

Vacuna contra la fiebre amarilla

Documento de posición de la OMS

De conformidad con su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros sobre asuntos de política sanitaria, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen repercusiones en la salud pública internacional. Estos documentos se ocupan básicamente de la utilización de las vacunas en programas de inmunización en gran escala; el recurso limitado a la vacunación, que se practica sobre todo en el sector privado, puede ser un complemento valioso de los programas nacionales, pero no se le presta atención en los documentos. En los documentos de posición se resume la información de base esencial acerca de las enfermedades y las vacunas respectivas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo. Los documentos se han sometido al examen de varios expertos de dentro y fuera de la OMS y están destinados fundamentalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y los directores de programas de inmunización. Sin embargo, los documentos de posición también pueden tener interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de la fabricación de vacunas, la comunidad médica y los medios de comunicación científicos.

Resumen y conclusiones

La fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica vírica transmitida por los mosquitos que es endémica en las zonas tropicales de África y América del Sur. El vector del virus de la fiebre amarilla en el ciclo de transmisión urbana de una persona a otra es *Aedes aegypti*, mientras que en el ciclo selvático de transmisión de un mono a otro y accidentalmente de un mono a una persona intervienen distintas especies de mosquitos. Alrededor del 90% de los casos anuales de fiebre amarilla, estimados en 200 000, se producen en África, donde los brotes son frecuentes y la transmisión es tanto de ciclo urbano como selvático. En América del Sur predomina la fiebre amarilla selvática, tanto en casos individuales como en brotes localizados. La eliminación de *Aedes aegypti* en las zonas densamente pobladas puede reducir de manera drástica el número de casos, pero la lucha contra el mosquito no es una solución práctica en las zonas selváticas con escasa densidad de población. No existe ningún tratamiento antivírico específico. Desde hace 60 años hay una vacuna viva atenuada muy eficaz (17D). Un mes después de la inmunización se observan en el 99% de los vacunados niveles protectores de anticuerpos neutralizantes, y la inmunización generalmente dura varios decenios. Los efectos adversos tras la vacunación contra la fiebre amarilla suelen ser insignificantes, aunque a veces se pueden registrar casos de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna, y en ocasiones muy raras encefalitis vírica o insuficiencia de órganos múltiples. Los efectos adversos, que siguen siendo raros, no deben disuadir de utilizar esta vacuna muy útil de la manera adecuada. En los países con riesgo¹ de fiebre amarilla, se recomienda esta vacuna para uso individual y para prevenir y combatir los brotes. También se utiliza ampliamente para proteger a los viajeros que visitan las zonas donde es endémica. Aunque no hay escasez de vacuna contra la fiebre amarilla a nivel mundial, los suministros podrían no ser suficientes en el caso de brotes importantes y múltiples en los centros urbanos.

En los países con riesgo de fiebre amarilla, la utilización de la vacuna 17D es la principal estrategia recomendada para reforzar con rapidez la inmunidad contra esta enfermedad en la población general. Esta estrategia de prevención tiene dos componentes. El primero es la inclusión de la vacuna 17D en los programas nacionales de inmunización infantil. Por comodidad y para mejorar la cobertura, la vacuna contra la fiebre amarilla se debe

¹ Las zonas con riesgo de fiebre amarilla se definen como aquellas en las que se ha demostrado la presencia del virus y que presentan factores ecológicos propicios para su transmisión a las personas.

administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión, en torno a los 9-12 meses de edad, pero con una jeringuilla distinta y en un lugar diferente.

El segundo componente es la realización de campañas de vacunación preventiva masiva para proteger a los grupos susceptibles de más edad. En caso de recursos limitados, la evaluación del grado de riesgo puede ayudar a establecer zonas prioritarias para las campañas de vacunación masiva.

Durante las epidemias de fiebre amarilla, las campañas de vacunación en respuesta a los brotes se deben llevar a cabo sin el más mínimo retraso, a fin de limitar la propagación de la enfermedad. La aparición de una epidemia pone de manifiesto una aplicación incompleta de las estrategias de prevención, que en consecuencia se deben reforzar. Todos los esfuerzos orientados a mejorar la cobertura de la inmunización deben ir acompañados de medidas apropiadas de lucha contra *Aedes aegypti*.

