INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Serie Revisiones Rápidas N° 06-SDETS/CETS-2025

Eficacia y seguridad de la vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis

Junio, 2025

Firma Digital
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Firmado digitalmente por JUMPA ARMAS David Victorino FAU 20131263130 hard
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 05.06.2025 13:20:21 -05:00

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta al requerimiento de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM), de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA).

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.

Equipo metodológico

Diana Fiorela Sánchez Velazco[1]

Revisores

Lesly Karem Chávez Rimache[1]

Sergio André Goicochea Lugo[1]

[1]Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud (INS).

Expertos clínicos participantes

Dr. Juan Manuel Nunura Reyes
Infectólogo, Equipo Técnico del componente de Metaxénicas
Dirección Ejecutiva de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM)
Ministerio de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de la vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis. Elaborado por Diana F. Sánchez-Velazco. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, junio de 2025. Serie Revisiones rápidas Nº 06-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES 5
RESUMEN EJECUTIVO 7
I. INTRODUCCIÓN 11
II. OBJETIVO 12
III. METODOLOGÍA 12
IV. RESULTADOS 17
A. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS 17
B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 17
C. CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 26
D. CERTEZA DE LA EVIDENCIA 27
V. PRINCIPALES HALLAZGOS 27
VI. CONCLUSIONES 34
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES 35
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS 35
IX. FINANCIAMIENTO 35
X. REFERENCIAS 35
XI. ANEXOS 37
Anexo 01. Estrategias de búsqueda 37
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios 39
Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la selección a texto completo. 40
Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de las cohortes mediante la herramienta *Newcastle-Ottawa*. 43

MENSAJES CLAVES

- Esta revisión rápida (RR) se realizó a solicitud de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM), de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Viceministerio de Salud Pública del Ministerio de Salud (MINSA), la cual servirá de insumo para la toma de decisiones en salud pública.

- Se revisó la mejor evidencia disponible para responder la siguiente pregunta PICO: **P:** adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **I:** Vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea; **C:** Mantener la vacunación con una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas, hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla e inmunogenicidad) y seguridad (eventos adversos serios, locales, sistémicos; y eventos adversos según su severidad).

- Se encontraron cuatro estudios observacionales que cumplieron los criterios de elegibilidad, de los cuales se seleccionaron dos estudios (cohortes prospectivas) para componer el cuerpo de evidencia. Esto debido a que presentaron menor riesgo de sesgo, mayor tamaño de muestra y mayor periodo de seguimiento para los desenlaces priorizados. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión fue, en general, de “bajo riesgo”.

- Respecto a la eficacia, en adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la administración de una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea, en comparación con mantener una sola dosis, podría tener efectos similares en la generación de anticuerpos (inmunogenicidad) a un tiempo de seguimiento de 1 a 9 años (certeza de evidencia baja). Sin embargo, los efectos sobre la inmunogenicidad a más de 10 años de seguimiento son inciertos (certeza de evidencia muy baja). Por otro lado, respecto al perfil de seguridad, el riesgo de eventos adversos sistémicos y locales con el uso de la segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla es incierto (certeza de evidencia muy baja).

- Se desconocen los efectos de administrar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia de fiebre amarilla, eventos adversos serios y eventos adversos según severidad.

- Finalmente, la decisión debe tomar en cuenta la evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de brindar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, sus limitaciones, y también aspectos como el uso de recursos, la capacidad de suministro, la capacidad de cobertura, y la viabilidad de la implementación dentro del sistema de salud peruano entre ambas opciones.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es una enfermedad viral transmitida por mosquitos, endémica en regiones tropicales de África y América del Sur, con ciclos de transmisión selvático y urbano. Puede causar formas graves con ictericia y hemorragias, alcanzando una letalidad de hasta el 50%. Actualmente, la vacunación es la principal estrategia preventiva, reconocida por su alta eficacia y seguridad, incluso con una sola dosis.

Desde 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que una sola dosis proporciona inmunidad de por vida. Sin embargo, persiste el debate sobre la necesidad de una segunda dosis, especialmente en contextos de brotes, campañas masivas o poblaciones con mayor riesgo. Algunos estudios han demostrado una disminución relevante de los niveles de anticuerpos neutralizantes después de 10 años. Además, Canadá refiere que se debe administrar una dosis de refuerzo en personas con mayor riesgo de exposición o que fueron vacunadas hace más de 10 años. En Perú, la vacuna utilizada es Stamaril®, y se administra a una dosis estándar de 0.5 ml; según su ficha técnica, esta dosis confiere protección por al menos 10 años y posiblemente de por vida.

Es fundamental evaluar la eficacia y seguridad de una segunda dosis estándar en comparación con una dosis única, con el fin de orientar las políticas de vacunación en contextos de emergencia. Esta revisión tiene como objetivo analizar la evidencia disponible y aportar información útil para la toma de decisiones en salud pública.

OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de administrar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, en comparación con mantener una sola dosis, en adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años que ya hayan recibido previamente una dosis.

METODOLOGÍA

Las preguntas en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: *outcomes* o desenlaces) validada con especialistas clínicos del comité de expertos de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM), de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública fue la siguiente: **P:** Adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **I:** Vacunación con una segunda dosis de la vacuna

contra la fiebre amarilla por vía subcutánea; **C:** Mantener la vacunación con una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas; hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla e inmunogenicidad) y seguridad (eventos adversos serios, locales, sistémicos; y eventos adversos según su severidad).

Búsqueda sistémica

Para recopilar evidencia científica que responda esta PICO, se elaboraron estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, Embase, Cochrane Library y LILACS. En adición, se realizó la búsqueda de estudios en el portal Clinicaltrials.gov.

Selección y extracción

El proceso de selección de estudios y el proceso de extracción de datos del estudio incluido fue realizado por un evaluador y supervisado por un revisor.

Evaluación de la calidad y riesgo de sesgos

El riesgo de sesgo de los estudios primarios observacionales seleccionados fue evaluado con la herramienta *Newcastle-Ottawa*. Todo este proceso fue realizado por un evaluador y supervisado por un revisor.

Síntesis de evidencia y certeza de evidencia

Se calcularon y reportaron medidas de efecto para desenlaces categóricos dicotómicos o numéricos, según corresponda. Además, se calcularon y reportaron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) junto a las medidas de efecto.

La certeza de la evidencia para cada desenlace se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), la cual pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizaron tablas de resumen de evidencia (SoF) para presentar los resultados para cada desenlace y se reportaron mediante enunciados estandarizados por la metodología GRADE.

RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 380 citaciones. Tras la eliminación de duplicados, se tamizaron 300 títulos y resúmenes, y se revisaron 23 artículos a texto completo. De estos, cuatro estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad, pero finalmente se incluyeron dos en la síntesis de evidencia, debido a que presentaron un menor riesgo

de sesgo, mayor tamaño muestral y un periodo de seguimiento más prolongado para los desenlaces priorizados.

La certeza de la evidencia para todos los desenlaces varió de “baja” a “muy baja”. Los motivos principales por los que se disminuyeron niveles de certeza fueron por limitaciones en la imprecisión y evidencia indirecta.

Adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años

Vacunación por vía subcutánea

La administración de una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea, en comparación a mantener una sola dosis, podría tener efectos similares en la generación de anticuerpos (inmunogenicidad) a un tiempo de seguimiento de 1 a 9 años (certeza de la evidencia baja). Sin embargo, los efectos sobre la inmunogenicidad a más de 10 años de seguimiento son inciertos (certeza de evidencia muy baja). Por otro lado, respecto al perfil de seguridad, el riesgo de eventos adversos sistémicos y locales con el uso de la segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla es incierto (certeza de evidencia muy baja).

No se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia por fiebre amarilla, eventos adversos serios ni evento adversos según severidad. Por ello, se desconocen los efectos de la administración de una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en dichos desenlaces.

CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible para responder la siguiente pregunta PICO: **P:** adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **I:** Vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea; **C:** Mantener la vacunación con una dosis de vacuna contra la fiebre amarilla; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas; hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla e inmunogenicidad) y seguridad (eventos adversos serios, locales y sistémicos; y eventos adversos según su severidad).

- Se encontraron cuatro estudios observacionales que cumplieron los criterios de elegibilidad, de los cuales se seleccionó dos estudios (cohortes prospectivas) para

componer el cuerpo de evidencia. Esto debido a que presentaron menor riesgo de sesgo, mayor tamaño de muestra y mayor periodo de seguimiento para los desenlaces priorizados. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión fue, en general, de "bajo riesgo".

