

Lluís Valerio¹
Mariola Espejo²
Anna Vilella³
Sílvia Roure⁴
Octavio Martinez-Cuevas⁵
Carme Peguero⁶

¹Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. ICS.
²Centre de Vacunació Internacional Eixample. Lleida. (España). ICS.
³Centre de Vacunació Internacional. Hospital Clínic. Barcelona. CSC.
⁴Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. ICS.
⁵Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. ICS.
⁶Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. ICS

Correspondencia:
Lluís Valerio
Unitat de Salut Internacional Metropolitana Nord.
Institut Català de la Salut.
Major 49-53. 08922 Santa Coloma de Gramenet. Barcelona
E-mail: lvalerio.bnm.ics@gencat.cat

Recomendaciones de vacunación contra la fiebre amarilla en viajeros con destino a África Oriental. Consenso de las unidades de vacunación internacional, Catalunya, 2009

Resumen

Desde 2005, los países de África Oriental ya no exigen a los viajeros procedentes de la Unión Europea la certificación internacional de vacunación contra la fiebre amarilla. Ello es debido a la ausencia de casos de enfermedad en el área desde 2003.

No obstante, se pueden esgrimir muchos argumentos a favor y en contra de su recomendación según se primen riesgos individuales de efectos secundarios de la vacuna o riesgos de salud pública debidos a no vacunar.

En conjunto, el riesgo de enfermedad actualmente permanece muy bajo aunque su potencialidad epidémica es desconocida. En las poblaciones de mayor riesgo de efectos secundarios vacunales, especialmente viajeros de > 60 años, parece razonable una indicación cuidadosa e individualizable.

Palabras clave: Fiebre amarilla. Viajeros. Vacunación. África Oriental.

Summary

Since 2005 the countries of Eastern Africa no longer demand to travellers coming from the European Union an international certification of vaccination against yellow fever. This fact is mainly due to the absence of recorded yellow fever cases in the area since 2003. However, many arguments pro and against its recommendation can be used according to prioritize individual risks of secondary vaccine effects or public health hazards due not to vaccinate. Altogether, the disease risk at the moment remains very low although its epidemic potentiality is not known. Among greater risk of vaccine side-effects populations, especially travellers of > 60 years, a careful and personal indication could be considered as the most reasonable attitude.

Palabras clave: Yellow fever. Travellers. Vaccination. Eastern Africa.

Introducción

El virus de la fiebre amarilla es el responsable de la homónima grave enfermedad de la que se registran hasta

200.000 casos nuevos anuales (con una mortalidad de 30-50%) concentrados en África Occidental. La enfermedad azotó a los países tropicales durante milenios y sus coletazos afectaron incluso a las zonas templadas de Europa

y Norteamérica en la época colonial (Figura 1). Aunque las campañas de desinsectación masiva con DDT del pasado siglo provocaron un declive sin precedentes de la incidencia de la enfermedad, ésta ha ido lentamente recuperando terreno año tras año. Se la puede considerar una enfermedad re-emergente. El agente patógeno de la enfermedad es un virus perteneciente a la familia *Flaviviridae* (Tabla 1) que afecta fundamentalmente a primates y para el que las personas representamos huéspedes accidentales aún cuando pueden establecerse ciclos humanos de duración variable.

Entre el arsenal de vacunas disponibles, la vacuna contra la fiebre amarilla compuesta por virus vivos atenuados de la cepa 17D se cuenta entre las más efectivas y seguras. Puede inducir seroconversión a títulos protectores hasta un 99% de los vacunados. Los efectos secundarios (15%) descritos son en general leves; los graves (reacciones anafilácticas, síndrome neurotrópico o síndrome viscerotrópico) se estiman en alrededor de 1 caso / 50.000 – 70.000 dosis².

Por lo tanto, su utilidad en personas que visitarán zonas donde existen ciclos salvajes mantenidos del virus, como África Occidental, está más allá de toda duda. No obstante, su uso en viajeros que visiten África Oriental, donde la enfermedad aparentemente ha desaparecido desde hace años, genera justificables dudas en tanto que la obligatoriedad de vacunación se levantó en 2005.

