

# Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla

## Casos de Estudio

VERSIÓN DEL FACILITADOR



Organización  
Panamericana  
de la Salud



# Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla

Casos de estudio

VERSIÓN DEL FACILITADOR



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Area de Salud Familiar y Comunitaria  
Inmunización Integral de la Familia

Washington, D.C. 2013

Se publica también en inglés (2013) con el título:  
*Viscerotropic Disease Associated with Vaccination Against Yellow Fever: Case Studies. Guide for Facilitator*  
ISBN 978-92-75-11753-8

## Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud

Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla: Casos de estudio.  
Versión del facilitador. Washington, DC: OPS, 2013.

1. Fiebre Amarilla. 2. Vacunación. 3. Enfermedades Transmisibles. I. Título.

ISBN 978-92-75-31753-2

(Clasificación NLM: WC 532)

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes deberán dirigirse al Servicio Editorial, Área de Gestión de Conocimiento y Comunicación (KMC), Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE. UU. ([pubrights@paho.org](mailto:pubrights@paho.org)). El Área de Salud Familiar y Comunitaria ([fch-im@paho.org](mailto:fch-im@paho.org)) podrá proporcionar información sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

### © Organización Panamericana de la Salud, 2013. Todos los derechos reservados.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, 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.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, 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 Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

**El análisis y discusión de estos casos de estudio debe realizarse con la orientación de la Organización Panamericana de la Salud y debe estar a cargo de un grupo de especialistas en inmunización, vigilancia epidemiológica, laboratorio y aspectos clínicos de la fiebre amarilla.**

# CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	IV
ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	V
GLOSARIO .....	VI
INTRODUCCIÓN.....	1
A quién se dirige estos casos de estudio .....	1
Objetivos de estudio .....	1
Instrucciones generales .....	1
Evaluación .....	2
<b>SOBRE FIEBRE AMARILLA Y ESAVI .....</b>	<b>3</b>
Fiebre amarilla .....	3
Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) .....	3
ESAVI relacionados a la vacunación contra la fiebre amarilla .....	4
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>CASO I.....</b>	<b>8</b>
A. Primer caso: una estudiante de medicina.....	8
B. Suspensión de la campaña de vacunación .....	14
<b>CASO II.....</b>	<b>15</b>
A. Segundo caso: una madre joven.....	15
B. Investigación de campo .....	17
C. Evaluación del centro de vacunación y la cadena de frío.....	18
D. Evaluación clínica y de laboratorio.....	20
<b>CASO III.....</b>	<b>23</b>
A. Situación de los servicios de urgencia y del sistema de atención y referencia .....	23
B. Tercer caso: septuagenario vacunado .....	24
C. Identificación y seguimiento de otras personas en riesgo .....	25
D. Investigación epidemiológica retrospectiva .....	26
E. Métodos y resultados de la investigación.....	26
<b>CASO IV.....</b>	<b>30</b>
A. Cuarto caso: paciente con enfermedad autoinmune .....	30
B. Comunicación de riesgo .....	32
C. Evaluación del lote de vacuna .....	33
D. Evaluación virológica.....	33
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo 1.</b> Evaluación inicial y final de los casos de estudio .....	39
<b>Anexo 2.</b> Pruebas de laboratorio recomendadas en caso de ESAVI grave posterior a la vacunación contra fiebre amarilla .....	42
<b>Anexo 3.</b> Definición de caso de enfermedad viscerotrópica, según <i>Brighton Collaboration</i> ...	44
<b>Anexo 4.</b> Enfermedad viscerotrópica: criterios de causalidad para la vacuna contra la fiebre amarilla, según <i>Brighton Collaboration</i> .....	46
<b>Anexo 5.</b> Clasificación del evento según <i>Brighton Collaboration</i> .....	48
<b>Anexo 6.</b> Descripción de la cooperación técnica internacional .....	49
<b>Anexo 7.</b> Características clínicas y patológicas de los casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla en Perú .....	50

## **AGRADECIMIENTO**

Los estudios de caso fueron redactados por Alba María Roperó, Martha Velandia y Pamela Bravo, bajo la coordinación general de Cuauhtémoc Ruiz Matus, todos de Salud Familiar y Comunitaria, Organización Panamericana de la Salud; y con el apoyo de Alvaro Whitttembury (consultor independiente).

Los revisores de este documento fueron Cristián Biscayart y María Eugenia Pérez (Ministerio de Salud, Argentina), Herminio Hernández (Universidad Peruana Cayetano Heredia), Hannah Kurtis, Mario Martínez y Washington Toledo (Organización Panamericana de la Salud), Erin Staples (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades), Sergio Yactayo (Organización Mundial de la Salud), Pierce Trumbo (consultor independiente) y los participantes del Taller de Actualización en Fiebre Amarilla, realizado en Bogotá, Colombia, del 10 al 14 de septiembre de 2012.

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>ALT (TGP)</b>	alanino aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica)
<b>AST (TGO)</b>	aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico oxaloacética)
<b>ARN</b>	ácido ribonucleico
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América)
<b>cm</b>	centímetro
<b>CPK</b>	creatinina fosfoquinasa
<b>DGE</b>	Dirección General de Epidemiología
<b>DIRESA</b>	Dirección Regional de Salud (Perú)
<b>dL</b>	decilitro
<b>ESAVI</b>	evento supuestamente atribuible a vacunación o inmunización
<b>EVT</b>	enfermedad viscerotrópica
<b>IgM</b>	inmunoglobulina M
<b>IgG</b>	inmunoglobulina G
<b>INR</b>	cociente (o razón) normalizado internacional
<b>INS</b>	Instituto Nacional de Salud (Perú)
<b>L</b>	litro
<b>mL</b>	mililitro
<b>mg</b>	miligramo
<b>mm</b>	milímetro
<b>NAMRU-6</b>	Unidad de Investigación Médica Naval N° 6 (Estados Unidos, anteriormente NMRCDC)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>PCR</b>	reacción en cadena de polimerasa
<b>Q-PCR</b>	reacción en cadena de polimerasa cuantitativa o en tiempo real
<b>RSI</b>	Reglamento Sanitario Internacional
<b>RT-PCR</b>	reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa
<b>SDRA</b>	síndrome de dificultad respiratoria del adulto
<b>UFP</b>	unidades formadoras de placas
<b>U/L</b>	unidades por litro

## GLOSARIO

**Brighton Collaboration.** Red mundial de especialistas en seguridad de vacunas. La dirección de su página web es <https://BrightonCollaboration.org/public>.

**Comité Nacional de ESAVI.** Comité responsable de evaluar los casos de ESAVI graves, para orientar la investigación y otorgar una clasificación final. Está constituido por profesionales reconocidos de diversas especialidades clínicas, así como por expertos en epidemiología, salud pública, bioestadística y miembros de la autoridad nacional reguladora.

**Comunicación de riesgo.** Es el proceso de toma de decisiones que considera el análisis de riesgo como un peligro potencial a fin de formular, estudiar y comparar opciones de control, con miras a seleccionar la mejor respuesta para la seguridad de la población ante un peligro probable.

**Crisis relacionada con la vacunación.** Situación en la que se produce una pérdida real o potencial de confianza en las vacunas o en el servicio de vacunación, precipitada por información sobre un evento adverso real o supuesto.

**Enfermedad neurológica asociada a la vacuna antiamarílica.** Es un cuadro de enfermedad neurológica asociado a la vacuna contra la fiebre amarilla que presenta uno o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre, disfunción neurológica focal, cambio en el estado mental, convulsiones, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo y proteinorraquia. La enfermedad neurológica puede deberse a la invasión viral directa en el sistema nervioso central o a una manifestación autoinmune desencadenada por la vacuna.

**Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla.** Enfermedad asociada con la vacunación contra la fiebre amarilla, que se caracteriza por una falla multiorgánica y síntomas clínicos similares al de la fiebre amarilla salvaje.

**Inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG).** Anticuerpos producidos por los linfocitos B ante la presencia de un antígeno, y responsables de la inmunidad humoral temprana (IgM) o de la memoria inmunológica (IgG). Una persona con infección reciente suele presentar IgM en el suero, mientras que la IgG aparece tiempo después.

**Reacción en cadena de polimerasa (PCR, por su sigla en inglés).** Prueba que se utiliza para detectar material genético (ej., ácidos nucleicos) en muestras de suero o tejidos.

**Reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por su sigla en inglés).** Prueba similar a la anterior, aunque con un paso previo de retrotranscripción de ácido ribonucleico (ARN) a ácido desoxirribonucleico (ADN).

**Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa o en tiempo real (Q-PCR por su sigla en inglés).** Prueba que permite cuantificar el nivel del material genético en cualquier momento de la amplificación. En el caso de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica, permite identificar la concentración viral a partir de muestras biológicas.

**Vigilancia activa de ESAVI.** Vigilancia basada en la búsqueda regular y proactiva de cada caso realizada por los trabajadores de salud.

**Vigilancia centinela.** Vigilancia basada en la notificación de un grupo seleccionado de fuentes del sistema de salud o unidades centinela, en las que se estudia una muestra de un grupo de población específico.

**Vigilancia pasiva de ESAVI.** Vigilancia basada en la notificación espontánea de casos realizada por los trabajadores de salud.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de los siguientes estudios de caso es familiarizar a los participantes con las definiciones de caso y el proceso de investigación epidemiológica de la enfermedad viscerotrópica (EVT) asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla. Se presenta aquí un conglomerado de casos de un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) ocurrido en el Perú en 2007, durante una campaña de vacunación contra la fiebre amarilla realizada en una zona donde la enfermedad no es endémica.

### A QUIÉN SE DIRIGE ESTOS CASOS DE ESTUDIO

1. Profesionales de salud del ámbito nacional, subnacional y local que participan en la investigación de ESAVI.
2. Personal clínico, de laboratorio y otros profesionales (académicos, investigadores y otros) que realizan actividades de inmunización o farmacovigilancia.
3. Personal de la autoridad nacional reguladora, particularmente el que está a cargo de la farmacovigilancia y reglamentación de vacunas.

### OBJETIVOS DE ESTUDIO

1. Comprender y utilizar adecuadamente las definiciones de caso de EVT.
2. Analizar y utilizar los procedimientos para notificar, investigar y clasificar oportunamente los casos de EVT.
3. Repasar las medidas de respuesta ante un caso de EVT asociada a la vacunación antiamarílica.
4. Comprender y utilizar los principios de evaluación de causalidad de un caso de EVT.
5. Comprender la importancia de la planificación para establecer alianzas estratégicas con los medios de comunicación y otros actores clave.

### INSTRUCCIONES GENERALES

1. Los participantes trabajarán como parte de un equipo de respuesta rápida asignado a la investigación de varios casos de EVT asociada a la vacunación antiamarílica.
2. Los participantes se dividirán en grupos de 6 a 8 personas, aproximadamente, para responder a las preguntas sobre los estudios de casos. Cada grupo contará con un facilitador y un relator. Después de leer los estudios de caso, el grupo debe discutir las respuestas, compartiendo sus experiencias y planteando sus dudas.
3. El trabajo grupal debe permitir el intercambio de experiencias y la incorporación de conocimientos y opiniones.
4. En el trabajo grupal el facilitador podrá desarrollar la técnica de simulación y flexibilizar en la medida de lo posible las respuestas, manteniendo el marco conceptual.



## EVALUACIÓN

La evaluación del participante de los casos de estudio se realizará al inicio y al final, para valorar el grado de aprendizaje logrado (Anexo 1). Se sugiere tabular las respuestas de las evaluaciones inicial y final, y presentar un sumario con los progresos obtenidos durante la implementación de los estudios de caso.

## CONOCIMIENTOS PREVIOS

En preparación para trabajar con los estudios de caso, se recomienda haber revisado previamente los siguientes documentos:

1. Organización Panamericana de la Salud. *Control de la fiebre amarilla*. Washington, D.C.: OPS; 2005.
2. Organización Panamericana de la Salud. *Vacunación segura. Módulos de capacitación. Módulo III: Prácticas de inyección segura. Módulo IV: Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización*. Washington, D.C.: OPS; 2007.
3. World Health Organization. *Yellow fever. Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever. Field guide*. Geneva: WHO; 2010.
4. Gershman MD, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038-5058. Epub 2012 May 4.
5. Whittombury A, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. 2009; 27(43):5974-81. Epub 2009 Aug 11.
6. Organización Panamericana de la Salud. *Eventos adversos graves asociados a la administración de la vacuna antiamarílica durante una campaña de vacunación masiva, Perú, 2007. Hallazgos y recomendaciones de un panel de expertos*. Washington, D.C.: OPS; 2008.

## **SOBRE FIEBRE AMARILLA Y ESAVI**

### **FIEBRE AMARILLA**

La fiebre amarilla es una enfermedad endémica de las zonas tropicales de África y América del Sur, que produce alrededor de 200.000 casos y unas 30.000 muertes cada año (1). Estos casos, en su mayoría, corresponden a hombres adultos jóvenes que, por su ocupación, ingresan a zonas donde la infección tiene carácter enzoótico. En la Región de las Américas, la fiebre amarilla es endémica principalmente en Bolivia, Brasil (región centro-oriental), Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Perú, Surinam, Trinidad y Tobago y Venezuela. También surgen casos esporádicos en otros países, como Argentina, Panamá y Paraguay (2). La principal forma de transmisión de la fiebre amarilla en América es selvática; las áreas enzoóticas son rurales alejadas de las zonas urbanas y localizadas principalmente en la selva amazónica (3), aunque en 2008 hubo casos de fiebre amarilla en una zona periurbana del Paraguay (4).

La fiebre amarilla se puede prevenir con la vacuna de virus atenuado de fiebre amarilla, cepa 17D, que se considera segura y eficaz. Las estrategias de vacunación contra la fiebre amarilla utilizadas en la Región de las Américas incluyen: 1) la introducción de la vacuna contra la fiebre amarilla en los programas nacionales de inmunización para los niños de 1 año de edad en todos los países con enfermedad endémica; 2) campañas de vacunación durante períodos interepidémicos; 3) campañas de vacunación en respuesta a brotes o epizootias y 4) administración de la vacuna a viajeros que se desplazan a zonas con riesgo de transmisión del virus de la fiebre amarilla, salvo para quienes la vacunación está contraindicada.

A partir de 2011, todos los países de la Región de las Américas con zonas enzoóticas han agregado la vacuna antiamarílica a sus esquemas nacionales de vacunación. En Argentina, Brasil y Surinam, la vacuna se administra solamente en zonas de riesgo potencial. La cobertura de la vacunación de los niños de 1 año de edad en los países endémicos para fiebre amarilla ha sido de aproximadamente 70% en el periodo de 2007 a 2011, y ha sido afectada significativamente por la disponibilidad insuficiente de la vacuna.

El Reglamento Sanitario Internacional (RSI) indica expresamente que se puede exigir a los viajeros prueba de haber recibido la vacuna antiamarílica, como condición para ingresar a un país que así lo requiera (5).

### **EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)**

Un ESAVI se define como un cuadro clínico que aparece después de la administración de una vacuna, que podría estar relacionado con esa vacuna o no y que causa gran preocupación entre la población (6).

Los ESAVI que deben ser notificados, investigados y clasificados oportunamente corresponden a: 1) eventos graves, es decir, los que requieren hospitalización, ponen en riesgo la vida de la persona, causan discapacidad o tienen un desenlace fatal; 2) eventos que afectan a un grupo de personas (conglomerados); 3) eventos relacionados con el programa de inmunización (errores programáticos); ó 4) rumores.

Es difícil determinar si un ESAVI es realmente el resultado de la administración de una vacuna. Por lo tanto, el objetivo de su investigación es confirmar o descartar que el evento notificado guarda relación con la vacuna administrada, determinar si tiene otras causas posibles, confirmar si se trata de un hecho aislado e informar a las partes interesadas de los resultados.

Tras una revisión minuciosa que llevaron a cabo varios expertos en seguridad de vacunas, la clasificación de los ESAVI fue recientemente modificada de la siguiente manera (7):

##### Evento relacionado con la vacuna

El ESAVI está relacionado con una o más de las propiedades inherentes a la vacuna.

*Ejemplo: inflamación (edema) extensa en la extremidad luego de la vacunación contra difteria, pertusis y tétanos (DPT).*

##### Evento relacionado con un defecto de calidad de la vacuna

El ESAVI está relacionado con uno o más defectos de calidad del producto de vacuna, incluido su dispositivo de administración, tal y como fue provisto por el fabricante.

*Ejemplo: si un fabricante no inactiva completamente un lote de vacuna antipoliomielítica inactivada, se podrían producir casos de poliomielitis paralítica.*

##### Evento relacionado con un error operativo del programa de inmunización

El ESAVI es causado por una manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y, por lo tanto, es prevenible por naturaleza.

*Ejemplo: infección, como absceso localizado en el sitio de la inyección, sepsis, síndrome de choque tóxico o muerte por una inyección no estéril.*

##### Evento relacionado con la ansiedad por la vacunación

El ESAVI se produce debido a la ansiedad o estrés que le genera a la persona vacunada el acto de vacunación en sí.

