

VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

GRUPO DE VACUNAS DE VIAJEROS DE LA
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE VACUNOLOGÍA (AEV-VV)



34 países endémicos



13 países endémicos

Mapas: Yellow Book 2024. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever>

VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología: Rosa López Gigosos, Natividad Tolosa Martínez, Guillermo Mena Pinilla, Magda García Rodríguez, Mercedes Melero García, Juan Barriga García, Cristina Hernán García, Esther Redondo Marguello, Blanca O'Donnell Cortés, Inmaculada García Jabalera, Pilar Arrazola Martínez, Mar Faraco Oñorbe, Hilary Piedrahita Valdés, Elsa Morales Cuello, Raisa Margaritta Morales Martínez, Karen Lorena Colmenares Andrade, Mariola Espejo y Francisco Javier Rodríguez Jiménez.

Referencia para citar este artículo: López-Gigosos R, Barriga JJ, O'Donnell B, Rodríguez FJ, Hernández C y Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología. Vacuna frente a la fiebre amarilla (FA). [Internet]. Mayo 2025 [Consultado dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>

BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA FIEBRE AMARILLA

Agente causal: virus de ARN de cadena única del género Flavivirus. Tiene 7 genotipos.

Transmisión: es vectorial (humano - vector - humano) y se produce a través de la picadura de mosquitos infectados (*Aedes o Haemagogus* spp). Los humanos y los primates no humanos son los reservorios principales del virus. Las personas infectadas tienen viremia antes del inicio de la fiebre y los primeros 3-5 días de la enfermedad; en esta fase la transmisión teóricamente puede ocurrir a través de transfusión o pinchazos de aguja. La transmisión perinatal es excepcional.

Cuadro clínico: la mayoría de las personas infectadas con el virus de la FA tienen síntomas mínimos o son asintomáticos. El período de incubación de los casos clínicos suele ser de 3 a 6 días. Inicialmente se produce dolor de espalda, escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, mialgia, náuseas y vómitos, y postración; aunque la mayor parte de los casos se recuperan, una pequeña proporción (alrededor del 12%) progresan a una forma más grave de la enfermedad, con síntomas hemorrágicos, ictericia y, finalmente, shock e insuficiencia orgánica multisistémica. La tasa de letalidad para los casos graves es del 30 al 60 %.

Diagnóstico: PCR de transcripción inversa [RT-PCR]) o pruebas serológicas IgM e IgG específicos del virus; dada la posibilidad de reactividad cruzada entre anticuerpos contra otros flavivirus, se deben realizar pruebas de anticuerpos más específicas (por ejemplo, una prueba de neutralización de reducción de la placa) para confirmar la infección.

Distribución de los genotipos del virus de la Fiebre Amarilla



Chippaux JP, Chippaux A. Yellow fever in Africa and the Americas: a historical and epidemiological perspective. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2018 Aug 25;24:20.

BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA FIEBRE AMARILLA

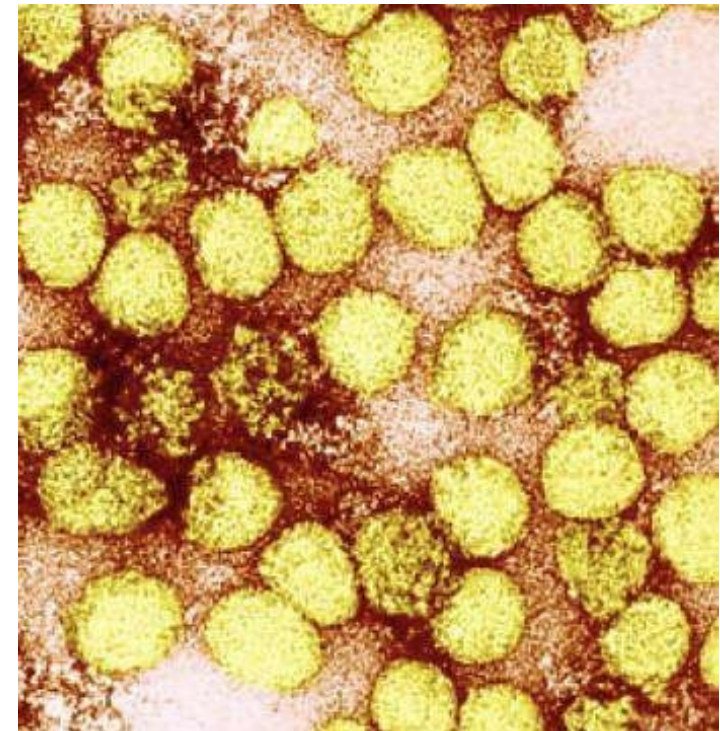
Se estima que anualmente ocasiona 200.000 casos, 100.000 infecciones graves y entre 30.000 y 50.000 muertes.

Tratamiento: sintomático con líquidos, descanso, analgésicos y antipiréticos (evitar aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos).

Evaluación del riesgo en viajeros: Desde 1970 hasta 2015, se han notificado 11 casos de FA en personas de los Estados Unidos y Europa que viajaron a África Occidental (6 casos) o América del Sur (5 casos), de los que 8 murieron. De 2016 a 2021, se notificaron más de 37 casos en viajeros no vacunados, incluidos ≥ 15 viajeros europeos y 1 viajero estadounidense a Perú.

Para una estancia de 2 semanas, el riesgo estimado de enfermedad y de muerte por fiebre amarilla para un viajero no vacunado que visita un área endémica es el siguiente:

- para África Occidental: 50 casos de enfermedad por cada 100 000 viajeros y 10 muertes por 100 000 viajeros
- para América del Sur, 5 casos de enfermedad por 100 000 viajeros y 1 muerte por 100 000 viajeros.



Virus de la fiebre amarilla

VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA FIEBRE AMARILLA EN LOS VIAJEROS

- Evitar las picaduras de los mosquitos mediante repelentes de insectos y ropa adecuada que minimice la exposición de la piel como camisas de manga larga, pantalones largos y calcetines.
- La vacunación es la medida más importante para prevenir la fiebre amarilla. Se desarrollaron dos vacunas contra la FA casi simultáneamente en la década de 1930 (cepas FNV y 17D). Desde entonces se han administrado aproximadamente mil millones de dosis en los últimos 80 años.

