aire ambiente)</li></ul>	

*Se recuerda que la notificación debe realizarse ante el caso sospechoso, sin esperar los resultados de laboratorio. A su vez notificar como síndrome febril agudo inespecífico en caso de viaje a zona endémica*



Caso probable	<b>Caso sospechoso que se asocie a:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aislamiento del virus vacunal (cepa 17D o 17DD) en suero luego de 7 días de vacunado/a o una concentración del virus de la fiebre amarilla cepa 17D en sangre <math>\geq 3</math> log<sub>10</sub> en cualquier día post vacunación.</li></ul>
---------------	--



Caso confirmado	<ul style="list-style-type: none"><li>• Paciente con estudios histológicos (necrosis mediozonal con cuerpos de Councilman) con técnicas de inmunohistoquímica (presencia de antígeno específico para FA), aislamiento viral vacunal y/o identificación por biología molecular en tejidos.</li></ul> <p>*Si no estuviera contraindicado se sugiere realizar una biopsia hepática (queda a criterio del/de la médico/a tratante la elección de la vía de obtención). En caso de fallecimiento deberá solicitarse la autopsia para el estudio histológico y virológico de los órganos involucrados</p>
-----------------	---

### Diagnósticos diferenciales

A fin de descartar otras patologías con presentación similar a la enfermedad viscerotrópica pero no relacionadas con la vacuna FA deben estudiarse las siguientes patologías (queda a criterio de médico/a tratante ampliar o reducir esta lista)

1. Sepsis bacterianas con fallo multiorgánico: estafilococos, estreptococos, bacilos Gram negativos, salmonella, leptospirosis, etc.
2. Infecciones fúngicas: cándida
3. Enfermedades virales: dengue, fiebre amarilla y otras arbovirosis
4. Parásitos: malaria
5. Patología abdominal: colangitis aguda, peritonitis secundaria a perforación
6. Eventos no infecciosos: pancreatitis aguda, tóxicos (Amanita falloides)

### MUESTRAS DE LABORATORIO:

Deben enviarse al laboratorio de referencia. Recordar que se trata de un evento de notificación obligatoria y si tiene antecedente de viaje a zona endémica también debe sospecharse enfermedad por virus de la fiebre amarilla.

#### **a) Muestras de suero, orina\*, LCR:**

Las muestras deben ser obtenidas en forma estéril y enviadas en envases de bioseguridad, cada una con su correcta identificación de paciente, tipo de muestra y fecha. Inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4º C. En caso de que el envío deba ser demorado por más de 5 días, conservarlas a - 20º C y enviarlas refrigeradas. Siempre que se envíe una muestra de LCR debe ser acompañada de una muestra de suero tomada en la misma oportunidad. Considerar que se puede requerir el envío de una segunda muestra de suero tomada entre 10-15 días de la primera.

\*los resultados de las muestras de orina serán interpretados en forma individual de acuerdo a las características de cada caso.

#### **b) Muestras de tejido:**

Las muestras deben dividirse en dos partes:

- Para estudios anatómo-patológicos: colocar en formol buffereado y mandar a temperatura ambiente.
- Para estudios virológicos y moleculares: sin agregado de aditivos, conservarlas en freezer entre - 20ºC - 70ºC y enviarlas en hielo seco. Contactar al INEVH por cuestiones de logística.

En casos fatales se recomienda el estudio de una muestra de hígado. Se emplea qRT -PCR para detectar genoma viral, aislamiento viral en cultivos celulares, estudios de anatomopatología e inmunohistoquímica. En caso de haber existido compromiso neurológico se sugiere estudiar muestra de cerebro.

Para más información ingresar al siguiente link: <http://www.anlis.gov.ar/inevh/wp-content/uploads/2018/02/Informaci%C3%B3n-sobre-Diagn%C3%B3stico-de-FIEBRE-AMARILLA-INEVH-2018.pdf>

Instructivo para la notificación de ESAVI: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/instructivo-de-notificacion-de-esavi-online>

Ficha notificación evento fiebre amarilla: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/sindrome-febril-agudo-inespecifico-sfai-area-no-endemica>