



Novedades en Vacunas: Vacuna de Fiebre Amarilla

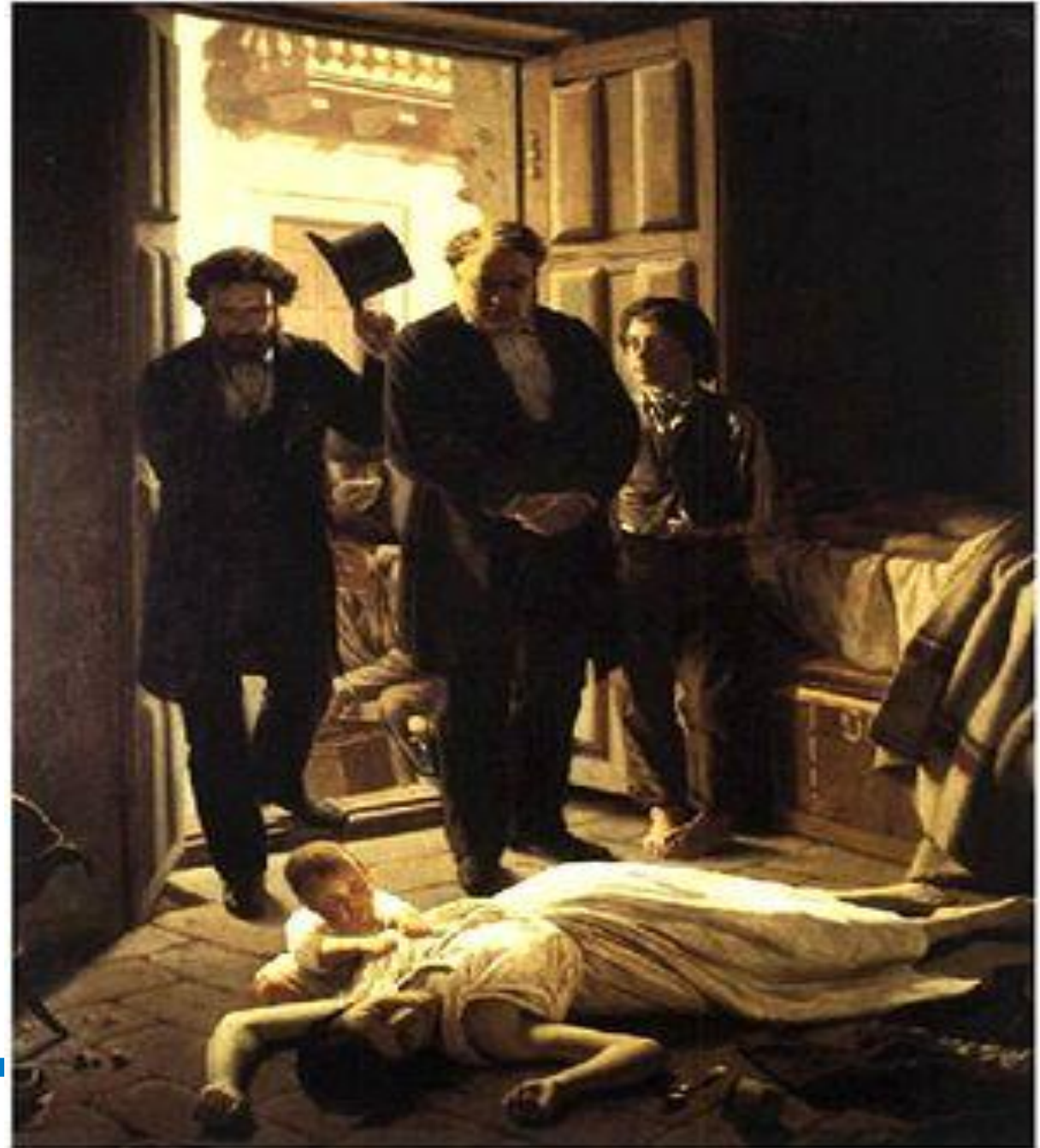
Dra M. Paula Della Latta

Infectóloga pediatra - Epidemiología HNRG





Buenos Aires: Epidemia de Fiebre Amarilla en
1871: murieron 14.000 en sólo 4 meses





Fiebre amarilla: cuadro clínico

- Infección viral aguda, de duración breve y gravedad variable (desde infección asintomática hasta presentación con fiebre, ictericia, insuficiencia renal, sangrado y shock con alta letalidad).
- Su nombre hace mención a un signo que la define: la ictericia.
- En las zonas endémicas son frecuentes las infecciones leves o inaparentes.
- Los niños <10 años y adultos mayores tienen un riesgo mayor de infección severa.
- Mortalidad: 25 – 50% (hasta 65%) en epidemias.



Transmisión: arbovirosis

Mosquito *Haemagogus*



Mosquitos hematófagos

En América: géneros *Haemagogus* y *Sabethes*
Reservorio: monos

Ciclo de transmisión: Rural-selvático-periurbano

Mosquito *Aedes spp*



En África: género *Aedes sp*

Ciclo de transmisión: selvático y urbano

Áreas endémicas de Fiebre Amarilla - CDC 2018-



- Es endémica en áreas tropicales y subtropicales del África Subsahariana, América Central y América del Sur.
- Anualmente se producen alrededor de 200.000 casos en el mundo, la mayoría en África y mueren 30.000.

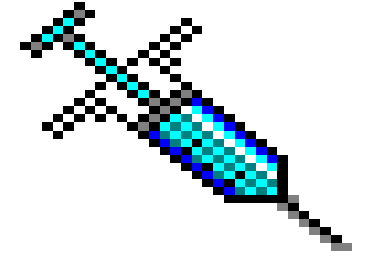


Vacuna contra la Fiebre Amarilla

- **Agente inmunizante:** suspensión liofilizada de **virus vivos atenuados** de la cepa 17D obtenida por pasos sucesivos sobre huevos embrionados de pollo.
- Dosis: 0,5ml (SC)
- Conservación: 2º - 8ºC.