- Respecto a la eficacia, en adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la administración de una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea, en comparación con mantener una sola dosis, podría tener efectos similares en la generación de anticuerpos (inmunogenicidad) a un tiempo de seguimiento de 1 a 9 años (certeza de evidencia baja). Sin embargo, los efectos sobre la inmunogenicidad a más de 10 años de seguimiento fueron inciertos (certeza de evidencia muy baja). Por otro lado, respecto al perfil de seguridad, el riesgo de eventos adversos sistémicos y locales con el uso de la segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla es incierto (certeza de evidencia muy baja).

- Se desconocen los efectos de administrar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia de fiebre amarilla, eventos adversos serios y eventos adversos según severidad.

- Finalmente, la decisión debe tomar en cuenta la evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de brindar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, sus limitaciones, y también aspectos como el uso de recursos, la capacidad de suministro, la capacidad de cobertura, y la viabilidad de la implementación dentro del sistema de salud peruano entre ambas opciones.

PALABRAS CLAVES: Vacuna contra la Fiebre Amarilla, Inmunización Secundaria, Revacunación, Inmunogenicidad Vacunal, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos (*Fuente: DeCS-BIREME*).

I. INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa aguda de etiología viral, causada por un flavivirus transmitida por vectores del género *Aedes.* Es endémica en regiones tropicales de África y América del Sur, donde circula en ciclos selváticos, intermedios y urbanos (1,2). La forma urbana, implica transmisión entre humanos a través del *Aedes aegypti*, ocurre esporádicamente en América y con mayor frecuencia en África (3,4). La enfermedad puede manifestarse desde síntomas leves hasta formas graves con ictericia y hemorragias, alcanzando tasas de letalidad de hasta 50% en los casos severos (1). Dado que no existe un tratamiento antiviral efectivo, la vacunación se convierte en la principal estrategia preventiva (4). Asimismo, el control de vectores sigue siendo una estrategia clave para reducir la transmisión (5).

La necesidad de una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en adultos previamente vacunados sigue siendo motivo de debate. Aunque desde 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que una sola dosis confiere inmunidad de por vida, Canadá menciona la necesidad de una segunda dosis para personas con mayor riesgo de exposición o que fueron vacunadas hace más de 10 años (6,7). Sin embargo, en el Perú, se recomienda una dosis estándar de 0.5 ml para personas de 15 meses a 59 años (8). Respecto a la revacunación, la ficha técnica de la vacuna contra la fiebre amarilla Stamaril® indica que una sola dosis de 0.5 ml ofrece protección durante al menos 10 años, y posiblemente durante toda la vida (9).

Se ha reportado que la seropositividad y los niveles de anticuerpos pueden disminuir significativamente después de 10 años de la vacunación primaria (10). En áreas con alto riesgo de transmisión del virus de la fiebre amarilla, como ciertas regiones de Brasil, se ha observado que las dosis de refuerzo pueden mejorar la respuesta inmune y garantizar la persistencia a largo plazo de los componentes de memoria inmunológica (11).

Sin embargo, la necesidad de una dosis de refuerzo continúa siendo motivo de debate, ya que la evidencia sobre la duración de la protección debida a una única dosis no es sólida. Existe incertidumbre respecto a si todos los individuos mantienen una respuesta inmune protectora a largo plazo.

Por lo tanto, es fundamental realizar una evaluación de la eficacia y seguridad de la segunda dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con una

sola dosis estándar. Esta revisión tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible, analizar los resultados de los estudios clínicos y proporcionar información clave para orientar las políticas de vacunación en contextos de emergencia.

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una sola dosis.

III. METODOLOGÍA

- **Pregunta PICO validada**

Una vez recibida la solicitud, el equipo metodológico realizó una revisión de literatura para formular una pregunta en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: *outcomes* o desenlaces), las cuales fueron validadas con especialistas clínicos de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM), de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. La pregunta clínica y en formato PICO fue la siguiente:

Pregunta clínica: En adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, ¿cuál es la eficacia y seguridad de la vacunación con una segunda dosis comparada con recibir una sola dosis?

Tabla 01. Pregunta PICO validada en población adulta de 18 a 60 años inmunocompetente.

Población	Adultos* inmunocompetentes que hayan recibido previamente** una dosis† de la vacuna contra la fiebre amarilla‡
Intervención	Vacunación con una segunda dosis† de la vacuna contra la fiebre amarilla‡ por vía subcutánea
Comparador	Mantener la vacunación con una dosis⁺ de la vacuna contra la fiebre amarilla ‡

Desenlaces	• Eficacia/Efectividad:
	  • Mortalidad por todas las causas.
	  • Hospitalización por fiebre amarilla.
	  • Incidencia de fiebre amarilla.
	  • Inmunogenicidad.
	• Seguridad:
	  • Eventos adversos serios.
	  • Eventos adversos sistémicos.
	  • Eventos adversos locales.

	• Eventos adversos según severidad.
* Comprende al grupo de edad de 18 a 60 años. Se excluye a población gestante. ** Tiempo desde la primera dosis de al menos 10 años. † Dosis estándar: Una dosis de 0.5 ml de vacuna reconstituida. Es preferible que la vacuna se administre por vía subcutánea. ‡ Vacuna que contiene al virus de la fiebre amarilla cepa 17D-204 (vivos, atenuados).	

- **Graduación de los desenlaces**

Luego de definir la pregunta PICO, se realizó una graduación de los desenlaces, según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las directrices de la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and. Evaluation* (GRADE) (12). Este proceso se llevó a cabo evaluando el impacto clínico de cada desenlace. De esta manera, los desenlaces se clasificaron en críticos, importantes y de importancia limitada.

Para la síntesis de la evidencia en el proceso de elaboración de esta revisión rápida, se reportó evidencia para los desenlaces críticos e importantes (**Tabla 02**).

Tabla 02. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Mortalidad por todas las causas	Crítico
Hospitalización por fiebre amarilla	Crítico
Incidencia de fiebre amarilla	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Inmunogenicidad	Importante
Eventos adversos sistémicos	Importante
Eventos adversos locales	Importante
Eventos adversos según severidad	Importante

- **Estrategia de búsqueda**

Para recopilar evidencia científica relevante sobre la eficacia y seguridad de dos dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla comparada con una dosis estándar en la población de interés, se diseñaron y ejecutaron estrategias de búsqueda exhaustivas en cuatro bases de datos: Medline/PubMed, Embase, Cochrane Library y LILACS. La fecha de la última búsqueda fue el 13 de mayo de 2025. Las estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos se encuentran disponibles en el **Anexo 01**. En adición, se realizó la búsqueda de estudios en el portal Clinicaltrials.gov.

- **Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), y estudios observacionales con las siguientes características: que hayan evaluado a) población: adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; b) intervención: vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea; c) comparador: mantener la vacunación con una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; d) desenlace: al menos uno de los desenlaces críticos o importantes de la pregunta PICO validada.

No se realizaron restricciones por fecha de publicación. Se incluyeron las publicaciones en inglés o español. Se excluyeron las cartas al editor, los reportes de caso, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales, libros, y los resúmenes de congresos.

- **Selección de evidencia y extracción de datos**

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/), y supervisada por otro revisor. Para ello, se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Luego, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase inicial.

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA reportadas en el **Anexo 02**. Asimismo, la lista de los estudios excluidos y sus razones de exclusión se reportan en el **Anexo 03**.

La extracción de datos de los estudios fue realizada por un evaluador, y supervisada por otro revisor.

- **Evaluación de la calidad o sesgo de los estudios incluidos**

Se contempló usar la herramienta AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, por sus siglas en inglés*) para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas (13). Para los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta *Risk of Bias Tool* (RoB 1.0) (14), mientras que, para los estudios observacionales, se utilizó la herramienta NOS (*Newcastle-Ottawa Scale, por sus siglas en inglés)*(12).

- **Síntesis de evidencia**

Se reportaron las frecuencias absolutas y relativas para desenlaces dicotómicos y medidas de tendencia central y dispersión para desenlaces numéricos, en el caso hubiera.

Cuando fue posible, se realizaron metaanálisis para cada desenlace priorizado en la pregunta PICO. En dichos casos, se calcularon los riesgos relativos (RR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), utilizando el modelo de efectos fijos o aleatorios, según el grado de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 \leq 40\%$: efectos fijos; $I^2 > 40\%$: efectos aleatorios).

Cuando no fue posible realizar un metaanálisis, pero se disponía de los datos necesarios, se calcularon las medidas relativas como el RR o los efectos absolutos con sus respectivos IC 95%, empleamos el programa *RevMan 7.2.0* y *GRADEpro* respectivamente.

