Vacuna frente a la fiebre amarilla

Francisco Giménez[a,b] y Enrique Bernaola[a,c]

[a]Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría.
[b]Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.
[c]Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.
dr.gimenez@cajamar.es; bernaola@teleline.es

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad incluida dentro del grupo de fiebres hemorrágicas virales (FHV) y produce cuadros de gravedad variable que van desde la infección asintomática hasta la presentación con un cuadro grave de fiebre, postración, daño hepático y renal, ictericia, hemorragia y shock con una alta mortalidad. Se trata de una enfermedad de declaración obligatoria internacional, por lo que la presencia de un solo caso se considera como brote epidémico y debe informarse a la Organización Mundial de la Salud (OMS). En los últimos años ha tenido lugar un incremento de casos debido probablemente a la disminución de las inmunizaciones y al abandono de muchos programas de control de mosquitos junto con los movimientos migratorios desde zonas rurales a urbanas. El gran aumento de viajeros a zonas tropicales en los últimos años hace que la prevención frente a esta enfermedad haya adquirido más protagonismo en los últimos años[1-3].

Puntos clave

- La fiebre amarilla pertenece al grupo de la fiebres hemorrágicas virales.
- Es una enfermedad de declaración obligatoria internacional.
- El agente etiológico es un arbovirus ARN, transmitido por la picadura del mosquito del género *Aedes*.
- El período de incubación oscila entre 3 y 6 días.
- La infección natural es endémica en países de África y Sudamérica, y confiere protección definitiva.
- El cuadro clínico puede variar desde la infección asintomática hasta el shock hemorrágico.
- La vacuna está compuesta por virus vivos atenuados.
- La vacuna está indicada en viajeros a países endémicos, o de países endémicos a otros con presencia de vectores y sin enfermedad. En niños de países endémicos.
- La vacuna está incluida en los calendarios de algunos países endémicos.
- La vacuna está contraindicada de forma absoluta en niños menores de 4 meses, relativamente en niños de 4-9 meses de edad, embarazadas, madres lactantes, inmunodeprimidos y personas con antecedentes de shock anafiláctico por ingesta de huevo y otros componentes de la vacuna.

Agente etiológico

El virus de la FA es un arbovirus de pequeño tamaño (35-45 nμ) y forma icosahédrica perteneciente a la familia *Flaviridae* que es transmitido por la picadura del mosquito del género *Aedes* (fig. 1). Se trata de un virus ARN de cadena simple que contiene 10.233 nucleótidos, patógeno intracelular que se replica en el citoplasma de las células infectadas. La cubierta consiste en una capa lipídica derivada de la célula infectada con dímeros de la proteína E, que es la causa de las fases iniciales de la infección de las células, así como el principal objetivo de la respuesta inmunitaria del huésped. Otras proteínas virales son NS1 y NS3, cuyos anticuerpos contribuyen a la inmunidad protectora y son objetivo de las células T citotóxicas respectivamente. Sólo hay un serotipo de este virus y, con técnicas de secuenciación molecular, se pueden clasificar 5 genotipos (3 circulantes en África y 2 en Sudamérica). La infección natural confiere protección a largo plazo durante toda la vida[4,5].

Epidemiología

Mecanismo de transmisión

La FA es una infección zoonótica mantenida en la naturaleza por primates no humanos y transmitida por mosquitos. El mosquito *Aedes aegypti* permanece activo durante el día y transmite el virus del mono al hombre (FA selvática) y entre humanos (FA urbana), aunque pueden transmitirlo otros mosquitos del género *Aedes*. En África se produce la transmi-

sión dentro y alrededor de las ciudades, y los niños tienen un alto riesgo de enfermar. En cambio, en Sudamérica la transmisión tiene lugar en áreas forestadas, fundamentalmente en varones que trabajan en la agricultura. El período de incubación oscila entre 3 y 6 días[6].

Figura 1. *Mosquito* Aedes.