Marcas disponibles en Argentina: *Stamaril*® y *Bio-Manguinhos*®

- Indicación: >9 meses de vida
- Esquema: 1 dosis de por vida (con excepciones)





Indicaciones Vacuna de Fiebre Amarilla

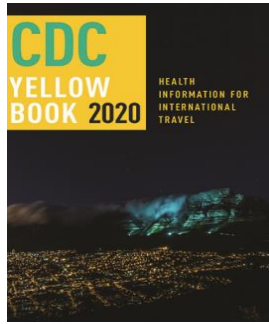
- ✓ Viajeros o residentes de zonas endémicas o epidémicas (mínimo 10 días antes)
 - ✓ Viajeros a países con exigencia (requerimiento) de vacuna para ingresar (mínimo 10 días antes)
 - ✓ Población de provincias limítrofes con áreas de riesgo (Misiones, Corrientes, Salta, Jujuy, Formosa y Chaco): vacunación rutinaria de niños a los 18 meses de edad.
 - ✓ Personal de laboratorio que maneje material contaminado con el virus.
-
- **La vacuna es eficaz desde los 10 días de aplicada.**
 - **Siempre debe emitirse el certificado de vacunación amarillo, con validez internacional (no tiene validez internacional si la aplicación figura en un calendario habitual de inmunizaciones)**



Efectos adversos

Leves-moderados:

- Entre el 10-30% reportan efectos sistémicos leves como fiebre de bajo grado, cefaleas y mialgias.
- Comienzan alrededor de las 72hs de aplicada y duran de 5 a 10 días.
- Locales: eritema y dolor en el sitio de inyección.



Efectos adversos graves

- **Enfermedad viscerotrópica (YFV-AVD):** 1-18 días postvacuna (mediana 4)

Enfermedad grave similar a la fiebre amarilla salvaje, con replicación viral en diferentes órganos, que a menudo conduce a la falla de múltiples órganos y ocasionalmente a la muerte.

Elevada mortalidad (48%), se da solo con la 1ra dosis.

Incidencia: 1-60 años: 0.3 casos/100.000 dosis, en **>60 años: 1.2/100.000 dosis**, y es mayor en los >70 años.

- **Enf. neurológica asociada (YFV-AND):** 3 - 56 días postvacuna

Manifestaciones variables: meningoencefalitis, Guillain-Barré, ADEM, etc.

Incidencia: 1-60 años: 0.8 casos/100.000 dosis; en > 60 años: 2,2/100.000.

En <6 meses: 50-400/100.000.

- **Anafilaxia:** se reporta en 1,3/100.000 dosis.



Contraindicaciones de vacuna de Fiebre Amarilla

- Niños <6 meses de vida.
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes (huevo, proteínas de pollo, gelatina, latex).
- Inmunocomprometidos: inmunodeficiencias primarias, VIH/SIDA, trasplantados, enfermedades malignas y tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador (quimioterapia, radioterapia, corticoides, rituximab, alentuzumab, etc.)
- Enfermedad del timo asociada a disfunción de la inmunidad celular como miastenia gravis y timoma.



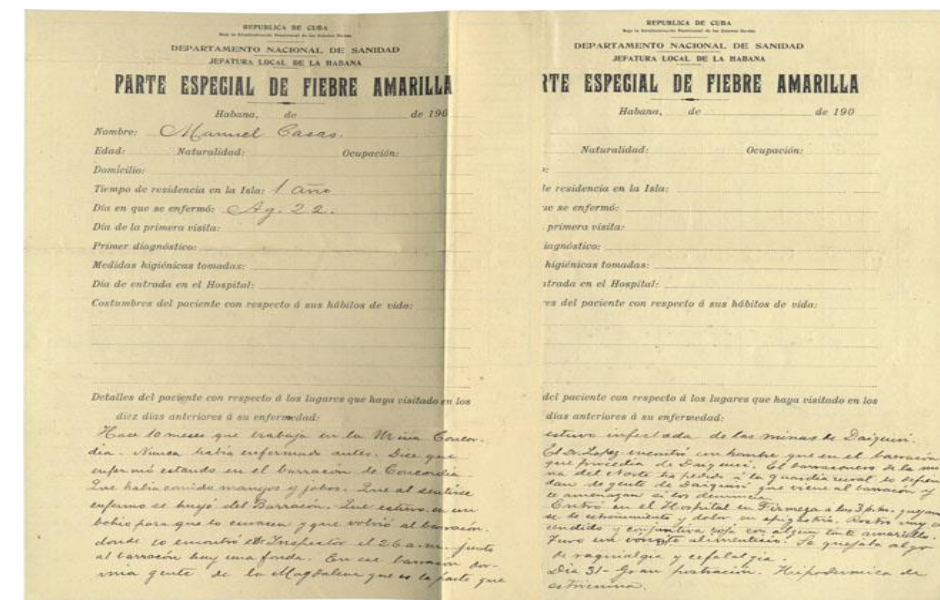
Precauciones de vacuna de Fiebre Amarilla

- Lactantes de 6 a 8 meses (2 casos reportados de enfermedad neurológica).
- Adultos > 60 años (evaluar riesgo epidemiológico frente al riesgo de evento adverso).
- VIH asintomáticos con recuento $CD4 > 200/mm^3$ o > 15-24% en menores de 6 años.
- Lactancia (demostrada la transmisión en 2 casos). *MMWR / February 12, 2010 / Vol. 59 / No. 5* (no a cualquier edad!)
- Embarazo (solo se podrá indicar en situación de emergencia epidemiológica, acorde a recomendaciones de las autoridades de salud locales, no antes del 6to mes de gestación).
- Otras consideraciones: diabéticos, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica.