*Ejemplo: síncope vasovagal en adolescentes luego de la aplicación de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).*

##### Eventos coincidentes

El ESAVI es causado por un evento que no está relacionado con la vacuna ni con un error en la vacunación ni con la ansiedad por la vacunación.

*Ejemplo: se produce fiebre al momento de la vacunación (asociación temporal), pero es causada por otro motivo, por ejemplo, malaria.*

##### No concluyente

No se ha podido determinar la causa del ESAVI; en estos casos se debe especificar por qué no se ha llegado a una conclusión y hasta dónde se ha avanzado en la investigación.

#### ESAVI RELACIONADOS A LA VACUNACIÓN CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

En general, se considera que la vacuna contra la fiebre amarilla es una de las más seguras. Más de 500 millones de personas han sido vacunadas con muy buenos resultados en cuanto a seguridad y tolerabilidad. Se han observado efectos secundarios, como fiebre, dolor de cabeza y dolor de espalda, desde los primeros estudios de la vacuna con cepa 17D en la década de 1930 (8).

Entre 1953 y 1994 hubo 10 ensayos clínicos para estudiar las reacciones a la vacuna. Una minoría de las personas vacunadas presentó reacciones autolimitadas y leves, de las cuales las más comunes fueron dolor y eritema en el sitio de la aplicación de la vacuna o reacciones sistémicas, como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia y malestar general (9). Estos síntomas aparecieron de 3 a 7 días después de haberse aplicado la vacuna. Se ha observado que la reactividad de los lactantes es menor que la de los adultos (9).

Los ESAVI graves causados por la vacuna antiamarílica son muy raros. Según la información disponible, la incidencia de ESAVI notificada es de 1,6 casos por 100.000 dosis de vacuna (10). Los ESAVI graves descritos con más frecuencia en la bibliografía científica son casos de enfermedad viscerotrópica, enfermedad neurológica y reacciones graves de hipersensibilidad.

En 2001, por primera vez se identificó la enfermedad viscerotrópica como un evento adverso de la vacunación contra la fiebre amarilla (11). La enfermedad se genera por diseminación y replicación generalizada del virus vivo atenuado de la cepa 17D de la vacuna antiamarílica. Con base en una revisión retrospectiva de los informes de ESAVI, se identificaron en total en el mundo, 65 casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica ocurridos entre 1973 y marzo de 2011.

Aunque la incidencia real de la enfermedad es desconocida debido a que principalmente los sistemas de vigilancia de ESAVI son pasivos y existe la sub notificación, los datos provenientes de viajeros estadounidenses y europeos indican que la enfermedad presenta una frecuencia de 0,3 a 0,4 por 100.000 dosis de vacuna contra la fiebre amarilla distribuidas. Asimismo, utilizando datos de campañas de vacunación de 2008-2009 en Brasil, se estimó que las frecuencias de riesgo son similares a las notificadas en los Estados Unidos y Europa (12). La letalidad de los casos notificados se ha estimado en más de 60%, aunque puede estar sobreestimada dado que la confirmación de los casos fatales es más probable que la de los no fatales (12).

Aunque no se ha podido determinar el mecanismo fisiopatológico causal de la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación antiamarílica, algunos grupos de población, como las personas de 60 años y más de edad, parecen tener mayor riesgo de presentar la enfermedad después de la vacunación. La razón entre el grupo de edad de 60 años y más y el de 19 a 29 años de edad es de 5,9 y el riesgo relativo estimado oscila entre 4,4 y 13,4. Además, el antecedente de timentomía por enfermedad benigna o maligna del timo es considerado un factor de riesgo para presentar EVT asociado a la vacunación contra la fiebre amarilla (12).

En los Estados Unidos, en los viajeros, se ha notificado una tasa global de 0,4 a 0,8 casos de enfermedad neurológica relacionada con la vacunación antiamarílica por 100.000 dosis administradas. La tasa más alta corresponde a las personas  $\geq 60$  años de edad (1,4 a 1,8 por 100.000). Datos de Australia y el Reino Unido son similares y muestran un riesgo más alto para las personas de edad avanzada. También se han descrito casos de encefalitis posvacunal causados por el virus vivo atenuado de la vacuna contra la fiebre amarilla cepa 17D en menores de 4 meses de edad (0,8 por 100.000 dosis aplicadas). Por lo tanto, la vacuna está contraindicada para los menores de 6 meses de edad, con lo cual se establece un margen de seguridad más amplio. Las secuelas neurológicas son poco frecuentes y las muertes, muy raras. Otros eventos neurológicos descritos son la encefalomiелitis aguda diseminada y el Síndrome de Guillain-Barré (9).

Por último, las reacciones de hipersensibilidad graves han sido extraordinariamente infrecuentes. La vacuna está contraindicada para las personas alérgicas al huevo. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes han sido erupción cutánea, urticaria, asma (tasa de 1 por 130.000 a 1 por 250.000 dosis administradas) (9) y reacción anafiláctica (0,8 por 100.000 dosis administradas)(13).

#### SOBRE LAS SUBCEPAS DE LA VACUNA 17D

La vacuna 17D contra la fiebre amarilla se obtiene a partir de un virus de la fiebre amarilla de tipo salvaje (cepa Asibi) aislada en Ghana en 1927 y atenuada mediante pases en serie. Las numerosas mutaciones en los genes estructurales y no estructurales del virus han dado lugar a la variante atenuada 17D. El virus atenuado existe en forma de dos subcepas (17D-204 y 17DD), cuyas secuencias son homólogas en 99,9%. Ambas subcepas se utilizan en vacunas (14).

## ANTECEDENTES

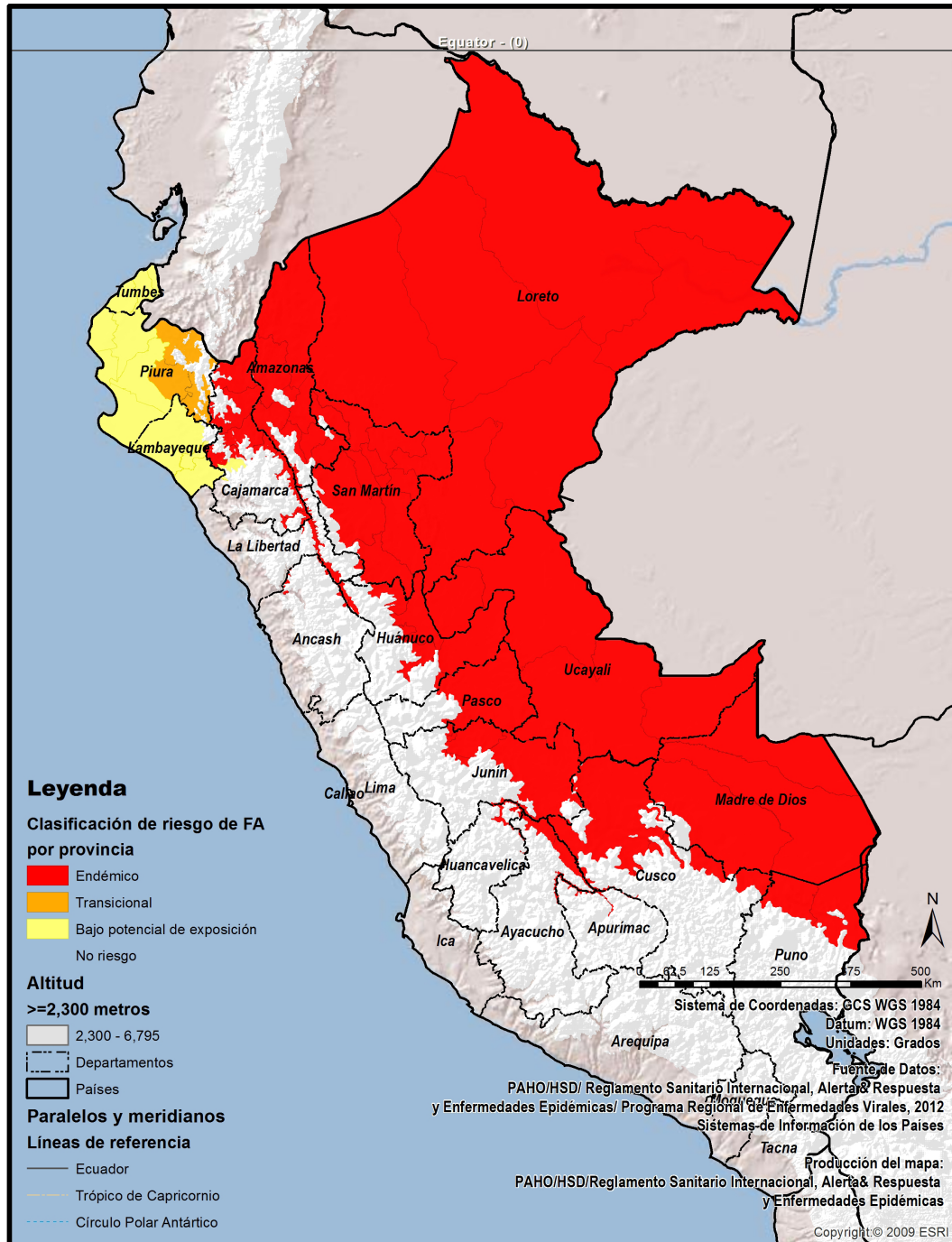
El 15 de agosto de 2007 se produjo en el Perú un terremoto de 8,0 grados de magnitud (escala Richter), cuyo epicentro se ubicó a 40 km de la ciudad de Ica, al sur de la capital del país, Lima. La región de Ica está en la costa y su población estimada en esa fecha era de 693.411 habitantes distribuidos en cinco provincias: Chincha, Ica, Nazca, Palpa y Pisco.

Aunque Ica no es una zona endémica para fiebre amarilla, el 23 de septiembre de 2007 se inició una campaña de vacunación dirigida a la población de 15 a 59 años de edad, para lo cual se utilizaron dos lotes de vacuna de Bio-Manguinhos, Brasil preparados con la subcepa 17DD: 050VFA121Z (121Z) y 050VFA123Z (123Z). Del primer lote, se aplicaron 42.742 dosis y del segundo, 20.432 (15). Estos lotes solo se usaron en esta zona del país.

También, como parte de la campaña de vacunación, la Dirección Regional de Salud (DIRESA) Ica había fortalecido la vigilancia regional de ESAVI y establecido la notificación negativa diaria de casos de ESAVI graves. Unos meses antes, la Dirección General de Epidemiología (DGE) del Ministerio de Salud había realizado un taller de capacitación sobre la vigilancia de ESAVI para el personal de la DIRESA Ica como parte de las actividades de evaluación y capacitación de la Red Nacional de Vigilancia.

La campaña de vacunación en Ica fue parte de las actividades realizadas para mitigar los efectos del terremoto y complementó el Plan Nacional de Control Acelerado de la Fiebre Amarilla iniciado en 2004 (15). Ese plan contemplaba la vacunación de rutina de los niños de 1 año de edad en todo el país y campañas de vacunación de la población de 2 a 59 años de edad en dos fases: 1) vacunación de la población residente en zonas endémicas y 2) vacunación de la población residente en zonas no endémicas de los Andes desde donde la población emigra (zonas expulsoras) hacia áreas endémicas durante la temporada de cosecha. Como parte del plan, entre los años 2004 y 2007 se aplicaron aproximadamente 12 millones de dosis de vacuna antiamarílica en áreas endémicas y zonas de emigración. Durante este periodo, no se notificaron casos de EVT relacionada con la vacunación antiamarílica. En 2007, continuaban las campañas de vacunación en las regiones de Amazonas, Cusco, San Martín y Piura. La figura 1 ilustra la clasificación de riesgo de fiebre amarilla en el Perú.

FIGURA 1: EVALUACIÓN DE ZONAS DE RIESGO PARA FIEBRE AMARILLA, PERÚ, 2012





**TIEMPO DISPONIBLE: 90 MINUTOS**

### A. PRIMER CASO: UNA ESTUDIANTE DE MEDICINA

El 6 de octubre de 2007, a las 01.30 am, el epidemiólogo a cargo de la vigilancia de enfermedades inmunoprevenibles del Ministerio de Salud recibió una llamada telefónica del epidemiólogo del Hospital Regional de Ica, mediante la cual notificaba un caso de ESAVI grave. Refirió que ya había notificado al nivel regional, pero dada la situación, había preferido notificar inmediatamente también al nivel nacional. Se trataba de una paciente de 23 años de edad, estudiante de medicina, que había sido alumna del epidemiólogo que notificaba el caso y que él mismo había atendido el día viernes 5 de octubre en la mañana en el servicio de urgencia. La paciente acudió por un cuadro clínico de aproximadamente una semana de evolución, caracterizado por fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Lo que más había impresionado al médico tratante era la rapidez con que había empeorado el estado de salud de la paciente durante ese día, puesto que él la había visto llegar al servicio por sus propios medios, lúcida, sin apariencia de un cuadro clínico grave. Sin embargo, en poco más de 12 horas, había sido necesario internarla en la unidad de cuidados intensivos por falla hepática y renal. El único antecedente de relevancia había sido la vacunación de la paciente contra la fiebre amarilla el jueves 27 de septiembre, hecho que se había verificado con su tarjeta de vacunación.

El epidemiólogo del Ministerio de Salud recomendó a su homólogo del Hospital Regional que diera seguimiento a la evolución clínica de la paciente y que le avisara de cualquier cambio. El epidemiólogo del Hospital Regional volvió a llamar a las 18.00 horas para informar que el cuadro clínico de la paciente había empeorado y que tenía un mal pronóstico. El diagnóstico era falla orgánica múltiple. La paciente se encontraba con soporte inotrópico y ventilación mecánica.

Se le recomendó al epidemiólogo del Hospital Regional que obtuviera una muestra de sangre de la paciente para enviar al Instituto Nacional de Salud (INS), que apoyaría en el diagnóstico etiológico de la enfermedad. El cuadro clínico de la paciente era similar al descrito en algunos artículos publicados sobre EVT asociada a la vacunación antiamarílica, es decir, una reacción adversa rara que se manifiesta como un caso de fiebre amarilla. Con esta información, dos epidemiólogos fueron de inmediato a la zona del caso para colaborar en su investigación. También se convocó de urgencia al Comité Nacional de ESAVI y se informó al punto focal de inmunización de la OPS acerca del caso.



1. **¿Considera que fue oportuna la notificación del caso por parte del epidemiólogo del Hospital Regional? Explique.**

**La notificación fue oportuna puesto que se trataba de un ESAVI grave y, por lo tanto, debe notificarse en las primeras 24 horas, para cumplir con el plazo de notificación estipulado por el sistema de vigilancia de ESAVI en el Perú.**

2. Utilice el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) para evaluar la notificación internacional oficial de este caso. El Anexo 2 del RSI requiere que se hagan las siguientes preguntas con respecto a los eventos detectados por el sistema nacional de vigilancia. A continuación, una versión adaptada del algoritmo.