La vacuna disponible actualmente en Europa es Stamaril® de Sanofi Pasteur es una vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D, cultivada en embriones de pollo.



VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

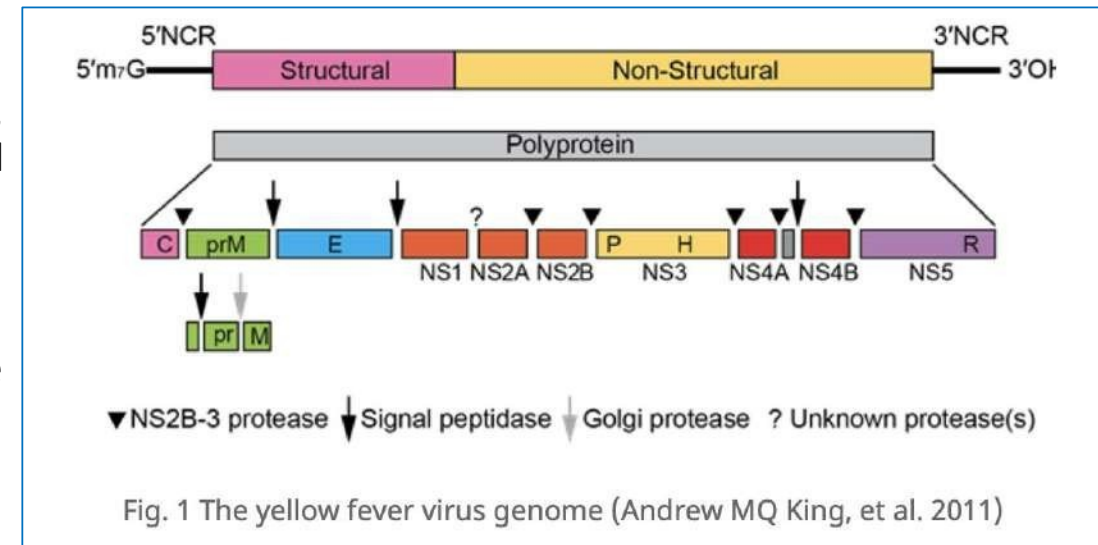
VIRUS VACUNAL

El virus causal de la FA es un virus de ARN de una sola cadena con tres proteínas estructurales (núcleo C, membrana M y envoltura E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). La proteína E es el principal inmunógeno del virus, facilita la fusión virus-célula y comprende la mayor parte de la superficie del virión.

El punto de partida para el desarrollo de la actual vacuna 17D fue el aislamiento, en 1927, de la cepa Asibi del virus de la fiebre amarilla por Stokes, Bauer y Hudson, junto con el laboratorio de la Comisión de la Fiebre Amarilla de África Occidental de la Fundación Rockefeller. Hoy en día se utilizan dos subcepas de 17D (17D-204 y 17DD) como vacunas.

La cepa de la vacuna YF-17D y la cepa Asibi de tipo salvaje difieren en solo 68 mutaciones de nucleótidos de más de 10.860 nucleótidos (~0.63%), lo que resulta en 32 diferencias de aminoácidos.

En la actualidad hay 6 sitios de fabricación de vacunas en el mundo, donde se producen aproximadamente unos 90 millones de dosis anuales: (1) Instituto Pasteur en Dakar, **Senegal** (2) Instituto Chumakov en **Rusia** (3) Bio-Manguinhos, Río de Janeiro, **Brasil** (4) Wuhan, en la República Popular **China** (5-6) Sanofi Pasteur en **EE.UU. y Francia**.



VIRUS VACUNAL

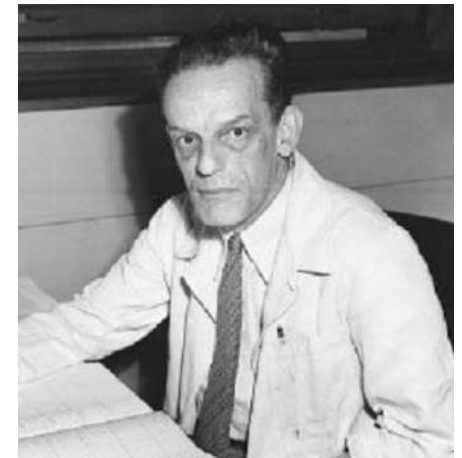
La vacuna 17D fue desarrollada por Theiler y Smith en 1937. Theiler fue galardonado con el Premio Nobel en 1951 por este trabajo, y era el único Premio Nobel otorgado por el desarrollo de una vacuna viral, hasta 2023 en que se ha otorgado a Katalin Karikó y Drew Weissman por las vacunas de ARNm frente a COVID-19. En la actualidad hay tres subcepas de 17D utilizadas como vacunas (17D-204, 17DD y 17D-213).

En 1945, la Organización Mundial de la Salud autorizó el uso de dos lotes de subcepas de esta vacuna en humanos: 17DD, que se utiliza en América del Sur, y 17D-204, que se utiliza en el resto del mundo.

El virus original de Fiebre Amarilla-Asibi fue atenuado por 176 pasajes en cultivos de tejido embrionario murino y de pollo, dando lugar a la cepa vacunal 17D-204, que ha perdido la capacidad de causar la enfermedad en primates, pero conserva su inmunogenicidad. Además, se debe remarcar que esta cepa vacunal NO es competente para los mosquitos, y por tanto evita la transmisión vectorial y posibles reversiones de virulencia.

El virus 17D se propaga en huevos embrionados, y cada huevo produce alrededor de 400 dosis de vacuna.

La vacuna atenuada frente a la fiebre amarilla de la cepa 17D se considera muy segura y efectiva. Ha sido utilizada durante más de 7 décadas con seguridad e inmunogenicidad bien establecidas.