Requerimiento vs Recomendación

- El **requerimiento** es establecido por los países para prevenir la importación y transmisión de FA (protege al país receptor, no al viajero)
- Algunos países la requieren para todos los viajeros y otros para los prevenientes de “áreas con riesgo aumentado de transmisión de FA” (OMS)
- El requerimiento está sujeto a cambios en cualquier momento, por lo cual el CDC sugiere a los viajeros, corroborar antes del viaje esta situación en la embajada del país de destino.
- El Reglamento Sanitario Internacional (RSI), mediante enmienda vigente desde el 11/06/16 estipula que “la protección conferida por la vacunación con una vacuna probada contra la fiebre amarilla y la validez del correspondiente certificado, es para toda la vida”.





- Argentina: zonas de riesgo de FA para el año 2009

Updated CDC Yellow Fever Risk Map for Argentina



- Corrientes:** Berón de Astrada, Capital, Gral Alvear, Gral Paz, Ituzaingó, Itatí, Paso de los Libres, San Cosme, San Miguel, San Martín y Santo Tomé.
- Chaco:** Bermejo
- Formosa:** Todos
- Misiones:** Todos
- Jujuy:** Valle Grande, Ledesma, Sta Bárbara y San Pedro.
- **Salta:** Gral San Martín, Orán, Rivadavia y Anta

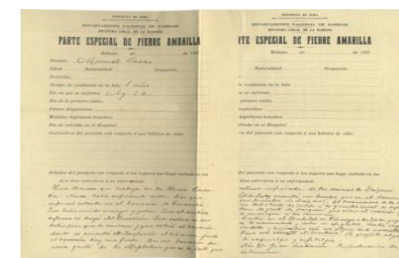
Entre febrero y mayo/2008: 8 casos en Misiones (1 fallecido). Ningún paciente estaba vacunado

Argentina = “áreas con riesgo aumentado de transmisión de FA” (OMS) = Requerimiento internacional



Requerimiento vs Recomendación

- Todo viajero internacional debe corroborar, previo al viaje, si el país de destino exige o no vacunación contra FA (**requerimiento**). Esto debe incluir las escalas.
- Cualquier país del mundo puede exigir el requerimiento de FA a viajeros provenientes de Argentina.
- Todo viajero internacional debe realizar una consulta en Medicina del Viajero y asesorarse, previo al viaje, si en el país de destino tiene riesgo o no de contagiarse de FA (**recomendación médica**).





Vaccination requirements and recommendations for international travellers; and malaria situation per country – 2021 edition

26 May 2021 | Publication

Algunos cambios de este año!

URUGUAY

Yellow fever (2021)

Country requirement at entry: a yellow fever vaccination certificate is required for travellers aged 1 year or over arriving from countries with risk of yellow fever transmission.

WHO vaccination recommendation: no



Consideraciones para la indicar vacuna de FA

Evaluar cada caso la decisión teniendo en cuenta 3 cosas:

- el riesgo de exposición al virus durante el viaje (región y tipo de viaje)
- requerimiento de ingreso a cada país y
- factores de riesgo individuales para eventos adversos graves asociados a la vacuna (edad, estado inmunológico)





Vaccine or prophylaxis	Date	Signature and professional status of administering clinician	Manufacturer and batch no. of vaccine or prophylaxis	Certificate valid from until	Official stamp of the administering center
Yellow Fever	15 June 2008	John M. Smith, MD	Batch (or lot) #	25 J19no 2008, Life of per dose WHOISBATED	[]

Certificado de **exención** de vacuna de Fiebre Amarilla

- Certificado con validez internacional que exime de aplicarse la vacuna de Fiebre Amarilla a aquellas personas que presentan alguna condición médica de riesgo (contraindicación o precaución).
- Debe ser emitido por la autoridad competente (Sanidad de Fronteras o Centros de Salud autorizados por Ministerio de Salud de la Nación).
- Debe emitirse ante Requerimiento internacional de Fiebre Amarilla para ingresar a países libres de la enfermedad, ejemplo: Sudáfrica o Sudeste Asiático, de lo contrario el viajero corre riesgo.
- La aceptación o no del certificado de exención queda a cargo del país receptor (puede ser rechazada).



Figure 4-02. Example International Certificate of Vaccination or Prophylaxis (ICVP)

INTERNATIONAL CERTIFICATE OF VACCINATION OR PROPHYLAXIS
Certificat international de vaccination ou de prophylaxie

This is to certify that ^① Jane Mary Doe ^② 22 March 1960 F United States
 Nous certifions que (name - nom) (date of birth - date de naissance) (sex - sexe) (nationality - et de nationalité)

[passport number] whose signature follows ^③ Jane Mary Doe
 (national identification document, if applicable - document d'identification nationale, le cas échéant) dont la signature suit

has on the date indicated been vaccinated or received prophylaxis against ^④ Yellow Fever in accordance with the International Health Regulations
 a été vaccinée, ou a reçu une prophylaxie à la date indiquée (name of disease or condition - nom de la maladie ou de l'affection) conformément au Règlement sanitaire international

Vaccine or prophylaxis vaccin ou agent prophylactique	Date	Signature and professional status of supervising clinician Signature et titre du professionnel de santé responsable	Manufacturer and batch no. of vaccine or prophylaxis Fabricant du vaccin ou de l'agent prophylactique et numéro du lot	Certificate valid from: until: Certificat valable à partir du : jusqu'au :	Official stamp of the administering center Cachet officiel du centre habilité
^④ Yellow Fever	^⑤ 15 June 2018	^⑥ John M. Smith, MD	[Batch (or lot) #]	^⑦ 25 June 2018, life of person vaccinated	[B]



Uso simultáneo con otras vacunas

- Datos limitados sugerían que la administración conjunta FA con triple viral (MMR) podría disminuir la respuesta inmune:
- La administración simultánea en niños, demostró una respuesta inmune disminuida contra todos los antígenos, excepto el sarampión, cuando se administraban el mismo día vs aplicadas con 30 días de diferencia.
- Se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos, pero si es posible, FA y MMR se deben administrar con 30 días de diferencia.