- **Evaluación de la certeza de la evidencia**

La certeza de la evidencia para los desenlaces fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE y revisada por otro evaluador (12). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja”, o “muy baja”.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECAs, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué

tan serias sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia baja, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los siguientes dominios: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se elaboraron tablas de resumen de evidencia (*Summary of Findings* - SoF, *por sus siglas en inglés*). La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y el enunciado para comunicar la certeza de los resultados se expresó, según lo propuesto por el grupo GRADE (12). El significado y enunciado estandarizado para cada nivel de certeza de evidencia se detalla en la **Tabla 03.**

Tabla 03. Definiciones de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y las recomendaciones según la metodología GRADE.

Nivel de Certeza de evidencia	Significado y enunciado
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. ***"Al dar la intervención en lugar del comparador, …"*** (***no se expresa ningún enunciado que denote incertidumbre, la comunicación del resultado es directa***)
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***probablemente*** *…*"
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***podría ser que*** *…*"
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***la evidencia es muy incierta sobre*** *…*"

IV. RESULTADOS

A. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se identificaron inicialmente 380 citaciones, de las cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, se tamizaron 300 títulos y resúmenes, y 23 artículos fueron revisados a texto completo. Finalmente, se incluyeron cuatro estudios observacionales que cumplían con los criterios de elegibilidad. El flujograma de selección de los estudios (Diagrama de Flujo PRISMA) y el motivo de exclusión de las citaciones no seleccionadas están disponibles en los **Anexos 02 y 03**.

B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Características de los estudios primarios seleccionados como cuerpo de evidencia.

Campi-Azevedo et al. (2019) (15) es un EO longitudinal comparativo que evaluó la inmunogenicidad y la respuesta inmune celular tras la administración de una dosis estándar de la vacuna 17DD contra la fiebre amarilla, en individuos previamente vacunados (revacunados) y en primovacunados (una sola dosis de vacuna). El estudio incluyó a 326 adultos brasileños, divididos en grupos, según el tiempo transcurrido desde su última vacunación. Los desenlaces evaluados incluyeron la seropositividad mediante PRNT (*Plaque Reduction Neutralization Test*, que en español se traduce como Prueba de Neutralización por Reducción de Placas), la intensidad de la respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ de memoria, y la producción de citoquinas. Cabe mencionar que, salvo para los títulos de anticuerpos neutralizantes (PRNT), el estudio no presenta valores absolutos de las respuestas inmunológicas celulares, específicos de linfocitos $CD4^+$ o $CD8^+$ productores de citoquinas (solo se presenta los valores de significancia estadística). No se reportaron resultados para eventos.

Bovay et al. (2020) (16) es un EO longitudinal comparativo que evaluó las respuestas inmunes innata, adaptativa y humoral tras la administración de la vacuna atenuada YF-17D contra la fiebre amarilla, en individuos primovacunados (recibe una sola dosis de vacuna) y en revacunados (recibe dos dosis de vacuna). El estudio incluyó a 16 adultos sanos residentes en Suiza, divididos en dos grupos: primovacunados (n = 10) y revacunados después de al menos 10 años (n = 6). Los desenlaces evaluados incluyeron títulos de anticuerpos neutralizantes mediante PRNT, carga viral por RT-PCR, activación de células T CD8+ y CD4+, dinámica de subconjuntos linfocitarios específicos, y marcadores de activación en células B, NK (*Natural Killer*), monocitos e

ILCs (*Innate-lymphoid cells*). Cabe mencionar que, a excepción de los anticuerpos neutralizantes y viremia, los resultados se expresan en términos de comparaciones estadísticas significativas mediante pruebas de Wilcoxon y Mann-Whitney, por lo que limita el análisis. No se reportaron resultados de eventos adversos.

Dos Santos et al (2005) (17) es un EO longitudinal comparativo que evaluó la respuesta inmune humoral y celular inducida por la vacuna 17DD contra la fiebre amarilla en adultos sanos, comparando primovacunados (recibe una sola dosis de vacuna) y revacunados (recibe dos dosis de vacuna). El estudio incluyó a 17 voluntarios brasileños entre 18 y 55 años, divididos en dos grupos según su historial de vacunación: ocho primovacunados y nueve revacunados (con al menos 10 años desde su última dosis). Se evaluaron como desenlaces los títulos de anticuerpos neutralizantes mediante PRNT, y la cinética de subconjuntos linfocitarios CD4+, CD8+, CD45RO+ y CD3+ mediante citometría de flujo, a lo largo de ocho puntos temporales hasta 60 días post-vacunación. No se reportaron eventos adversos ni desenlaces relacionados con la seguridad.

Muyanja et al. (2014) (18) es un EO de tipo cohorte que comparó la respuesta de la vacunación 17D contra la fiebre amarilla en 2 cohortes de regiones no endémicas para el virus de la fiebre amarilla como Lausanne (Suiza) y Entebbe (Uganda). Además, incluyó a 50 adultos inmunocompetentes en ambas cohortes, los cuales recibieron una segunda dosis y una sola dosis (Laussane: 7 recibieron la segunda dosis y 43 recibieron una sola dosis estándar, Entebbe: 11 recibieron la segunda dosis y 39 recibieron una sola dosis estándar). Este estudio evaluó como desenlaces la inmunogenicidad, viremia y eventos adversos sistémicos y locales. No obstante, respecto a los desenlaces de inmunogenicidad, las comparaciones se realizaron entre cohortes, sin proporcionar resultados diferenciados según si recibieron o no segunda vacunación. Respecto a los eventos de seguridad, la cohorte de Laussane en Suiza solo refería eventos adversos para el grupo que recibió una dosis de la vacuna. En contraste, la cohorte de Entebbe en Uganda reportó los eventos adversos en ambos grupos, con un periodo de seguimiento de 30 minutos y de 3 a 14 días posteriores a la vacunación. Por lo que, se tomó en cuenta el desenlace con el periodo de mayor seguimiento (3 a 14 días).

Tabla 04. Características de las cohortes.

Título/ registro	Autor (año) / Lugar	Diseño de estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces de interés reportados (seguimiento)	Eventos reportados		Financiamiento	Puntaje New Castle-Ottawa*
							Grupo (N)	Eventos n (%)		
17DD yellow fever revaccination and heightened long-term immunity in populations of disease-endemic areas, Brazil. (15)	Campi-Azevedo et al. (2019) / Brasil (Rio de Janeiro y Minas Gerais)	EO Longitudinal y transversal	326 adultos inmunocompetentes entre los 18 y 77 años.	Segunda dosis de la vacuna 17DD contra la fiebre amarilla (17DD-YF de Bio-Manguinhos / Fiocruz).	Vacunación con una dosis estándar de la vacuna 17DD contra la fiebre amarilla.	Inmunogenicidad: Seropositividad >1:50 (seguimiento de 30 – 45 días)	Una dosis n=50	96%	Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ-Minas), Belo Horizonte, Brasil.	8/9 estrellas (Bajo Riesgo)
							Segunda dosis n=45	100%		
						Inmunogenicidad: Seropositividad >1:50 (seguimiento de 1 – 5 años)	Una dosis n=40	95%		
							Segunda dosis n=47	91%		
						Inmunogenicidad: Seropositividad >1:50 (seguimiento de > 5 a 9 años)	Una dosis n=33	90%		
							Segunda dosis n=34	85%		
						Inmunogenicidad: Seropositividad >1:50 (seguimiento ≥ 10 años)	Una dosis n=55	71%		
							Segunda dosis n=12	83%		