Max Theiler

VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

COMPOSICIÓN

Stamaril® 1 dosis de 0,5 ml contiene:

Virus de fiebre amarilla (vivos, atenuados) cepa 17D-204; contiene no menos de 1.000 UI. cultivados en embriones de pollo libres de patógenos específicos. Se presenta en un vial con vacuna en polvo y una jeringuilla con diluyente.

Excipientes

Polvo: Lactosa, Sorbitol E420, Clorhidrato de L-Histidina, L- Alanina, Cloruro de sodio, Cloruro de potasio, Fosfato de disodio dihidrato, Fosfato dihidrógeno de potasio, Cloruro de calcio, Sulfato de magnesio.

Disolvente: Cloruro de sodio, Agua para inyectables.



RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACIÓN

La replicación del virus vacunal alcanza su punto máximo en los días 5-7 y es indetectable en 14 días.

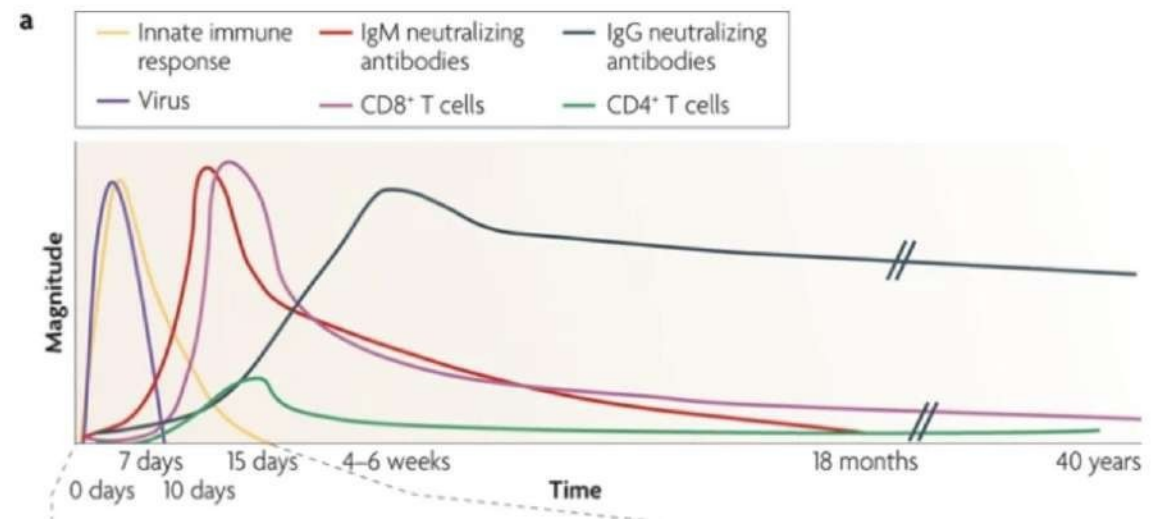
Los anticuerpos neutralizantes de tipo IgM se inducen rápidamente y alcanzan su punto máximo a las 2 semanas antes de disminuir, pero persisten durante al menos 18 meses.

Los anticuerpos neutralizantes de tipo IgG se producen más lentamente y pueden persistir hasta 40 años.

Las respuestas de las células T CD8+ se desarrollan rápidamente después de la inmunización, alcanzando su punto máximo en el día 15 (con aproximadamente el 15 % de las células T CD8+ activadas en el día 15) y disminuyendo a niveles normales más cercanos para el día 30. Además, hay una respuesta rápida de las células T CD4+ de un perfil mixto de ayudante T 1 (TH1) y TH2.

La respuesta innata ocurre rápidamente y parece persistir durante más de 15 días, presumiblemente debido a la continua replicación viral en la sangre.

Figure 1: Immune responses to YF-17D.



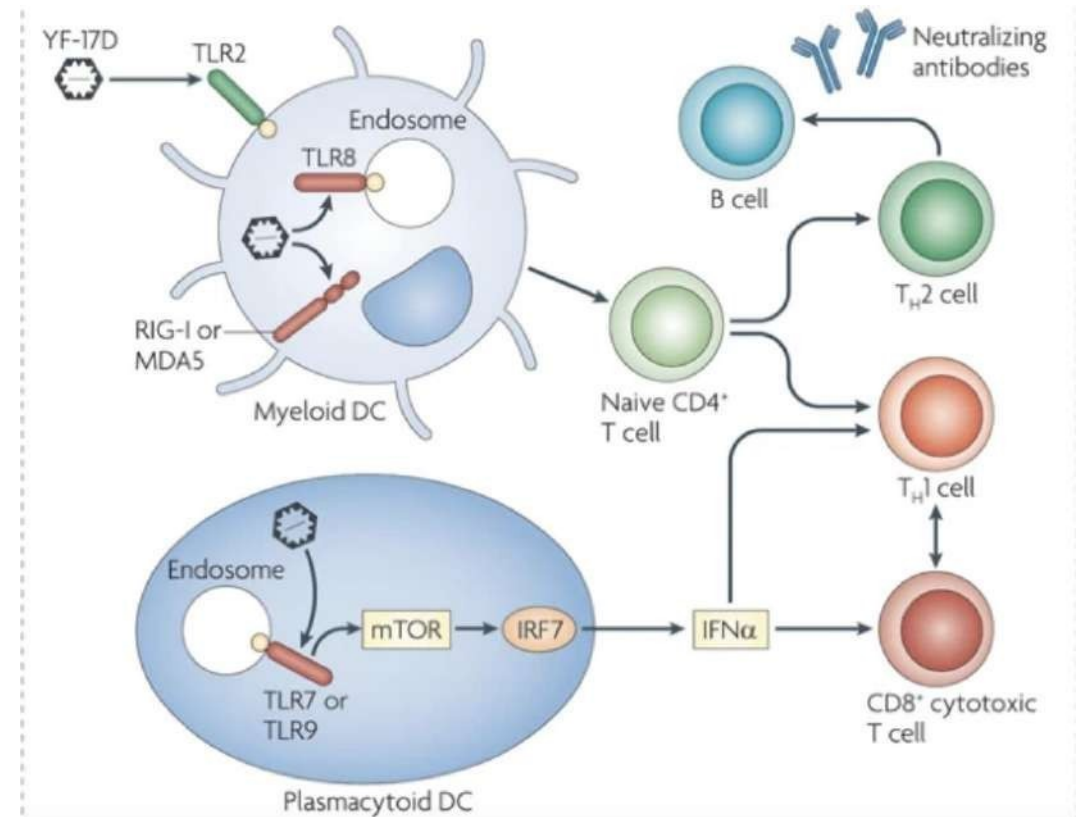
Pulendran, B. Learning immunology from the yellow fever vaccine: innate immunity to systems vaccinology. *Nat Rev Immunol* 9, 741–747 (2009).