FIGURA 2. ANEXO 2 DEL REGLAMENTO SANITARIO INTERNACIONAL

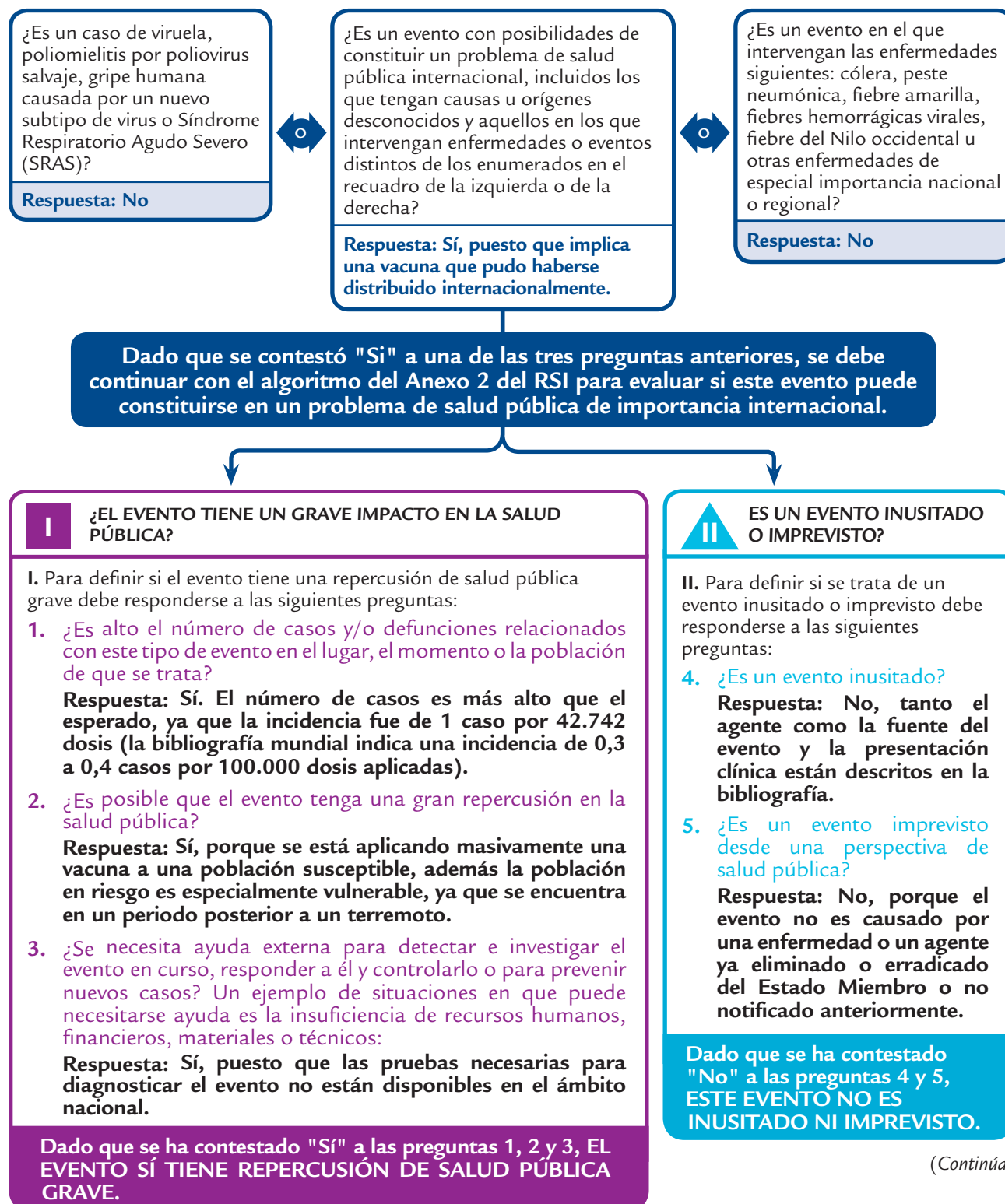




Figura 2. (Continúa)

**¿EXISTE UN RIESGO SIGNIFICATIVO DE PROPAGACIÓN INTERNACIONAL?**

**III.** Para definir si existe un riesgo significativo de propagación internacional se debe responder a las siguientes preguntas:

**6.** ¿Hay pruebas de una relación epidemiológica con eventos similares ocurridos en otros Estados Miembros?  
**Respuesta: No.**

**7.** ¿Hay algún factor que alerte sobre el posible desplazamiento transfronterizo del agente, vehículo o huésped?  
**Respuesta: Sí, ya que el lote de vacuna a la que supuestamente se le atribuye el evento fue distribuido a otros países.**

Dado que se ha contestado "Sí" a la pregunta anterior, EL EVENTO TIENE UN RIESGO SIGNIFICATIVO DE PROPAGACIÓN INTERNACIONAL.

**¿EL CASO IMPLICA RIESGOS SIGNIFICATIVOS PARA LAS RESTRICCIONES INTERNACIONALES A LOS VIAJES O EL COMERCIO?**

**IV.** Para determinar si existe un riesgo significativo de restricciones internacionales a los viajes o al comercio se debe responder a las siguientes preguntas:

**8.** A raíz de eventos similares anteriores, ¿se impusieron restricciones internacionales al comercio o a los viajes?  
**Respuesta: No.**

**9.** ¿Se sospecha o se sabe que la fuente es un alimento, el agua o cualquier otra mercancía que pueda estar contaminada y que se haya exportado a otros Estados o importado de otros Estados?  
**Respuesta: No.**

**10.** ¿Se ha producido el evento en conexión con alguna reunión internacional o en una zona de intenso turismo internacional?  
**Respuesta: No.**

**11.** ¿Ha dado lugar el evento a solicitudes de más información por parte de funcionarios extranjeros o medios de comunicación internacionales?  
**Respuesta: No.**

Dado que se ha contestado "No" a las preguntas 8, 9, 10 y 11, EL EVENTO NO TIENE RIESGO SIGNIFICATIVO DE RESTRICCIONES INTERNACIONALES A LOS VIAJES O AL COMERCIO.

Como se contestó afirmativamente a dos de los cuatro criterios (I y III), este evento debería notificarse a la OMS por el medio de comunicación más eficiente de que se disponga, a través del Centro Nacional de Enlace para el RSI, y antes de que transcurran 24 horas desde que se haya evaluado la información concerniente a la salud pública, dando conformidad al artículo 6 del RSI.

En Ica, la paciente continuó evolucionando desfavorablemente. Los exámenes auxiliares mostraron los siguientes resultados: acidosis metabólica; incremento moderado de transaminasas AST (TGO):<sup>1</sup> 78 U/L; ALT (TGP): 65 U/L; bilirrubina: 0,85 mg/dL; leucocitos: 66.400 mL; linfocitos: 8%; monocitos: 2%; neutrófilos: 90%; plaquetas: 54.000 mL; y creatinina: 4,1 mg/dL. Presión arterial sistólica: 60 mm Hg, a pesar de la administración de inotrópicos; y presión venosa central: 15 cm H<sub>2</sub>O. La radiografía de tórax mostraba congestión pulmonar con reforzamiento hilar marcado y derrame pleural escaso bilateral, y la ecografía mostraba hepatoesplenomegalia y ascitis (>500 mL). Además, la paciente presentaba oliguria: 10 cm<sup>3</sup>/h.

Debido al delicado del estado de salud de la paciente, se decidió no trasladarla a un hospital de la capital, sino mantenerla en el Hospital Regional de Ica. La paciente falleció el mismo día de su ingreso al hospital (sábado 6 de octubre) a las 22.00 horas.

## PREGUNTAS

3. ¿Para qué variables se recomienda a los epidemiólogos del Hospital Regional de Ica que consigan información con el fin de completar la investigación del caso? Se sugiere utilizar el cuadro 1 para responder esta pregunta.

CUADRO 1. VARIABLES DE INFORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DE UNA EVT

CATEGORÍA	VARIABLE
Datos demográficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre</li> <li>• Fecha de nacimiento o edad</li> <li>• Sexo</li> <li>• Lugar de residencia</li> <li>• Ocupación(es)</li> <li>• Para lactantes (&lt;12 meses de edad): edad gestacional y peso al nacer</li> <li>• Dirección y teléfono de contacto</li> </ul>
Antecedentes clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historial médico de cualquier enfermedad anterior a la vacunación o vacunaciones más recientes, incluidas hospitalizaciones, cirugías (por ejemplo, timectomía), enfermedades y trastornos subyacentes, signos y síntomas previos a la vacunación.</li> <li>• Presencia de enfermedades genéticas.</li> <li>• Inmunocompromiso por inmunodeficiencias primarias o adquiridas.</li> <li>• Inmunocompromiso por cáncer, quimioterapia o radioterapia inmunosupresora, entre otros.</li> <li>• Alergia a una vacuna recibida anteriormente, alergia al huevo.</li> <li>• Mujeres en edad fértil: fecha de la última menstruación y fecha del último parto; de ser puérpera, antecedente de amamantamiento.</li> </ul>

(Continúa)

<sup>1</sup> La explicación de todas las siglas relacionadas con resultados diagnósticos figuran en el listado de siglas al principio de este documento.

Cuadro 1. (Continuación).

CATEGORÍA	VARIABLE
Antecedentes de uso de medicamentos	Cualquier antecedente de uso de medicamentos antes, durante o después de la vacunación, con y sin receta médica, incluidos los homeopáticos y las hierbas. Estos medicamentos deben ser distintos de los utilizados para tratar la enfermedad viscerotrópica.
	En el caso de medicamentos como inmunoglobulinas, hemoderivados, inmunosupresores e inmunomoduladores, debe verificarse su uso, aun cuando haya tenido lugar varios meses antes de la vacunación. También debe consultarse la bibliografía sobre farmacocinética de medicamentos individuales, a fin de determinar la posibilidad de interacciones.
	Se debe registrar el uso de anticoncepción hormonal.
Antecedentes de vacunación previa	<b>Cualquier vacuna administrada más de 30 días antes del inicio de síntomas de enfermedad viscerotrópica</b> , especialmente las vacunas que se sabe que causan EVT, como las vacunas contra fiebre amarilla, varicela, poliomielitis y BCG. Incluir también cualquier antecedente de ESAVI.
Otros antecedentes	Presencia o ausencia de brotes locales de enfermedades concomitantes o viajes recientes a un área afectada por un brote de alguna enfermedad (por ejemplo, de fiebre amarilla).
Detalles de la vacunación	Fecha, hora y ubicación geográfica (por ejemplo, ciudad o pueblo, estado o provincia y país) de todas las vacunaciones recibidas por el paciente <b>dentro de los 30 días antes del inicio de síntomas de EVT.</b>
	Descripción de las vacunas recibidas por el paciente dentro de los <b>30 días antes del inicio de síntomas de EVT</b> : nombre de la vacuna, fabricante, número de lote, fecha de vencimiento, vial de dosis múltiples o de dosis única, volumen (por ejemplo, 0,25 mL, 0,5 mL, etc.), número de dosis (en caso de series de vacunaciones contra la misma enfermedad), nombre del fabricante, número de lote y fecha de vencimiento de cualquier diluyente usado.
	Sitios anatómicos, incluido el lado (izquierdo o derecho), en los que se aplicó cada vacuna, por ejemplo: vacuna A en la región superoexterna del muslo izquierdo; vacuna B en el deltoides izquierdo.
	Vía y método de administración, por ejemplo: intramuscular, intradérmico, subcutáneo (incluso el tipo y tamaño de la aguja utilizada), oral, intranasal, sin aguja u otros dispositivos de inyección.
	Contexto de la vacunación, por ejemplo, programa de inmunización infantil de rutina, campaña preventiva de vacunación masiva, campaña de vacunación masiva en respuesta a un brote, inmunización de rutina de adultos, viajes nacionales de una zona no endémica a una endémica, viajes internacionales, riesgo ocupacional, requerimientos militares, u otros requerimientos.
El evento adverso	Descripción clínica detallada de los signos y síntomas de la enfermedad viscerotrópica, en particular, ictericia, hipoxia, hipotensión, oliguria, taquipnea, petequias o púrpura o hemorragia.

(Continúa)

Cuadro 1. (Continuación).

CATEGORÍA	VARIABLE
<b>El evento adverso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha y hora de inicio<sup>1</sup></li> <li>• Primera observación<sup>2</sup></li> <li>• Diagnóstico<sup>3</sup></li> <li>• Fin de un episodio<sup>4</sup></li> <li>• Última observación<sup>5</sup></li> </ul> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> Signos y síntomas y enfermedades concomitantes que no sean el evento descrito.
<b>Resultados de los exámenes de laboratorio, otras pruebas clínicas, hallazgos quirúrgicos y patológicos y diagnósticos</b>	De ser posible, debe hacerse un esfuerzo para realizar las pruebas de laboratorio en instituciones confiables y acreditadas (Anexo 2). Si se toma más de una medición de un parámetro en particular, debe registrarse el valor que corresponde a la desviación más grande del valor o límites normales esperados para ese parámetro, por ejemplo, el valor más alto de creatinina sérica; el recuento de plaquetas más bajo.
<b>Tratamiento recibido para la enfermedad viscerotrópica</b>	Especialmente hospitalización, oxígeno suplementario, fluidos intravenosos, fármacos vasopresores, ventilación mecánica, hemodiálisis, esteroides, fármacos antivirales, así como nombres y direcciones de los médicos y/o instituciones encargados del tratamiento.
<b>Estado final de salud</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuperación del estado de salud previo a la vacunación</li> <li>• Resolución espontánea</li> <li>• Tratamiento en curso</li> <li>• Persistencia del evento</li> <li>• Secuelas</li> <li>• Complicaciones significativas del tratamiento</li> <li>• Muerte</li> </ul> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> Descripción de cualquier otro resultado clínico.
<p><b>Fuente:</b> Adaptado de Gershman MD y col. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. <i>Vaccine</i>. 2012;30(33):5038-5058. Epub 4 de mayo de 2012.</p> <p><sup>1</sup> La fecha y/u hora de inicio se definen como la fecha posterior a la vacunación en que aparece el primer signo o síntoma que parece indicar EVT. Puede que esto solo sea posible determinarlo en forma retrospectiva.</p> <p><sup>2</sup> Si no se conoce la fecha u hora de inicio, se puede usar la fecha y hora de la primera observación del primer signo o síntoma.</p> <p><sup>3</sup> La fecha de diagnóstico de un episodio es la fecha posterior a la vacunación en la que el evento cumplió con la definición de caso en cualquier nivel.</p> <p><sup>4</sup> El fin de un episodio se define como la fecha en que el evento ya no cumple con la definición de caso.</p> <p><sup>5</sup> La EVT que no se resuelve al final de un periodo de seguimiento predefinido puede monitorearse según la necesidad clínica, y se debe continuar la notificación para describir la evolución hasta que se establezca el estado clínico. La fecha de la última observación es la fecha de la última evaluación clínica del paciente con EVT. La <b>persistencia del evento</b> se refiere a aquellos que continúan cumpliendo con la definición de caso más allá del periodo de seguimiento. <b>Secuelas</b> son consecuencias clínicas de largo plazo que resultan de la EVT.</p>	

## B. SUSPENSIÓN DE LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN

El mismo día de la defunción de la paciente y ante la insistencia de los medios de comunicación, el Director de la Diresa informó en rueda de prensa sobre la suspensión de la vacunación contra la fiebre amarilla en toda la región, hasta que se presentaran los resultados de la investigación sobre la muerte de la joven estudiante que recibió una dosis de la vacuna (15).

El domingo 8 de octubre, en el Ministerio de Salud, se reunieron con carácter urgente el Comité Nacional de ESAVI y el Comité de Crisis de ese Ministerio, este último presidido por el Viceministro de Salud. Allí se acordó que para esta crisis los voceros del Ministerio serían el Presidente del Comité de ESAVI y el Presidente del Comité Nacional de Inmunización, y que ellos atenderían las solicitudes de información de los medios de comunicación en relación con la suspensión de la campaña en Ica.



1. ¿Cuáles son los argumentos a favor de la suspensión de la campaña de vacunación?
  - Era un área que poco tiempo antes había sufrido un terremoto de graves consecuencias, con gran impacto en todos los servicios estatales y particulares, incluidos los de salud.
  - Se trataba de un ESAVI grave, descrito para esta vacuna, pero no para el número de dosis aplicadas.
  - No existía un riesgo inminente de que se presentase una epidemia de fiebre amarilla.
  
2. ¿Debería haberse suspendido la vacunación en las otras regiones del país donde se estaba vacunando contra la fiebre amarilla? Fundamente su respuesta.  
 No se debería suspender la vacunación en las otras regiones dado que:
  - No se habían notificado casos de ESAVI graves compatibles con EVT en otras regiones.
  - La vacunación era parte de un plan iniciado años atrás entre la población en riesgo de contraer fiebre amarilla, sin que se hubiesen presentado casos similares de ESAVI (en Perú había habido más de 200 casos de fiebre amarilla selvática en los últimos cinco años).
  - No se estaba utilizando el mismo lote de vacuna en otras localidades del país.
  
3. ¿Cuál es la función del Comité de Crisis y cómo debe estar conformado? Mencione brevemente los componentes de un plan de crisis para una situación como ésta.  
 El Comité de Crisis debe organizar y poner en marcha actividades que prevengan, controlen y mitiguen una situación de crisis generada por actividades de vacunación. Para ello, en el Comité deben participar autoridades nacionales de alto nivel, a fin de tomar las medidas necesarias de manera oportuna. El Comité debe estar presidido por la máxima autoridad de salud de la jurisdicción e integrado por técnicos en programas de inmunización, epidemiología, laboratorio, autoridad nacional reguladora, comunicaciones y otros. De ser posible, se recomienda invitar a representantes de colegios profesionales, sociedades científicas y la OPS.

Todo plan de crisis debe considerar las siguientes funciones: 1) formar el equipo de respuesta para examinar los aspectos técnicos; 2) verificar los hechos y determinar la necesidad de realizar mayor investigación; 3) coordinar los esfuerzos para dar una respuesta oportuna y controlar el daño; 4) poner en práctica el plan de comunicación para la crisis; 5) elaborar o revisar un plan sobre aspectos legales; 6) designar a la persona que estará a cargo de manejar la crisis y a los voceros y 7) evaluar la respuesta.



TIEMPO DISPONIBLE: 90 MINUTOS

### A. SEGUNDO CASO: UNA MADRE JOVEN

El 8 de octubre fue atendida en la urgencia del Hospital de la provincia de Chíncha, Región Ica, una paciente de 24 años de edad referida por su médico particular, quien la había evaluado horas antes en su domicilio. Tres meses antes había dado a luz a un niño saludable. Según refirió la paciente, había sido vacunada contra la fiebre amarilla hacía aproximadamente 10 días, aunque no tenía su tarjeta de vacunación a la mano. El mismo día de la vacunación tuvo dolor en el sitio de aplicación de la vacuna y al día siguiente presentó cefalea, malestar general, mialgia y sensación de alza térmica, síntomas que duraron de 3 a 4 días. El 30 de septiembre había sido atendida por un médico particular que le diagnosticó infección urinaria y le recetó ciprofloxacina, dexametasona y amikacina.