La vacuna contra la fiebre amarilla se debe administrar a todos los viajeros que se dirijan a zonas con riesgo o que procedan de ellas, a menos que pertenezcan al grupo de personas para las cuales está contraindicada. Los datos científicos disponibles actualmente no justifican una modificación del *Reglamento Sanitario Internacional* para los viajeros con destino a zonas endémicas en lo que se refiere a la presentación de un certificado de vacunación válido contra la fiebre amarilla en los 10 años anteriores. Sin embargo, en los países con riesgo los recursos se deben concentrar en garantizar una buena cobertura de la primera vacunación más que en la administración de dosis de refuerzo.

Los distintos cuadros clínicos de la fiebre amarilla se pueden confundir con los de varias otras enfermedades infecciosas presentes en los países con riesgo de fiebre amarilla. Esto pone de manifiesto la importancia de disponer de un sistema sensible de vigilancia de la fiebre amarilla basado en los casos y respaldado por servicios de diagnóstico de laboratorio. Se recomienda la notificación puntual y la investigación de los pacientes con enfermedad febril aguda o ictericia, con manifestaciones hemorrágicas o sin ellas, para aumentar la sensibilidad de la vigilancia a fin de detectar la presencia del virus. La detección precoz de la circulación del virus de la fiebre amarilla hará que se lleven a cabo oportunamente actividades de respuesta a los brotes.

Se recomienda una mejora de la vigilancia y de la notificación de las posibles manifestaciones adversas que se produzcan tras la vacunación, a fin de corregir los posibles errores del programa y facilitar un mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos que provocan las manifestaciones adversas graves descritas recientemente.

Se debe buscar la manera de incentivar a los fabricantes de vacunas contra la fiebre amarilla para que mantengan o incrementen su capacidad de producción, de manera que se garantice un aprovisionamiento rápido de cantidades suficientes en el caso de un brote importante de esta enfermedad.

Antecedentes

Aspectos relativos a la salud pública

La fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica vírica transmitida por los mosquitos que es endémica en las zonas tropicales de África y América del Sur, donde provoca brotes a intervalos irregulares desde hace siglos. Como en el caso de la peste y el cólera, la fiebre amarilla se puede

combatir mediante las medidas descritas en el *Reglamento Sanitario Internacional*. La OMS estima que cada año se producen en total 200 000 casos de fiebre amarilla, de los cuales 30 000 son mortales. Más del 90% de los casos de fiebre amarilla se registran en África, donde más de 500 millones de personas viven en la zona de riesgo situada entre 15° de latitud norte y 15° de latitud sur. Además, la fiebre amarilla representa un riesgo importante para los más de tres millones de viajeros que visitan cada año las zonas afectadas por esta enfermedad.

La exposición de personas susceptibles a las picaduras de mosquitos infectados es la única manera importante de transmisión de la fiebre amarilla. Se distingue la forma urbana de la forma selvática de la enfermedad por las diferencias en sus respectivos ciclos de transmisión. La fiebre amarilla urbana, que provoca con frecuencia brotes importantes, es transmitida de una persona infectada a otra susceptible por *Aedes aegypti*, una especie de mosquito que se reproduce en las proximidades del hábitat humano. La forma urbana de transmisión se encuentra principalmente en África. La forma selvática es sobre todo una enfermedad vírica enzoótica de los primates no humanos, pero los distintos mosquitos vectores que intervienen pueden provocar ocasionalmente casos humanos aislados o pequeños brotes en la sabana boscosa africana y en las zonas selváticas de América del Sur. Debido a la fuerte densidad de vectores, el riesgo de fiebre amarilla suele ser más elevado hacia el final de la estación de lluvias y al comienzo de la estación seca, sobre todo en lo que respecta a la transmisión del tipo selvático. El virus de la fiebre amarilla se mantiene durante la estación seca mediante transmisión transovárica en los mosquitos.

Desde el comienzo del decenio de 1980, la incidencia de la fiebre amarilla ha aumentado considerablemente, sobre todo en África. En Nigeria se han notificado más de 20 000 casos, especialmente en niños, en brotes sucesivos registrados entre 1986 y 1994. En este país, los brotes se debieron fundamentalmente al tipo urbano, pero se estima que los pequeños brotes provocados por el ciclo de transmisión selvática causan cada año miles de casos de fiebre amarilla en África. Durante los periodos de brotes en África, los datos serológicos ponen de manifiesto la infección de la fiebre amarilla en alrededor del 20-40% de la población de las zonas afectadas. La relación observada entre el número de personas infectadas y el número de personas con enfermedad clínica en dos epidemias distintas fue, respectivamente, de 3,8:1 y de 7,4:1.