<https://doi.org/10.1038/nri2629>

RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACIÓN

La cepa de la vacuna 17D atenuada estimula la activación y maduración de células dendríticas a través de múltiples receptores like-Toll (TLR2 y TLR8 en células dendríticas mieloides, y TLR7 y TLR9 en células dendríticas plasmacitoides), produciendo una respuesta inmune equilibrada de tipo TH1 y TH2 mediante la inducción de interferones tipo I (IFN) y $IFN\alpha$, que activan las células T CD8 y otras citocinas proinflamatorias.

Los anticuerpos neutralizantes son utilizados como correlato de protección por parte de la OMS. Sin embargo, no se debe subestimar la importancia potencial de la inmunidad mediada por células, especialmente las células T CD8+ restringidas de clase I, en el control de las infecciones primarias del virus de la FA.



VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Se aplica una sola dosis de 0,5 ml (generalmente no se necesitan dosis de refuerzo de la vacuna frente a la fiebre amarilla).

Se administra por vía subcutánea (preferible) o intramuscular, habitualmente en el hombro (músculo deltoides) o muslo, según la edad.

Stamaril® no debe administrarse por vía intramuscular a personas con algún trastorno de la coagulación, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas bajo terapia anticoagulante. Se debe utilizar la vía de administración subcutánea en su lugar.



**UNA SOLA INYECCIÓN
FRENTE A LA FIEBRE
AMARILLA¹**

Inyección subcutánea
o intramuscular¹

0,5 mL en niños o adultos¹

Disponible en jeringa
y vial multidosis¹

La vacuna proporciona una inmunidad efectiva del 95% a partir de los 10 días de su administración, y del 99% a los 30 días.

Una sola dosis es suficiente habitualmente para conferir protección de por vida, sin necesidad de dosis de recuerdo. Los anticuerpos neutralizantes específicos son detectables durante más de 35 años.

Se estima un umbral para conferir inmunidad colectiva frente a la fiebre amarilla del 80 % de la población (algunos autores lo cifran en 95%).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Situaciones especiales

Morbidity and Mortality Weekly Report

Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015

J. Erin Staples, MD¹; Joseph A. Bocchini Jr., MD^{2,3}; Lorry Rubin, MD^{2,4}; Marc Fischer, MD¹ (Author affiliations at end of text)

<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6423.pdf>

Circunstancias especiales en las que el Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC aconseja la **revacunación** de fiebre amarilla a los 10 años, **ante un viaje internacional a un destino de riesgo (endémico o epidémico)**:

- Mujeres que recibieron la vacuna estando embarazadas (situación excepcional);
- Personas vacunadas antes de un trasplante de células hematopoyéticas, una vez hayan recuperado la inmunocompetencia.
- Personas con VIH con recuento de CD4 200-499/ μ l u otras formas de inmunodeficiencias leves o con tratamientos inmunosupresores a dosis que no contraindiquen la vacunación.
- Otras condiciones que presuntamente comportan cierta inmunodepresión como la malnutrición intensa.
- Profesionales de laboratorios que manipulan virus de la fiebre amarilla, previa comprobación serológica.

INDICACIONES

- Se recomienda la vacunación frente a la Fiebre Amarilla para las personas de ≥ 9 meses de edad que viven en áreas con riesgo de transmisión del virus de la Fiebre Amarilla en África o América del Sur.
- La vacunación está indicada en los viajeros de ≥ 9 meses que se dirigen a zonas endémicas, y todos aquellos que se desplacen a países que exijan el **Certificado Internacional de Vacunación** como requisito de entrada.
- La vacuna también se recomienda para el personal de laboratorio que trabaja con el virus de la FA.



MODEL INTERNATIONAL CERTIFICATE OF VACCINATION OR PROPHYLAXIS

This is to certify that [name], date of birth, sex, nationality, national identification document, if applicable, whose signature follows

has on the date indicated been vaccinated or received prophylaxis against:

(name of disease or condition)

in accordance with the International Health Regulations.

Vaccine or prophylaxis	Date	Signature and professional status of supervising clinician	Manufacturer and batch No. of vaccine or prophylaxis	Certificate valid from until	Official stamp of administering centre
1.					
2.					

This certificate is valid only if the vaccine or prophylaxis used has been approved by the World Health Organization.

This certificate must be signed in the hand of the clinician, who shall be a medical practitioner or other authorized health worker, supervising the administration of the vaccine or prophylaxis. The certificate must also bear the official stamp of the administering centre; however, this shall not be an accepted substitute for the signature.

La indicación deber ser personalizada y realizarse en un [Centro de Vacunación Internacional](#).

El documento que certifica la vacunación de fiebre amarilla es válido durante toda la vida; la validez comienza 10 días tras la administración de una sola dosis.

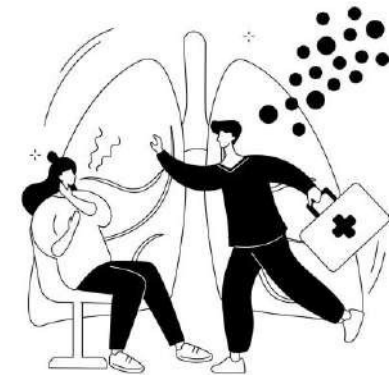
REACCIONES ADVERSAS DE LA VACUNA

Reacciones adversas comunes:

En general ocurren en el 10 % y el 30 % de los vacunados y son banales; suelen ocurrir en los 10-12 días tras la vacunación (más frecuentes entre los días tercero y séptimo). Incluyen febrícula, dolor muscular y dolor de cabeza; si la fiebre persiste más de 2 días o presenta otros síntomas, debe consultar al médico.