A partir del 3 de octubre, a los síntomas originales de la paciente, se agregaron deposiciones líquidas, náuseas y vómitos; llegó a tener 20 deposiciones el día 7 de octubre. Fue diagnosticada con choque hipovolémico, deshidratación grave y falla renal. La epidemióloga del Hospital de Chíncha notificó inmediatamente el caso a la DIRESA Ica, que hizo lo propio a la DGE del Ministerio de Salud. Desde allí se facilitó la transferencia de la paciente al Hospital Nacional Dos de Mayo de la ciudad de Lima, a donde llegó el mismo día 8 de octubre en la noche.

En el Hospital Dos de Mayo el examen clínico de ingreso mostró: presión arterial: 80/50 mm Hg; frecuencia cardíaca: 100/min; frecuencia respiratoria: 30/min; pupilas midriáticas 4/4 con respuesta a la luz; llenado capilar disminuido; taquipnea; disnea y el murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares. La paciente se mostraba agitada, quejumbrosa, movilizaba las cuatro extremidades. La misma noche de la internación de la paciente, dos epidemiólogos fueron al Hospital Dos de Mayo con la misión de obtener la información clínica y los antecedentes de la paciente, así como una muestra de sangre para enviarla al INS.



1. ¿Qué muestras y exámenes de laboratorio deben considerarse para clasificar el caso? Dado que se sospecha de enfermedad viscerotrópica, se debe evaluar la presencia de los criterios mayores (Anexo 3). Para ello es necesario obtener muestras de suero y determinar, como mínimo, la concentración de bilirrubina (total, directa e indirecta) y transaminasas (criterio hepático); la concentración de creatinina (criterio renal) y la

concentración de creatinina fosfoquinasa (criterio músculo-esquelético). También se debe evaluar la presencia de plaquetopenia (<100.000 plaquetas/ $\mu$ l); coagulopatías (mediante la determinación del cociente normalizado internacional [INR], tiempo de protrombina o tromboplastina activada, entre otros); alteraciones respiratorias (mediante una baja saturación de oxígeno con ventilación espontánea [<88%] o la necesidad de ventilación mecánica) y la necesidad de administrar medicamentos vasopresores para mantener la presión arterial sistólica.

Para establecer la vacuna contra la fiebre amarilla como causa de la EVT, es necesario identificar el virus de la fiebre amarilla, cepa 17D (o el ARN viral) en sangre o tejidos 10 o más días después de la vacunación, o determinar la concentración del virus en la sangre:  $\geq 3 \log_{10}$  unidades formadoras de placas (UFP)/mL cualquier día después de la vacunación.

Es necesario tener presente que estas muestras deben mantenerse en cadena de frío o congeladas (especialmente cuando el caso se ha producido en un lugar alejado), aunque las de tejidos pueden mantenerse en formol al 10%.

Los cuadros 2 y 3 resumen las muestras y pruebas de laboratorio para EVT y EVT asociada a vacunación antiamarilla.

CUADRO 2: MUESTRAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVT

TIPO DE MUESTRA	TEJIDO/ÓRGANO/SISTEMA BLANCO	PRUEBA DE LABORATORIO
Suero	Hígado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirrubina</li> <li>• Transaminasas</li> </ul>
	Riñón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina</li> </ul>
	Músculo estriado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatina fosfoquinasa (CPK)</li> </ul>
	Sangre (coagulación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de plaquetas</li> <li>• Tiempo de protrombina</li> <li>• Tiempo de tromboplastina activada</li> <li>• Productos de la degradación de la fibrina</li> </ul>

**Fuente:** Adaptado de Gershman MD y col. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038-5058. Epub 4 de mayo de 2012.

CUADRO 3: MUESTRAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVT ASOCIADA A LA VACUNA ANTIAMARILLA

TIPO DE MUESTRA	PRUEBA DE LABORATORIO
Suero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas serológicas</li> <li>• Aislamiento viral</li> <li>• Carga viral</li> <li>• Detección del ARN viral</li> </ul>

(Continúa)

Cuadro 3. (Continuación).

TIPO DE MUESTRA	PRUEBA DE LABORATORIO
Tejidos (hígado, bazo, riñones, cerebro y meninges, pulmones, timo, tiroides, páncreas, corazón, glándula suprarrenal, piel).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aislamiento viral</li> <li>• Detección del ARN viral</li> <li>• Inmunohistoquímica</li> <li>• Histopatología</li> </ul>
<p><b>Fuente:</b> Adaptado de Gershman MD y col. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. <i>Vaccine</i>. 2012;30(33):5038-5058. Epub 2012 May 4.</p>	

2. **¿Qué debe investigar el epidemiólogo de la DIRESA Ica durante la visita al domicilio de la paciente?**

**En la visita domiciliaria debe buscar la tarjeta de vacunación; corroborar la anamnesis, inicio y evolución del cuadro clínico hasta antes de la hospitalización; determinar los antecedentes patológicos personales y familiares, y conseguir la información sobre tratamientos concomitantes, anteriores y posteriores a la vacunación. Para ello, es importante entrevistar a la persona a cargo del cuidado de la paciente, en este caso, su cónyuge u otro familiar adulto que viva en el hogar.**

**B. INVESTIGACIÓN DE CAMPO**

Los epidemiólogos de la DIRESA Ica y del Hospital de Chincha se entrevistaron con el cónyuge de la paciente, quien señaló que tres meses antes de la vacunación ella había dado a luz a un bebé a término, que se encontraba en buen estado de salud, lo que se corroboró en la historia clínica de la paciente. No se pudo comprobar el antecedente de vacunación, ya que el cónyuge no tenía la tarjeta de vacunación de la paciente, aunque sí indicó que ella había sido vacunada en el mismo Hospital de Chincha. La paciente no tenía antecedente de viajes en los meses anteriores. Se intentó, infructuosamente, ubicar la historia clínica de la atención que recibió la paciente en forma particular y en la cual se le habría diagnosticado infección urinaria en los días anteriores a su internación en el Hospital. Sin embargo, en el domicilio se encontraron viales vacíos de amikacina, que confirmaban que la paciente había recibido tratamiento para la infección urinaria que se le había diagnosticado. Con el pasar de los días y conforme el caso ganó notoriedad en los medios de comunicación, no fue posible volver a conversar con el cónyuge de la paciente, quien rechazó cualquier otro contacto con los investigadores.

Los epidemiólogos, en coordinación con la persona a cargo del programa de inmunizaciones, verificaron en el registro de vacunación del Hospital de Chincha que la paciente había sido vacunada, ante lo cual procedieron a entrevistar a la vacunadora y a evaluar las prácticas de vacunación segura. La paciente fue vacunada contra la fiebre amarilla el 27 de septiembre, con una vacuna del lote 121Z, el mismo que la estudiante de medicina fallecida el 6 de octubre.





## PREGUNTAS

1. ¿Qué aspectos debería haber evaluado el equipo de investigación en su visita al centro de vacunación como parte del componente de vacunación segura?

- Seguridad para el vacunado: 1) que los productos usados hayan sido de calidad (laboratorio certificados por la OMS); 2) que los insumos hayan sido transportados y almacenados de manera adecuada y segura desde su producción hasta el momento de la administración; 3) que la potencia, inocuidad y conservación de la vacuna hayan sido adecuadas; 4) que el manejo de los frascos de dosis múltiples, haya sido apropiado; 5) que la técnica de administración y el uso de jeringas hayan sido adecuados y 6) la reevaluación de la calidad de la vacuna ante la sospecha de un problema operativo.
- Seguridad para el vacunador: 1) manipulación adecuada (no tapar ni retirar agujas) y 2) uso de cajas de seguridad.
- Seguridad para el medioambiente: La forma más fiable y segura para la eliminación de desechos generados por la vacunación es mediante la incineración de la caja de seguridad en un incinerador. No se recomienda botar o quemar en campo abierto o en el basurero municipal.

2. ¿Qué hipótesis se puede plantear dado que ambos casos recibieron vacuna del mismo lote?

Se podría sospechar de error programático o problemas de calidad de la vacuna, por ejemplo, contaminación del lote o mutación del virus utilizado en el lote. Esto último puede llevar a suspender el uso del lote y a evaluar los procedimientos y condiciones de almacenamiento y transporte de la vacuna, de su calidad e inocuidad, así como del proceso de producción. Esto tiene un efecto importante en otras regiones del país o incluso en otros países en los cuales se haya distribuido el mismo lote.

3. ¿Qué haría usted frente al rechazo del familiar durante la investigación?

Es necesario evitar el rechazo mediante el seguimiento cercano del caso y la provisión de toda la ayuda posible a la persona afectada y a sus familiares. En caso de rechazo, se recomienda buscar la ayuda de otros actores sociales (por ejemplo, líder comunitario), que puedan ayudar a ponerse en contacto nuevamente con la familia.

Se recomienda que en la primera oportunidad de contacto con la familia, se obtenga la mayor cantidad de información, para lo cual se puede aplicar una lista exhaustiva de preguntas. Asimismo, se debe avisar a la familia que habrá visitas sucesivas para complementar la investigación. Por último, es preferible seleccionar a una sola persona para realizar las visitas y comunicarse con la familia durante el proceso de investigación.

## C. EVALUACIÓN DEL CENTRO DE VACUNACIÓN Y LA CADENA DE FRÍO

El equipo de epidemiólogos utilizó un cuestionario estructurado, elaborado especialmente para evaluar los aspectos de vacunación segura, entre ellos, la experiencia y conocimiento de la persona que aplicó la vacuna. Asimismo, en el propio lugar de vacunación se observó el procedimiento seguido para vacunar a otros pacientes, encontrándose que la enfermera realizaba su trabajo

adecuadamente. El centro de vacunación estaba bien organizado, con una cadena de frío de capacidad suficiente y en buen funcionamiento. Sin embargo, dada la premura con que se había organizado la campaña, la enfermera no había recibido capacitación específica en vacunación antiamarílica. De igual manera, el centro de vacunación no contaba con un equipo para desechar apropiadamente los residuos de la vacunación.

El equipo evaluador también se dirigió a la DIRESA Ica para determinar la calidad de la cadena de frío, la cual cumplía adecuadamente con las especificaciones técnicas para el almacenamiento y transporte de productos biológicos. Por otro lado, al verificar que la paciente había sido vacunada con el mismo lote que la estudiante de medicina fallecida, el Ministerio de Salud evaluó también el almacenamiento y transporte de las vacunas en todos los niveles y pidió una muestra de frascos de vacuna del lote en cuestión, para que se analizara su potencia y seguridad en el INS. También se pidió asesoría a la OPS, que ofreció evaluar y hacer el seguimiento del lote implicado en el país de procedencia y en el laboratorio productor (Bio-Manguinhos, Brasil).

## PREGUNTAS

1. ¿Está usted de acuerdo con la solicitud de realizar pruebas de potencia y seguridad? Fundamente su respuesta.

Si bien estas son las pruebas que comúnmente se realizan en los países para evaluar la calidad de una vacuna, no son necesariamente útiles para investigar casos de ESAVI. Las pruebas de potencia están indicadas cuando se sospecha falta de eficacia de la vacuna. Las pruebas de inocuidad permiten evaluar la contaminación del producto. No obstante, hay otros estudios que pueden ser de utilidad, por ejemplo, para determinar la eficacia del preservativo, fallas de la cadena de frío o el uso y almacenamiento inadecuados del lote. Lo importante es poner en conocimiento de la situación a la autoridad nacional reguladora y enviarle muestras de frascos del lote y, de ser posible, el frasco utilizado para la vacunación del caso.

2. ¿Cuáles son las recomendaciones para el envío de muestras de vacunas?

Si el frasco no ha sido reconstituido todavía, se debe mantener entre 2 °C y 8 °C y transportar en paquetes fríos. Si se ha reconstituido el frasco, debería haber por lo menos 1 mL en cada vial que se envía, el que debe mantenerse a -70 °C y transportarse con hielo seco (Cuadro 4). Es preferible enviar la vacuna sin reconstituir. Debe considerarse el almacenar frascos de vacuna para pruebas futuras.

CUADRO 4: RECOMENDACIONES PARA EL ENVÍO DE MUESTRAS DE VACUNA

VACUNA	VOLUMEN	ALMACENAMIENTO	TRANSPORTE
Sin reconstituir	Vial	+4 °C	Paquete frío
Reconstituida	Al menos 1 mL por vial	-70 °C	Hielo seco o paquetes fríos

**Fuente:** Adaptado de World Health Organization. *Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever. Field guide for staff at the central, intermediate and peripheral levels.* Geneva: WHO, 2010. WHO/HSE/GAR/ERI/2010.1.

## D. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

Durante los días que estuvo internada en el Hospital Dos de Mayo, la paciente recibió tratamiento con fluidos intravenosos, vasopresores, hidrocortisona, meropenem, vancomicina e insulina y recibió ventilación mecánica. Presentó fiebre (40,2 °C), ictericia, edema y trombocitopenia (24.000 plaquetas/mL). Las pruebas de función hepática mostraron los siguientes resultados: AST (TGO): 735 U/L; ALT (TGP): 167 U/L; bilirrubina: 6,3 mg/dL; CPK: 3.173 U/L y INR: 3. También presentó falla de la función renal con una creatinina en suero de 3,2 mg/dL y urea de 154 mg/dL. El cultivo de heces fue positivo para *Escherichia coli* O86. Asimismo, en el primer hemocultivo se aislaron cepas de estafilococo, aunque se consideró que este último fue producto de contaminación de la muestra. Un segundo hemocultivo fue positivo para *Candida* spp. La paciente falleció durante el tercer día de hospitalización. En el mismo Hospital Dos de Mayo se realizó la autopsia, en la que participó el epidemiólogo de la Dirección de Salud Lima Ciudad, que tiene jurisdicción sobre ese hospital.

En la muestra de suero analizada en el INS, se encontraron los siguientes resultados:

- IgM en suero positiva para fiebre amarilla.
- IgM en suero negativa para hepatitis B, Oropuche, Mayaro, hantavirus, encefalitis equina venezolana y rickettsias.
- ELISA negativa para HIV.

La autopsia permitió realizar el análisis anatomopatológico macroscópico y obtener muestras para el análisis anatomopatológico microscópico y toxicológico, los cuales fueron realizados por la Morgue Central así como por el INS. Los exámenes anatomopatológicos mostraron los siguientes resultados:

- Presencia de *Candida* en la faringe, el esófago y la parte superior del estómago.
- Hígado: el examen con hematoxilina-eosina muestra estructura hepática conservada, microvacuolización hepática grave con predominio mediozonal, escaso componente inflamatorio linfoplasmocitario, con predominio de espacios porta y esteatosis hepática.
- Riñón: necrosis tubular.
- Cerebro: edema cerebral.
- Inmunohistoquímica: positiva para antígeno de fiebre amarilla en pulmón, hígado, riñón y cerebro.



1. ¿La paciente cumple con la definición de caso de enfermedad viscerotrópica? Fundamente su respuesta.

**La paciente cumple con tres o más criterios mayores según la definición de *Brighton Collaboration*. Estos criterios son: criterios hepáticos: elevación de bilirrubina y transaminasas; criterios renales: elevación de la creatinina; criterios respiratorios: recibió ventilación mecánica; trastorno plaquetario: trombocitopenia y coagulopatía (INR elevado). Por lo tanto, se trata de una EVT con una certeza de nivel 1 (Anexo 3).**

2. ¿Qué muestras deberían obtenerse durante la autopsia?

Es ideal obtener muestras dobles de los tejidos, para enviar un juego al laboratorio de referencia regional o a un laboratorio de referencia internacional, con el fin de analizar las muestras mediante pruebas que no se puedan realizar en el país. Asimismo, se recomienda obtener muestras de todos los órganos, especialmente hígado, pulmón, cerebro, riñón, bazo, timo, ganglios, médula ósea y piel.

Cada juego de especímenes debe contener cuatro muestras de 3 a 4 cm<sup>3</sup> de cada órgano (Cuadro 5). Las muestras de cerebro deben contener meninges, las de pulmón, muestras de los cinco lóbulos y las de riñón, muestras de las glándulas suprarrenales. En el pasado, era necesario obtener muestras que se debían mantener congeladas y otras en formol, pero con el avance de las técnicas de procesamiento de reacción en cadena de polimerasa (PCR), hoy en día basta con obtener muestras en formol. No obstante, para el aislamiento viral y un estudio completo del ARN viral hay que contar con muestras congeladas, aunque éstas pueden obtenerse con menos frecuencia a partir de muestras de suero (2,5 mL) o sangre completa en viales con anticoagulante (5 mL). En caso de que no se pueda realizar la autopsia, se debe tratar por todos los medios de conseguir una muestra de tejido hepático. En esos casos, una biopsia hepática percutánea puede ser de gran utilidad.