En 1940, la lucha antivectorial consiguió hacer desaparecer la fiebre amarilla urbana de la Argentina, Bolivia, el Brasil, Ecuador, Panamá, el Paraguay, el Perú y el Uruguay. Sin embargo, el vector urbano (*Aedes aegypti*) nunca se eliminó en las Guayanas, Trinidad y Tabago y Venezuela. En los últimos años, la nueva infestación de *Aedes aegypti* dio lugar a la reaparición de la fiebre amarilla urbana en Bolivia y, si el vector se vuelve a establecer ampliamente en toda América del Sur, hay una seria amenaza de reaparición de la fiebre amarilla urbana en este continente. La forma selvática tiene un ciclo enzoótico permanente en toda la región, abarcando las grandes cuencas fluviales, y anualmente se han seguido registrando casos (generalmente unos centenares al año) en el Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, las Guayanas, el Perú, Trinidad y Tabago y Venezuela. En general se considera que la incidencia nacional notificada es muy inferior a la real. De hecho, durante los brotes muestra manifestaciones serológicas de la infección alrededor del 1-3% de la población de las zonas afectadas de América del Sur.

Mientras que la fiebre amarilla urbana se puede eliminar mediante vacunación en gran escala y medidas para hacer desaparecer *Aedes aegypti*, la vacunación es el único medio de lucha contra la forma selvática. En África, *Aedes aegypti* está ampliamente distribuido en el medio rural, así como en las ciudades, por lo que la lucha contra el vector es ineficaz.

Agente patógeno y diagnóstico etiológico

El virus de la fiebre amarilla es el prototipo del género *Flavivirus*, que comprende unos 70 virus diferentes, de los que la mayor parte se transmiten por artrópodos. El nucleoide de este pequeño virus (35-45 nm) con envoltura contiene una cadena sencilla de ARN en sentido positivo de 10 233 nucleótidos, que codifica tres proteínas estructurales y ocho no estructurales. La proteína de la envoltura vírica desempeña una función esencial en el tropismo celular, la virulencia y la inmunidad, y las mutaciones del gen de la envoltura pueden modificar estas funciones. Basándose en el análisis de la secuencia, las cepas del virus de la fiebre amarilla salvaje se han clasificado en siete genotipos por lo menos: cinco en África y dos en América del Sur. La variación genética no va acompañada de diferencias antigénicas de las cepas, por lo que la vacuna 17D es eficaz contra todos los genotipos del virus de la fiebre amarilla en ambos continentes. El virus de la fiebre amarilla se puede inactivar mediante disolventes de lípidos (éter, cloroformo), por calentamiento a 56 °C durante 30 minutos y con luz ultravioleta.

Después de la picadura de un mosquito infectado, el virus comienza a replicarse en el lugar de la inoculación y se propaga desde allí hacia los ganglios linfáticos locales, el hígado, el bazo, la médula ósea y el miocardio, pero raramente hacia el cerebro (es decir, el virus tiene una afinidad más viscerotrópica que neurotrópica). El virus está presente en la sangre durante el periodo de incubación y al comienzo de la enfermedad en cantidad suficiente para infestar a un mosquito hematófago de la especie *Aedes aegypti*.

No hay ninguna prueba de diagnóstico de la fiebre amarilla en el comercio, pero la OMS coordina la capacitación y el suministro de reactivos para la valoración de la IgM mediante captura utilizados en los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (Atlanta, Estados Unidos de América) a su red de laboratorios para la fiebre amarilla. Una sola muestra de suero positivo para la IgM obtenida en ausencia de una vacunación reciente proporciona un diagnóstico presuntivo de fiebre amarilla. Teniendo en cuenta que existe la posibilidad de reacciones cruzadas entre el virus de la fiebre amarilla y otros flavivirus, se recomienda que el laboratorio regional de referencia (LRR) confirme todos los casos positivos presuntos en un plazo de siete días. El LRR tiene capacidad para confirmar el resultado positivo utilizando una serie de métodos, en particular el análisis con antígenos susceptibles de dar reacciones cruzadas, el aislamiento del virus y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). En los laboratorios especializados, el virus de la fiebre amarilla se puede aislar mediante inoculación intracerebral en ratones lactantes, la inoculación intratorácica en mosquitos o la inoculación en cultivos de células. La RCP también se puede utilizar para detectar la presencia del genoma vírico en las muestras clínicas, en particular el suero tomado en el primer mes desde la aparición de la enfermedad.