Reacciones de hipersensibilidad inmediata, con broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria. Se produce aproximadamente con una tasa de 1,3 casos por cada 100.000 dosis administradas.



REACCIONES ADVERSAS DE LA VACUNA

Reacciones graves: son excepcionales.

Enfermedad Viscerotrópica Asociada a Vacuna de Fiebre Amarilla (YEL-AVD): se asemeja a una infección fulminante por el virus de tipo salvaje (el virus vacunal prolifera en múltiples órganos y conduce a una insuficiencia multiorgánica y, ocasionalmente, a la muerte). Ocurre entre 1 y 18 días tras la primovacunación y ocasiona la muerte en el 48 % de los casos. Desde 2001, se han notificado más de 100 casos confirmados y sospechosos de YEL-AVD.

La incidencia es de 0,3 casos por cada 100.000 vacunados. En las personas de ≥ 60 años es de 1,2 por cada 100.000 dosis, y aún mayor para las personas de ≥ 70 años.

Enfermedad Neurotrópica Asociada a Vacuna de Fiebre Amarilla (YEL-AND): es causada por la neuroinvasión del virus YF-17D produciendo meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) o raramente parálisis del nervio craneal. Suele ocurrir de 2 a 56 días tras la primovacunación, y rara vez es fatal. La incidencia es de 0,8 por cada 100.000 vacunados, pero es mayor (2,2 por 100.000 dosis) en personas de ≥ 60 años.

Los mecanismos subyacentes a tales eventos siguen siendo desconocidos, pero la velocidad de inicio de la enfermedad sugiere un posible papel para las respuestas inmunitarias innatas. Las mutaciones genéticas en la YF-17D no parecen ser la causa, porque la YF-17D aislada de pacientes con eventos adversos graves ha tenido la misma secuencia de nucleótidos que la cepa original de la vacuna.

Pulendran, B. Learning immunology from the yellow fever vaccine: innate immunity to systems vaccinology. *Nat Rev Immunol* 9, 741–747 (2009).

CONTRAINDICACIONES DE LA VACUNA

- Hipersensibilidad a dosis anteriores.
- Alergia grave a los componentes de la vacuna, incluidas las proteínas de pollo, los huevos, los ovoproductos o la gelatina.
- Historia de disfunción del timo (incluyendo miastenia *gravis*, timoma, o timectomía).
- Inmunodepresión grave, que incluye:
 - Corticosteroides sistémicos en dosis altas (por ejemplo, dosis diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más o dosis diarias de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana).
 - Fármacos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia o fármacos citotóxicos.
 - Infección por VIH (sintomática) o recuentos de linfocitos T CD4 <200/ml (o <15 % del total de linfocitos en niños de <6 años).
- Menores de 9 meses, con excepción de las situaciones de alto riesgo, en que se puede valorar la vacunación a niños con edades de 6 a 9 meses.



IMPORTANTE:

«Si la vacunación frente a la fiebre amarilla está contraindicada por razones médicas, es necesario llevar consigo una certificación médica de exención, expedida en los [Centros de Vacunación Internacional](#)».

CONTRAINDICACIONES DE LA VACUNA



Edad menor de 6 meses

La tasa de enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna frente a la FA (YEL-AND) es alta en los menores de 6 meses, de 50 a 400 casos por cada 100.000 bebés vacunados. Se desconoce el mecanismo del aumento de la neurovirulencia en los bebés, pero podría deberse a la inmadurez de la barrera hematoencefálica, a una viremia mayor o más prolongada o a la inmadurez del sistema inmunitario.

Se recomienda posponer o evitar los viajes a países endémicos de FA en los niños menores de 6 meses.



Trastornos del timo

La vacuna de FA está contraindicada en personas con un trastorno del timo asociado con una función anormal de las células inmunitarias (por ejemplo, miastenia gravis, timoma). No hay evidencia de disfunción inmune o mayor riesgo de eventos adversos graves asociados a la vacuna contra la FA en personas que se han sometido a timectomía incidental o que han recibido radioterapia indirecta en el pasado distante; estas personas pueden vacunarse.

PRECAUCIONES CON LA VACUNA



- **Edad de 6 a 8 meses:** Se han notificado dos casos de YEL-AND en bebés de 6 a 8 meses de edad. Se cree que este riesgo es sustancialmente menor a los 9 meses de edad.



- **Edad \geq 60 años:** Los eventos adversos graves en este grupo ocurren en 7,7 por cada 100.000 dosis administradas, en comparación con 3,8 por 100.000 para todos los vacunados de fiebre amarilla. Los riesgos para YEL-AND y YEL-AVD aumentan en este grupo de edad.



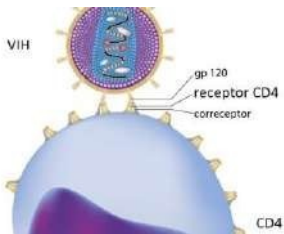
- **Lactancia materna:** Se han notificado al menos 3 casos de YEL-AND en lactantes cuyas madres fueron vacunadas de FA. Los 3 bebés tenían menos de 1 mes de edad en el momento de la exposición y fueron diagnosticados de encefalitis. Las madres deben extraer y desechar su leche materna durante ≥ 2 semanas después de la vacunación contra la fiebre amarilla antes de reanudar la lactancia materna.