Incidencia mundial

La FA ocurre en regiones tropicales de África y Sudamérica (fig. 2). A pesar de la presencia del mosquito *Aedes* en Asia, hasta el momento el virus de la FA no se ha encontrado en esta región. No obstante, el continente asiático se considera vulnerable por la presencia de vectores capaces de transmitir la enfermedad y de una gran masa de población susceptible de presentar esta infección. La OMS estima que se producen aproximadamente 200.000 casos de FA cada año en el mundo, con 30.000 fallecidos. En la actualidad, 33 países de África están en riesgo. En Sudamérica la FA es endémica en 10 países y hay zonas de alto riesgo, como las zonas tropicales de Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela. La disminución de campañas de vacunación en países susceptibles de África, el consiguiente descenso de coberturas vacunales en su población infantil, y la reducción de los programas de control de vectores, son factores que tienen un papel fundamental en el aumento progresivo de la enfermedad desde el inicio de los años noventa. Otros factores que han contribuido a este repunte de la FA son la inmigración masiva hacia los núcleos urbanos y las deficientes condiciones sanitarias en la periferia de estas ciudades, lo que condiciona un mayor número de susceptibles, y un terreno propicio para el aumento de larvas del mosquito transmisor del virus[7].

Medidas de aislamiento

Además de la inmunización de habitantes de zonas endémicas y de viajeros a estas zonas, hay otras medidas preventivas, como la lucha contra el mosquito del género *Aedes* mediante insecticidas y la eliminación de los anidamientos de larvas, que se localizan fundamentalmente en aguas limpias. Hay normativas internacionales que regulan el empleo de insecticidas en aeronaves para prevenir la diseminación de los vectores, así como los requerimientos de certificados vacunales en viajeros y que se revisan periódicamente[8].

Cuadro clínico

La infección por el virus de la FA puede producir cuadros muy variados que van desde la infección asintomática, hasta el shock hemorrágico. En los casos sintomáticos, el cuadro suele iniciarse con fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, dolores óseos y musculares, náuseas y mareos, fase que recibe el nombre de período de infección, que suele durar unos 3 días. En la exploración física, el paciente presenta sensación de enfermedad grave, hiperemia conjuntival y facial y bradicardia relativa respecto a la fiebre. En la analítica sanguínea puede aparecer neutropenia. Posteriormente, la fiebre y los síntomas suelen desaparecer durante el período de remisión que dura entre 2 y 24 h. En el 15-25% de los pacientes la enfermedad reaparece de forma más grave en el llamado período de intoxicación, con fiebre, vómitos, dolor epigástrico, ictericia, fallo renal y diátesis hemorrágica, con petequias, equimosis, epistaxis, y hemorragia generalizada con hallazgos analíticos de insuficiencia hepática y renal y coagulopatía de consumo. El 20-50% de los pacientes con enfermedad hepatorrenal evoluciona hacia un cuadro de hipotensión, acidosis, edema cerebral y coma, y muere a los 7-10 días del inicio de la enfermedad. En caso de recuperación, el paciente entra en el período de convalecencia con un cuadro de debilidad que puede prolongarse durante semanas[6].

Vacuna

La vacuna frente a la FA es una vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D, cultivados en embriones de pollo libres de patógenos[9] (tabla 1). Se presenta en un liofilizado preparado para suspensión en una solución de cloruro sódico al 0,4%. Al reconstituirse se obtiene un volumen de 0,5 ml. Como excipientes incluye lactosa, sorbitol, L-histidina hidrocloruro, L-alanina, cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato de magnesio e hidróxido de aluminio. La vacuna está disponible en España en los centros autorizados de vacunación internacional.