En situaciones de urgencia, la OMS, mediante su red de centros colaboradores para los arbovirus y las fiebres hemorrágicas, puede organizar la prestación de ayuda para el diagnóstico a los países afectados.

Respuesta inmunitaria

La infección por el virus de la fiebre amarilla va seguida de una respuesta inmunitaria rápida. Durante la primera semana de enfermedad aparecen anticuerpos de IgM, que alcanzan su nivel máximo durante la segunda semana y disminuyen después en el curso de 1-2 meses. Al final de la primera semana aparecen anticuerpos neutralizantes específicos, que son los principales mediadores de la protección y que persisten durante muchos años. Los anticuerpos neutralizantes se unen a los epítopes de la proteína de la envoltura vírica e interfieren tanto con la fijación del virus a la membrana de la célula huésped como con su penetración en el interior. Algunas proteínas víricas no estructurales (NS1 y NS2) están asociadas a la membrana de la célula huésped infectada, en la que son objetivos para la eliminación por el sistema inmunitario. Los anticuerpos específicos contra la

proteína NS1 contribuyen a la protección inmunitaria mediante la lisis de las células infectadas, mientras que la proteína NS3 es un objetivo de las células T citotóxicas. El virus de la fiebre amarilla de tipo salvaje induce una protección permanente contra las infecciones posteriores, pero es relativamente poco lo que se conoce de las respuestas celulares a la infección por este virus en las personas. Una infección anterior por ciertos flavivirus heterólogos, en particular el virus del dengue, parece modular la expresión de la enfermedad y la gravedad de la fiebre amarilla. La detección de la presencia de anticuerpos neutralizantes es la única prueba útil para determinar la inmunidad frente a la fiebre amarilla.

Características clínicas

Después de la picadura de un mosquito infectado, el periodo de incubación es de unos 3-6 días. A continuación se produce una infección subclínica, o una enfermedad no específica, o una afección pseudogripal transitoria, o una afección febril acompañada de ictericia, o una fiebre hemorrágica letal. El comienzo de la enfermedad suele ser repentino y se caracteriza por fiebre, escalofríos, malestar general, dolor de cabeza, dolor de la región lumbosacra, náuseas y vértigo. Se observa con frecuencia congestión de la conjuntiva y la cara, así como bradicardia moderada. En pacientes con infección transitoria no icterica, la duración media de la fiebre es de 3-4 días, seguida de una recuperación completa. Sin embargo, en alrededor del 15% de los casos la enfermedad evoluciona, con un breve periodo de remisión (24-48 horas) o sin él, hacia una forma más grave, con fiebre, vómitos, dolor epigástrico, ictericia, insuficiencia renal y manifestaciones hemorrágicas. Éstas se deben a una disminución de la síntesis de los factores de coagulación y a una coagulopatía de consumo. El virus de la fiebre amarilla es muy rara vez el origen de una encefalitis. Alrededor del 20-50% de los pacientes con insuficiencia hepatorenal fallecen, en la mayoría de los casos a los 7-10 días de la aparición de la enfermedad. La tasa de letalidad es más elevada en los niños y las personas de edad. Los enfermos que sobreviven a la fiebre amarilla pueden experimentar una astenia prolongada, pero la recuperación del hígado y los riñones suele ser completa. Los mecanismos patogénicos específicos que intervienen en la fiebre amarilla humana siguen siendo poco conocidos.

Justificación de la lucha mediante la vacuna

La fiebre amarilla es una enfermedad muy grave y un problema de salud pública importante para cientos de millones de personas que viven en grandes zonas del África tropical y de América del Sur. Millones de viajeros que visitan las zonas con riesgo están igualmente expuestos a la infección por este virus. En los últimos años se ha registrado un aumento considerable del número de casos. No hay tratamiento medicamentoso contra el virus de la fiebre amarilla y la lucha contra los mosquitos no es aplicable en las zonas donde la transmisión es de tipo selvático.