Minimal immune response to booster vaccination against Yellow Fever associated with pre-existing antibodies (16)	Bovay et al. (2020) / Suiza	EO Longitudinal	Sanos portadores del alelo HLA-A*0201 de 21 - 50 años de área no endémica, que fueron previamente vacunados hace 10 años	Segunda dosis de la vacuna de fiebre amarilla (*Stamaril* ®, Sanofi Pasteur), vía subcutánea en la región deltoidea con aguja calibre 25/16 mm. n=10 • mujeres: n=5 (22,24,33, 39,47 años) • varones: n=5 (21,22,23, 23,34 años) Tiempo desde la primera vacunación entre 11 a 24 años.	Una dosis de la vacuna de fiebre amarilla (*Stamaril* ®, Sanofi Pasteur), vía subcutánea en la región deltoidea con aguja calibre 25/16 mm. n= 6 • mujeres: n=5 (24,25,27,3 2, 36 años) varón: n=1 (36 años)	Inmunogenicidad Seropositividad > 1:20 (evaluación basal)	Una dosis n=6	100%	University of Lausanne, the Quealth Foundation, and the Swiss National Science Foundation (grant 310030B_ 179570)	6/9 estrellas (Moderado Riesgo)
							Segunda dosis n=10	0%		
						Inmunogenicidad Seropositividad > 1:20 (seguimiento de 3 y 7 días)	El estudio no proporciona datos comparativos en los grupos.			
						Inmunogenicidad Seropositividad > 1:20 (seguimiento de 14 días)	El estudio no proporciona los valores. Refiere que los pacientes quienes fueron revacunados tuvieron un aumento en el título de anticuerpos neutralizantes respecto a su basal. (p=0.027)			
						Inmunogenicidad Seropositividad > 1:20 (seguimiento de 28 días)	Una dosis n=6	NR		
							Segunda dosis n=10	100%		
						Inmunogenicidad Seropositividad > 1:20 (seguimiento de 3 meses)	El estudio no proporciona datos comparativos en los grupos.			
						Inmunogenicidad Seropositividad > 1:20 (seguimiento de 6 meses)	El estudio no proporciona los valores. Refiere que los pacientes quienes fueron revacunados tuvieron			

							similar título de anticuerpos neutralizantes respecto a su basal (p=0.566)			
Lymphocyte subset analyses in healthy adults vaccinated with yellow fever 17DD virus (17)	Dos Santos et al. (2005) / Brasil	EO Longitudinal	17 personas sanas de 18 a 55 años que han recibido la vacuna 10 años o más antes	Revacunados con la vacuna de fiebre amarilla YF 17 DD (Lote 007VFA010Z) 0.5ml, vía subcutánea	Dosis única de la vacuna de fiebre amarilla YF 17 DD (Lote 007VFA010Z) 0.5ml, vía subcutánea	Inmunogenicidad: Seropositividad >256 mUI/ml (Basal)	Una dosis n=8	0%	Bio-Manguinhos-Fiocruz	6/9 estrellas (Moderado Riesgo)
							Segunda dosis n=9	100% 5 840 ± 2431mUI/ml		
						Inmunogenicidad: Seropositividad >256 mUI/ml (seguimiento de 4 días)	Una dosis n=8	698 ± 301 mUI/ml		
							Segunda dosis n=9	NR		
						Inmunogenicidad: Seropositividad >256 mUI/ml (seguimiento de 7 días)	Una dosis n=8	NR		
							Segunda dosis n=9	NR		
						Inmunogenicidad: Seropositividad >256 mUI/ml (seguimiento de 15 días)	Una dosis n=8	No hay valores, excepto que se menciona que hubo un cambio de los anticuerpos neutralizantes del día 0 al 15 en ambos grupos (p < 0.05).		
							Segunda dosis n=9			

Inmunogenicidad: Seropositividad >256 mUI/ml (seguimiento de 30 días)	Una dosis n=8	30 321 ± 1300 mUI/ml
	Segunda dosis n=9	28 526 ± 2691 mUI/ml
Inmunogenicidad: Seropositividad >256 mUI/ml (seguimiento de 60 días)	Una dosis n=8	22 756 ± 4126 mUI/ml
	Segunda dosis n=9	21 598 ± 3821 mUI/ml
Inmunogenicidad: Células T CD3+ (Basal)	Una dosis n=8	30.8 ± 4.0 %
	Segunda dosis n=9	50.7 ± 3.0 %
Inmunogenicidad: Células T CD3+ (seguimiento del día 4)	Una dosis n=8	NR
	Segunda dosis n=9	NR
Inmunogenicidad: Células T CD3+ (seguimiento del día 7)	Una dosis n=8?	NR
	Segunda dosis n=6	66.5 ± 2.6 % (p=0.0001)
Inmunogenicidad: Células T CD3+ (seguimiento del día 30)	Una dosis n=8?	61.15 ± 4.2 % (p=0.0002)
	Segunda dosis n=3	80 ± 2.3 % (p=0.0464)

Inmunogenicidad: Células T CD3+ (seguimiento del día 60	Una dosis n=8	NR
	Segunda dosis n=9	NR
Inmunogenicidad: Células T CD4+ (Basal)	Una dosis n=8	22.4 ± 3.6 %
	Segunda dosis n=9	NR
Inmunogenicidad: Células T CD4+ (seguimiento del día 4)	Una dosis n=8[?]	NR
	Segunda dosis n=5	24.9 ± 1.4 %
Inmunogenicidad: Células T CD4+ (seguimiento del día 10)	Una dosis n=8[*]	NR
	Segunda dosis n=5	35.24 ± 1.2 %
Inmunogenicidad: Células T CD4+ (seguimiento del día 30)	Una dosis n=8[*]	39.17± 2.0 % (p=0.0026)
	Segunda dosis n=4	40 ± 3.0 % (p=0.0051)
Inmunogenicidad: Células T CD4+ (seguimiento del día 60)	Una dosis n=8	NR
	Segunda dosis n=9	NR
Inmunogenicidad: Células T CD8+ (Basal)	Una dosis n=8	15.2 ± 2.9 %

							Segunda dosis n=9	19 ± 1.8 %		
						Inmunogenicidad: Células T CD8+ (seguimiento del día 4 al 10)	Una dosis n=8*	NR		
							Segunda dosis n=5	22.5 ± 2.0 % (p=0.2499)		
						Inmunogenicidad: Células T CD8+ (seguimiento del día 30)	Una dosis n=8*	27 ± 3.0 % (p=0.0276)		
							Segunda dosis n=5	25 ± 2.0 % (p=0.0083)		
						Inmunogenicidad: Células T CD8+ (seguimiento del día 60)	Una dosis n=8	NR		
							Segunda dosis n=9	NR		
Immune activation alters cellular and humoral responses to yellow fever 17D vaccine (18)	Muyanja et al. (2014) / Uganda y Suiza	EO Cohorte prospectiva	100 adultos inmunocompetentes, pero algunos recibieron vacunación concomitante. Uganda - Entebbe: recibieron la vacunación de refuerzo al menos 6 años después de	Segunda dosis de la vacuna YF17D contra la fiebre amarilla (*Stamaril* ® de Sanofi Pasteur). Media de la edad de la cohorte de Uganda -	Vacunación con una dosis estándar de la vacuna YF17D contra la fiebre amarilla.	Eventos adversos sistémicos y locales	Una dosis Uganda – Entebbe: n=39	23/39 (59%)	Canada's Global Health Research Initiative, Defense Threat Reduction Agency, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,	7/9 estrellas (Bajo Riesgo)
							Segunda dosis Uganda – Entebbe: n=11	4/11 (36%)		
							Una dosis	3/43 (7%)		

			haber recibido la primera dosis. Suiza - Laussane: recibieron la vacunación de refuerzo al menos 10 años después de la primera dosis	Entebbe: 36 años (SD: 7). Media de la edad de la cohorte de Suiza - Laussane: 39 años (SD: 8).			Suiza – Laussane: n= 43		Bill & Melinda Gates Foundation, and United States Agency for International Development.	
							Segunda dosis Suiza – Laussane: n=7	NR		

Abreviaturas: EO: Estudio observacional, **SD:** Desviación estándar, **n:** número de eventos; **N:** número total de participantes por grupo intervención y control, **NR:** No reportado.

[*] Los datos no fueron brindados claramente en el texto.

* Evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales mediante la herramienta *Newcastle-Ottawa* se detalla en el **Anexo 04.**

C. CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Riesgo de sesgo de los estudios primarios:

Para evaluar el riesgo de sesgo de las cohortes, se utilizó la escala de *Newcastle-Ottawa*, la cual consta de 8 ítems distribuidos en 3 dimensiones.

El estudio de Campi - Azevedo et al. (2019) (15) presentó bajo riesgo de sesgo (puntuación: 8/9 estrellas), se identificaron limitaciones en la representatividad de los grupos expuestos debido a que la muestra fue obtenida según el registro de vacunas, pero no representaron una muestra probabilística de los grupos aleatorios originales. Además, no se describe si la evaluación del desenlace fue de manera cegada de los evaluadores. Esta evaluación se encuentra en el **Anexo 04**.

El estudio de Bovay et al. (2020) (16) presentó moderado riesgo de sesgo (puntuación: 6/9 estrellas), se identificaron limitaciones en la representatividad de los grupos expuestos debido a que la muestra fue obtenida no representa una muestra probabilística de los grupos aleatorios originales y es menor de 20 participantes. Además, no se describe si la evaluación del desenlace fue de manera cegada de los evaluadores. Esta evaluación se encuentra en el **Anexo 04**.