CUADRO 5. MUESTRAS QUE DEBEN OBTENERSE DURANTE LA AUTOPSIA

TIPO DE MUESTRA	CANTIDAD	PRESERVACIÓN	PRUEBA DE DIAGNÓSTICO
Hígado Cerebro con meninges Riñón Bazo Páncreas Corazón Pulmones Suprarrenales Piel Timo	4 muestras de 3 a 4 cm <sup>3</sup> de cada órgano.	Tejido congelado a -80 °C.	Cultivo viral y detección de ARN.
Tejido fijado en formol al 10%.		Detección de ARN antes de 24 horas.	
Tejido fijado en parafina.		Histopatología inmunohistoquímica.	
Sangre	1 muestra de 2 mL de sangre.	Congelar a -80°C una muestra de sangre y una de suero.	Cultivo viral, detección de ARN y carga viral.
	2 muestras de 5 mL de suero.	1 muestra de suero sin congelar a +4 °C.	Pruebas serológicas.
Nódulos linfáticos	2 nódulos del sitio de la vacunación.	Congelados a -80 °C o en formol a +4 °C.	Detección de ARN viral.

**Fuente:** Adaptado de World Health Organization. *Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever. Field guide for staff at central, intermediate and peripheral levels.* Geneva: WHO, 2010. WHO/HSE/GAR/ERI/2010.1.

Dados los resultados de las pruebas, lo poco que se conoce sobre la enfermedad viscerotrópica y la creciente presión de la prensa, el Ministerio de Salud solicitó apoyo a la OPS, la Unidad de Investigación Médica Naval N° 6 (NAMRU-6, por sus siglas en inglés, a la fecha del brote se conocía como NMRCD) de los Estados Unidos en el Perú y a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (CDC), para estudiar los casos en profundidad. Con ese fin, se enviaron muestras de suero y tejidos al NAMRU-6 y a los CDC. Los resultados finales de los CDC estuvieron listos en febrero de 2008 y fueron: RT-PCR y Q-PCR: positivo para virus 17D vacunal en suero, orina, pulmón, riñón, hígado y cerebro, con concentraciones virales de  $2,4 \times 10^2$  UFPeq/mL a  $1,1 \times 10^4$  UFPeq/mL; cultivo viral: negativo, e inmunohistoquímica: positiva en pulmón, hígado y riñón.

Asimismo, las pruebas de anatomía patológica del INS y de la Morgue Central mostraron los siguientes resultados:

- Tiroides: neoplasia tiroidea folicular y tiroiditis crónica.
  - Hígado: el examen con hematoxilina-eosina mostró necrosis mediozonal, escaso componente inflamatorio linfoplasmocitario a predominio de espacios porta, microvacuolización hepática grave y colestasis intracelular.
  - Riñón: congestión vascular y focos de hemorragia, necrosis tubular.
  - Pulmón: edema pulmonar, congestión y dilatación vascular.
  - Cerebro: edema cerebral y gliosis discreta.
  - Inmunohistoquímica para fiebre amarilla: positiva (anticuerpo policlonal y monoclonal) en pulmón, hígado, riñón y cerebro.
  - Pruebas de toxicología: negativas.
3. **Con base en esta información, ¿cómo cree usted que el Comité Nacional de ESAVI clasificó este caso?**

**El caso fue clasificado como asociado a la vacuna puesto que cumple con los criterios de caso definitivo de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla o YEL-AVD (por su sigla en inglés). Las razones son las siguientes: 1) anatomía patológica compatible con fiebre amarilla en hígado; 2) inmunohistoquímica para fiebre amarilla positiva en órganos, entre ellos, el hígado, 3) paciente sin antecedente de haber estado en zona endémica para fiebre amarilla y 4) cultivo y amplificación del material genético del virus vacunal en tejidos (Anexo 4).**

#### SOBRE EL TERMINO YEL-AVD

Según la definición de *Brighton Collaboration*, este caso sería clasificado como enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra fiebre amarilla. En 2012, *Brighton Collaboration* decidió no utilizar más el término YEL-AVD, porque primero debe confirmarse el cuadro clínico con un nivel específico de certeza diagnóstica y luego evaluar su relación causal con la vacunación en una etapa separada mediante la aplicación de un algoritmo de causalidad.



TIEMPO DISPONIBLE: 90 MINUTOS

### A. SITUACIÓN DE LOS SERVICIOS DE URGENCIA Y DEL SISTEMA DE ATENCIÓN Y REFERENCIA

Debido al terremoto ocurrido en agosto de 2007, la mayoría de los establecimientos de salud de Ica quedaron inutilizados. El fallecimiento de dos casos luego de la vacunación contra la fiebre amarilla generó mucha preocupación en la población de la zona. Como consecuencia, un gran número de personas vacunadas buscaron atención en los servicios de urgencia, que de por sí ya se encontraban con una gran demanda y dificultades logísticas. Estas circunstancias y el limitado conocimiento sobre la enfermedad impidieron que los trabajadores de salud brindaran un diagnóstico certero y tratamiento eficaz.

Por este motivo, se elaboró una definición provisional de caso sospechoso de enfermedad viscerotrópica, que requería que los pacientes fueran observados en los servicios de urgencia por 12 horas, por lo menos, y luego se les diera seguimiento en el hogar por 72 horas más, a cargo de la DIRESA Ica. En todos estos casos era imperativo buscar el antecedente de vacunación, por lo cual el programa de inmunizaciones elaboró una base de datos con todos los vacunados durante la campaña. En un periodo de 10 días, se atendieron 139 personas con fiebre, diarrea, náuseas o algún otro problema de salud similar al de las pacientes fallecidas.



1. **Elabore una definición de caso sospechoso que sirva para detectar rápidamente casos de EVT asociada a la vacuna antiamarilica en los servicios de salud, en una situación similar a la descrita.**

**Una definición de caso sospechoso debe servir para hacer una primera selección de los sujetos, que se basa principalmente en criterios clínicos, antes que en criterios de laboratorio. Se recomienda utilizar las características clínicas comunes de los casos para elaborar la definición. Por lo anterior, la definición de caso sospechoso podría ser: fiebre, ictericia y signos hemorrágicos o de enfermedad gastrointestinal, con antecedente de haberse vacunado dentro de los 30 días antes del inicio de los síntomas.**

2. **¿Qué otras medidas tomaría para descongestionar los servicios de salud?**

**Se podría poner en práctica un sistema de referencia y contrarreferencia más eficiente. Asimismo, podría establecerse un área de triaje y capacitar al personal de la institución para lograr una mejor captación de casos. También podrían seleccionarse algunos servicios de salud que atiendan exclusivamente estos casos y así reducir la demanda de atención. De esta manera, la captación y seguimiento de los casos serían más eficientes. Por último, debe informarse constantemente a la comunidad sobre dónde acudir cuando se presenten síntomas que hagan sospechar de la presencia de una EVT.**

## B. TERCER CASO: SEPTUAGENARIO VACUNADO

El 10 de octubre se recibió la notificación de un nuevo caso de ESAVI. Se trataba de una persona de sexo masculino, de 79 años de edad, que había sido transferido al Hospital Regional de Ica desde el Hospital de Nazca (una provincia ubicada al sur de Ica) por presentar síndrome doloroso abdominal, enfermedad diarreica aguda y choque hipovolémico. En el Hospital Regional de Ica se le diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad diarreica aguda disintérica y choque de etiología no determinada. El paciente había sido vacunado contra la fiebre amarilla el 1 octubre, a pesar de que no era parte del grupo objeto de la campaña. En el hospital evolucionó desfavorablemente de forma rápida. El 11 de octubre, se puso al paciente en ventilación mecánica, pero, a pesar de ello y de los esfuerzos del personal de salud, falleció ese mismo día. El paciente tenía el antecedente de alergia a las sulfas y se le había realizado una adenectomía prostática en octubre del 2002.

Los exámenes realizados al paciente en el Hospital Regional de Ica mostraron los siguientes resultados: AST (TGO): 416 U/L; ALT (TGP): 231 U/L; bilirrubina total: 2,93 mg/dL, a predominio directo (2,25 mg/dL) y antígeno prostático específico: 76 ng/mL. Los resultados de las RT-PCR y Q-PCR mostraron la presencia de secuencias víricas parciales 100% homólogas al virus vacunal 17DD en suero, pulmón, hígado, riñón y cerebro, en concentraciones virales que iban de  $1,9 \times 10^2$  UPFeq/mL a  $3,5 \times 10^4$  UPFeq/mL.



1. ¿Cómo clasificaría usted este caso? Fundamente su respuesta.

**Este es un caso definitivo de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla, porque se ha amplificado el material genético del virus vacunal en tejidos de diversos órganos del paciente, que además presentaron concentraciones virales elevadas (Anexos 3, 4 y 5).**

2. ¿Hay elementos para considerar que se trata de un error programático? Comente.

**Sí, dado que no se cumplieron las indicaciones de la vacunación durante la campaña de vacunación (la población objeto era de 15 a 59 años de edad). Para reducir el riesgo de errores programáticos, algunos países disponen de una pequeña encuesta de tamización antes de vacunar; en ella se pregunta por antecedentes de enfermedades crónicas, uso permanente de medicamentos, embarazo y reacciones previas a la vacuna.**

3. ¿Qué otras personas podrían tener riesgo de presentar enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica? ¿Por cuánto tiempo se les debería hacer seguimiento?

**El riesgo de que surjan casos adicionales debe evaluarse en función de la vacuna utilizada, de las características de los vacunados y del proceso de vacunación, por ejemplo, la persona que vacunó, todos los vacunados en el mismo servicio de vacunación, con el mismo frasco de vacuna o con vacuna del mismo lote.**

**También, habría que determinar si estas personas tienen factores de riesgo de EVT asociada a la vacunación contra fiebre amarilla (contraindicaciones o precauciones para la vacunación) o si presentan características clínicas de EVT. Desde el punto**

de vista del trabajo de campo, se debería priorizar el seguimiento cercano de todas las personas que recibieron vacuna del mismo frasco o en el mismo servicio de vacunación, así como de aquellos que presentaron características clínicas que harían sospechar EVT.

Por otro lado, dado que existe la posibilidad de que se presenten casos de enfermedad neurológica asociada a vacuna antiamarilíca en lactantes hijos de madres vacunadas, estos niños también deberían estar sujetos al seguimiento.

El seguimiento se deberá mantener por el tiempo en que se espera que se puedan producir casos de EVT asociada a la vacunación contra fiebre amarilla. El inicio de síntomas suele darse entre 1 y 8 días después de la vacunación, aunque en algún caso se ha demorado hasta 18 días. Asimismo, el intervalo hasta el fallecimiento ha sido de 7 a 30 días (12). Dependiendo del tipo de seguimiento que se realice, la duración puede ser de 8, 18 o 30 días.

### C. IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE OTRAS PERSONAS EN RIESGO

Para la identificación y seguimiento de otras personas en riesgo, se buscó la lista de personas que habían sido vacunadas con el mismo frasco, para luego averiguar si presentaron algún ESAVI. Después de unos días, se informó que se había ubicado a la mayoría de las personas vacunadas y que ninguna de ellas había presentado síntomas clínicos de importancia.

Asimismo, a raíz de que el primer caso había sido una estudiante universitaria que fue vacunada junto con un número importante de compañeros de estudios, se realizó el seguimiento de toda la cohorte de alumnos vacunados. Si bien algunos presentaron eventos leves o moderados (entre ellos el novio de la paciente fallecida), ninguno tuvo un cuadro clínico de mayor importancia. Más aún, ninguno de los otros vacunados en los mismos centros de vacunación donde se había vacunado a los casos conocidos, había presentado eventos adversos de importancia.



1. ¿Qué estrategias recomendaría para la detección de otros casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarilíca?

Se recomienda difundir la definición de caso sospechoso entre los servicios de salud y realizar una búsqueda activa institucional de casos. Debido a la gravedad de los casos, éstos habrían sido atendidos en algún establecimiento de salud, especialmente por tratarse de población mayoritariamente urbana. La búsqueda comunitaria sería muy laboriosa y onerosa, dado el número de personas vacunadas.

2. ¿Qué se podría hacer para captar oportunamente a las personas vacunadas y cuáles serían las variables mínimas que habría que registrar?

Lo ideal sería contar con un registro individual electrónico de casos, con el fin de corroborar rápidamente el antecedente de vacunación y el periodo en el cual aparecieron los síntomas (<10 días para EVT y >30 días para enfermedad neurológica) y el lote de vacuna. La información de filiación, como nombre, edad, dirección y datos de localización, es importante, al igual que las características clínicas que se requieren para comprobar las definiciones de caso. Si no se cuenta con un registro electrónico,



se deben utilizar los registros nominales manuales. En el caso peruano, se elaboró un registro electrónico a partir de los registros nominales manuales para facilitar la identificación del antecedente de vacunación.

3. ¿Cómo estructuraría una búsqueda activa de casos de EVT asociada a la vacuna antiamarílica, tomando en cuenta que se trata de una población principalmente urbana?

Habría que empezar por determinar el periodo y áreas en las que se realizará la búsqueda de casos. En esta situación, habría que revisar todas las atenciones en los servicios de urgencia, así como las altas hospitalarias en un periodo de 30 días a partir de la finalización de la campaña. Dado que el número de atenciones puede haber sido alto, sería necesario establecer una definición sensible (caso sospechoso de EVT) que permitiera hacer una primera selección. Luego, en aquellos casos que cumplan con la definición, habría que revisar más en detalle las características clínicas y determinar si los pacientes seleccionados cumplen con la definición de caso de EVT. Para estos últimos, habría que obtener copia de la historia clínica para hacer una evaluación de causalidad y determinar si efectivamente se trató de una EVT asociada a la vacuna antiamarílica. Asimismo, se podría buscar en los registros de defunciones municipales.

## D. INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA RETROSPECTIVA

El equipo de vigilancia propuso desarrollar una búsqueda activa, institucional y retrospectiva, para saber si se habían presentado otros casos de EVT asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla. Puesto que los casos de esa enfermedad presentan cuadros clínicos que requieren hospitalización y son de alta letalidad, se revisaron los registros de atenciones en servicios de urgencia y las bases de datos de egresos de todos los hospitales de Ica que prestaron atención después del terremoto. También se revisaron los registros de defunción de las municipalidades.

En ambos casos se utilizó un período que abarcaba desde la fecha de inicio de la campaña de vacunación hasta 30 días después de finalizada la campaña. La revisión de tal número de registros iba a requerir una estrategia de búsqueda por etapas. Si bien en una primera búsqueda rápida se podría seleccionar los casos sospechosos de EVT asociada a la vacuna antiamarílica según signos y síntomas, no quedaba muy claro cuáles de ellos podrían clasificarse como probables o confirmados, principalmente debido al limitado conocimiento que se tenía de la enfermedad. Por ello, se solicitó apoyo a la OPS y los CDC para desarrollar la investigación de campo.

## E. MÉTODOS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

El equipo constituido por especialistas de la OPS y los CDC arribó a Lima a fines de octubre; en ese momento se aprovechó para analizar conjuntamente los casos y revisar la propuesta de investigación del brote. El equipo de investigación decidió utilizar las siguientes definiciones:

### a. Caso sospechoso

Todo paciente que presente fiebre mayor de 38 °C (o sensación de alza térmica) de más de 24 horas de duración, y uno o más de los siguientes signos y síntomas:

- Cefalea intensa.
- Alteración sensorial.
- Convulsiones tónico clónicas.

- Náuseas, vómitos.
- Deposiciones líquidas.
- Mialgias de más de 24 horas de duración.
- Artralgias de más de 24 horas de duración.
- Aumento de la frecuencia respiratoria (>20 respiraciones por minuto).

**b. Caso probable**

Todo caso sospechoso que haya sido vacunado hasta 15 días antes del inicio de la sintomatología, sin evidencia de otra etiología que explique el cuadro clínico, que tenga fiebre y uno o más de los siguientes signos y síntomas:

Náuseas, vómitos, malestar general, deposiciones líquidas, mialgias, artralgias, disnea y uno o más de los siguientes:

- Transaminasas séricas elevadas por lo menos al triple que lo normal.
- Bilirrubina sérica total elevada por lo menos 1,5 veces más que lo normal.
- Creatinina sérica por lo menos 1,5 veces más alta que lo normal.
- CPK total >5 veces más que lo normal.
- Trombocitopenia (plaquetas <100.000/mL).
- Miocarditis (anormalidades compatibles por: electrocardiograma, ecocardiograma o cambios enzimáticos cardíacos o inflamación: por biopsia de tejido cardíaco).
- Elevación del tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina activado o INR elevado.
- Histopatología compatible con fiebre amarilla (por ejemplo, necrosis mediozonal de hígado, cuerpos de Councilman).