Las personas no vacunadas que visitan zonas con actividad epidémica en África tienen un riesgo de enfermedad por fiebre amarilla o fallecimiento estimado en 1:267 y 1:1333, respectivamente, para un viaje de dos semanas, aunque el riesgo varía considerablemente en función de la estación. Las cifras correspondientes para América del Sur probablemente son 10 veces más bajas.

La inmunización es el medio más eficaz de obtener protección contra la fiebre amarilla. Existe desde hace decenios una vacuna en la que se utiliza la cepa 17D, inocua y eficaz, recomendada por la OMS para la vacunación masiva de los residentes en los países con riesgo y de los viajeros que los visitan. Esta vacuna viva atenuada confiere una protección duradera tras una sola inyección y su utilización sistemática en los niños de los países con riesgo tiene una relación costo-beneficio favorable. Además, en el marco del *Reglamento Sanitario Internacional* se exige un certificado de vacunación válido para entrar en la mayor parte de los países donde la fiebre amarilla es endémica o

para viajar desde países endémicos a países con riesgo de introducción del virus de la fiebre amarilla.

Vacuna contra la fiebre amarilla

La vacuna 17D contra la fiebre amarilla es la única disponible en el comercio contra esta enfermedad. Se obtiene a partir de un virus de la fiebre amarilla de tipo salvaje (la cepa Asibi) aislado en Ghana en 1927 y atenuado mediante pases en serie, principalmente en cultivo de tejidos de embriones de pollo. Las numerosas mutaciones en los genes estructurales y no estructurales del virus han dado lugar a la variante atenuada 17D. Este virus de la vacuna atenuado existe en forma de dos subcepas (17D-204 y 17DD), cuyas secuencias son homólogas en un 99,9%. La secuencia de nucleótidos muestra diferencias entre la cepa Asibi de tipo salvaje y las subcepas atenuadas, que afectan a 20 aminoácidos. Muchas de las sustituciones corresponden a la proteína de la envoltura, y los cambios fenotípicos resultantes convierten estos subtipos en no transmisibles por los mosquitos.

Ambas subcepas, la 17D-204 y la 17DD, se utilizan en vacunas y se producen en varios países en huevos de pollo embrionados. El procedimiento de producción incluye una prueba de determinación de la actividad viscerotrópica y neurotrópica de los lotes de partida primarios y secundarios.

La vacuna contra la fiebre amarilla se administra mediante una sola inyección subcutánea o intramuscular (0,5 ml por dosis), aunque se prefiere la vía subcutánea. Según las normas actuales de la OMS, una vacuna contra la fiebre amarilla conservada a 37 °C durante 14 días debe tener las propiedades siguientes: i) mantener la potencia mínima de >1000 DL₅₀ por dosis y ii) mostrar una pérdida media del título de $<1 \log 10$ DL₅₀. Estos requisitos exigen la adición de estabilizantes como el sorbitol y la gelatina. La vacuna liofilizada se debe conservar en las condiciones de la cadena del frío, y una vez reconstituida hay que mantenerla en hielo y utilizarla en un plazo de seis horas.

Eficacia. En el 90% de las personas vacunadas se producen niveles protectores de anticuerpos neutralizantes (log del índice de neutralización de 0,7 como mínimo) en un plazo de 10 días y en el 99% en 30 días. En la mayoría de los casos, la protección parece tener una duración de 30-35 años o más. Dado que no hay ninguna interferencia entre la vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas, se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas contra el sarampión, la poliomielitis (vacuna antipoliomielítica oral), la difteria-tétanos-tos ferina, la hepatitis B, la hepatitis A, la oral contra el cólera y la oral o parenteral contra el tifus, pero con jeringuillas diferentes y en un lugar distinto. Si no se administran simultáneamente, las vacunas vivas se deben administrar por lo menos un mes antes o un mes después de la vacunación contra la fiebre amarilla. Esta recomendación se basa en la hipótesis de que el interferón liberado en respuesta a la primera vacuna puede tener un efecto inhibitorio temporal sobre las otras vacunas de virus vivos.