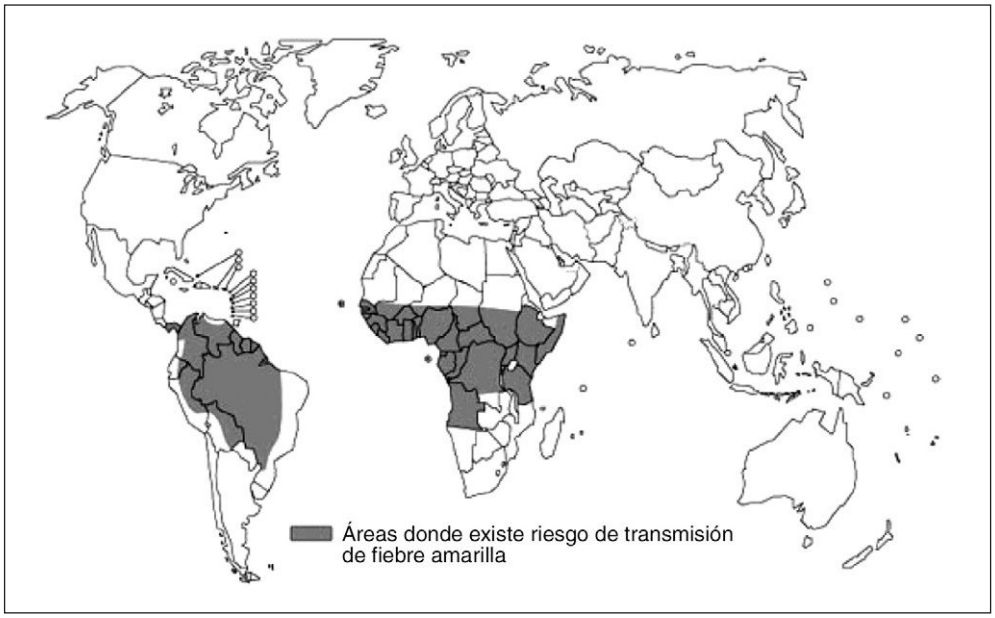

Figura 2. *Distribución mundial de zonas endémicas de fiebre amarilla 2005. Riesgo de infección potencial por informe de la enfermedad o por la presencia de vectores y reservorios animales.*

Indicaciones
La vacuna está indicada en personas que viajan a zonas endémicas o epidémicas o que viven en ellas, y se requiere una sola dosis. Según la normativa internacional, es necesario un certificado internacional de vacunación (cartilla amarilla) para entrar en un país endémico o para viajar desde un país endémico a otro donde hay presencia de mosquitos del género *Aedes* capaces de transmitir la infección y, por lo tanto, con riesgo de introducción de la enfermedad (p. ej., viaje de África al Sudeste Asiático). El certificado de vacunación tiene validez a partir de los 10 días de la administración de la vacuna y hasta 10 años después. Esta vacuna está incluida en el calendario vacunal de áreas endémicas y se aplica a partir de los 9 meses de edad[10]. También está indicada en personal de laboratorio que maneja material contaminado por el virus.

Inmunogenicidad y eficacia
Se trata de una vacuna altamente efectiva en la prevención de la enfermedad y que normalmente es bien tolerada. Hay experiencia con esta vacuna desde hace más de 70 años en cientos de millones de personas. Tras la vacunación, aparecen anticuerpos protectores a los 10 días en el 90% de los vacunados y en el 99%, a los 30 días[6].

Pauta y vía de administración
Una sola dosis es suficiente, pero las regulaciones de salud internacional exigen repetir la dosis cada 10 años en caso de mantenerse el riesgo de presentar la infección. Se aplica por vía subcutánea y puede administrarse de manera conjunta con las vacunas frente a sarampión, poliomelitis, difteria-tétanos-tos ferina, hepatitis A, hepatitis B, cólera oral, tifoidea (oral o parenteral) y meningococo. No debe administrarse junto con la vacuna anticolérica inyectable.

Tabla 1. *Características de la vacunación fiebre amarilla*

Tipo de vacuna	Viva atenuada
Dosis	1 dosis de 5 ml
Dosis de recuerdo	Cada 10 años, si es necesario
Contraindicaciones	Anafilaxia a huevo, polimixina o neomicina Inmunodeficiencias, incluida VIH (CD4 < 200) Alergia a dosis previas, enfermedad intercurrente Embarazo (restringida), niños < 4 meses
Reacciones adversas	Raras: fallo hepático, encefalitis
Recomendada	Viajeros a zonas endémicas Países en los que sea obligatoria
Precauciones especiales	Niños 6-9 meses Restringida en embarazo, en madres lactantes

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Contraindicaciones
Además de las contraindicaciones generales de las vacunas, al tratarse de una vacuna de virus vivos, su aplicación está contraindicada en:

- Menores de 4 meses de edad, por el riesgo aumentado de presentar encefalitis en estas edades.

- Lactantes de edad comprendida entre 4 y 9 meses de edad: en estos casos habrá que valorar el riesgo de presentar la enfermedad frente al riesgo teórico de tener encefalitis asociada a la vacunación.

- Embarazadas, salvo en situaciones de epidemia en los que habrá que valorar los riesgos frente a los beneficios de la vacunación. En caso de administración involuntaria, se vigilará la evolución, determinándose la inmunoglobulina (Ig) M específica en sangre de cordón si hubiera sospecha de anomalía fetal. La vacunación inadvertida durante el embarazo no supone una causa para su interrupción.