Dos Santos et al (2005) (17) presentó moderado riesgo de sesgo (puntuación: 6/9 estrellas), se identificaron limitaciones en la representatividad de los grupos expuestos debido a que la muestra fue obtenida no representa una muestra probabilística de los grupos aleatorios originales y es menor de 20 participantes. Además, no se describe si la evaluación del desenlace fue de manera cegada de los evaluadores. Por otro lado, no queda claro las pérdidas en el seguimiento del grupo del comparador, pero en el de la intervención fue mayor al 10%. Esta evaluación se encuentra en el **Anexo 04**.

El estudio de Muyanja et al. (2014) (18) presentó bajo riesgo de sesgo (puntuación: 7/9 estrellas), se identificaron limitaciones en la representatividad de los grupos expuestos debido a que la muestra no representa una muestra probabilística de los grupos aleatorios originales. Además, no se describe si la evaluación del desenlace fue de manera cegada. Esta evaluación se encuentra en el **Anexo 04**.

D. CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Para los adultos inmunocompetentes que recibieron una segunda dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea en comparación con mantener la vacunación con una sola dosis estándar, se determinó que la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados varió de “baja” a “muy baja”. Los principales motivos de la reducción en los niveles de certeza fueron por evidencia indirecta e imprecisión. En la evaluación de evidencia indirecta, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por considerar un tiempo de al menos 6 años para la revacunación luego de la vacunación con la primera dosis. Respecto a la imprecisión, se disminuyó un nivel o dos niveles de certeza debido a que el IC 95% de los efectos relativos incluyó uno o los dos puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25.

En las tablas de resumen de evidencia (*SoF, por sus siglas en inglés*) descritas en la sección de principales hallazgos se detallan los motivos de la calificación de la certeza de evidencia a detalle para cada desenlace **(Tabla Nº 05)**.

V. PRINCIPALES HALLAZGOS

En la revisión de la evidencia, cuatro estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad(15–18).

Para el desenlace de inmunogenicidad (humoral mediada por la producción de anticuerpos), se contó con tres estudios: Campi-Azevedo 2019, Bovay et al. 2020 y Dos Santos et al. 2005 (15–17). Se decidió tomar como referencia el estudio de Campi-Azevedo 2019. Esto debido a que, tuvo mayor tamaño de muestra, menor riesgo de sesgo (según el NOS) y evaluó este desenlace con un mayor periodo de seguimiento. Además, no fue posible realizar un metaanálisis con el estudio de Dos Santos et al., debido a la alta heterogeneidad clínica entre las características de los participantes.
El único estudio que presentó evidencia para inmunogenicidad celular fue el de Dos Santos et al. 2005(17). Sin embargo, no se consideró esta evidencia debido a que presentaron moderado riesgo de sesgo (*según NOS*), la cantidad de participantes fue pequeña (n<20) y hubo pérdidas en el seguimiento de los participantes en el grupo de intervención.

Para los desenlaces de eventos adversos, se decidió tomar como referencia el estudio de Muyanja et al. 2014(18), debido a que fue el único estudio que reportó daños.

- **PRINCIPALES RESULTADOS EN ADULTOS DE 18 A 60 AÑOS INMUNOCOMPETENTES.**

  - **Resultados en desenlaces de eficacia:**

    Los EOs incluidos no reportaron resultados para desenlaces clínicos de eficacia que se consideraron críticos para la toma de decisiones. Por lo tanto, la eficacia en los desenlaces de mortalidad, hospitalizaciones por fiebre amarilla e incidencia de fiebre amarilla se considera desconocida.

    Los estudios reportan la inmunogenicidad, un desenlace clave para evaluar la eficacia de los esquemas de vacunación, ya que refleja la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y responder al virus. En el estudio de Campi-Azevedo et al. (2019) (15), la seropositividad se definió como la presencia de anticuerpos neutralizantes detectados mediante la prueba PRNT, considerando un título ≥1:50 como umbral protector. Esta medida permite estimar la proporción de individuos con una respuesta humoral adecuada tras la vacunación.

    Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo de 1 a 5 años, se incluyó un EO Campi-Azevedo et al. (2019) (15), el cual comparó la eficacia de una segunda dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla frente a la vacunación con una sola dosis estándar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la seropositividad. Por lo tanto, la intervención podría ser similar al comparador (RR: 0.96; IC95% [0.86 a 1.08], 38 menos por 1 000 [de 133 menos a 75 más], certeza de la evidencia baja).

    Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo entre 5 a 9 años, se incluyó el EO Campi-Azevedo et al. (2019) (4). Se encontró que, la vacunación con una segunda dosis podría ser similar a recibir una sola dosis estándar (RR: 0.94; IC95% [0.79 a 1.12], 55 menos por 1 000 [de 191 menos a 109 más], certeza de la evidencia baja).

Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo de seguimiento mayor de 10 años, se incluyó el estudio de cohorte de Campi-Azevedo et al. (2019) (15). Se encontró que, la vacunación con una segunda dosis podría ser similar a recibir una sola dosis estándar (RR: 1.18; IC 95% [0.87 a 1.59], 128 menos por 1 000 [de 92 menos a 418 más], aunque la evidencia es muy incierta, certeza de la evidencia muy baja).

- **Resultados en desenlaces de seguridad:**

No se encontró evidencia para eventos adversos serios (desenlace crítico).

Para los desenlaces de eventos adversos sistémicos, se incluyó el EO Muyanja et al. (2014) (18), el cual reportó la seguridad de la vacunación con una segunda dosis frente a la vacunación con una sola dosis estándar en la cohorte de Entebbe en Uganda (tiempo de revacunación desde la primera dosis de al menos 6 años). En el desenlace de eventos adversos sistémicos de 3 a 14 días, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la cefalea (RR: 0.44, IC 95% [0.06 a 3.17]), malestar (RR: 0.37, [IC 95%: 0.02 a 6.40]), náuseas (RR: 0.48, IC 95% [0.03 a 8.59]), fiebre (RR: 0.48, IC 95% [0.03 a 8.59]) y mialgia (RR: 0.67, IC 95% [0.03 a 12.96]) para ambos grupos. La certeza de la evidencia para estos desenlaces fue “muy baja”, por lo que el efecto de una segunda dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla en los eventos adversos sistémicos es muy incierto.

Para los desenlaces de eventos adversos locales, se incluyó el EO Muyanja et al. (2014) (18), el cual reportó la seguridad de la vacunación con una segunda dosis frente a la vacunación con una dosis estándar en la cohorte de Entebbe en Uganda (tiempo de revacunación desde la primera dosis de al menos 6 años). En el desenlace de eventos adversos locales de 3 a 14 días, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los riesgos de dolor (RR: 0.26, IC 95% [0.02 a 4.23]), eritema (RR: 3.55, IC 95% [0.24 a 52.22]) ni sensibilidad al tacto (RR: 0.67 y IC 95% [0.03 a 12.96]) para ambos grupos. La certeza de la evidencia para estos resultados fue, en general, “muy baja” por lo que el efecto de una segunda dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla en los eventos adversos locales es muy incierto.

No se encontró evidencia para eventos adversos según severidad.

Tabla 05. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de la vacunación con una segunda dosis contra la fiebre amarilla por vía subcutánea en adultos (18 a 60 años) inmunocompetentes previamente vacunados.

Población: Población adulta (18 a 60 años) inmunocompetente previamente vacunada con una dosis estándar por lo menos hace 10 años.
Intervención: Vacunación con una segunda dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.
Comparador: Mantener la vacunación con una dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla.

Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Hospitalizaciones por fiebre amarilla:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Incidencia de fiebre amarilla:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Inmunogenicidad (1 - 5 años):*** EO Campi-Azevedo 2019.
- ***Inmunogenicidad (>5 - 9 años):*** EO Campi-Azevedo 2019.
- ***Inmunogenicidad (≥ 10 años):*** EO Campi-Azevedo 2019.
- ***Eventos adversos serios:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos sistémicos:*** EO Muyanja 2014.
- ***Eventos adversos locales:*** EO Muyanja 2014.
- ***Eventos adversos según severidad:*** No se encontró evidencia para este desenlace.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Segunda dosis estándar**	**Comparación: Mantener una dosis estándar**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación**
Mortalidad	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Hospitalizaciones por fiebre amarilla	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Incidencia de fiebre amarilla	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Inmunogenicidad (seropositividad) *(seguimiento: 1 – 5 años)*	IMPORTANTE	1 EO	43/47 (91%)	38/40 (95%)	RR: 0.96 (0.86 a 1.08)	38 menos por 1 000 (de 133 menos a 75 más)	⨁⨁◯◯ Baja	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de inmunogenicidad entre 1 a 5 años.
Inmunogenicidad (seropositividad)	IMPORTANTE	1 EO	29/34 (85%)	30/33 (90%)	RR: 0.94 (0.79 a 1.12)	55 menos por 1 000	⨁⨁◯◯ Baja	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una

(seguimiento: > 5 – 9 años)						(de 191 menos a 109 más)		sola dosis estándar respecto al desarrollo de inmunogenicidad entre más de 5 a 9 años.
Inmunogenicidad (seropositividad) (seguimiento: ≥ 10 años)	IMPORTANTE	1 EO	10/12 (83%)	39/55 (71%)	RR: 1.18 (0.87 a 1.59)	128 más por 1 000 (de 92 menos a 418 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [a]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de inmunogenicidad mayor a 10 años, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos sistémicos								
Cefalea (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	1/11 (10%)	8/39 (20%)	RR: 0.44 (0.06 a 3.17)	115 menos por 1 000 (de 193 menos a 445 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de cefalea entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Malestar (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	0/11 (0%)	4/39 (10%)	RR: 0.37 (0.02 a 6.40)	65 menos por 1 000 (de 101 menos a 554 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de malestar entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Náuseas (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	0/11 (0%)	3/39 (8%)	RR: 0.48 (0.03 a 8.59)	40 menos por 1 000 (de 75 menos a 584 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de náuseas entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.

Fiebre (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	0/11 (0%)	3/39 (8%)	RR: 0.48 (0.03 a 8.59)	40 menos por 1 000 (de 75 menos a 584 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de fiebre entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Mialgia (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	0/11 (0%)	2/39 (5%)	RR: 0.67 (0.03 a 12.96)	17 menos por 1 000 (de 50 menos a 613 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de mialgia entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Efectos adversos locales								
Dolor (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	0/11 (0%)	6/39 (15%)	RR: 0.26 (0.02 a 4.23)	114 menos por 1 000 (de 151 menos a 497 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de dolor entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Eritema (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	1/11 (10%)	1/39 (3%)	RR: 3.55 (0.24 a 52.22)	65 más por 1 000 (de 19 menos a 1 000 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de eritema entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.
Sensibilidad al tacto (seguimiento: 3 – 14 días)	IMPORTANTE	1 EO	0/11 (0%)	2/39 (5%)	RR: 0.67 (0.03 a 12.96)	17 menos por 1 000 (de 50 menos a 613 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [b,c]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dos dosis y una sola dosis estándar respecto al desarrollo de sensibilidad al tacto entre 3 a 14 días, aunque la evidencia es muy **incierta**.

Eventos adversos según severidad	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.

Abreviaturas: EO: estudio observacional, **RR:** riesgo relativo, **IC:** Intervalo de confianza, **NE:** No estimable.

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, dado que el IC 95% incluyó uno de los puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25.
b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, dado que la población incluyó a personas revacunadas luego haber recibido la primera dosis en un tiempo de al menos 6 años.
c. Se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, dado que el IC 95% incluyó dos de los puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25.

VI. CONCLUSIONES

- Esta revisión rápida (RR) se realizó a solicitud de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis (DPCEM), de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Viceministerio de Salud Pública (MINSA), la cual servirá de insumo para la toma de decisiones en salud pública.

- Se revisó la mejor evidencia disponible para responder la siguiente pregunta PICO: **P:** adultos inmunocompetentes que hayan recibido previamente una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **I:** Vacunación con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea; **C:** Mantener la vacunación con una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas, hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla e inmunogenicidad) y seguridad (eventos adversos serios, locales, sistémicos; y eventos adversos según su severidad).

- Se encontraron cuatro estudios observacionales que cumplieron los criterios de elegibilidad, de los cuales se seleccionaron dos estudios (cohortes prospectivas) para componer el cuerpo de evidencia. Esto debido a que presentaron menor riesgo de sesgo, mayor tamaño de muestra y mayor periodo de seguimiento para los desenlaces priorizados. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión fue, en general, de “bajo riesgo”.

- Respecto a la eficacia, en adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la administración de una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea, en comparación con mantener una sola dosis, podría tener efectos similares en la generación de anticuerpos (inmunogenicidad) a un tiempo de seguimiento de 1 a 9 años (certeza de evidencia baja). Sin embargo, los efectos sobre la inmunogenicidad a más de 10 años de seguimiento son inciertos (certeza de evidencia muy baja). Por otro lado, respecto al perfil de seguridad, el riesgo de eventos adversos sistémicos y locales con el uso de la segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla es incierto (certeza de evidencia muy baja).

- Se desconocen los efectos de administrar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla en la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia de fiebre amarilla, eventos adversos serios y eventos adversos según severidad.

- Finalmente, la decisión debe tomar en cuenta la evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de brindar una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla, sus limitaciones, y también aspectos como el uso de recursos, la capacidad de suministro, la capacidad de cobertura, y la viabilidad de la implementación dentro del sistema de salud peruano entre ambas opciones.

VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

DFSV formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información y realizó el proceso de eliminación de registros duplicados. DFSV realizó el tamizaje de estudios, tanto en la fase de revisión de títulos y resúmenes, como la de revisión a texto completo. LKCR resolvió las controversias durante el tamizaje. DFSV redactó la versión preliminar del documento. LKCR supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

X. REFERENCIAS

1. Staples J, Gershman M, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2010 [citado el 19 de mayo de 2025]. p. 1–27 Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5907a1.htm
2. Saucha CVV, Maia M de L de S, Sousa ESS, de Oliveira PMN, Xavier JR, de Castro T da M, et al. Immunogenicity of a single dose of the 17DD yellow fever vaccine in a cohort of adults and children in a non-endemic area, and its association with dengue and Zika seropositivity. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. el 1 de abril de 2025 [citado el 19 de mayo de 2025];19(4):e0012993. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12047785/
3. Monath TP, Cetron MS. Prevention of Yellow Fever in Persons Traveling to the Tropics [Internet]. Vol. 34, Clinical Infectious Diseases. 2002. Disponible en: http://cid.oxfordjournals.org/
4. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP: 24. Fiebre amarilla [Internet]. 2024 [citado el 20 de mayo de 2025]. Disponible en: https://vacunasaep.org/?q=node/16286

5. Machado LS, Sobrinho AFM, De Jesus AG, Quaresma JAS, Gomes H. Analysis of Morbidity and Mortality Due to Yellow Fever in Brazil. Viruses [Internet]. el 1 de marzo de 2025 [citado el 19 de mayo de 2025];17(3). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40143370/
6. World Health Organization (WHO). Fiebre amarilla [Internet]. 2023 [citado el 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever
7. Government of Canada. Yellow fever vaccine: Canadian Immunization Guide [Internet]. 2023 [citado el 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-25-yellow-fever-vaccine.html#a5.3
8. Ministerio de Salud. Conocer centros de vacunación contra la fiebre amarilla en el Perú [Internet]. 2025 [citado el 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.gob.pe/25427-conocer-centros-de-vacunacion-contra-la-fiebre-amarilla-en-el-peru
9. STAMARIL®. FICHA TÉCNICA Virus de la fiebre amarilla (VIVO, ATENUADO) CEPA 17D-204 [Internet]. 2024 [citado el 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00030_V03.pdf
10. Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of immunity in recipients of two doses of 17DD yellow fever vaccine. Vaccine [Internet]. el 14 de agosto de 2019 [citado el 19 de mayo de 2025];37(35):5129–35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171393/
11. Campi-Azevedo AC, Reis LR, Peruhype-Magalhães V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli LR, Fonseca CT, et al. Short-lived immunity after 17DD yellow fever single dose indicates that booster vaccination may be required to guarantee protective immunity in children. Front Immunol [Internet]. el 1 de septiembre de 2019 [citado el 19 de mayo de 2025];10(SEP). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616412/
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011;64(4):395–400. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435610003318
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. el 18 de octubre de 2011;343:d5928.
15. Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhães V, Coelho-Dos-reis JG, Antonelli LR, Pereira CC, Speziali E, et al. 17DD yellow fever revaccination and heightened long-term immunity in populations of disease-endemic areas, Brazil. Emerg Infect Dis. el 1 de agosto de 2019;25(8):1511–21.
16. Bovay A, Nassiri S, Maby–El Hajjami H, Marcos Mondéjar P, Akondy RS, Ahmed R, et al. Minimal immune response to booster vaccination against Yellow Fever associated with pre-existing antibodies. Vaccine. el 24 de febrero de 2020;38(9):2172–82.
17. Dos Santos AP, Luiz Bertho Á, Capuzzo Dias D, Ramos Santos J, Marcovistz R. Lymphocyte subset analyses in healthy adults vaccinated with yellow fever 17DD virus. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2005;100(3):331–7.
18. Muyanja E, Ssemaganda A, Ngauv P, Cubas R, Perrin H, Srinivasan D, et al. Immune activation alters cellular and humoral responses to yellow fever 17D vaccine. Journal of Clinical Investigation. el 1 de julio de 2014;124(7):3147–58.