Inocuidad. Se han administrado en todo el mundo unos 400 millones de dosis de vacuna contra la fiebre amarilla con una excelente inocuidad, aunque en el 10-30% de los vacunados se observaron reacciones sistémicas benignas, como dolor de cabeza, mialgia, malestar general y astenia, durante los primeros días después de la vacunación. Las reacciones adversas graves son extremadamente raras, pero cuando se producen parece que los lactantes (encefalitis) y las personas de edad (insuficiencia de órganos múltiples) son más susceptibles que la población general vacunada contra la fiebre amarilla. Se han descrito tres tipos distintos de reacciones adversas graves a la vacuna 17D:

1. *Reacciones de hipersensibilidad.* La frecuencia de las reacciones alérgicas graves, en particular las reacciones anafilácticas, es muy baja. Sin embargo, la vacuna se produce mediante cultivo en

huevos de pollo embrionados y está contraindicada para las personas con antecedentes de intolerancia oral a los huevos o de reacción alérgica fuerte a los productos de huevo. En las personas sin alergia a los huevos se sabe que se producen reacciones alérgicas sistémicas, aunque muy raramente. La sensibilidad a la gelatina, utilizada con frecuencia para estabilizar la vacuna, puede explicar por lo menos algunos de estos casos.

2. *Enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna.* Desde 1945 se han notificado en total 26 casos por lo menos demostrados o probables de encefalitis posterior a la vacunación, de los cuales 16 eran lactantes de menos de siete meses. De estos 26 pacientes, 24 se recuperaron sin secuelas. En el virus de la vacuna obtenido del cerebro en un caso letal de un niño de tres años se observaron mutaciones en el gen de la envoltura del virus y mayor neurovirulencia en los estudios en animales. Se desconoce si los otros casos se debieron a mutaciones semejantes de las cepas de la vacuna. La otra defunción se produjo en un enfermo adulto infectado por el VIH que padecía inmunodepresión.

3. *Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna.* Entre 1996 y 2001 se produjeron siete casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla (incluidas seis defunciones) en Australia (un caso), en el Brasil (dos casos) y en los Estados Unidos (cuatro casos). Posteriormente se han notificado en distintos países otros 11 casos presuntos o probables (incluidas dos defunciones). Entre 1996 y 2001 se administraron unos 150 millones de dosis de la vacuna en todo el mundo, 54 millones de ellas en el Brasil, donde se identificaron dos casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna. Una investigación cuidadosa de los siete primeros casos notificados parece indicar que la causa de las reacciones graves fue una respuesta atípica del huésped, más que la inestabilidad genómica del virus de la vacuna atenuado. El riesgo de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla parece estar limitado a la primera inmunización contra esta enfermedad. La frecuencia de dichas reacciones sigue siendo incierta, aunque las estimaciones basadas en la experiencia del Brasil (incluida la inmunización sistemática infantil) indican un riesgo del orden de 1 por 10 millones de dosis. Las estimaciones comparativas del riesgo procedentes de los Estados Unidos (principalmente protección de los viajeros adultos) son 1 por 200 000-300 000 dosis y de 1 por 40 000-50 000 dosis para los vacunados de más de 60 años.

Indicaciones relativas a la vacuna contra la fiebre amarilla

Se debe vacunar a todas las personas mayores de nueve meses que vivan en zonas con riesgo de fiebre amarilla. Se ha de conceder la máxima prioridad a las personas con mayor riesgo de exposición, por ejemplo los trabajadores forestales y agrícolas y la población de las aldeas o ciudades afectadas por brotes anteriores. Los inmigrantes procedentes de zonas no endémicas también se deben vacunar. Durante un brote, se debe llevar a cabo la inmunización masiva lo más rápidamente posible y de acuerdo con las prioridades definidas a nivel local. Los viajeros se deben vacunar por lo menos 10 días antes de su llegada a la zona con riesgo.

Contraindicaciones de la vacunación contra la fiebre amarilla

La vacuna está contraindicada en los niños menores de seis meses y no se recomienda para los de 6-8 meses, excepto durante epidemias en las que el riesgo de transmisión del virus puede ser muy elevado. También está contraindicada para las personas con alergia grave a los huevos o con inmunodepresión grave. En teoría, la vacuna 17D no se recomienda durante el embarazo. Sin embargo, se puede vacunar a las mujeres embarazadas durante las epidemias cuando el riesgo de transmisión del virus sea muy elevado.

Posición general de la OMS sobre las nuevas vacunas

Las vacunas destinadas a intervenciones de salud pública en gran escala deben:

- cumplir los requisitos de calidad definidos en la declaración de política general de la OMS sobre la calidad de las vacunas;
- ser inocuas y tener un efecto significativo contra la enfermedad en todas las poblaciones destinatarias;
- cuando van destinadas a los lactantes o a los niños pequeños, adaptarse fácilmente a los calendarios y la cronología de los programas nacionales de inmunización infantil;
- no interferir de forma significativa con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente;
- estar formuladas de manera que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas normales, por ejemplo en lo referente a la refrigeración y la capacidad de almacenamiento;
- venderse a precios apropiados para los distintos mercados.