La Resolución 53/2014 tendrá un impacto especialmente en las provincias del NEA y NOA

Calendario Nacional: cambios para la vacunación contra la fiebre amarilla

Viernes, 24 de Enero de 2014 10:08



Se modificó la edad de aplicación y la cantidad de refuerzos. Ahora es al año y medio y a los 11 años, para los residentes de los departamentos de riesgo de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Salta y Jujuy. Además, se eliminó la necesidad de revacunar cada diez años.



Por medio de la Resolución 53/2014 del Ministerio de Salud de la Nación, a cargo de **Juan Manzur**, se modificó la indicación para la vacunación contra la fiebre amarilla, debiéndose aplicar ahora la primera dosis a los 18 meses de vida y un único refuerzo a los 11 años, para el caso de los menores que residen en determinados departamentos de riesgo de las provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Salta y Jujuy. Cabe recordar que hasta la presente modificación, esta vacuna se aplicaba al año de edad, con una revacunación o refuerzo cada diez años.

Modificación de calendario para vacuna de Fiebre Amarilla

Por Resolución 53/2014: se modificó la indicación debiéndose aplicar:

- ✓ primera dosis a los 18 meses
- ✓ único refuerzo a los 11 años.

En prensa: ensayo multicéntrico, Argentina, de co-administración de MMR, que parecería indicar la no interferencia.



BOX. Recommendations for use of yellow fever vaccine booster doses*

- A single primary dose of yellow fever vaccine provides long-lasting protection and is adequate for most travelers [Category A].
- Additional doses of yellow fever vaccine are recommended for certain travelers:
 - Women who were pregnant (regardless of trimester) when they received their initial dose of yellow fever vaccine should receive 1 additional dose of yellow fever vaccine before their next travel that puts them at risk for yellow fever virus infection [Category A];
 - Persons who received a hematopoietic stem cell transplant after receiving a dose of yellow fever vaccine and who are sufficiently immunocompetent to be safely vaccinated should be revaccinated before their next travel that puts them at risk for yellow fever virus infection [Category A];
 - Persons who were infected with human immunodeficiency virus when they received their last dose of yellow fever vaccine should receive a dose every 10 years if they continue to be at risk for yellow fever virus infection [Category A].
- A booster dose may be given to travelers who received their last dose of yellow fever vaccine at least 10 years previously and who will be in a higher-risk setting based on season, location, activities, and duration of their travel [Category B]. This would include travelers who plan to spend a prolonged period in endemic areas or those traveling to highly endemic areas such as rural West Africa during peak transmission season or an area with an ongoing outbreak.

Refuerzos para vacuna de Fiebre Amarilla (ACIP 2015)

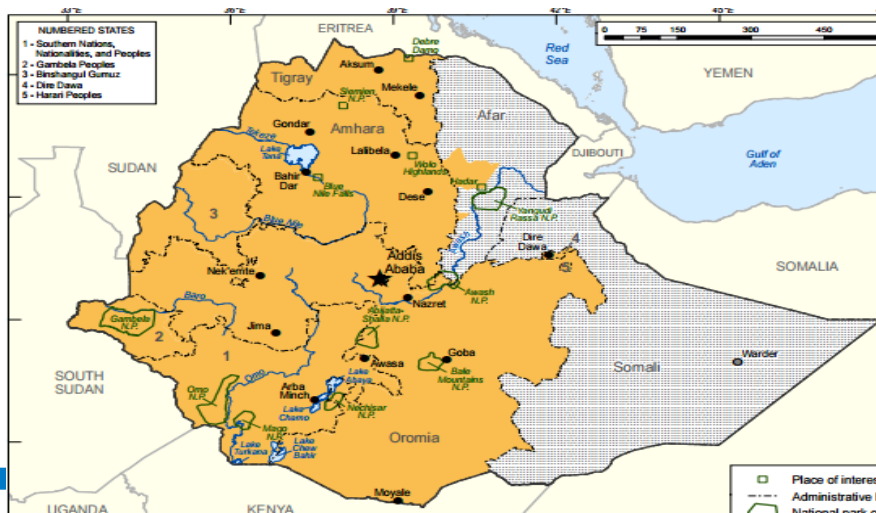


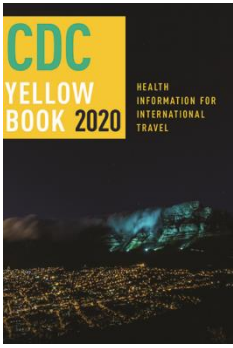
¿Cuál es la decisión cuando la bibliografía no alcanza?



Vacunación con FA en menores de 9 meses que viajan a zonas endémicas

- 1- lactante de 7 meses viajero a Paraguay a visitar familiares.
- 2- Consulta pre viaje: pareja con lactante de 3 meses que viajan expatriados a Etiopía por 2 años.
- 3- lactante de 6 meses viajero a Colombia, la madre trabajara en una misión del "alto el fuego" y residirá en la selva, el niño viviría en la selva o zona urbana cercana, desconoce en cuál.





Efectos adversos graves

- **Enfermedad viscerotrópica (YFV-AVD):** 1-18 días postvacuna (mediana 4)

Elevada mortalidad (48%), se da solo con la 1ra dosis.

Incidencia: 1-60 años: 0.3 casos/100.000 dosis, en **>60 años: 1.2/100.000 dosis**, y es mayor en los >70 años.

- **Enf. neurológica asociada (YFV-AND):** 3 - 56 días postvacuna

Manifestaciones variables: meningoencefalitis, Guillain-Barré, ADEM, etc.

Incidencia: 1-60 años: 0.8 casos/100.000 dosis; en > 60 años: 2,2/100.000.

En <6 meses: 50-400/100.000.

- **Anafilaxia:** se reporta en 1,3/100.000 dosis.