Sin unas recomendaciones claras de los organismos internacionales y con opiniones de expertos divergentes, la decisión final de vacunar o no recae actualmente sobre el personal asistencial de los centros de vacunación internacional. A fin de valorar riesgos y beneficios de la vacunación contra la fiebre amarilla en un escenario de muy baja incidencia, un grupo de trabajo compuesto por miembros de 3 unidades de Salud Internacional de Catalunya elaboró un consenso de recomendaciones. Dicho consenso se presentó en la III Jornada

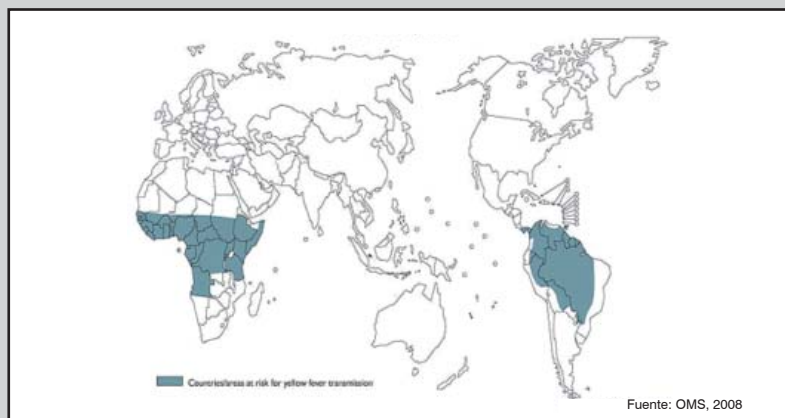


Figura 1. Áreas consideradas endémicas de fiebre amarilla

Tabla 1. Flavivirus patógenos*

Enfermedad	Distribución geográfica	Reservorio	Vector	Vacuna
Fiebre amarilla	África y América del Sur	Primates	Mosquitos	Existente
Encefalitis japonesa	Sudeste Asiático	Personas enfermas, cerdos	Mosquitos	Existente
Encefalitis por garrapatas	Europa y Siberia	Mamíferos salvajes	Garrapatas	Existente
Fiebre del Nilo Occidental	Cosmopolita salvo Sudamérica	Aves	Mosquito	No
Fiebre dengue	Trópico-subtropical	Personas enfermas (¿primates?)	Mosquito	No

*Además de los citados se describen casos muy esporádicos de enfermedad debida al virus del Valle del Murray, virus Rocio y virus de la encefalitis de Sant Louis

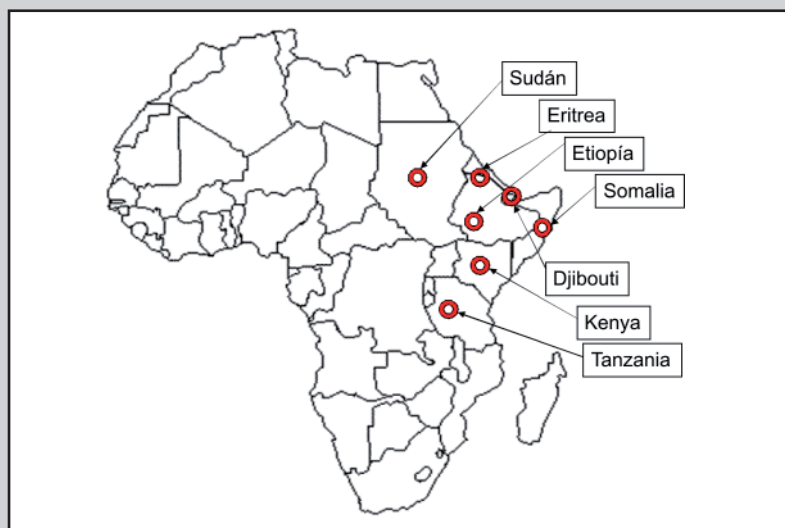


Figura 2. Países del África Oriental

de Centros de Vacunación Internacional de Catalunya, el pasado noviembre de 2009 en el Hospital Universitario *Germans Trias i Pujol* de Badalona.