En todos ellos es necesario valorar el riesgo individual

PRECAUCIONES CON LA VACUNA



- **Embarazo:** La vacunación de FA durante el embarazo se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de anomalías congénitas menores (principalmente nevos pigmentados), y a una mayor tasa de abortos espontáneos. Además, el embarazo puede reducir la respuesta inmunológica a la vacunación.
Se recomienda a las mujeres embarazadas evitar los viajes a las áreas de riesgo de FA. Si los viajes son inevitables y se considera que el riesgo de exposición al virus de la fiebre amarilla supera el riesgo de vacunación, es apropiado recomendar la vacunación. Si se estima que el riesgo de la vacunación supera el riesgo de exposición al virus de la fiebre amarilla, debe proponerse una exención médica para cumplir con las regulaciones sanitarias.
Aunque no hay datos específicos disponibles, la ACIP de los CDC recomienda un plazo de al menos 4 semanas tras recibir la vacuna de FA para iniciar el embarazo.



- **La infección por VIH** (asintomática) y los recuentos de linfocitos T **CD4 200-499/ml** (o del 15 al 24 % del total de linfocitos en niños de <6 años). No se han identificado eventos adversos graves tras la vacunación de FA en este grupo. Sin embargo, la infección por el VIH se ha asociado con una respuesta inmunológica reducida.

En todos ellos es necesario valorar el riesgo individual

PRECAUCIONES CON LA VACUNA

Transmission of yellow fever vaccine virus through blood transfusion and organ transplantation in the USA in 2021: report of an investigation



Carolyn V Gould, Rebecca J Free, Julu Bhatnagar, Raymond A Soto, Tricia L Royer, Warren R Maley, Sean Moss, Matthew A Berk, Rebecca Craig-Schapiro, Rosy Priya L Kodiyankal, Lars F Westblade, Thangamani Muthukumar, Yoram A Puius, Amresh Raina, Azam Hadi, Kymberly A Gyure, Danielle Trief, Marcus Pereira, Matthew J Kuehnert, Vennus Ballen, Debra A Kessler, Kimberly Dailey, Charles Omura, Thuy Doan, Steve Miller, Michael R Wilson, Jennifer A Lehman, Jana M Ritter, Elizabeth Lee, Luciana Silva-Flannery, Sarah Reagan-Steiner, Jason O Velez, Janeen J Laven, Kelly A Fitzpatrick, Amanda Panella, Emily H Davis, Holly R Hughes, Aaron C Brault, Kirsten St George, Amy B Dean, Joel Ackelsberg, Sridhar V Basavaraju, Charles Y Chiu, J Erin Staples, and the Yellow Fever Vaccine Virus Transplant and Transfusion Investigation Team*

Summary

Background In 2021, four patients who had received solid organ transplants in the USA developed encephalitis beginning 2–6 weeks after transplantation from a common organ donor. We describe an investigation into the cause of encephalitis in these patients.

Lancet Microbe 2023; 4: e711-21

Published Online

August 3, 2023

<https://doi.org/10.1016/>

THE LANCET Microbe

Identifican la primera transmisión conocida del virus vivo y atenuado de la vacuna contra la fiebre amarilla a través del trasplante de órganos sólidos a cuatro receptores de órganos, lo que causó una enfermedad neurológica grave y dos muertes.

Los trabajadores de la salud que proporcionan vacunas deben informar a los pacientes de la necesidad de aplazar la donación de sangre durante al menos 2 semanas después de recibir una vacuna contra la fiebre amarilla.

INTERACCIONES CON OTRAS VACUNAS

Administración conjunta con VACUNAS INACTIVADAS:

Se pueden administrar simultáneamente o en cualquier momento antes o después de la vacunación frente a la fiebre amarilla. No existe evidencia de que las vacunas inactivadas interfieran con la respuesta inmunitaria a la vacuna de FA.

Administración conjunta con VACUNAS VIRALES ATENUADAS:

Se recomienda que la vacuna contra la FA se administre al mismo tiempo que otras vacunas virales vivas, con excepción de la vacuna triple vírica. Si no es posible la administración simultánea, es preferible separar 30 días entre las vacunas.

Siempre que sea posible, es mejor administrar las vacunas de FA y Triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis) con 30 días de diferencia. Si no es posible este intervalo, se considera aceptable la coadministración.

Administración conjunta con VACUNAS BACTERIANAS ATENUADAS:

La vacuna de fiebre tifoidea Ty21a (Vivotif®) se puede administrar simultáneamente o en cualquier intervalo antes o después de la vacuna contra la fiebre tifoidea.

No se dispone de datos sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna oral atenuada viva contra el cólera (Vaxchora®) administrada simultáneamente con la vacuna contra la FA.

VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

DOSIS FRACCIONADAS

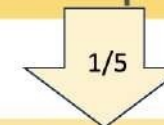
(Se han administrado más de 800 millones de dosis fraccionadas)

THE LANCET Infectious Diseases



Vacuna altamente potente de FA - Chumakov

67.608 UI por dosis



13.522 UI por dosis

Generalmente 0,1 ml, una quinta parte de la dosis, produce una respuesta comparable a la de la vacuna de dosis completa de FA al mes y ≤ 1 año después de la administración subcutánea. Su uso debe considerarse como una respuesta de emergencia a un brote en situaciones de escasez mundial de vacunas de fiebre amarilla. De acuerdo con la posición de la OMS de 2017 sobre el uso de dosis fraccionadas de la vacuna de fiebre amarilla, los subgrupos específicos, incluidos los niños menores de 2 años y las personas que viven con el VIH, deberían recibir preferentemente una dosis estándar hasta que se disponga de más pruebas.

Las dosis más bajas se asocian a un aumento más lento de los títulos de anticuerpos neutralizantes y a tasas de seroconversión más bajas 10 días después de la vacunación. Es posible que estas dosis conduzcan también a una serorreversión más temprana.

No se puede emitir un certificado de vacunación para viajes internacionales a una persona que haya recibido solo una dosis fraccionada.

ALGUNOS CANDIDATOS A NUEVAS VACUNAS FRENTE A LA FA

Hay múltiples candidatos de vacuna frente a la FA de segunda generación en varias etapas de desarrollo que deben demostrar su NO inferioridad a la vacuna 17D actual en términos de seguridad e inmunogenicidad.