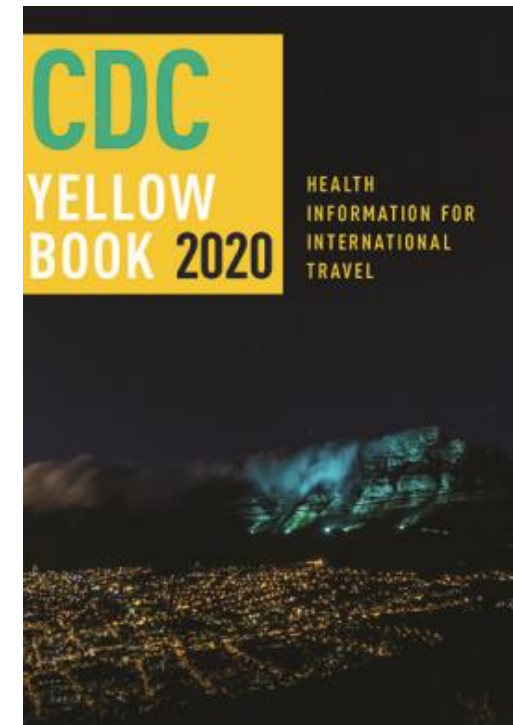


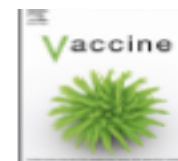
Table 4-26. Contraindications and precautions to yellow fever vaccine administration

CONTRAINDICATIONS	PRECAUTIONS
<ul style="list-style-type: none">• Allergy to vaccine component¹• Age <6 months• Symptomatic HIV infection or CD4 T-lymphocytes <200/mm³ (or <15% of total in children aged <6 years)²• Thymus disorder associated with abnormal immune-cell function• Primary immunodeficiencies• Malignant neoplasms• Transplantation• Immunosuppressive and immunomodulatory therapies	<ul style="list-style-type: none">• Age 6-8 months• Age ≥60 years• Asymptomatic HIV infection and CD4 T-lymphocytes 200-499/mm³ (or 15%-24% of total in children aged <6 years)²• Pregnancy• Breastfeeding

¹ If vaccination is considered, desensitization can be performed under direct supervision of a physician experienced in the management of anaphylaxis.

² Symptoms of HIV are classified in 1) Adults and Adolescents, Table 1. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992;41(RR-17). Available from: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm and 2) Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2010. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf> (PDF). p. 20-2.





Yellow fever vaccine-associated adverse events following extensive immunization in Argentina

Cristián Biscayart^{a,*}, María Eugenia Pérez Carrega^a, Sandra Sagradini^a, Ángela Gentile^b, Daniel Stecher^c, Tomás Orduna^d, Silvia Bentancourt^e, Salvador García Jiménez^f, Luis Pedro Flynn^g, Gabriel Pirán Arce^h, María Andrea Uboldiⁱ, Laura Bugnaⁱ, María Alejandra Morales^j, Clara Digilio^j, Cintia Fabbri^j, Delia Enría^j, Máximo Diosque^a, Carla Vizzotti^a

- Dosis distribuidas: 1.943.000 (enero 2008-enero 2009)

- 165 ESAVI

- 100 errores programáticos

- 4 eventos coincidentes

- 49 relacionados (mediana: 37 años, R:1-69, 77% hombres):

- 12 YEL-AND: 9 meningoencefalitis; 2 ADEM/1 mielitis (incluye 1 niño de 11 años)

- 12 YEL-AVD: 1 confirmado adulto, curso fatal (incluye 1 niño de 1 año)

- 12 no concluyentes (1 fatal, 1 grave)

-Incidencia ESAVI serios: 12,3/1.000.000 dosis (50% eran > 50años)

-Incidencia YEL-AVD : 6/1.000.000 dosis (incluye probables)



Seguridad de la vacuna contra fiebre amarilla en Argentina. 2017-2018.

Total dosis aplicadas	1.035.300
ESAVI notificados	67
Mujer/hombre	26/41
Edad (mediana)	32,8 años (1-65)

Relacionados	
Inespecíficos	24 (85,71%)
Neurotropismo	5 (17,85%)
Reacción local	1 (3,57%)
Alergia	1 (3,57%)
Programáticos	
Embarazo	8 (50%)
Mayor 60 años	5 (31,25%)
Huésped inmunocomprometido	2 (12,5%)
Intervalo c/TV < 4 semanas	1 (6,25%)
Tasas/100 000 dosis aplicadas	
ESAVI totales	6,47
Relacionados	2,99
Neurotropismo	0,48
Programáticos	1,54
No concluyentes	1,7

- Se notificaron 5 viscerotropismos y 11 neurotropismos probables que no pudieron ser confirmados por falta de datos (clasificados como no concluyentes o en estudio).
- No se observó mortalidad asociada a los ESAVI.



ESAVI por vacuna contra fiebre amarilla en pediatría. Año 2019

- 8 eventos notificados (rango de edades=6-14 años)
- Todos vacunados por motivo de viaje

5 eventos Relacionados

2 neurotropismos (1 meningitis; 1 meningoencefalitis)