Definición de marco geográfico

Los países de África Oriental en los que la vacunación contra la fiebre amarilla ya no es preceptiva para los viajeros procedentes de la Unión Europea

según la revisión de 23/05/2005 del Reglamento Sanitario Internacional son: Sudán, Eritrea, Etiopía, Djibouti, Somalia, Kenya y Tanzania (Figura 2). De todos ellos, sólo Kenya mantiene la vacunación contra la fiebre amarilla en el calendario vacunal obligatorio a los 9 meses de edad, y sólo en ciertos distritos del norte del país³. En otras palabras, la población es en conjunto inmunológicamente vulnerable y la disminución en el número de casos de fiebre amarilla no sería explicable por la existencia de altos niveles de vacunación.

Historia epidemiológica de la enfermedad en África Oriental

Desde el inicio del registro *Outbreak News* de OMS (1996) hasta 2010, la fecha del último y único registro de casos humanos de fiebre amarilla corresponde a los debidos a una epidemia en abril de 2003 en la zona sudoriental de Sudán⁴. Los registros de casos individuales por países del Global Summary OMS o los correspondientes al CDC así como la revisión efectuada a nivel de Pub-Med, no aportan ninguna notificación adicional.

Presencia de vector

El mosquito-vector *Aedes simpsoni* es el principal implicado en el mantenimiento del ciclo selvático/animal de la enfermedad, mientras que *Aedes aegypti* lo es por lo que respecta a las epidemias humanas en entorno urbano. La información recogida por estudios entomológicos muy dispares en conjunto invita a concluir que no existen motivos para pensar que han acaecido cambios sustanciales en la distribución geográfica, densidad o genética de uno u otro vector. No obstante la tala masiva en África Occidental y África del Sur con la subsiguiente conversión del ecosistema selvático en uno arbustivo o de plantación puede favorecer la expan-

sión de *Aedes simpsoni*. Este posible proceso expansivo no tendría paralelo claro en África Oriental, cuyo ecosistema fundamental es la sabana. Por otra parte, la expansión del dengue por Sudamérica en el último quinquenio y por África Occidental durante 2009 es mayormente atribuible a un aumento de la antropofilia y la adaptación al entorno urbano de *Aedes aegypti*. La versatilidad del vector supone un permanente riesgo potencial^{5,6}.

En conclusión, aunque la distribución entomológica de ambos mosquitos-vectores en África Oriental parece estable, se trata de especies adaptables y de potencial expansivo probado. Los programas de control entomológico de los diversos países implicados no se encuentran en condiciones de garantizar mejoras futuras debido a la inestabilidad socio-política y sanitaria de la zona⁷.

En todo caso, la desaparición de casos de fiebre amarilla no sería explicable por una disminución de la capacidad transmisiva del vector.

Presencia de reservorios

En los países incluidos existen poblaciones de primates (papiones en los países del Cuerno de África; mandriles y macacos en Kenya y Tanzania) entre los que muy probablemente se mantiene un ciclo animal de baja intensidad. En las islas turísticas frente a Tanzania (Zanzíbar, Mafia y Pemba), consideradas comercialmente como un destino sanitariamente "más seguro" que el continente habitan al menos 2 especies de macacos (Colobo rojo y *Cercopithecus mitis*) más 1 de lémur (*Otlemur garnetti*).

El registro de mortandad de primates como indicador de la presencia de ciclo animal de la enfermedad es muy poco fiable ya que puede ser una enfermedad leve o subclínica entre muchas especies de monos, especialmente los de menor tamaño (cercopitecos).

Por lo tanto, la desaparición de casos de fiebre amarilla no parece atribuible a una disminución de la densidad, distribución o susceptibilidad de los primates reservorios.

Situación epidemiológica actual

Desde la penúltima epidemia en 1992 (Kenya) y la última de 2003 (Sudán), no se han registrado más casos en los países del área oriental africana. Es decir, la zona asiste a un largo periodo interepidémico. Es posible que la historia natural de la enfermedad humana en el ecosistema esteafricano presente una amplia fluctuación con un lapso de muchos años entre los picos de epidemia. Esta hipótesis podría verse apoyada por la identificación en 2005, durante la última epidemia, de una cepa de virus cuyo último registro conocido databa de 40 años atrás.

