INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Serie Revisiones Rápidas N° 05-SDETS/CETS-2025

Eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la dosis estándar

Abril, 2025

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas
Subdirector II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

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 (DGIESP) del Viceministerio 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

Martha Lucero Bravo Vasquez[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. Roger Vladimir Araujo Castillo
Infectólogo, Unidad de Intervenciones Estratégicas (UIE)
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud.

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Infectólogo, Unidad de Intervenciones Estratégicas (UIE)
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional 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 dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la dosis estándar. Elaborado por Martha L. Bravo-Vasquez. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, abril de 2025. Serie Revisiones rápidas Nº 05-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES 6
RESUMEN EJECUTIVO 8
I. INTRODUCCIÓN 14
II. OBJETIVO 15
III. METODOLOGÍA 15
IV. RESULTADOS 19
A. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS 19
B. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 20
C. CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 28
D. CERTEZA DE LA EVIDENCIA 28
V. PRINCIPALES HALLAZGOS 30
A. PRINCIPALES RESULTADOS EN NIÑOS INMUNOCOMPETENTES DE 9 A 59 MESES. 30
B. PRINCIPALES RESULTADOS EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES DE 18 A 60 AÑOS. 32
VI. CONCLUSIONES 45
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES 46
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS 47
IX. FINANCIAMIENTO 47
X. REFERENCIAS 47
XI. ANEXOS 50
Anexo 01. Estrategias de búsqueda 50
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios 53
Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la selección a texto completo. 54
Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de la revisión sistemática mediante la herramienta AMSTAR-2. 56
Anexo 05. Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane. 57
Anexo 06. Evaluación de la calidad metodológica de las cohortes mediante la herramienta *New Castle-Ottawa* 58
Anexo 07. Metaanálisis por cada desenlace en el grupo de adultos de 18 a 69 años vacunados con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea en comparación con la dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla. 59

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 (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:** población inmunocompetente de 9 meses a 60 años; **I:** Vacunación con dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla; **C:** Vacunación con dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas; hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla e inmunogenicidad [generación de anticuerpos contra fiebre amarilla]) y seguridad (eventos adversos serios, locales y sistémicos; y eventos adversos según severidad [leves, moderados y severos]).

- La entidad solicitante consideró que la evidencia se presente de forma individual para dos grupos poblacionales: para población pediátrica a partir de los 9 a 59 meses y para la población adulta de 18 a 60 años. Así mismo, consideró relevante presentar de forma individual los efectos de la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis fraccionada según dos vías de administración: intradérmica y subcutánea. Cabe mencionar que la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis estándar solo se realiza mediante la vía subcutánea.

- Se encontró una revisión sistemática (RS), tres ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y una cohorte de seguimiento de un ECA. La calidad de la RS fue “baja”; los ECA y el estudio de cohorte tuvieron, en general, “bajo riesgo de sesgo”. Los estudios reportaron resultados en población pediátrica de 9 a 59 meses, y para población adulta de 18 a 60 años.

- En niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses, se desconoce la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica en esta población. Por otro lado, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos similares en la inmunogenicidad a 1 año de seguimiento y en el riesgo de eventos adversos leves a 28 días (certeza de evidencia: alta). En adición, el riesgo de eventos adversos serios,

locales, y sistémicos, así como de eventos adversos moderados y severos, podría ser similar entre ambas formas de vacunación (certeza de la evidencia: baja).

- En adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos inciertos en la inmunogenicidad a 2 años de seguimiento (certeza de evidencia muy baja). Sin embargo, los efectos en el desarrollo de inmunogenicidad podrían ser similares a 10 años de seguimiento (certeza de evidencia baja). En adición, el riesgo de eventos adversos locales o sistémicos, y eventos aversos leves, fueron similares entre los grupos (certeza de evidencia alta); el riesgo de eventos adversos moderados, probablemente sean similares (certeza de evidencia moderada); y el riesgo de eventos adversos serios, así como el de eventos adversos severos podrían ser similares entre ambas formas de vacunación (certeza de evidencia baja).

- En adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos similares en la inmunogenicidad a 4 semanas de seguimiento (certeza de la evidencia alta) y podría mantener dicho efecto a 10 años de seguimiento (certeza de la evidencia baja). Respecto a la seguridad, el riesgo de eritema, tumefacción, y mialgia fue mayor; el riesgo de fiebre y eventos adversos leves, moderados, y severos fue similar; y el riesgo de dolor local fue menor (certeza de la evidencia varió de baja a alta para desenlaces de seguridad).

- En ambas poblaciones, se desconocen los efectos de administrar dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en la mortalidad, hospitalizaciones, e incidencia de fiebre amarilla.

- Finalmente, la decisión de brindar dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en las poblaciones de interés debe considerar que: la información sobre su eficacia no proviene de desenlaces clínicos finales sino de su efecto en la generación de anticuerpos contra el virus de la fiebre amarrilla. La evidencia sobre la vía de administración no se conoce para todos los grupos poblacionales y presenta limitaciones importantes en algunos análisis. Además, la decisión debe tomar en cuenta aspectos como el uso de recursos, el suministro, la 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 hemorrágica transmitida por mosquitos, prevalente en África y América del Sur, con 200 000 casos anuales y una tasa de mortalidad del 39% en casos graves. La principal estrategia de prevención es la vacunación, que ha demostrado ser eficaz y segura, brindando inmunidad duradera con una dosis estándar.