Posición general de la OMS sobre la vacuna contra la fiebre amarilla

En 1988, el Grupo Técnico Mixto UNICEF/OMS sobre la Inmunización en África recomendó la integración de la vacuna 17D en el programa nacional de inmunización de los países con riesgo. Por desgracia, la cobertura de la vacunación sistemática contra la fiebre amarilla sigue siendo baja en la mayoría de los países africanos con riesgo. En los países con riesgo de América del Sur, la vacunación contra la fiebre amarilla se ha utilizado durante decenios, pero la cobertura y las estrategias de vacunación nacionales varían considerablemente. Se han conseguido tasas de cobertura superiores al 70% en zonas enzoóticas del Brasil y Bolivia, mientras que en algunas otras zonas endémicas sólo se ha alcanzado una cobertura del 30%.

Es particularmente alarmante el reciente incremento de la incidencia de fiebre amarilla tanto en África como en determinadas zonas de América Latina, donde la enfermedad ha estado controlada durante siglos, puesto que los instrumentos para prevenir los brotes son bien conocidos, inocuos y de eficacia demostrada. Para promover una mayor utilización de la vacuna contra la fiebre amarilla en las zonas con riesgo, se debe seguir insistiendo en el notable perfil de inocuidad y eficacia, la prolongada duración de la protección y la relación costo/eficacia de la vacuna 17D. Sin embargo, en informes recientes de manifestaciones adversas graves, aunque muy raras, asociadas a la vacuna se destaca la importancia de la vigilancia posterior a la autorización, incluso para vacunas de uso ya arraigado. La mayor vigilancia de estas manifestaciones y los análisis moleculares detallados de las cepas 17D aisladas de los nuevos casos potenciales, así como de los lotes de vacunas, deben ayudar a comprender mejor los mecanismos patogénicos que intervienen.

En los países con riesgo de fiebre amarilla se recomienda la vacunación por lo menos de todos los niños de 9-12 meses de edad. Además, se recomienda la vacunación preventiva de los niños mayores y los adultos en las zonas con riesgo. También se recomienda la vacunación contra la fiebre amarilla de los viajeros mayores de nueve meses que tengan previsto visitar zonas con riesgo. La vacunación está contraindicada en particular en los niños menores de seis meses, en los casos de hipersensibilidad aguda a los antígenos de los huevos y en las personas con una inmunodeficiencia grave. Si bien es relativamente fácil evitar la inmunización de las dos primeras categorías, las principales contraindicaciones de la vacunación durante el embarazo y en casos de inmunodeficiencia grave plantean problemas prácticos importantes. Afortunadamente, el pequeño número de casos publicados de infección congénita por la cepa 17D no se han asociado con anomalías fetales. Tampoco se ha observado ninguna manifestación adversa en un pequeño estudio limitado de niños infectados por el VIH con un recuento bajo de CD4+ que recibieron la vacuna. Estas observaciones son importantes considerando la probabilidad de la inmunización inadvertida

de muchas mujeres embarazadas y numerosas personas seropositivas para el VIH, en particular niños, durante las actividades de inmunización en gran escala en los países con riesgo.

En el caso de los viajeros internacionales, siempre que se disponga de medios de laboratorio y de otros recursos se puede proponer la vacuna a las personas infectadas por el VIH asintomático con recuentos CD4+ superiores a 200 células/mm³ que necesiten vacunación para realizar un viaje que no pueden evitar. Antes de proponer la vacunación a las personas que toman dosis importantes de corticosteroides o de medicamentos antineoplásicos se requiere la evaluación de cada caso por un especialista. Si es posible, se deben realizar pruebas para garantizar que se han alcanzado niveles protectores de anticuerpos neutralizantes, porque en personas inmunodeprimidas es frecuente el fracaso de la primera vacunación.