**c. Caso confirmado.**

Todo caso probable que tenga uno o más de los siguientes:

- Aislamiento en sangre de virus 17D<sup>2</sup> de fiebre amarilla 7 días después de la vacunación o PCR 11 días después de la vacunación o ambos.
- Antígeno específico para fiebre amarilla en tejido visceral, demostrado por prueba inmunohistoquímica.
- Aislamiento del virus de fiebre amarilla 17D<sup>2</sup> en tejido visceral.
- Amplificación del virus de la fiebre amarilla 17D<sup>2</sup> en tejido visceral.

En la actualidad, se recomienda usar las definiciones de caso presentadas por *Brighton Collaboration* (Anexos 3, 4 y 5).

---

<sup>2</sup> Presencia de virus 17D (de todas las vacunas derivadas del virus 17D) confirmada por secuenciación de nucleótidos.



## PREGUNTAS

1. Compare las definiciones de caso utilizadas en Perú con las definiciones de EVT de *Brighton Collaboration*.

La definición utilizada por *Brighton Collaboration* se apoya principalmente en pruebas de laboratorio y no en las características clínicas de la EVT. Una vez diagnosticada la EVT, se utiliza un algoritmo para establecer la relación causal con la vacuna. Por su parte, la definición de caso sospechoso de EVT utilizada en el Perú se basó solamente en características clínicas, para luego evaluar los resultados de las pruebas de laboratorio y finalmente clasificar el caso. La definición del Perú fue elaborada en base a las definiciones utilizadas por los CDC y Brasil, que están más orientados hacia la vigilancia e investigación epidemiológica de la enfermedad.

2. Si se revisan los criterios de causalidad, ¿cuáles se cumplen para EVT asociada a vacunación anti amarillica?

Los criterios de causalidad más comúnmente aceptados son los que postuló el epidemiólogo británico Austin Bradford Hill en su artículo sobre el ambiente y la enfermedad (16), a saber:

### Propios del estudio (validez interna)

- a. Fuerza de asociación (mientras mayor es la intensidad de la relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación). El número pequeño de casos ocurridos hasta el momento no permite realizar un buen cálculo de las medidas de fuerza de asociación.
- b. Temporalidad (la causa debe preceder al efecto). La vacunación contra la fiebre amarilla debe preceder al inicio de los síntomas de la enfermedad.
- c. Gradiente biológico (cuanto mayor es el tiempo o la dosis de exposición al factor causal, mayor es el riesgo de enfermedad). Aparentemente no hay gradiente biológico, ya que los casos se producen con la primera dosis.

### De coherencia científica

- d. Consistencia (los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles por cualquier investigador en cualquier lugar). Se podría considerar en este caso que el uso de definiciones de caso estandarizadas por diferentes investigadores en diferentes lugares y poblaciones favorece la consistencia.
- e. Especificidad de la causa (una causa conduce a un único efecto). Cierta especificidad aumenta la certeza de la relación causal, en este caso el virus de la fiebre amarilla puede producir enfermedad viscerotrópica, tanto el salvaje en personas con un sistema inmunológico adecuado, como el atenuado de la vacuna en una persona con compromiso inmunológico.
- f. Analogía (a partir de asociaciones causales conocidas y probadas, con estructuras de causalidad similares a las del problema que se estudia, se pueden sugerir posibles estructuras causales para construir un modelo que explique el problema en estudio). La observación del virus de la vacuna en los tejidos de los casos

aporta en este sentido. No obstante, se ha identificado enfermedad viscerotrópica en relación con otras vacunas, aunque en un número mucho menor y en general en personas con alternaciones inmunológicas.

- g. Plausibilidad biológica (la relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento, es decir, creemos más en una relación causal si conocemos su mecanismo patogénico). La vacuna contiene virus vivos y se considera que el virus de la vacuna es viscerotrópico.
- h. Coherencia (la interpretación de causas y efectos no puede entrar en contradicción con el comportamiento propio de la enfermedad o lesión. Este criterio combina aspectos de consistencia y plausibilidad biológica). Los hallazgos se corresponden con el de la enfermedad producida por el virus de la fiebre amarilla salvaje, por lo que no presenta conflictos con el conocimiento actual.
- i. Evidencia experimental (es la prueba más fuerte de causalidad, aunque no siempre puede llevarse a cabo, por ejemplo, el caso de los ensayos clínicos). Para este caso, no hubo evidencia experimental y no habría sido ético obtenerla. Sin embargo, se identificó el virus vacunal en los órganos de las personas afectadas.

La investigación de campo se realizó entre el 13 y el 23 de noviembre de 2007 en las cinco provincias de la Región Ica. Se buscaron los registros de las personas atendidas o fallecidas entre el 23 de septiembre y el 6 de noviembre. Se revisó un total de 28.788 registros de atención médica, entre los que se identificaron 311 casos que cumplían los criterios de caso sospechoso. De ellos, cinco cumplían con la definición de caso probable de enfermedad viscerotrópica asociada a vacuna antiamarílica. De los cinco casos probables, cuatro fueron captados por el sistema de vigilancia de ESAVI y fueron finalmente relacionados a la vacuna antiamarílica. El quinto caso se descartó, porque no había sido vacunado contra la fiebre amarilla. No se identificó ningún caso sospechoso de enfermedad neurológica asociada con la vacuna antiamarílica.

3. De encontrarse en el futuro en una situación semejante en su país, ¿qué plantearía hacer usted si quisiera captar casos prospectivamente?

La captación prospectiva de casos requiere un enfoque un poco diferente. Primero habría que identificar en qué lugares se haría la captación y si se van a captar casos graves, de gravedad moderada, etc. Para ello habría que utilizar una definición de caso sospechoso de EVT orientada a la gravedad y luego obtener todas las muestras recomendadas. Este enfoque tiene la ventaja de que se podrían estudiar mejor los casos detectados, inclusive los moderados o no fatales. Por otro lado, seguramente no se podría abordar a toda la población, lo que reduciría la representatividad de los casos detectados con respecto a la población.



TIEMPO DISPONIBLE: 90 MINUTOS

#### A. CUARTO CASO: PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE

El 23 de octubre se recibió la notificación de un caso de una paciente de 49 años de edad atendida en el servicio de urgencia del Hospital del Seguro Social de Chíncha. Esta paciente presentaba un cuadro de cefalea intensa, oliguria, edema generalizado, ictericia leve y signos de deshidratación. Tenía antecedentes de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial y dificultad para desplazarse; esta última era secuela de un accidente cerebrovascular.

La paciente había sido vacunada el 24 de septiembre por una enfermera de la Región Ica que insistió en hacerlo, a pesar de la renuencia inicial de la propia paciente y de sus familiares. El análisis del antecedente de vacunación determinó que la vacuna administrada era del lote 121Z. Tres días antes de la vacunación, la paciente había comenzado a presentar dolor en la cintura que le dificultaba la deambulación (con muletas), síntoma que se fue acentuando y la llevó a consultar al médico en el Hospital del Seguro Social de Chíncha el 28 de septiembre. Allí el médico le indicó tratamiento con metrotexato y tenoxicam, ambos en tabletas, además de diclofenaco y dexametasona en ampollas. Días después, la paciente presentó varios episodios de melena y tres de ginecorragia. El 12 de octubre fue nuevamente atendida en el Hospital del Seguro Social por presentar cefalea intensa y malestar general. Este fue el último episodio de atención de la paciente antes del 23 de octubre, y recibió analgésicos y prednisona.

El 24 de octubre fue trasladada al Hospital Nacional Rebagliati de la Seguridad Social en Lima, donde llegó en mal estado general; allí se le diagnosticó encefalopatía metabólica, acidosis metabólica, insuficiencia renal crónica descompensada, trastorno hidroelectrolítico, síndrome ictérico de etiología por determinar, lupus eritematoso sistémico y exacerbación de actividad lúpica. A pesar del tratamiento que recibió en la unidad de cuidados intensivos de emergencia, la paciente falleció en la tarde de ese mismo día.

Los exámenes de laboratorio realizados en el hospital de Chíncha dieron los siguientes resultados: AST (TGO): 91 U/L; ALT (TGP): 128 U/L; bilirrubina total: 5,2 mg/dL; bilirrubina directa: 4,2 mg/dL, y bilirrubina indirecta: 1,0 mg/dL. La inmunohistoquímica para fiebre amarilla (anticuerpo monoclonal y policlonal) fue positiva débil en hígado y riñón. Los resultados de RT-PCR y Q-PCR fueron positivo en riñón y positivo muy débil en hígado, con una concentración viral de  $1 \times 10^4$  UFPeq/mL en riñón.



1. De haber sido usted el vacunador, ¿habría vacunado a esta paciente? Comente.

**No debió haberse vacunado a la paciente con enfermedad autoinmune. Antes de vacunar a una persona, se recomienda hacer algunas preguntas sobre su estado de salud o antecedentes de alergia. Si la persona tiene una enfermedad crónica, está**

inmunocomprometido o bajo tratamiento potencialmente inmunosupresor, no debe ser vacunada hasta que haya sido evaluada por un médico. Otras situaciones que requieren evaluación médica incluyen embarazo, reacciones alérgicas a alguno de los componentes de la vacuna y los mayores de 60 años. En el caso de la paciente anterior, una evaluación correcta de sus antecedentes habría indicado la necesidad de cautela y de postergar la vacunación hasta después de realizar una evaluación médica adecuada (por una posible reactivación de sus enfermedades de base).

2. ¿Cuáles son las indicaciones, precauciones y contraindicaciones de la vacuna contra la fiebre amarilla?(2,17)

#### Indicaciones

- La vacuna contra la fiebre amarilla debe ser administrada a partir de los 12 meses de edad, como parte de la vacunación de rutina.
- En caso de brotes, se puede administrar a partir de los 6 meses de edad.
- Según el Reglamento Sanitario Internacional, la vacunación de viajeros hacia zonas enzoóticas se debe hacer cada 10 años, con el fin de validar el Certificado Internacional de Vacunación contra la Fiebre Amarilla. No es necesaria la revacunación rutinaria de residentes en zonas enzoóticas.
- Personal de laboratorio que pueda exponerse al virus de la fiebre amarilla debe ser vacunado.

#### Contraindicaciones

- Personas con enfermedades febriles agudas, con compromiso de su estado general de salud.
- Personas con antecedentes de hipersensibilidad a los huevos de gallina y sus derivados.
- Mujeres embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica y siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud.
- Personas severamente inmunocomprometidas incluyendo:
  - ♦ Personas con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o conteo de células CD4+ <200 cell/mm<sup>3</sup>.
  - ♦ Ciertas inmunodeficiencias primarias.
  - ♦ Desórdenes del timo.
  - ♦ Neoplasias malignas tratadas con quimioterapia.
  - ♦ Trasplante reciente de células madre hematopoyéticas.
  - ♦ Medicamentos con propiedades inmunosupresoras o inmunomoduladoras (i.e. altas dosis de cortico esteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de interferón alfa, etc.).
  - ♦ Radioterapia reciente o actual.
- Menores de 6 meses de edad.

### Precauciones

- La vacuna contra la fiebre amarilla se puede administrar a pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), pero solamente si son asintomáticos o según criterio médico.
  - Se recomienda evaluar individualmente el riesgo epidemiológico de contraer la enfermedad frente al riesgo de aparición de un evento adverso en mayores de 60 años. Esta evaluación de riesgo también aplica para mujeres lactando que viajarían a zonas endémicas, y que no hayan sido previamente vacunadas.
3. ¿Podría considerarse un error programático la vacunación de esta paciente? Fundamente. Sí, fue un error programático, puesto que no se debió vacunar a una persona con enfermedad autoinmune, crónica de base y síntomas indicativos de una posible reactivación. La vacunación debió haberse postergado hasta después de la evaluación por un especialista. El trabajador de salud debió indagar por los antecedentes patológicos de la paciente antes de la vacunación, para tomar conocimiento del uso de fármacos inmunosupresores, y por lo tanto, sobre una contraindicación para la administración de vacunas atenuadas.

## B. COMUNICACIÓN DE RIESGO

Poco antes de la llegada de la misión internacional conformada por profesionales de la OPS y los CDC, los voceros del Ministerio de Salud fueron confrontados sorpresivamente por los medios de comunicación con los padres de una niña de 1 año de edad que había fallecido en Lima luego de la vacunación anti-amarilla. Tiempo después, al finalizar la evaluación del caso, se determinó que la causa de muerte de la niña no había sido enfermedad viscerotrópica. No obstante, dado el tiempo que demoró la investigación y la relación débil del Ministerio de Salud con los medios de comunicación, la verdadera causa del fallecimiento no tuvo suficiente difusión. Este fue el último caso de ESAVI grave posterior a la vacunación anti-amarilla que se notificó fue clasificado como un evento coincidente, ya que la niña falleció de sepsis y por un cuadro de anemia hemolítica.

El equipo de colaboradores de la OPS y los CDC llegó al país a fines de octubre, donde permaneció hasta mediados de noviembre (Anexo 6). Su labor fue apoyar al Ministerio de Salud en dos aspectos fundamentales: 1) el equipo participó en la investigación epidemiológica y ayudó en la clasificación final de los casos sospechosos de EVT asociados a la vacuna anti-amarilla y 2) miembros del equipo respondieron a las dudas planteadas por los medios de difusión, respaldando los mensajes de los voceros del Ministerio, y por lo tanto, mejorando la comunicación con el público.



1. ¿Qué características debería tener un vocero?
- Un vocero debe ser creíble, decir la verdad, no negar todo lo que se le plantea y expresarse con un lenguaje claro.
  - Debe exponer claramente los mensajes relacionados con la vacunación.

- Debe estar cercano al público, tener empatía, entender qué piensa el público para lograr mayor comprensión y ser capaz de enfrentar problemas y cuestionamientos.
  - Debe poder actuar frente a grupos complejos y medios críticos, por lo que debe ser capaz de adaptarse y de adelantarse a las situaciones que se le puedan presentar y estar bien informado.
  - Debe conocer muy bien del tema de los ESAVI y del caso que se está tratando.
2. ¿Cómo debe prepararse un vocero para una entrevista con los medios masivos de comunicación?

La preparación de un vocero debe contemplar la comprensión de los medios, su dinámica, su forma de trabajo, sus líneas editoriales así como el manejo de técnicas de entrevista. Las entrevistas son conversaciones y, como tales, siguen dinámicas que es posible guiar en la medida que se conozca el tipo de preguntas que surgirán y los mensajes clave. Esta es la habilidad más importante y se debe orientar a trabajar el desarrollo de conceptos y argumentos que formarán parte del plan de comunicaciones.

### C. EVALUACIÓN DEL LOTE DE VACUNA

La vacuna que se aplicó en el Perú fue donada por el gobierno de Bolivia, que a su vez la había recibido como donación de la República Bolivariana de Venezuela. En este último país, se habían aplicado 73.000 dosis del lote 121Z, sin que se hubiera notificado ningún caso de ESAVI grave. En Bolivia no se había vacunado con ese lote de vacuna y había 23.000 dosis del lote en el almacén central.

Los resultados de los estudios de potencia y calidad de la vacuna realizados por el INS del Perú estuvieron dentro de lo esperado. Los procedimientos utilizados en la producción de la vacuna fueron evaluados, aún cuando se trataba de una vacuna precalificada por la OMS. Mediante un ensayo de infectividad validado, un laboratorio contratado por la OMS analizó las muestras de retención del fabricante y las muestras de la vacuna usada en Ica correspondientes al lote 121Z al final de su período máximo de almacenamiento. No se observaron cambios en la potencia entre las muestras distribuidas inicialmente y las muestras obtenidas al final del período máximo de almacenamiento, lo que confirmó los resultados del fabricante, el INS y los CDC, que indicaban que no había disminución en la dosis ni en la potencia de ese lote de vacuna.

El fabricante también realizó pruebas para detectar la presencia de bacterias, hongos, micoplasma y varios agentes virales aviares contaminantes conocidos (aunque no virus de mamíferos) en los preparados de vacunas. Los resultados fueron negativos.

Todas las evaluaciones tuvieron resultados satisfactorios, ya que no se encontró ninguna alteración que pudiera explicar los cuatro casos de Ica.

### D. EVALUACIÓN VIROLÓGICA

Los estudios revelaron una amplia distribución tisular del virus (incluidos muchos órganos vitales) en las personas vacunadas que fallecieron, así como una viremia alta y carga viral elevada. Todos estos resultados son compatibles con informes anteriores de EVT asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla en casos de defunción posteriores a la administración de esa vacuna.