1 inespecífico

2 reacción alérgica

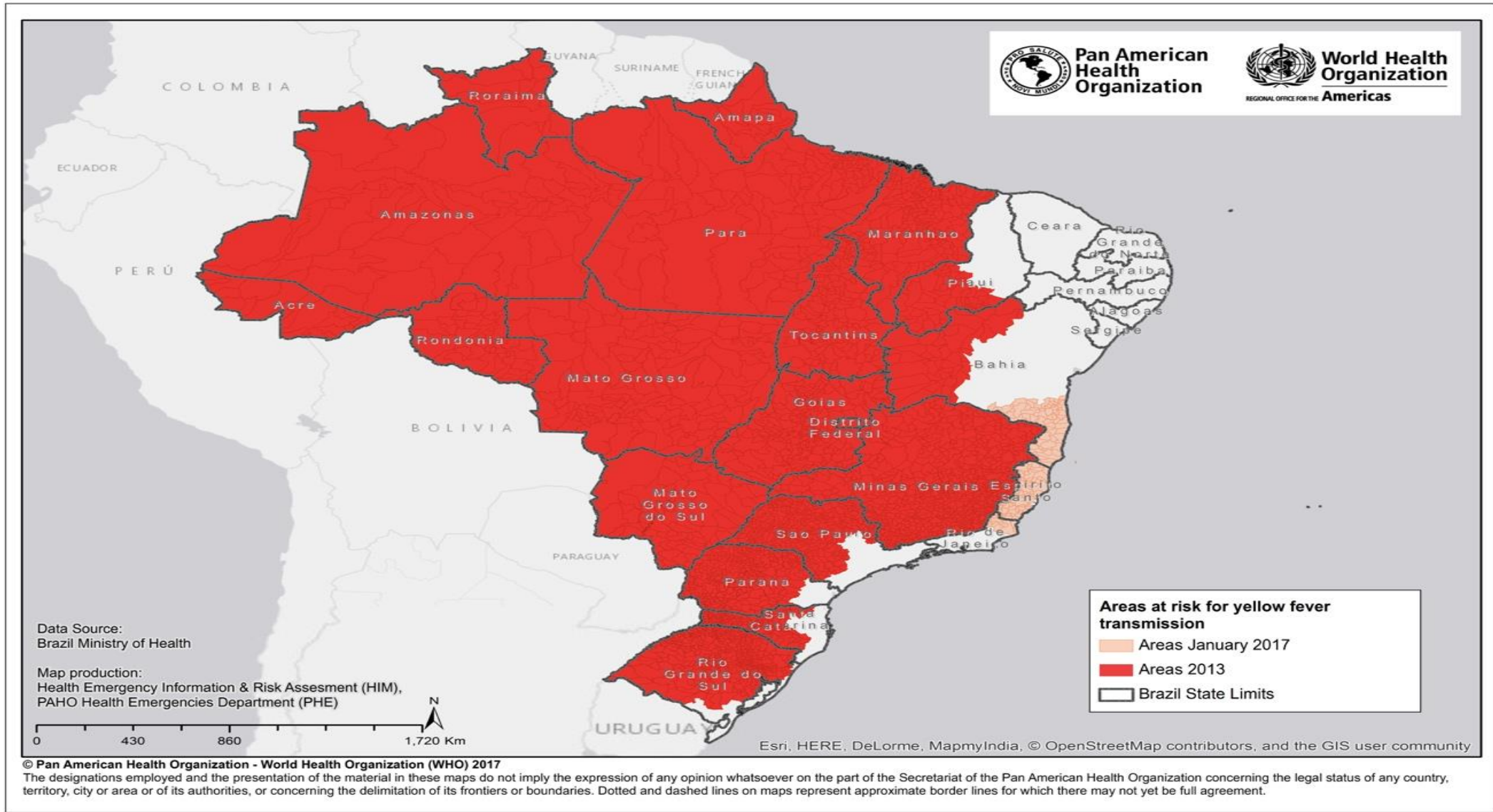
2 errores programáticos

1 ansiedad relacionada a la vacunación



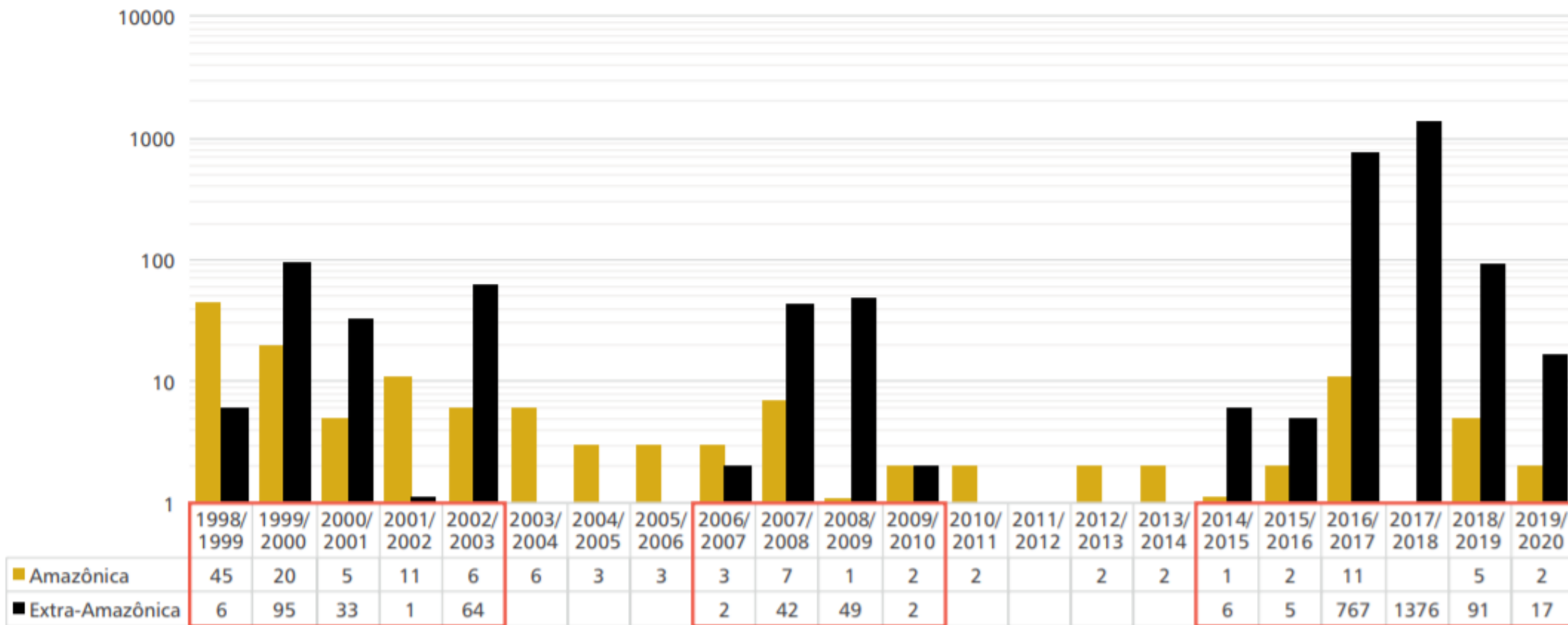
Riesgos calculados de FA en los viajes

- Para África:
 - Durante epidemias: 1/267 de enfermedad y 1/1333 de muerte por 2 semanas de estadía.
 - Durante interepidémicos (silentes): 1,1-2,4/1000 de enfermedad y 0,2-0,5/1000 de muerte.
- Para América:
 - 1/20.000 de enfermedad y 1/100.000 de riesgo de muerte por 2 semanas de estadía.