Se ha desarrollado en la India una vacuna de FA (SII YFV) que contiene la cepa de la vacuna 17D-213 viva atenuada, derivada de la cepa 17D-204, cultivada en huevos de gallina embrionados. La cepa está presente en una vacuna ya autorizada y precalificada. La seguridad de SII YFV se demostró en seis estudios toxicológicos en ratones, ratas y monos. Se ha llevado a cabo un estudio de fase I para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad en voluntarios adultos sanos. Se encontró que una sola dosis de SII YFV era segura, bien tolerada e inmunogénica por dos vías (SC/IM) en adultos. Sobre la base de estos resultados positivos, se planean dos estudios clínicos de fase 3 en países subsaharianos en bebés, niños y adultos. Esta vacuna puede ayudar a abordar la escasez mundial de vacuna de FA.

Desai, S., Anil, K., Potey, A.V. *et al.* A phase I clinical study to assess safety and immunogenicity of yellow fever vaccine. *npj Vaccines* **7**, 170 (2022).

Dos candidatos a la vacuna de ARN mensajero encapsuladas en nanopartículas lipídicas (**YF mRNA-LNP**), expresan las proteínas de la premembrana y de la envoltura, o la proteína no estructural 1 del virus de la FA. Las vacunas de ARNm combinan un rápido desarrollo y fabricación, con la capacidad de inducir respuestas inmunes humorales y celulares y parecen tener un perfil de seguridad aceptable. Se administran en régimen de dos dosis.

- La primera candidata codifica las proteínas de premembrana y envoltura (prM-E) responsables de la entrada del virus en la célula huésped.
- La segunda candidata codifica la proteína no estructural 1 (NS1) que es crítica para la replicación viral y está involucrada en la evasión inmune y la patogénesis.

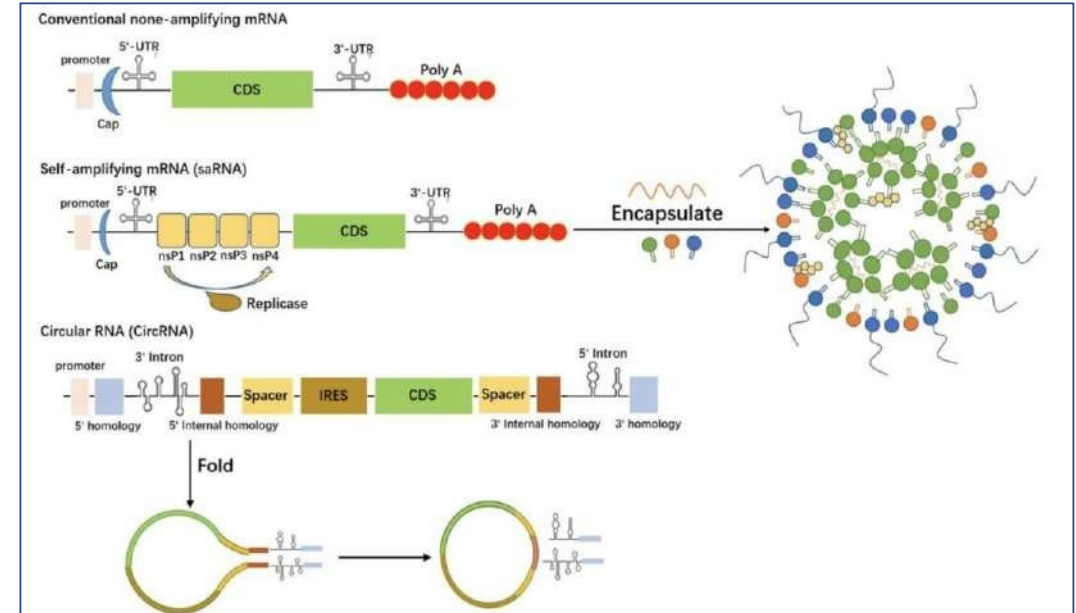
Hansen CA, Barrett ADT. The Present and Future of Yellow Fever Vaccines. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021 Sep 1;14(9):891.

ALGUNOS CANDIDATOS A NUEVAS VACUNAS FRENTE A LA FA

Por el momento, las vacunas para FA de ARNm existentes no son estables y requieren múltiples dosis.

Los candidatos a la **vacuna de ARN circular** tienen una estructura de bucle cerrado; potencialmente menos susceptibles a la degradación y más estables que los candidatos a la vacuna de ARNm. Los mecanismos fisiológicos que sustentan la traducción del ARN circular también podrían conducir a una mayor durabilidad de la producción de proteínas/antígenos en el cuerpo después de la administración, lo que podría resultar en una mejor eficacia con dosis más bajas.

La Coalición para las Innovaciones de Preparación para la Epidemia (CEPI) y Emervax está desarrollando métodos para mejorar la purificación, ampliando la fabricación de ARN circular con nanopartículas poliméricas y diseñando y desarrollando una vacuna contra la FA segura, efectiva y potencialmente termoestable.



CANDIDATOS A NUEVAS VACUNAS FRENTE A LA FA

Inactivadas Vectores virales

RNA

DNA

VLP

...

Las vacunas vivas atenuadas derivadas de la cepa Asibi y cultivadas en células VERO (como vYF, ya en fase II) constituyen una alternativa a las vacunas producidas en huevos embrionados, y por tanto mejoran la posibilidad de producción rápida y en grandes cantidades, sin la limitación que han constituido en el pasado la necesidad de disponer y cultivar los virus en huevos. Las necesidades de producción actuales son crecientes.

Los candidatos a la vacuna de ARN circular u otros candidatos para vacunas de DNA, o las vacunas inactivadas podrían eliminar los inconvenientes de las vacunas vivas atenuadas, como las reacciones adversas de la enfermedad viscerotrópica (YEL-AVD), y la enfermedad neurotrópica (YEL-AND).

VACUNA FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA (FA)

CANDIDATOS A NUEVAS VACUNAS FRENTE A LA FA

Inactivadas
Vectores virales

RNA

DNA

VLP

...

Hansen CA, Barrett ADT. The Present and Future of Yellow Fever Vaccines. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Sep 1;14(9):891. doi: 10.3390/ph14090891. PMID: 34577591; PMCID: PMC8468696.

Yellow fever vaccine candidates in development.