Los estudios sobre la estabilidad del lote 121Z de la vacuna indicaron que no había habido pérdida significativa de la viabilidad del virus, a pesar de que la vacuna estaba próxima a su fecha de caducidad (octubre de 2007) y había sido transportada en múltiples ocasiones entre países. Tampoco había habido una selección de una variante del virus en las personas vacunadas que murieron después de la vacunación con este lote, ya que la secuencia de nucleótidos del virus vacunal 17DD obtenida de las muestras de tejidos de los pacientes fallecidos fue esencialmente idéntica a la secuencia utilizada por el laboratorio desde 1984 para la producción de vacunas. En resumen, las pruebas realizadas no encontraron indicios de un cambio en el virus de la vacuna que pudiera explicar los ESAVI.



## PREGUNTAS

1. **¿Considera usted que la siguiente hipótesis quedó adecuadamente descartada: el lote 121Z utilizado en Ica era inherentemente “más peligroso que otros lotes”?** Proporcione fundamentos a favor y en contra.

### En contra de la hipótesis

- Todos los análisis del proceso de producción mostraron prácticas adecuadas.
- Genéticamente el virus de la vacuna utilizado era indistinguible del virus semilla, por lo que se presume que no tenía diferencias con los virus de otros lotes de vacuna, como el 123Z.
- Los estudios demostraron que se trataba de una vacuna inocua y con una potencia dentro de los límites esperados.
- La incidencia entre las personas que recibieron la vacuna del lote 121Z no fue estadísticamente superior ( $p < 0,05$ ) a la observada entre las personas que recibieron un lote diferente (123Z) durante la campaña masiva.

### A favor de la hipótesis

- Las pruebas realizadas no incluyeron modelos animales que pudieran recrear lo ocurrido en las personas afectadas.

## CONCLUSIÓN

Se conformó un panel de expertos internacionales (Anexo 6) para analizar los casos notificados y determinar la relación causal con la vacuna, en conjunto con las autoridades nacionales. Dicho panel llegó a las siguientes conclusiones (18).

- La aparición de varios casos de enfermedad viscerotrópica agrupados en el tiempo y el espacio y asociados con un solo lote de la vacuna contra la fiebre amarilla (050VFA-121Z, Bio-Manguinhos, Brasil) no tenía precedentes.
- La incidencia de enfermedad viscerotrópica asociada a vacuna antiamarílica fue de 7,9 a 11,7 casos por 100.000 dosis aplicadas, es decir, más de 20 veces la incidencia notificada anteriormente. La incidencia entre las personas que recibieron la vacuna del lote 121Z no fue estadísticamente superior ( $p < 0,05$ ) a la observada entre las personas que recibieron un lote diferente (123Z) durante la campaña masiva.<sup>3</sup>
- La investigación proporcionó las pruebas clínicas, virológicas y patológicas para clasificar los casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica en cuatro casos fatales y uno probable de la enfermedad en un sobreviviente. La causa de la muerte fue una infección generalizada con el virus de la vacuna 17DD asociada probablemente a un síndrome grave de respuesta inmunitaria.
- La determinación de la secuencia consenso del genoma del lote de vacuna 121Z, de un lote semilla parental y del ARN viral de los pacientes, indicó que no hubo ningún cambio genético en la secuencia consenso del virus de la vacuna que pudiera haber causado los casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica.
- No se descubrió indicio alguno virológico o relativo al proceso de producción que señalara alguna anomalía intrínseca del lote de la vacuna 121Z que permitiera explicar la mayor frecuencia de enfermedad viscerotrópica asociada a vacuna antiamarílica entre las personas que recibieron una vacuna de ese lote.
- El sistema de vigilancia de eventos adversos en el Perú demostró ser sensible. No se detectaron otros casos fatales de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica en Ica después de la revisión retrospectiva de los registros hospitalarios y de defunciones.
- Los factores del huésped y otros factores desconocidos pueden haber aumentado el riesgo de infección grave con el virus 17DD, entre ellos, la edad avanzada de uno de los casos y las enfermedad autoinmune (lupus) en otro. En dos casos, se administró medicación potencialmente inmunosupresora después de la vacunación. Hasta este momento, la enfermedad autoinmune no se considera factor de riesgo reconocido, pero se le deberá prestar más atención en el futuro. La asociación aparente de la diarrea con los casos de enfermedad viscerotrópica sugiere una posible participación directa del virus de la fiebre amarilla en la infección del tracto gastrointestinal o como cofactor agregado con otro agente infeccioso (Anexo 7).

---

<sup>3</sup> Dada la tasa esperada de 0.4 casos de EVT asociado a fiebre amarilla por 100,000 dosis de vacuna, es extremadamente poco probable que la ocurrencia de estos cuatro casos después de la administración de 42,742 dosis de vacunas del lote 121Z en Ica, se deba solo al azar ( $p < 0.001$ )(15).

- En este conglomerado de casos, probablemente fueron importantes los factores relacionados con la población, entre los cuales se encuentran el uso amplio de la vacuna contra la fiebre amarilla en los adultos (muchos con factores de riesgo, como edad avanzada) en una zona no endémica y una población que no había recibido la vacuna contra la fiebre amarilla anteriormente y, por lo tanto, carecía de inmunidad protectora.

Hoy en día continúa la búsqueda de causas de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica o de factores que incrementan la predisposición a este evento adverso. Se han elaborado protocolos de investigación internacionales, así como definiciones de caso que ayudan a detectar e investigar los casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica. El estudio adecuado de cada uno de estos casos puede marcar una gran diferencia en nuestro conocimiento sobre este evento adverso y las estrategias a utilizar para prevenirlo.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Consultado el 8 de agosto de 2012 en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/es/index.html>.
2. Organización Panamericana de la Salud. *Control de la fiebre amarilla: guía práctica*. Washington, D.C.: OPS; 2005.
3. Roth C, Shope R. Fiebre Amarilla. En: Heymann DL, editor. *El control de las enfermedades transmisibles*. Informe oficial de Asociación Estadounidense de Salud Pública. 18<sup>va</sup> ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2005. p. 268-73.
4. World Health Organization. Outbreak news: yellow fever, Paraguay. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008; 83:105.
5. Organización Mundial de la Salud. *Reglamento Sanitario Internacional (2005)*: 2<sup>da</sup> edición. Consultado el 8 de agosto de 2012 en [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/HRI%20REGLAMENTO\\_spa.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/HRI%20REGLAMENTO_spa.pdf).
6. Organización Panamericana de la Salud. *Vacunación segura: módulos de capacitación. Módulo IV. Aspectos técnicos y clínicos de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI)*. Washington, D.C.: OPS; 2007.
7. Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. *Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance*. Geneva: WHO; 2012. Consultado el 8 de agosto de 2012 en <http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=45&catid=58>.
8. Monath T, Gershman M, Staples JE, Barrett A. Yellow fever vaccine. In: *Vaccines*. 6th ed. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Saunders Elsevier Inc. 2013.
9. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(4):427-48.
10. World Health Organization. *Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination. Guidance from an informal consultation of experts*. Geneva: WHO; 2010. WHO/HSE/GAR/ERI/2010.2; 1-2.
11. Vasconcelos PFC, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *The Lancet*. 2001; 358:91-97.
12. Gershman MD, et al. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038-5058.
13. World Health Organization. *Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever*. Geneva: WHO; 2010. WHO/HSE/GAR/ERI/2010.1.
14. World Health Organization. Yellow Fever Vaccine: WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003; 40: 349-360.
15. Whittembury A, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. 2009;27(43):5974-81.

16. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58:295-30.
17. World Health Organization. Background Paper on Yellow Fever Vaccine. Paper presented at the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Geneva, April 2013.
18. Organización Panamericana de la Salud. *Eventos adversos graves asociados a la administración de la vacuna antiamarílica durante una campaña de vacunación masiva*. Perú, 2007. Hallazgos y recomendaciones de un panel de expertos. Washington, D.C.: OPS; 2008.

## ANEXO 1. EVALUACIÓN INICIAL Y FINAL DE LOS CASOS DE ESTUDIO

Seudónimo: \_\_\_\_\_

1. ¿Qué países son endémicos para fiebre amarilla en la Región de las Américas?
  - a. Argentina, Chile y Paraguay.
  - b. Brasil, Bolivia y Venezuela.
  - c. Costa Rica, Guyana y Surinam.
  - d. Ecuador, Guayana Francesa y Perú.
  - e. b y d son correctas.
  
2. Es una **contraindicación** para ser vacunado contra la fiebre amarilla:
  - a. Personal de laboratorio, expuesto al virus de la fiebre amarilla.
  - b. Embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica, cuando el riesgo de enfermedad por fiebre amarilla es muy alto.
  - c. Mujeres que están amamantando, y que viajarán a zonas endémicas.
  - d. b y c son correctas.
  
3. Es una **precaución** para ser vacunado contra la fiebre amarilla:
  - a. Personas de cualquier edad que padezcan alguna enfermedad del timo.
  - b. Pacientes asintomáticos, infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH).
  - c. Personas con enfermedades febriles agudas, con compromiso de su estado general.
  - d. Mujeres que están amamantando, y que viajarán a zonas endémicas.
  - e. b y d son correctas.
  
4. No son ESAVI graves asociados a la vacuna contra la fiebre amarilla:
  - a. Enfermedad viscerotrópica.
  - b. Síndrome de Guillain-Barre (SGB).
  - c. Fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y mialgia.
  - d. Reacciones de hipersensibilidad.
  - e. a y d son correctas.
  
5. ¿Por qué este conglomerado de casos de enfermedad viscerotrópica post vacunación contra la fiebre amarilla debe ser notificado internacionalmente a la Organización Mundial de la Salud, según lo estipula el Reglamento Sanitario Internacional (RSI)?
  - a. Es un evento inusitado.
  - b. El número de casos es más alto que el esperado, puesto que la incidencia fue de 1 caso por 42.742 dosis.
  - c. La vacuna se está administrando masivamente a una población susceptible.
  - d. b y c son correctas.
  - e. a y b son correctas.

6. ¿Cuáles de los siguientes criterios consideraría en el momento de evaluar un caso de enfermedad viscerotrópica?
  - a. Clínicos: el signo de *Faget* (bradicardia y fiebre).
  - b. Clínicos: ictericia y hemorragia.
  - c. Temporalidad: el paciente fue vacunado entre 7 y 30 días antes del inicio de síntomas.
  - d. b y c son correctas.
  - e. Todos son correctos.
  
7. Es un **criterio mayor** utilizado en la definición de caso de enfermedad viscerotrópica:
  - a. Ictericia.
  - b. Presencia de petequias o purpuras.
  - c. Melena.
  - d. Requerimiento de ventilación mecánica.
  - e. c y d son correctas.
  
8. ¿Cuáles de los siguientes criterios deben cumplirse para establecer causalidad definitiva asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla?
  - a. Concentración del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D, en la sangre  $>2 \log_{10}$  UFP/mL, pero  $<3 \log_{10}$  UFP/mL en cualquier día entre el 1<sup>er</sup> y 10<sup>mo</sup> día después de la vacunación.
  - b. Aislamiento del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D, de la sangre,  $>18$  días después de la vacunación.
  - c. Aislamiento del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D, de la sangre,  $>10$  días después de la vacunación.
  - d. a y b son correctos.
  - e. Todos son correctos.
  
9. Durante la investigación de un ESAVI se debe solicitar al laboratorio de referencia las pruebas de potencia de las vacunas implicadas. ¿Cuál es su opinión sobre esta afirmación?
  - a. Siempre es correcta.
  - b. Nunca es correcta.
  - c. Depende de lo que indique la investigación.
  - d. Depende de los resultados de las pruebas de identidad, esterilidad y toxicidad.
  
10. Después de la investigación de un ESAVI grave que ha sido difundido por los medios de comunicación, no se pudo llegar a una conclusión final sobre la causa del evento. ¿Qué acciones deben realizar los trabajadores de la salud?
  - a. Informar a las partes interesadas de los resultados de la investigación.
  - b. Comunicar los resultados en forma clara e incluir a los medios de comunicación.
  - c. No se debe hacer ningún tipo de declaración pues no hay conclusiones.
  - d. Se debe evitar mencionar el tema con los medios de comunicación para no perder la confianza del público en el programa de inmunización.
  - e. a y b son correctas.

## Respuestas

PREGUNTA	CLAVE CORRECTA
1	e
2	b
3	e
4	c
5	d
6	d
7	d
8	c
9	c
10	d



## ANEXO 2. PRUEBAS DE LABORATORIO RECOMENDADAS EN CASO DE ESAVI GRAVE POSTERIOR A LA VACUNACIÓN CONTRA FIEBRE AMARILLA

### A. Todo ESAVI grave

#### Primer conjunto de pruebas de laboratorio

ESPÉCIMEN	PRUEBA DE LABORATORIO	RAZONAMIENTO CLÍNICO
Sangre	Cuadro hemático y recuento de plaquetas	Línea de base clínica, descartar infección bacteriana
Sangre	Gota gruesa	Descartar malaria, infección por <i>Borrelia</i>
Orina	Análisis de orina	Proteinuria, sangrado
Líquido cefalorraquídeo	Turbidez	Línea de base clínica, descartar infección bacteriana
	Conteo celular	Línea de base clínica, descartar infección bacteriana
	Proteína	Descartar meningitis

### B1. Sospecha de enfermedad viscerotrópica aguda

#### Segundo conjunto de pruebas de laboratorio para evaluación clínica y diagnóstico diferencial

ESPÉCIMEN	PRUEBA DE LABORATORIO	RAZONAMIENTO CLÍNICO
Sangre	Conteo celular completo y recuento de plaquetas	Descartar otras etiologías
	Cultivo de sangre	Descartar bacteriemia
Suero	Transaminasas	Evaluar enzimas y función hepática
	Bilirrubina directa e indirecta	Evaluar enzimas y función hepática
	Fosfatasa alcalina	Evaluar enzimas y función hepática
	Pruebas para hepatitis B y C	Descartar otras hepatitis virales
	Nitrógeno ureico	Evaluar función renal
	Creatinina	Evaluar función renal
	Amilasa	Evaluar función pancreática
	Creatinina fosfoquinasa	Evaluar rabdomiolisis
Orina	Tiempo parcial de protrombina Tiempo parcial de tromboplastina	Panel de coagulación
	Análisis de orina	Evaluar rabdomiolisis
	Antígeno ureico	Descartar leptospirosis
Saliva	PCR	Detectar virus de la fiebre amarilla
Heces	PCR	Detectar virus de la fiebre amarilla
Otros fluidos	PCR	Detectar virus de la fiebre amarilla
Suero	IgM, IgG de fiebre amarilla (agudo y convaleciente)	Confirmar infección o vacunación contra fiebre amarilla
	PCR/cultivo viral	Descartar fiebre amarilla selvática

**B2. Sospecha de enfermedad neurológica aguda**

**Segundo conjunto de pruebas de laboratorio**

ESPÉCIMEN	PRUEBA DE LABORATORIO	RAZONAMIENTO CLÍNICO
Líquido cefalorraquídeo	Gram o cultivo	Descartar infección bacteriana
	Conteo de células: glóbulos rojos, leucocitos y diferencial	Descartar infección bacteriana
	Glucosa	Descartar infección bacteriana
	Proteína	Descartar infección bacteriana
Sangre	Gota gruesa	Descartar malaria
Líquido cefalorraquídeo (pareado con suero)	PCR/cultivo dentro de los primeros 7 días	Confirmar presencia del virus de la fiebre amarilla
	IgM contra fiebre amarilla	Confirmar presencia del virus de la fiebre amarilla
Suero	PCR/cultivo	Confirmar presencia del virus de la fiebre amarilla
	Pruebas de anticuerpos	Descartar infección con otros virus
Heces	Cultivo viral	Descartar polio o enterovirus
<p><b>Fuente:</b> Organización Panamericana de la Salud. <i>Eventos adversos graves asociados a la administración de la vacuna anti-amarilla durante una campaña de vacunación masiva</i>. Perú, 2007. Washington, DC: OPS, 2008.</p>		

### ANEXO 3. DEFINICIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD VISCEROTRÓPICA,<sup>1</sup> SEGÚN *BRIGHTON COLLABORATION*<sup>2</sup>

#### Nivel 1 de certeza diagnóstica

≥3 criterios mayores<sup>3</sup>

#### Nivel 2 de certeza diagnóstica

2 criterios mayores<sup>3</sup>

○

1 criterio mayor y ≥2 criterios menores<sup>3</sup>

#### Nivel 3 de certeza diagnóstica

≥3 criterios menores

○

1 criterio mayor y 1 criterio menor<sup>3</sup>

<sup>1</sup> La definición de caso se debe aplicar cuando existe asociación temporal con la vacunación y no existe un diagnóstico alternativo claro que explique los síntomas.

<sup>2</sup> La guía de la OMS anteriormente publicada respecto a la definición de caso y la recolección de datos para casos de fiebre amarilla asociada a vacunación anti-amarillíca es anterior a la elaboración de estos lineamientos; por lo tanto, se prefieren la definición de caso y lineamientos más detallados de *Brighton Collaboration* que figuran en este documento.