Según el *Reglamento Sanitario Internacional* y el *Certificado Internacional de Vacunación de la OMS*, se necesita una dosis de refuerzo de la vacuna contra la fiebre amarilla cada 10 años. Sin embargo, en la mayoría de los casos la duración de la protección tras la administración de la primera dosis de vacuna parece ser de 30-35 años como mínimo, y posiblemente para toda la vida. Éste es el motivo de que se haya propuesto la limitación de la vacunación contra la fiebre amarilla a una dosis única. A fin de aclarar la cuestión, la OMS organizó en marzo de 2003 una consulta con un grupo de expertos en fiebre amarilla. Este grupo examinó la bibliografía pertinente y los datos disponibles y llegó a la conclusión de que por el momento las pruebas sobre la inmunidad protectora más allá de los 10 años eran insuficientes para justificar una modificación de la política de vacunación aplicable a los viajeros internacionales. Sin embargo, en los países con riesgo los recursos destinados a la vacunación se deben orientar a garantizar una buena cobertura de la vacunación primaria más que a proporcionar dosis de refuerzo. A efectos de los viajes internacionales, sólo se pueden inscribir en el Certificado Internacional de Vacunación las vacunas administradas en los centros de vacunación autorizados a nivel nacional y que utilizan vacunas previamente seleccionadas de la OMS. Cada año visitan países con riesgo de África y América del Sur nueve millones de viajeros procedentes de zonas sin riesgo, y por lo menos tres millones de estas personas pueden visitar regiones en las que se transmite la fiebre amarilla. Las estimaciones de los Estados Unidos indican que sólo el 10-30% de esos viajeros se han vacunado contra la fiebre amarilla. Por otra parte, el número de casos importados a regiones no endémicas es notablemente bajo, lo que probablemente indica que el porcentaje de personas vacunadas es considerablemente más elevado entre las personas que visitan las zonas más afectadas. Teniendo en cuenta el carácter muy raro, pero potencialmente grave de los efectos adversos, la vacuna contra la fiebre amarilla sólo se debe administrar a los viajeros siguiendo indicaciones estrictas, particularmente en las personas de edad. La restricción de la vacunación contra la fiebre amarilla a los centros autorizados probablemente promoverá el uso apropiado de la vacuna.

Durante el brote de fiebre amarilla en Guinea en el año 2000 se registró una escasez internacional grave de vacuna. Las organizaciones internacionales interesadas acordaron crear una reserva de urgencia de vacuna, que se debería mantener para afrontar los brotes en África y América del Sur. Ahora hay una reserva de seis millones de dosis con este fin. Se deben buscar mecanismos para incentivar a los fabricantes de vacunas contra la fiebre amarilla a fin de que mantengan o aumenten su capacidad de producción, con objeto de garantizar un aprovisionamiento rápido de cantidades suficientes en caso de un brote importante.

La reserva de vacuna para situaciones de urgencia es necesaria, pero no resuelve el problema subyacente. A fin de evitar brotes devastadores de fiebre amarilla en el futuro, se debe integrar plenamente la vacuna en los programas de vacunación infantil que funcionan satisfactoriamente. Además, la vacunación infantil se debe combinar con campañas de recuperación preventivas en las zonas con riesgo, y en el medio urbano se deberían aumentar las actividades de lucha contra *Aedes*

aegypti. En las zonas de transmisión del tipo predominantemente selvático, se recomienda vivamente la vacunación de las personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo.

En la mayoría de los países, la fiebre amarilla se produce en regiones remotas con recursos humanos y técnicos limitados. Por este motivo, en los informes anuales sobre la incidencia de la fiebre amarilla se subestima enormemente la verdadera carga de morbilidad. La OMS reconoce la necesidad urgente de mejorar la vigilancia de la fiebre amarilla en los países con riesgo. Sin embargo, en lo que respecta al cuadro clínico, puede no ser fácil diferenciar los casos individuales de fiebre amarilla de otras fiebres hemorrágicas o de enfermedades como el paludismo, la gripe y la fiebre tifoidea, todas ellas presentes en los países en los que la fiebre amarilla es endémica. Por consiguiente, se necesita con urgencia disponer de medios que permitan confirmar de manera rápida en el laboratorio el diagnóstico de los casos clínicos sospechosos. La OMS recomienda un uso más amplio del método del papel de filtro para la recogida de muestras de sangre, porque mejora la inocuidad del procedimiento y simplifica tanto la obtención como el transporte de las muestras. La sangre seca del papel de filtro permite realizar el análisis de la RCP y detectar la IgM específica del virus de la fiebre amarilla.