XI. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	Medline/ Pubmed	
Fecha de búsqueda	13 de mayo de 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 13 de mayo de 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	("Immunization, Secondary"[Mesh] OR "Immunizations, Secondary"[TIAB] OR "Secondary Immunizations"[TIAB] OR "Immunization, Booster"[TIAB] OR "Booster Immunization"[TIAB] OR "Booster Immunizations"[TIAB] OR "Secondary Immunization"[TIAB] OR "Revaccination*"[TIAB] OR "Dose-Response Relationship, Immunologic"[Mesh] OR "Dose Response Relationship, Immunologic"[TIAB] OR "Immunologic Dose-Response Relationship"[TIAB] OR "Immunologic Dose Response Relationship"[TIAB] OR "Second dose"[TIAB] OR "Booster dose"[TIAB])	36,799
2	("Yellow Fever Vaccine"[MeSH Terms] OR "Yellow Fever Vaccin*"[TIAB] OR "Fever Vaccine, Yellow"[TIAB] OR "Vaccine, Yellow Fever"[TIAB] OR "17D vaccine"[TIAB])	1,601
3	#1 AND #2	97

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Embase

Base de datos	Embase	
Fecha de búsqueda	13 de mayo de 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 13 de mayo de 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	('secondary immunization'/exp OR 'secondary immunization':ti,ab OR 'immunizations, secondary':ti,ab OR 'booster immunization':ti,ab OR 'booster immunizations':ti,ab OR 'revaccination':ti,ab OR 'dose response relationship, immunologic'/exp OR 'dose response relationship, immunologic':ti,ab OR 'immunologic dose-response relationship':ti,ab OR 'second dose':ti,ab OR 'booster dose':ti,ab)	464,425
2	('yellow fever vaccine'/exp OR 'yellow fever vaccine':ti,ab OR 'yellow fever vaccin*':ti,ab OR 'fever vaccine, yellow':ti,ab OR 'vaccine, yellow fever':ti,ab OR '17d vaccine':ti,ab)	3,732
3	#1 AND #2	173

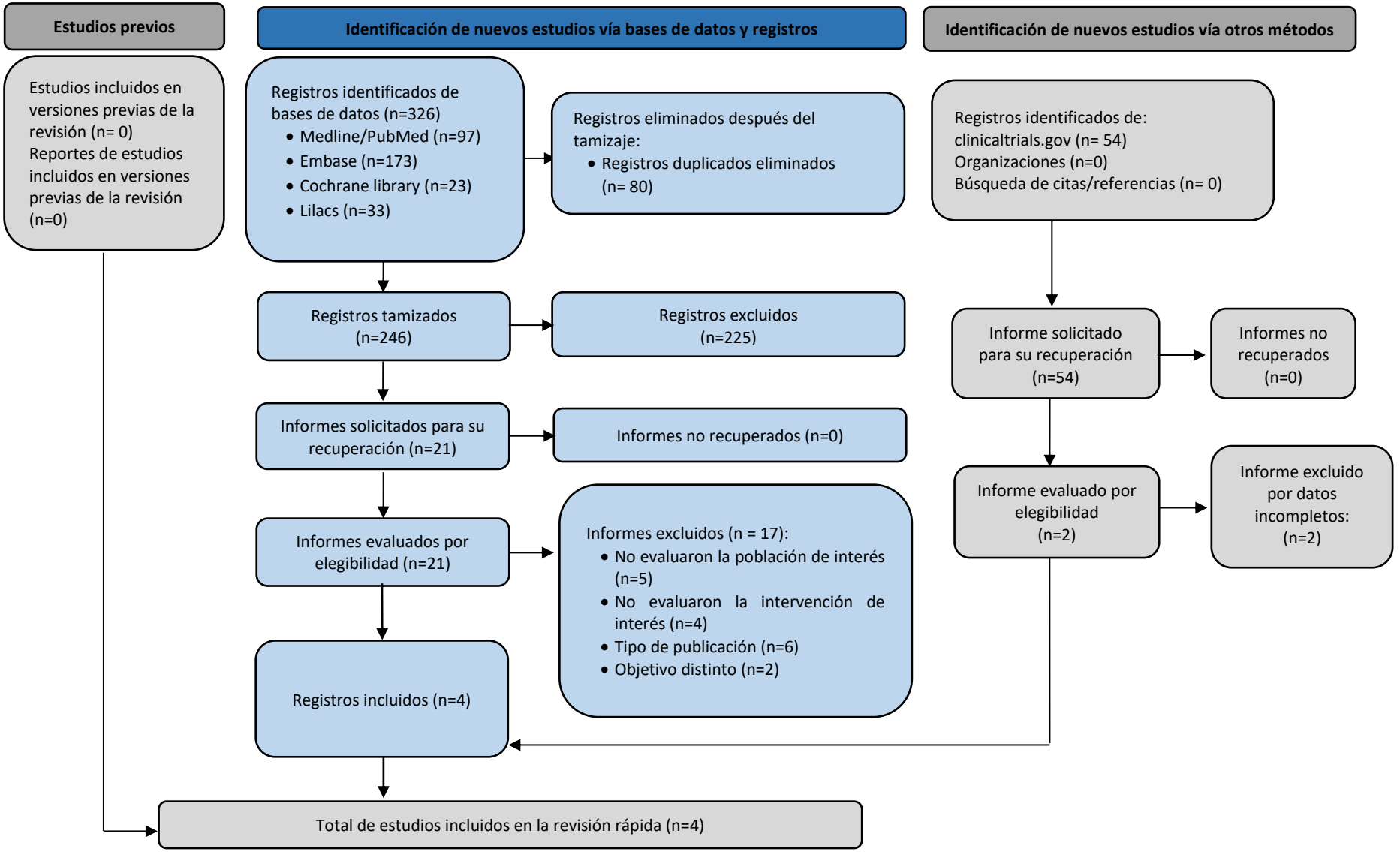
Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	13 de mayo del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 13 de mayo del 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	([mh "Immunization, Secondary"] OR "Immunizations,Secondary":ti,ab OR "Immunization, Booster":ti,ab OR "Revaccination":ti,ab OR [mh "Dose-Response Relationship, Immunologic"] OR "Dose Response Relationship, Immunologic":ti,ab OR "Second dose":ti,ab)	31,887
2	([mh "Yellow Fever Vaccine"] OR "Fever Vaccine, Yellow":ti,ab OR ("Yellow Fever" NEXT Vaccin*):ti,ab OR "Vaccine, Yellow Fever":ti,ab OR "17D vaccine":ti,ab)	166
4	#1 AND #2	23

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	
Fecha de búsqueda	13 de mayo de 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 13 de mayo de 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	("Revacunación" OR "Vacunación" OR "Inmunización secundaria" OR "Dosis refuerzo" OR "Segunda Dosis")	5,876
2	("Vacuna contra la Fiebre Amarilla" OR "Vacuna fiebre amarilla")	96
3	#1 AND #2	33

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios



Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la selección a texto completo.

N°	Primer autor	Título	Motivo de exclusión
1	Vasconcelos 2019	Are booster doses of yellow fever vaccine needed?	La publicación es un comentario.
2	Amanna 2016	Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination.	La publicación es una revisión narrativa.
3	Barret 2020	Yellow Fever Vaccine: The Conundrum of 2 Doses, One Dose, or One-Fifth Dose to Induce and Maintain Protective Immunity.	La publicación es un comentario.
4	Mortimer 1999	Inadvertent use of time-expired yellow fever vaccine should be followed by revaccination.	La publicación es un comentario.
5	Grobusch 2013	Yellow fever revaccination guidelines change - A decision too feverish?	La publicación es un comentario.
6	Kareko 2025	Evaluating the potency of yellow fever vaccine serum neutralizing antibodies (≥ 10 years postvaccination) against wild type yellow fever and vaccine strain viruses in a non-endemic cohort.	La publicación es de tipo conferencia.
7	Porudominky 2018	Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review.	No es la población. Evalúa población en riesgo de desarrollar eventos adversos como adultos > 60 años, niños e inmunocomprometidos.
8	Gotuzzo 2013	Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: Systematic review on the need for a booster every 10 years.	No es la población. Evalúa población en riesgo como adultos > 60 años, niños, gestantes e inmunocomprometidos.
9	Wyploz 2015	No booster dose for yellow fever vaccination: What are the consequences for the activity of vaccination in travel clinics?	Tiene un objetivo distinto. El artículo reporta sobre el requerimiento del carné de vacunación.