<sup>3</sup> Cuando se usa ≥1 de un criterio mayor o un criterio mayor y uno menor para cumplir con la definición de caso, cada criterio debe referirse a un sistema orgánico diferente (por ejemplo, hepático o renal).

#### 2.1. Criterios mayores y menores usados en la definición de caso de enfermedad viscerotrópica

CRITERIOS MAYORES	
Hepáticos:	Bilirrubina total >1.5X límite normal superior (LNS) <sup>4</sup> [>1.5X valor basal del paciente, si se conoce] ○ ALT o AST >3X LNS <sup>4</sup> [>3X del valor basal del paciente si se conoce]
Renales:	Creatinina >1.5X LNS <sup>4</sup> [>1.5X del valor basal del paciente si se conoce]
Musculoesqueléticos:	CPK >5X LNS <sup>4</sup>
Respiratorios:	Saturación de oxígeno <88% en el aire ambiental ○ Requerimiento de ventilación mecánica
Trastorno plaquetario:	Plaquetas <100.000/μl
Hipotensión:	Requerimiento de fármacos vasopresores para mantener la presión arterial sistólica (PA).

(Continúa)

Cuadro 2.1. (Continuación).

Coagulopatía:	INR >1,5 o tiempo de protrombina >1,5X LNS <sup>4</sup> o tiempo de tromboplastina parcial activada >1,5X LNS <sup>4</sup> o PDF elevados <sup>5</sup> o hemorragia de más de un sitio. <sup>6</sup>
<p><sup>4</sup> LNS = límite normal superior para el rango de referencia de valores normales informados por el laboratorio clínico que realiza la prueba indicada.</p> <p><sup>5</sup> PDF = productos de degradación de la fibrina.</p> <p><sup>6</sup> Ver criterio de coagulopatía en la tabla de criterios menores para la lista de los sitios de hemorragia incluidos.</p>	

CRITERIOS MENORES	
Hepáticos:	Ictericia
Renales:	Producción de orina <500 mL orina/24 h para adultos Producción de orina <0,5 mL/kg/h para niños <sup>7</sup>
Musculoesqueléticos:	Prueba positiva para sangre en orina usando tira reactiva con examen microscópico de orina negativo para hematíes
Respiratorios:	Aumento de la frecuencia respiratoria para la edad <sup>8</sup>
Trastorno plaquetario:	Presencia de petequias o púrpura
Hipotensión:	PA sistólica <90 mm Hg para adultos PA sistólica <5to percentil para la edad en niños <16 años
Coagulopatía:	Hemorragia clínicamente evidente (una de las siguientes): <sup>9</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epistaxis</li> <li>• hematemesis</li> <li>• melena</li> <li>• hematoquezia</li> <li>• hemoptisis</li> <li>• metrorragia o menorragia</li> <li>• hemorragia gingival</li> <li>• sangrado persistente de sitios de punción con aguja</li> </ul>
<p><sup>7</sup> Aplica a niños &lt;13 años de edad.</p> <p><sup>8</sup> Umbrales específicos para la edad para aumento de la frecuencia respiratoria (respiraciones/min): 6-11 meses, &gt;50; 1 a 5 años, &gt;40; mayores de 6 años, &gt;20. (Modificado de: Organización Mundial de la Salud. The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. 1995.) Disponible en: <a href="http://whqlibdoc.who.int/publications/1995/924154477^eng.pdf">http://whqlibdoc.who.int/publications/1995/924154477^eng.pdf</a>.</p> <p><sup>9</sup> Debido a la prevalencia base relativamente alta de la hematuria por diversas causas, la hematuria es demasiado inespecífica para ser utilizada como un indicador de coagulopatía para la definición de EVT.</p>	

## ANEXO 4. ENFERMEDAD VISCEROTRÓPICA: CRITERIOS DE CAUSALIDAD PARA LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA, SEGÚN *BRIGHTON COLLABORATION*

### I. Causalidad definitiva asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla

*Uno o más de los siguientes criterios está presente:*

1. Aislamiento del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> de la sangre >10 días después de la vacunación.
2. Concentración del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> en la sangre  $\geq 3 \log_{10}$  UFP/mL en cualquier día después de la vacunación.
3. Amplificación del ARN del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> de la sangre  $\geq 14$  después de la vacunación.
4. Aislamiento del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D<sup>1</sup> **o** amplificación del ARN del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> en tejidos **e** histopatología compatible con fiebre amarilla (por ejemplo, necrosis hepática mediozonal, cuerpos de Councilman).
5. Antígeno específico al virus de la fiebre amarilla en tejidos con distribución característica asociada a la vacuna (compromiso de células extrahepáticas o mesenquimales) demostrado por inmunohistoquímica<sup>2</sup> **e** histopatología compatible con fiebre amarilla (por ejemplo, necrosis hepática mediozonal, cuerpos de Councilman) **y sin** antecedentes de haber estado en un zona donde la fiebre amarilla es endémica o epidémica dentro de los 10 días anteriores al inicio de síntomas.

### II. Causalidad probable asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla

*Uno o más de los siguientes criterios está presente:*

1. Aislamiento del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> de la sangre 8 a 10 días después de la vacunación.
2. Concentración del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> en la sangre  $\geq 2 \log_{10}$  UFP/mL, pero  $< 3 \log_{10}$  UFP/mL en cualquier día entre el 1° y 10° días después de la vacunación.
3. Amplificación del ARN del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> de la sangre  $\geq 11$  y  $< 14$  días después de la vacunación.
4. Aislamiento del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> **o** amplificación del ARN del virus de la fiebre amarilla, cepa 17D,<sup>1</sup> en tejidos.<sup>3</sup>
5. Histopatología compatible con la fiebre amarilla (por ejemplo, necrosis hepática mediozonal, cuerpos de Councilman) **y sin** antecedentes de haber estado en una zona donde la fiebre amarilla es endémica o epidémica dentro de los 10 días anteriores al inicio de síntomas.<sup>3</sup>

### III. Causalidad posible asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla

*Uno o más de los siguientes criterios está presente:*

1. Histopatología compatible con fiebre amarilla (por ejemplo, necrosis hepática mediozonal, cuerpos de Councilman) **y** con antecedentes de haber estado en una zona donde la fiebre amarilla sea endémica o epidémica dentro de los 10 días anteriores del inicio de síntomas.
2. Antígeno específico al virus de la fiebre amarilla demostrado por inmunohistoquímica<sup>2</sup> **y** con antecedentes de haber estado en una zona donde la fiebre amarilla es endémica o epidémica dentro de los 10 días anteriores al inicio de síntomas.

### IV. Datos insuficientes para determinar la causalidad asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla

*Uno de los siguientes criterios:*

1. No se han realizado pruebas para diagnosticar la fiebre amarilla.
  - o
2. Se han realizado pruebas de fiebre amarilla y los resultados de las pruebas no cumplen con los criterios de causalidad 1, 2 o 3 indicados<sup>4</sup> anteriormente.

---

<sup>1</sup> Confirmado como virus 17D mediante secuenciación de nucleótidos.

<sup>2</sup> Se realizó prueba de inmunohistoquímica mediante el uso de anticuerpo policlonal o monoclonal secretado en contra del antígeno viral de la fiebre amarilla que reacciona tanto a la cepa 17D de la vacuna como al virus salvaje de la fiebre amarilla.

<sup>3</sup> Si están presentes los criterios cuatro y cinco para la causalidad probable asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla (véanse párrafos anteriores), esto es equivalente al cuarto criterio de causalidad definitiva asociada a la vacuna antiamarilla. En este caso, la condición de "sin antecedentes de haber estado en una zona donde la fiebre amarilla es endémica o epidémica dentro de los 10 días anteriores al inicio de síntomas" es innecesaria, puesto que se ha eliminado la posibilidad de infección por el virus salvaje de la fiebre amarilla al haber identificado el virus vacunal, cepa 17D, en el tejido.

<sup>4</sup> No se ha demostrado que la presencia o ausencia de anticuerpos específicos al virus de la fiebre amarilla en el suero (IgM o IgG) esté correlacionada o pueda predecir la causalidad asociada a la vacuna antiamarilla en casos de enfermedad viscerotrópica.

## ANEXO 5. CLASIFICACIÓN DEL EVENTO SEGÚN *BRIGHTON COLLABORATION*

A. La definición de caso se aplica cuando hay asociación temporal y no existe un diagnóstico alternativo claro que explique los síntomas.

B. Una vez se cumple lo anterior, se **debe evaluar si el cuadro clínico cumple con la definición de caso:**

1. El evento cumple con la definición de caso (Anexo 3): es decir el caso se encuentra en alguno de los tres niveles de certeza diagnóstica:
  - a. nivel de certeza diagnóstica 1:  $\geq 3$  criterios mayores;
  - b. nivel de certeza diagnóstica 2: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 o más criterios menores;
  - a. nivel de certeza diagnóstica 3:  $\geq 3$  criterios menores o 1 criterio mayor y 1 un criterio menor.

Los niveles de definición de caso difieren en cuanto al grado de certeza diagnóstica y no en cuando a la gravedad clínica de la EVT. De manera similar, los niveles de certeza diagnóstica no reflejan una asociación causal con una vacuna determinada.

2. El evento no cumple con la definición de caso. El ESAVI notificado como EVT no cumple con los niveles de certeza diagnóstica 1, 2 ni 3 de la definición de caso de EVT, por lo tanto, deben realizarse exámenes diagnósticos adicionales para detectar etiologías que no se hayan considerado previamente y que podrían explicar el cuadro clínico del ESAVI.
3. Evento de EVT notificado con datos insuficientes para cumplir con la definición de caso. Si la evidencia disponible sobre un evento no es suficiente para clasificarlo en algunos de los niveles de certeza diagnóstica (por ejemplo, porque la información es insuficiente), dicho evento se debe clasificar como *EVT notificada con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso*. Se debe tomar nota sobre la evidencia que falta.
4. No es un caso de EVT. Existe evidencia adecuada de que el evento no cumple con la definición de caso, por lo tanto, debe ser descartado e informarse como que no es un caso de EVT. Dicha evidencia se considera adecuada si la investigación revela hallazgos negativos en relación con todos los criterios necesarios (condiciones necesarias) para el diagnóstico.

C. **Una vez que se determina que el evento cumple con la definición de caso** (es de certeza diagnóstica 1 a 3) o que el evento se clasifica como informe de EVT con evidencia insuficiente para cumplir la definición de casos, los casos deben ser **subclasificados según la causalidad asociada a fiebre amarilla** en una de las categorías del Anexo 4.

## ANEXO 6. DESCRIPCIÓN DE LA COOPERACIÓN TÉCNICA INTERNACIONAL

Dada la notificación de cuatro casos fatales de eventos adversos posteriores a la vacunación antiamarílica (sub-cepa 17DD) a la OPS, se inició la colaboración técnica con las autoridades nacionales del Perú, que ya habían comenzado la investigación de los casos notificados. Con el apoyo de la OPS y la OMS, se conformó un panel de especialistas en fiebre amarilla, virología, epidemiología y vacunación antiamarílica, incluida la calidad de la vacuna, con el fin de analizar los casos notificados y determinar la relación causal con la vacuna, en conjunto con las autoridades nacionales. Dicho panel estuvo conformado por expertos de la OMS, la OPS, los CDC, la Universidad de Texas en Galveston, Kleiner Perkins Caufield & Byers Pandemic & Biodefence Fund de los Estados Unidos y el Instituto Butantan del Brasil.

Como parte del trabajo realizado por el grupo de especialistas se emitieron notificaciones de alerta a los países de las Américas donde la fiebre amarilla es endémica. De ellas, la primera se emitió el 2 de noviembre para informar de la situación y solicitar:

- La suspensión inmediata del uso del lote involucrado de la vacuna antiamarílica de Bio-Manguinhos, el 05OVFA121Z y de los lotes relacionados durante el proceso de producción, específicamente, los números 05OVFA118Z, 05OVFA119Z, 05OVFA120Z, 05OVFA122Z, 05OVFA123Z, 05OVFA124Z, 05OVFA125Z y 05OVFA126.
- La intensificación de la vigilancia para detectar eventos adversos graves posteriores a la vacunación.

A la notificación de alerta se le dio seguimiento por medio de conferencias telefónicas con los países que habían recibido la comunicación, con el fin de analizar otros casos potenciales de ESAVI grave o EVT. Otras medidas tomadas por el equipo internacional fueron:

- El envío de un equipo internacional conformado por especialistas de la OPS/OMS y los CDC al terreno, para continuar la recolección de datos epidemiológicos, virológicos, moleculares y patológicos adicionales necesarios para clasificar los casos notificados y requeridos para la investigación de campo. La existencia de una red de laboratorios de referencia en la Región permitió además facilitar la cooperación técnica entre países en cuanto al uso de tecnologías no disponibles en el laboratorio de referencia nacional.
- Un examen independiente de los procesos de fabricación y control de calidad de la vacuna, así como de la distribución y el uso de los lotes especificados anteriormente.

También se realizaron pruebas adicionales de las muestras de vacuna para ayudar a determinar si había habido una asociación de los eventos notificados con los lotes en cuestión. Un grupo de frascos de vacuna quedaron almacenados en los CDC y en el Perú, con la finalidad de volverlos a examinar cuando se cuente con tecnología más avanzada.



## ANEXO 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LOS CASOS DE ENFERMEDAD VISCEROTRÓPICA ASOCIADA A LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA EN PERÚ

CASO	EDAD Y SEXO	ENFERMEDADES PREVIAS	DÍAS TRANSCURRIDOS ENTRE VACUNACIÓN Y:		SÍNTOMAS O SIGNOS	ALTERACIONES DE LABORATORIO	RESULTADOS Y HALLAZGOS DE LA AUTOPSIA
			INICIO DE SÍNTOMAS	MUERTE			
1	23 / F	Rosácea	1	9	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, malestar general, náuseas, vómitos, diarrea; ocho días después de la vacunación presentó choque, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), acidosis, encefalopatía, falla multiorgánica.  Muerte.	Leucocitos: 66.400/mL; plaquetas: 54.000/mL; AST: 78 U/L; ALT: 65 U/L; creatinina: 4,1 mg/dL; creatinina fosfoquinasa (CPK): 4055 U/L.	Necrosis mediozonal, esteatosis (hígado), necrosis tubular aguda, neoplasia tiroidea, tiroiditis crónica
2	24 / F	Ninguna conocida	<1	14	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, malestar general, náuseas, vómitos, diarrea. Once días después de la vacunación presentó choque, encefalopatía, acidosis, hemorragia gastrointestinal, ictericia, SDRA, falla multiorgánica.  Muerte.	Hematocrito: 15,5%; leucocitos: 16.300/mm <sup>3</sup> ; plaquetas: 15.000/mm <sup>3</sup> AST: 735 U/L ALT: 167 U/L bilirrubina: 6,2 mg/dL; BUN: 112 mg/dL; CPK: 3173 U/L	Esteatosis, necrosis focal (hígado); edema cerebral; edema pulmonar; infección grave por candida (larínge, tráquea, estómago)
3	79 / M	Cardiopatía; cáncer de próstata	3	11	Fiebre, malestar general, disnea, dolor abdominal, vómitos, diarrea.  Nueve días después de la vacunación presentó choque progresivo, SDRA, acidosis, insuficiencia renal.  Muerte.	Leucocitos: 17.400/mm <sup>3</sup> ; plaquetas: 249.000/mm <sup>3</sup> ; AST: 416 U/L; ALT: 231 U/L; creatinina: 2,8 mg/dL	Necrosis mediozonal, esteatosis (hígado), necrosis tubular aguda y glomerulonefritis; edema pulmonar

(Continúa)

Annexo 7 cuadro. (Continuación).

CASO	EDAD Y SEXO	ENFERMEDADES PREVIAS	DÍAS TRANSCURRIDOS ENTRE VACUNACIÓN Y:		SÍNTOMAS O SIGNOS	ALTERACIONES DE LABORATORIO	RESULTADOS Y HALLAZGOS DE LA AUTOPSIA
			INICIO DE SÍNTOMAS	MUERTE			
4	49 / F	Lupus eritematoso sistémico; artritis reumatoide	Impreciso (7 a 18 días)	30	Cefalea, malestar general, artralgiás;  29 días después de la vacunación, hospitalización con edema generalizado, ictericia, estado mental alterado, hemorragia, acidosis, dificultad respiratoria.  Muerte.	Hematocrito: 31%;  Leucocitos: 5.530/mm <sup>3</sup> ;  Plaquetas: 57.000/mm <sup>3</sup> ;  AST: 91 U/L;  ALT: 128 U/L  bilirrubina: 5,2 mg/dL;  creatinina: 3,3 mg/dL	Necrosis mediozonal, esteatosis (hígado), necrosis tubular aguda y glomerulonefritis; edema pulmonar

**Fuente:** Adaptado de Whittembury A, Ramirez G, Hernandez H, Roper AM, Waterman S, Ticona M, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. 2009;27(43):5974-81.Epub 2009 Aug 11.



Organización  
Panamericana  
de la Salud