DISTRIBUCIÓN DE CASOS HUMANOS DE FIEBRE AMARILLA REGISTRADOS EN BRASIL, SEGÚN LA REGIÓN DEL LUGAR PROBABLE DE INFECCIÓN (IPI), AMAZONAS O AMAZONAS EXTRA, ENTRE LOS PERIODOS DE SEGUIMIENTO 1998/1999 Y 2019/2020



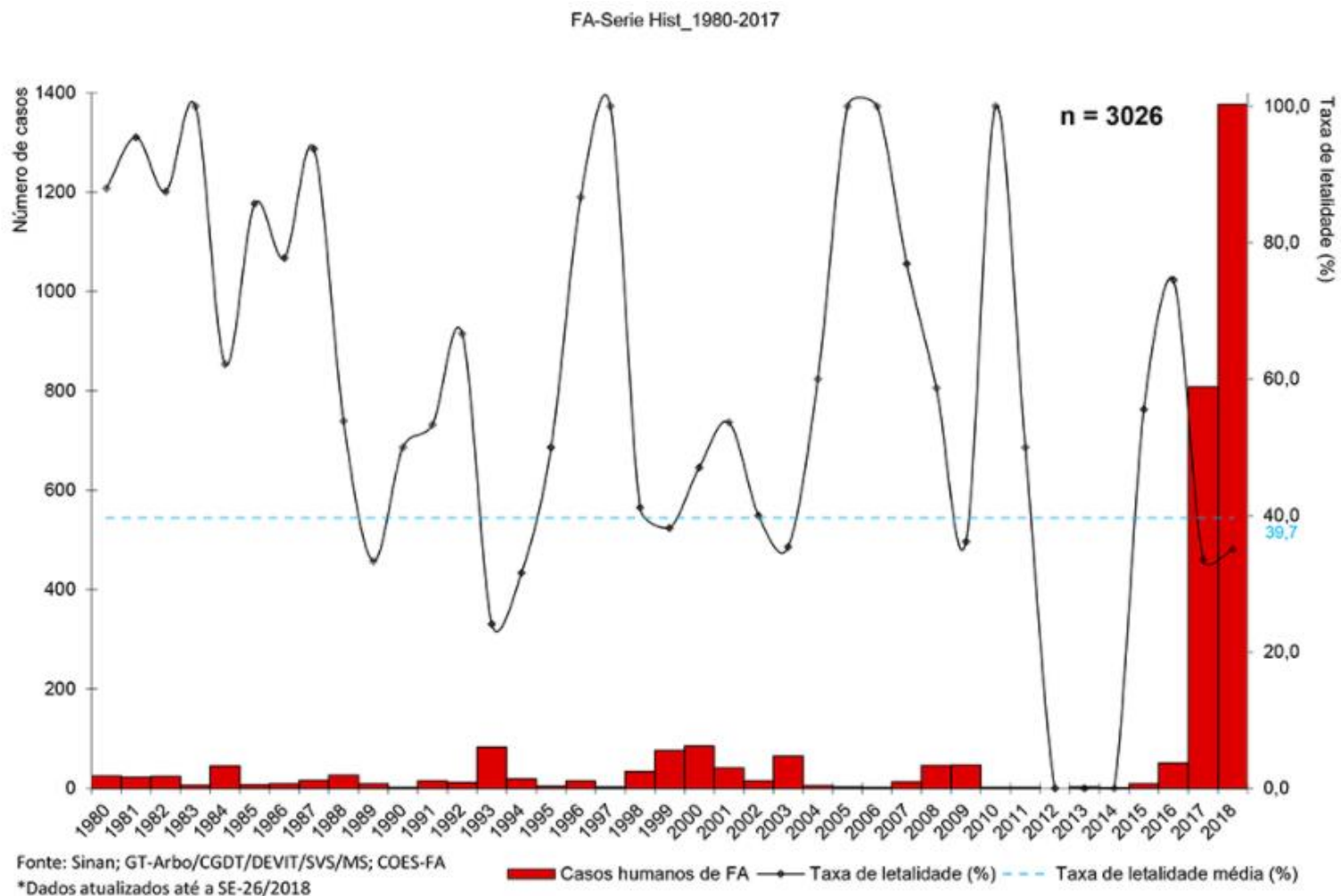
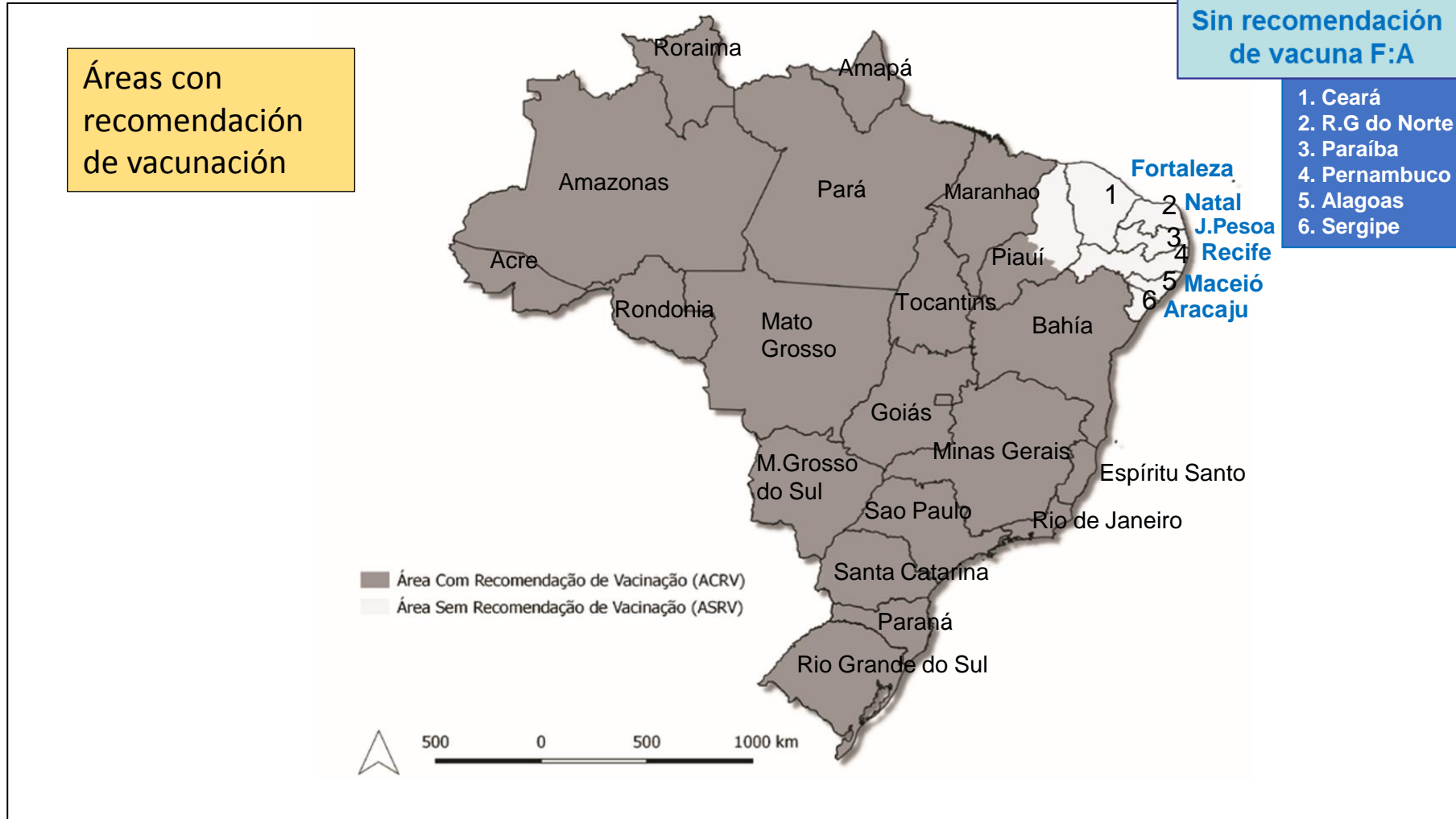