N°	Primer autor	Título	Motivo de exclusión
10	Muñoz 2022	Revaccination and Adverse Event Recurrence in Patients with Adverse Events following Immunization.	No es la población. Evalúa la revacunación en la población menor de 18 años con eventos adversos seguidos a la inmunización.
11	Kareko 2020	Persistence of Neutralizing Antibody Responses Among Yellow Fever Virus 17D Vaccinees Living in a Nonendemic Setting.	No es la intervención. Evalúa la inmunidad en quienes recibieron una dosis de la vacuna a los 10 años.
12	Campi-Azevedo 2016	Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination.	No es la intervención. Evalúa la inmunidad en quienes recibieron una dosis de la vacuna a los 10 años.
13	Bonnevie 1995	Lymphocytic 2',5'-Oligoadenylate synthetase activity increases prior to the appearance of neutralizing antibodies and immunoglobulin m and immunoglobulin g antibodies after primary and secondary immunization with yellow fever vaccine.	La población es distinta por el tiempo desde la inmunización primaria. Evalúa la aparición de anticuerpos neutralizantes en la inmunización con una segunda dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla a los 2 años +/- 2 meses luego de la primera dosis.
14	Hepburn 2005	Neutralizing antibody response to booster vaccination with the 17d yellow fever vaccine.	Tiene un objetivo distinto y otro comparador. Este estudio no compara directamente la eficacia de una sola dosis frente a dos dosis de la vacuna 17D. Se centra en la respuesta inmunitaria tras la revacunación en individuos con diferentes niveles de anticuerpos previos. Además, solo consideran trabajadores de laboratorio.
15	Collaborative group for studies on yellow fever vaccines 2019	Duration of immunity in recipients of two doses of 17DD yellow fever vaccine.	No es la población porque todos han recibido dos dosis al menos. No es comparativo, solo descriptivo.
16	Lindsey 2018	Persistence of yellow fever virus-specific neutralizing antibodies after vaccination among US travellers.	No es la intervención porque se enfoca en reportar en el grupo con una dosis. Además, incluye inmunocomprometidos.
17	Kongsgaard 2017	Adaptive immune responses to booster vaccination against yellow fever virus are much reduced compared to those after primary vaccination.	Una intervención distinta. No evalúa la vía subcutánea de la intervención, sino intramuscular.

N°	Primer autor	Título	Motivo de exclusión
18	ID NCT02572518	Immunity After Two Doses of Yellow Fever Vaccine (IATDYFV).	No tiene reporte de datos preliminares. El diseño del estudio es de caso – control.
19	ID NCT05859490	Immunogenicity of Yellow Fever Vaccine 17D in Adults with Prior 17D Vaccination.	Actualmente en reclutamiento. No tiene reporte de datos preliminares. Además, no es comparativo.

Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de las cohortes mediante la herramienta *Newcastle-Ottawa*.

Ítem	Alternativas	Campi-Azevedo (2019)
1) Representatividad del grupo de expuestos. (Dimensión selección)	[ ] En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
	[X] En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	1 ☆
	[ ] En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo.	
	[ ] No se describió.	
2) Selección del grupo de no expuestos. (Dimensión selección)	[X] Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc.) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	1 ☆
	[ ] Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace.	
	[ ] No se describió de donde derivan los no expuestos.	
3) Evaluación de la variable de exposición. (Dimensión selección)	[X] La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	1 ☆
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
	[ ] No se describió.	
4) El desenlace no estuvo presente al inicio. (Dimensión selección)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis. (Dimensión comparabilidad)	[ ] El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	
	[X] El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	1 ☆
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
6) Evaluación del desenlace. (Dimensión resultado)	[ ] El desenlace fue recolectado correctamente además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
	[X] No se describió.	0 ☆
7) Seguimiento suficiente para que se produjeran los desenlaces. (Dimensión resultado)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
8) Seguimiento de las cohortes. (Dimensión resultado)	[ ] Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	
	[X] Las pérdidas fueron menores a 10%. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos.	2 ☆
	[ ] Las pérdidas fueron mayores a 10% o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos.	
	[ ] No queda claro cuánto fue la pérdida.	
Puntaje total		8 ☆

Ítem	Alternativas	Muyanja (2014)
1) Representatividad del grupo de expuestos. (Dimensión selección)	[ ] En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
	[ ] En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	
	[X] En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo.	0 ☆
	[ ] No se describió.	
2) Selección del grupo de no expuestos. (Dimensión selección)	[X] Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc.) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	1 ☆
	[ ] Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace.	
	[ ] No se describió de donde derivan los no expuestos.	
3) Evaluación de la variable de exposición. (Dimensión selección)	[X] La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	1 ☆
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
	[ ] No se describió.	
4) El desenlace no estuvo presente al inicio. (Dimensión selección)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis. (Dimensión comparabilidad)	[ ] El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	
	[X] El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	1 ☆
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
6) Evaluación del desenlace. (Dimensión resultado)	[ ] El desenlace fue recolectado correctamente además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
	[X] No se describió.	0 ☆
7) Seguimiento suficiente para que se produjeran los desenlaces. (Dimensión resultado)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
8) Seguimiento de las cohortes. (Dimensión resultado)	[X] Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	2 ☆
	[ ] Las pérdidas fueron menores a 10%. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos.	
	[ ] Las pérdidas fueron mayores a 10% o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos.	
	[ ] No queda claro cuánto fue la pérdida.	
Puntaje total		7 ☆

Ítem	Alternativas	Bovay (2020)
1) Representatividad del grupo de expuestos. (Dimensión selección)	[ ] En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
	[ ] En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	
	[X] En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo.	0 ☆
	[ ] No se describió.	
2) Selección del grupo de no expuestos. (Dimensión selección)	[X] Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc.) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	1 ☆
	[ ] Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace.	
	[ ] No se describió de donde derivan los no expuestos.	
3) Evaluación de la variable de exposición. (Dimensión selección)	[X] La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	1 ☆
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
	[ ] No se describió.	
4) El desenlace no estuvo presente al inicio. (Dimensión selección)	[ ] Sí.	
	[X] No.	0 ☆
5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis. (Dimensión comparabilidad)	[ ] El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	
	[X] El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	1 ☆
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
6) Evaluación del desenlace. (Dimensión resultado)	[ ] El desenlace fue recolectado correctamente además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
	[X] No se describió.	0 ☆
7) Seguimiento suficiente para que se produjeran los desenlaces. (Dimensión resultado)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
8) Seguimiento de las cohortes. (Dimensión resultado)	[X] Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	2 ☆
	[ ] Las pérdidas fueron menores a 10%. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos.	
	[ ] Las pérdidas fueron mayores a 10% o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos.	
	[ ] No queda claro cuánto fue la pérdida.	
Puntaje total		6 ☆

Ítem	Alternativas	Dos Santos (2005)
1) Representatividad del grupo de expuestos. (Dimensión selección)	[ ] En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
	[ ] En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	
	[X] En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo.	0 ☆
	[ ] No se describió.	
2) Selección del grupo de no expuestos. (Dimensión selección)	[X] Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc.) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	1 ☆
	[ ] Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace.	
	[ ] No se describió de donde derivan los no expuestos.	
3) Evaluación de la variable de exposición. (Dimensión selección)	[X] La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	1 ☆
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
	[ ] La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
	[ ] No se describió.	
4) El desenlace no estuvo presente al inicio. (Dimensión selección)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis. (Dimensión comparabilidad)	[ ] El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	
	[X] El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc.).	1 ☆
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
6) Evaluación del desenlace. (Dimensión resultado)	[ ] El desenlace fue recolectado correctamente además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
	[X] No se describió.	0 ☆
7) Seguimiento suficiente para que se produjeran los desenlaces. (Dimensión resultado)	[X] Sí.	1 ☆
	[ ] No.	
8) Seguimiento de las cohortes. (Dimensión resultado)	[ ] Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	
	[ ] Las pérdidas fueron menores a 10%. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos.	
	[ ] Las pérdidas fueron mayores a 10% o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos.	
	[X] No queda claro cuánto fue la pérdida.	1 ☆
Puntaje total		6 ☆