En otras palabras, los países del área podrían considerarse en una situación inter-epidémica – en una zona "valle" entre dos colosales ondas de incidencia de casos humanos – en la que la incidencia de la enfermedad humana fuera inferior al dintel de detección de unos sistemas de vigilancia epidemiológica que son muy poco fiables. Ello provocaría una ausencia de registros – un *silencio epidemiológico* – de casos esporádicos transmitidos por *Aedes simpsoni*, escenario típico de una situación inter-epidémica^{8,9}.

Comparando con África Occidental, hay autores que estiman que la identificación de casos es improbable por debajo de una incidencia de enfermedad de

1,1-2,4 casos/ 1.000 personas año y/o una mortalidad de 0.2-0.5 / 1.000 personas año. Ésa podría ser la situación en África Oriental.

Por otra parte, algunos expertos sugieren que el virus no es actualmente circulante por lo menos en las zonas costeras de África Oriental. Lo apoyan con un argumento indirecto: no se ha aislado el flavivirus de la fiebre amarilla durante las campañas de control y vigilancia epidemiológica subsiguientes a las epidemias de fiebre Chikungunya y fiebre del Valle del Rift habidas en Kenya. No obstante, no mencionan hipótesis causales explicativas de esa desaparición¹⁰.

Riesgos asociados al tipo de viaje

Se estima en 2.000.000 de personas el número de viajeros a África Oriental que entran en contacto con ecosistemas donde podría existir el ciclo animal de la fiebre amarilla dentro del área de distribución del vector *Aedes simpsoni*¹¹. Este es señaladamente el caso de las vistas de "safari" a los parques nacionales de Kenya y Tanzania (Ngorongoro, Masai-Mara, Serengeti, Tsavo, etc...) y la zona sur de Etiopía (Harrar, país Omo) todos ellos, además, relativamente cercanos a la zona de última epidemia en Sudán.

Por otra parte, las zonas urbanas carecen del vector del ciclo animal y jamás se han visto afectadas en el pasado.

Riesgos asociados a la vacunación

Como se ha citado, la vacunación (especialmente la primovacación) tiene riesgo de efectos secundarios graves. Si se considera que dicha probabilidad es aproximadamente de 1/60.000 y que en Catalunya se administran anualmente unas 20.000, la probabilidad de un efecto severo

es de 0,33 al año o 0,016 por 1.000 viajeros vacunados y año. Esta probabilidad está muy claramente por debajo de la posible incidencia no-registrada de la enfermedad (como se ha citado, aproximadamente 2 casos/1.000 personas año) y aconsejaría la vacunación.

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de efectos secundarios se citan la inmunodepresión severa (< 200 linfocitos CD4), el embarazo, la edad < 6 meses y las enfermedades del timo; todos ellos reconocidos como contraindicaciones absolutas de vacunación^{12,13}. No obstante, la distribución del riesgo de efectos secundarios asociados a la vacunación en relación a la edad no representaría una función lineal si no parabólica en la que el riesgo aumenta exponencialmente a partir de los 60 años. Es muy difícil estimar una cifra de probabilidad concreta de efectos secundarios en personas mayores puesto que las estimaciones de diversos artículos oscilan en un amplio arco de 1 caso de entre 3-10/100.000 dosis¹⁴. Aún en su rango superior, dicha cifra supera al umbral de detección de enfermedad en un factor 10.

No obstante, algunos autores optan por la prudencia¹⁵. Existen opiniones de expertos que desaconsejan expresamente la vacunación en pacientes ancianos anteponiendo el peso de los riesgos personales al de la política sanitaria global de OMS y argumentan a favor de la posibilidad de que el dintel de detección y registro de efectos secundarios graves secundarios a la vacunación contra la fiebre amarilla también pueda tener sus limitaciones¹⁶.

Conclusiones

Aunque los países del África Oriental no registran casos de fiebre amarilla desde hace años, en ellos acontecen diversas circunstancias favorables a la reistauración de los casos de enfermedad humana, a saber: a) población local no vacunada vulnerable, b) presencia de reservorios y de vectores con mantenimiento probable del ciclo animal, c) capacidad expansora de los mosquitos vectores, d) viajeros en contacto frecuente con ecosistema no-urbano y e) posible existencia de casos esporádicos por debajo del dintel de capacidad de registro de los sistemas sanitarios. Un resumen de la argumentación se muestra en la Tabla 2. Todo ello apunta a que la vacunación siga siendo aconsejable en general.