Figura 1. Série histórica do número de casos humanos confirmados para FA e a letalidade, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, de 1980 a junho de 2017.



II. ACTUALIZACIÓN SEMANAL DE LA SITUACIÓN DE EVENTOS PRIORIZADOS

Dengue y otros arbovirus, Infecciones respiratorias agudas.

II.1. Vigilancia de dengue y otros arbovirus³

Tabla 2: Descripción de casos confirmados de Fiebre amarilla importados. SE 1 a 12. Argentina.

N° de caso	Edad	Sexo	Residencia	FIS
1	27 años	Masculino	Comuna 7 (CABA)	12/2 (SE 7)
2	22 años	Femenino	General Alvarado (BsAs)	21/2 (SE 8)
3	45 años	Femenino	Comuna 1 (CABA)	14/1 (SE 3)
4	69 años	Masculino	Lanus (BsAs)	8/3 (SE 10)
5	69 años	Masculino	General Roca (Rio Negro)	16/3 (SE 11)
6	27 años	Femenino	Comuna 11 (CABA)	19/3 (SE 12)
7	24 años	Masculino	Hurlingham (BsAs)	17/3 (SE 11)

Salud

Fiebre amarilla: a uno de los argentinos que murió le habían desaconsejado vacunarse

Tenia 69 años y a esa edad está contraindicado. Es un hombre de Río Negro que viajó a Brasil.



Fotos de acceso a la vacunación para combatir la fiebre amarilla en el IIRSA. Fuente: Alfredo Martínez

2021

Claudio Andrade



Comentarios (32)

Fiebre Amarilla

Un hombre de 69 años de Cipolletti (Río Negro) **murió de fiebre amarilla**. De acuerdo a información del ministerio de Salud de Neuquén, la persona fue tratada en una clínica de Neuquén capital donde falleció por una falla orgánica múltiple.

El nombre de la víctima es Alfredo Pachano. Según trascendió, antes de viajar a Brasil para pasar unas vacaciones junto a su pareja, se dirigió a una institución de salud en la ciudad de Cipolletti donde residía. **Debido a su edad los médicos le desaconsejaron ponerse la vacuna.**



Si un viajero presenta contraindicación para recibir la vacuna de FA y viaja a un destino con circulación de FA, se debe desaconsejar el viaje (no solo la vacuna).



Otras consideraciones para tomar la decisión en niños < 9 meses

- ✓ Riesgo de exposición (tipo de viaje, duración de la exposición, actividades recreativas, etc.)
- ✓ Necesidad e importancia familiar del viaje
- ✓ Características de la familia y compromiso frente al sistema de salud, relación con pediatra de cabecera, etc.
- ✓ Nivel sociocultural



Estrategias para la toma de decisión

- Explicar los riesgos/beneficios de la vacuna
- Respaldarse con la bibliografía
- Evaluar en cada caso la decisión teniendo en cuenta los diversos factores expuestos
- Entregar material escrito informativo
- Diferir la decisión para una 2da consulta
- Lo ideal es tomar la decisión en forma conjunta con el pediatra de cabecera y la familia
- Consentimiento informado?



Muchas gracias!