- Madres lactantes: en estos casos debe evitarse la vacuna, a no ser que el riesgo de infección sea alto.

- Inmunodeprimidos, salvo en situaciones epidémicas donde habrá que valorar los beneficios frente a los riesgos. Los familiares de estos pacientes pueden recibir la vacuna.

- Fiebre o enfermedad aguda.

- Personas con hipersensibilidad a neomicina o polimixina.

- Antecedente de reacción anafiláctica al huevo. En los casos de antecedente de reacción con signos o síntomas sospechosos de alergia a huevo, debe realizarse un test cutáneo antes de la administración de la vacuna.

Reacciones adversas
Por lo general es una vacuna bien tolerada y con pocos efectos secundarios, aunque las personas mayores de 75 años tienen un riesgo mayor de presentar efectos secundarios graves[11]. Pueden aparecer reacciones locales del tipo de dolor e inflamación en el lugar de la inyección. Otras reacciones leves pueden ser fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y cansancio en el 20-25% de los vacunados. Las reacciones de hipersensiblidad son muy raras y pueden darse en personas con historia de alergia al huevo. Se ha descrito la encefalitis como una reacción grave muy rara, y es más frecuente en los menores de 6 meses de edad. En un estudio realizado en Brasil, se encontró una frecuencia de reacciones adversas que osciló entre 0,06 y 1,32 casos por 100.000 vacunados[12]. En raras ocasiones la vacuna se ha asociado a fallo multiorgánico (*yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease* [YEL-AVD]). En una publicación del año 2001, se describieron 4 casos en Estados Unidos, 2 en Brasil y 1 en Australia[13]. En el año 2004 hubo un caso de una mujer joven con YEL-AVD en España con resultado de muerte 11 días después de la vacunación, el cual fue el primer caso descrito en España[14]. En el año 2002, los Centers for Disease Control de Atlanta revisaron la frecuencia de YEL-AVD, señalaron que desde 1996 se habían descrito 12 casos

en todo el mundo, y sugirieron que esta reacción podría deberse a una respuesta anómala del huésped más que por una activación del virus vacunal[15]. Según un estudio reciente, el riesgo de muerte asociado a la vacuna podría establecerse en torno a 0,04-2,1 casos por millón de dosis administradas[16].

Presentación comercial

La vacuna disponible en España es Stamaril®, del laboratorio Sanofi Pasteur MSD, disponible como medicamento extranjero en los centros de vacunación internacional autorizados por Sanidad Exterior (disponibles en la web www.msc.es). La vacuna debe almacenarse a temperaturas entre 2 y 5 ºC. Se debe proteger de la luz y no se puede congelar. Después de su reconstitución, debe conservarse en frío y administrarla antes de 1 h.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. World Health Organization. District Guidelines for yellow fever surveillance. WHO/EPI/GEN/ 98.09.
2. World Health Organization. Yellow fever. WHO/EPI/GEN/98.11.
3. Yellow Fever–Disease and Vaccine. CDC, Division of vector-borne infectious diseases, january 2003.
4. Chin J. El control de las enfermedades transmisibles. (Publicación Científica y Técnica n.º 581). 17.ª ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2001.
5. Carreras F, Alonso M, Garrido P, Castillo O. Vacuna antiamarílica. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas principios y aplicaciones. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 509.
6. ●● **Monath TP. Yellow Fever Vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1095.**
7. OMS. Weekly Epidemiological Record. 2007;18:153-60. Disponible en: http://www.who.int/wer
8. Hardiman M, Wilder-Smith A. The revised international health regulations and their relevance to travel medicine. J Travel Med. 2007;14:141-4.
9. ●● **Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. CDC. Recommendations and Reports, november 2002.**
10. Brundtland G. State of the world's vaccines and imnunization. Ginebra: World Health Organization; 2003.
11. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immugenicity in the elderly. Hum Vacc. 2005;1:207-14.
12. ●● **Fernandes GC, Camacho LA, Carvalho MS, Batista M, Almeida SM. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. Vaccine. 2007;25:3124-8.**
13. Adverse events following yellow fever vaccination. Weekly Epidemiological Record. 2001;76:217-8.
14. Doblas A, Domingo C, Bae HG, Bohorquez CL, De Ory F, Niedrig M, et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. J Clin Virol. 2006;36:156-8.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel 2003-2004 - Vaccine Recommendations for Infants and Children.
16. ●● **Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis. 2007;15:850-6.**