No obstante, en el caso de los viajeros a zonas urbanas (por ausencia del mosquito vector *Aedes simpsoni*) y de los viajeros de >60 años sin vacunación

Tabla 2. Argumentos a favor y en contra de la vacunación contra la fiebre amarilla a viajeros con destino al África Oriental

Argumentos a favor	Argumentos en contra
Vacuna muy efectiva y de efecto duradero	1 solo registro de epidemia en 10 años
Población local no inmunizada	Aumento de probabilidad de efectos secundarios graves en personas > 60 años
Presencia de reservorios y vectores	Probable infraregistro de efectos secundarios graves asociados a la vacunación
Probable ciclo animal de la enfermedad	Coste de la vacuna a los sistemas sanitarios
Posible presencia de casos aislados (infraregistro)	No detección del virus durante las campañas de control de arbovirus Chikungunya y Rift Valley
Viajeros en frecuente contacto con zonas rurales (parques nacionales)	
Alta mortalidad de la enfermedad	

previa (por la mayor probabilidad de efectos secundarios graves asociados a la vacunación) una actitud individualizada y flexible, explicando el riesgo-beneficio de vacunar o no y contando con la opinión del viajero podría ser la actitud más razonable.

Se trata, pues, de un tema en primera línea de la discusión preventivista en Salud Internacional. El artículo aporta una opinión más sin otro peso que el consenso. Todo ello, evidentemente, debe ser revisado periódicamente en función de la situación epidemiológica de la enfermedad en la zona y a la espera que las instituciones internacionales dictaminen pautas bien definidas.

Bibliografía

1. Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol.* 2007;52:209-29.
2. Muñoz J, Vilella A, Domingo C, Nicolas JM, de Ory F, Corachán M et al. Yellow fever-associated viscerotropic disease in Barcelona, Spain. *J Travel Med.* 2008;15:202-5.
3. WHO. Vaccination Global Summary. (consultado el 10/03/2010) En: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileresult.cfm?C='ken'
4. Global Alert Response (GAR). Disease Outbreak News. Archive by disease. Yellow fever World Health Organization (WHO) (consultado el 20/03/2010) En: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/en/
5. Kemp A, Jupp PG. Potential for dengue in South Africa: mosquito ecology with particular reference to *Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc.* 1991;7:574-83.
6. Rodhain F. Ecology of *Aedes aegypti* in Africa and Asia. *Bull Soc Pathol Exot.* 1996;89:103-6.
7. Roukens AH, Visser LG. Yellow fever vaccine: past, present and future. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;1787-95.
8. Ellis BR, Barrett AD. The enigma of Yellow fever in East Africa. *Rev Med Virol.* 2008;18:331-46.
9. Fiebre Amarilla en África: Su impacto en Salud Pública y perspectivas para su control en el siglo XXI. Biomédica Instituto Nacional de Salud (Colombia) 2002; 2: 194-210
10. Monath TP, Gershman M, Hill DR, Marano N, Staples JE, Wilder-Smith A. Yellow fever recommendations for tourists to Kenya: a flawed risk assessment. *J Travel Med.* 2009;16:146-7.
11. Barnett ED, Wilder-Smith A, Wilson ME. Yellow fever vaccines and international travellers. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:579-87.
12. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007;15:850-6. Epub 2007 Feb 1.
13. Bruyand M, Receveur MC, Pistone T, Verdière CH, Thebaut R, Malvy D. Yellow fever vaccination in non-immunocompetent patients. *Med Mal Infect.* 2008;38:524-32.
14. CDC. Traveller's Health – The Yellow Book. (Consultado el 12/03/2010). En: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/yellow-fever.aspx>.
15. Ronald H, Behrens MD. Yellow fever recommendations for tourists to Kenya: a flawed risk assessment?. *J Travel Med.* 2008;15:285-6.
16. Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C, et al. Short report: incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Med Hyg.* 2009;81:1141-3.