Vaccine Name [Reference]	Vaccine Type	Formulation/Makeup	Stage of Development	Cohort	Endpoints	Comments
XRX-001 [89]	Inactivated	YF-VAX inactivated with BPL adsorbed to aluminum hydroxide	Clinical: Phase I	60 healthy male and female volunteers	Safety: SAE incidence Efficacy: neutralizing antibody response	
VINFLAPI001/2010 [77]	Inactivated	Bio-Manguinhos/FIOCRUZ 17DD inactivated with BPL adsorbed to aluminum hydroxide	Pre-clinical	C57Bl/6 mice	Seroconversion of neutralizing antibodies and protection from lethal challenge	17DD grown in serum-free Vero cells in bioreactor
Chumakov Institute inactivated YF vaccine [78]	Inactivated	Chumakov Institute 17D-213 inactivated with BPL	Pre-clinical	BALB/c mice	Non-inferior immunogenicity compared to 17D	17D strain adapted to Vero cell culture
Recombinant vaccinia virus/17D	Replicating viral vector	YFV-specific cDNA clone 10III NS1-NS2A-NS2B expressed in wild-type	Pre-clinical	BALB/c mice	Protection from lethal challenge	Only conferred
pYF17D-16 iDNA [82]	DNA	PLLAV: iDNA plasmid containing 17D genome downstream of CMV promoter	Pre-clinical	AG129 and BALB/c mice	Safety and seroconversion of neutralizing antibodies, respectively	
pBeloBAC-FLYF and pBeloBAC-YF/ Δ C [83]	DNA	PLLAV: plasmid containing 17D genome downstream of CMV promoter and upstream of hepatitis delta virus ribozyme and RNA pol II transcription terminator (Δ C: capsid gene deleted)	Pre-clinical	A129 mice	Seroconversion of neutralizing antibodies	
pShuttle/YFV-17D [84]	DNA	PLLAV: 17D-204 cDNA downstream of SV40 promoter, upstream of hepatitis delta virus ribozyme	Pre-clinical	AG129 mice	Measuring genetic diversity (safety correlate)	
p/YFE and pL/YFE [81]	DNA	DNA encoding 17DD E and E fused to LAMP-1, respectively (not PLLAV)	Pre-clinical	C57Bl/6 and BALB/c mice	Stimulation of T-cell responses, neutralizing antibodies; comparison to 17DD vaccination; protection from lethal challenge	
CJaYZ [85]	VLP	Tetravalent VLP against YFV, ZIKV, CHIKV, and JEV: CprME of the flaviviruses and C-E3-E2-E1 of CHIKV expressed on a lentiviral vector that has been stably expressed in 293 T cells under antibiotic selective pressure	Pre-clinical	BALB/c mice	Seroconversion of neutralizing antibodies	
(YF) prME mRNA [86]	RNA	YFV prME mRNA complexed with lipid derivatives	Pre-clinical	Cynomolgus macaques	Visualize vaccine trafficking dynamics to draining lymph nodes	No immunogenicity or efficacy data

CANDIDATOS A NUEVAS VACUNAS FRENTE A LA FA

Inactivadas
Vectores virales
RNA
DNA
VLP

...

Vaccine Name	Vaccine Type	Formulation/Makeup	Stage of	Cohort	Endpoints	Comments
CJaYZ [85]	VLP	Tetravalent VLP against YFV, ZIKV, CHIKV, and JEV: CprME of the flaviviruses and C-E3-E2-E1 of CHIKV expressed on a lentiviral vector that has been stably expressed in 293 T cells under antibiotic selective pressure	Pre-clinical	BALB/c mice	Seroconversion of neutralizing antibodies	
(YF) prME mRNA [86]	RNA	YFV prME mRNA complexed with lipid derivatives	Pre-clinical	Cynomolgus macaques	Visualize vaccine trafficking dynamics to draining lymph nodes	No immunogenicity or efficacy data
Re-encoded wild-type YF viruses [87]	Synonymous transition mutations live-attenuated vaccine	Asibi and Ap7M (hamster-adapted) strains mutated to have 100–400 synonymous mutations in the NS2A-to-NS4B coding region of the YFV genome	Pre-clinical	Syrian golden hamsters (<i>M. auratus</i>)	Comparison of virulence and immunogenicity to wild-type/hamster-adapted YFV; protection from challenge	
YFE and YFE-LicKM [88]	Plant-produced subunit vaccine	E protein and E protein fused to bacterial enzyme lichenase produced by <i>Nicotiana benthamiana</i>	Pre-clinical	BALB/c mice	Seroconversion of neutralizing antibodies and protection from lethal challenge	
vYF-247 [70]	New manufacturing protocols	Stamaril and YF-VAX 17D genomes transfected into serum-free Vero cells; resulting seed lots grown in serum-free Vero cells	Pre-clinical	A129 and OF1 mice and Syrian golden hamsters (<i>M. auratus</i>)	Comparison to chicken embryo live-attenuated 17D in neurovirulence, viscerotropism, immunogenicity, protection from lethal challenge	
YFCEF-01-07 [92]	New manufacturing protocols	17DD grown in chicken embryo fibroblast culture	Pre-clinical	Swiss Webster mice and rhesus macaques	Immunogenicity and neurovirulence, respectively	

ENLACES DE INTERÉS:

WHO fiebre amarilla

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever#:~:text=Key%20facts,are%20endemic%20for%2C%20yellow%20fever.>

Ficha técnica de la vacuna de fiebre amarilla

- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65098/FT_65098.html

Listado de países con requisitos de vacunación de fiebre amarilla

- https://cdn.who.int/media/docs/default-source/travel-and-health/vaccination-requirements-and-who-recommendations-ith-2022-country-list.pdf?sfvrsn=be429f2_1&download=true

Vacunación de fiebre amarilla (AEP)

- <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-fiebre-amarilla>

CDC Travelers' Health

- <https://www.cdc.gov/yellowfever/vaccine/index.html#:~:text=The%20vaccine%20is%20a%20live,for%20entry%20into%20certain%20countries.>