Debido a los brotes recurrentes, se ha incrementado la demanda de vacunas, lo que ha llevado a considerar el uso de dosis fraccionadas en situaciones de emergencia. Estas dosis menores podrían ser efectivas a corto plazo, pero su eficacia a largo plazo y la dilución máxima posible aún no están completamente determinadas. La Organización Mundial de la Salud recomienda usar una quinta parte de la dosis estándar (0.1 ml) en emergencias, aunque no debe reemplazar a la dosis estándar en la vacunación regular.

Es crucial realizar una evaluación precisa de la eficacia y seguridad de las dosis fraccionadas comparadas con la dosis estándar para su potencial uso en la prevención de la fiebre amarilla. Esta revisión tiene como objetivo examinar la evidencia disponible y proporcionar orientación para las políticas de vacunación en contextos de emergencia.

OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la dosis estándar en población inmunocompetente de 9 meses a 60 años.

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:** Población inmunocompetente de 9 meses a 60 años; **I:** Vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla; **C:** Vacunación con dosis estándar 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 y sistémicos; y eventos adversos, según severidad [leves, moderados y severos]).

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. Además, la búsqueda se complementó con una revisión manual de las listas de referencias de los estudios seleccionados en la revisión a texto completo con el fin de aumentar la sensibilidad de la búsqueda.

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

La calidad de la RS seleccionada para el análisis se evaluó utilizando la herramienta AMSTAR-2, el riesgo de sesgo de los ECAs seleccionados como cuerpo de evidencia se evaluó utilizando la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane y la calidad de la cohorte fue evaluada a través de la herramienta *New Castle-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 165 citaciones, de las cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, se tamizaron 96 títulos y resúmenes, y 30 artículos fueron revisados a textos completos. Finalmente, se seleccionaron 5 estudios.

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

Niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses

Vacunación por vía intradérmica

No se encontró evidencia sobre eficacia y seguridad de la dosis fraccionada por vía intradérmica en los desenlaces de mortalidad, hospitalización, incidencia, inmunogenicidad y eventos adversos.

Vacunación por vía subcutánea

La vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea es similar a la vacunación con dosis estándar en niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses con respecto al desenlace de inmunogenicidad en 1 año, así como sobre la aparición de eventos adversos leves en 28 días (certeza de la evidencia: alta). Por otro lado, podría ser similar con respecto a la aparición de eventos adversos serios, eventos adversos locales, eventos adversos sistémicos, y eventos adversos moderados y severos en 28 días (certeza de la evidencia: baja).

Finalmente, no se encontró evidencia sobre los desenlaces de mortalidad, hospitalización ni incidencia por fiebre amarilla de la dosis fraccionada por vía subcutánea.

Adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años

Vacunación por vía intradérmica

La vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica es similar a la vacunación con dosis estándar con respecto al desarrollo de inmunogenicidad a 4 semanas (certeza de la evidencia alta) y podría ser similar con respecto al mantenimiento de inmunogenicidad en 10 años (certeza de la evidencia baja). Además, al evaluar la aparición de eventos adversos, si vacunamos a 1 000 adultos con dosis fraccionada en lugar de dosis

estándar, se presentarán 497 más casos de eventos adversos locales tipo eritemas (IC95% de 263 más a 830 más, certeza de la evidencia alta).

Además, si vacunamos a 1 000 adultos con dosis fraccionada por vía intradérmica en lugar de vacunar con dosis estándar por vía subcutánea, probablemente se presenten 560 más casos de eventos adversos locales tipo tumefacción (IC95%: de 243 más a 1 000 más, certeza de la evidencia moderada), 113 menos casos de eventos adversos locales tipo dolor (IC95%: de 160 menos a 2 menos, certeza de la evidencia moderada), 190 menos casos de eventos adversos sistémicos tipo mialgias (IC95%: de 260 menos a 62 menos, certeza de la evidencia moderada) y 213 más casos de eventos adversos leves (IC95%: de 25 más a 447 más, certeza de la evidencia moderada).

Finalmente, la vacunación con dosis fraccionada probablemente sea similar a la vacunación con dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos moderados y severos.

No se encontró evidencia sobre los desenlaces de mortalidad, hospitalización ni incidencia por fiebre amarilla de la dosis fraccionada por vía intradérmica.

Vacunación por vía subcutánea

La vacunación con dosis fraccionada podría ser similar a la vacunación con dosis estándar en el desenlace de inmunogenicidad a los 2 años, aunque la evidencia es muy incierta (certeza de la evidencia muy baja) y podrían ser similares en el desenlace de inmunogenicidad a los 10 años (certeza de la evidencia baja). Además, respecto a los eventos adversos, la vacunación con dosis fraccionada es similar a la vacunación con dosis estándar en los eventos adversos totales y eventos adversos leves (certeza de la evidencia alta) y probablemente sean similares en la aparición de eventos adversos moderados (certeza de la evidencia moderada).

Finalmente, la vacunación con dosis fraccionada podría ser similar a la vacunación con dosis estándar en el desenlace de eventos adversos serios y severos (certeza de la evidencia baja). La certeza de evidencia de los desenlaces varió de “muy baja” a “alta”. No se encontró ningún estudio que reporte información para determinar el efecto en la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia por fiebre amarilla, eventos adversos locales y sistémicos.

CONCLUSIONES

- Se revisó la mejor evidencia disponible para responder la siguiente pregunta PICO: P: población inmunocompetente de 9 meses a 60 años; I: Vacunación con dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla; C: Vacunación con dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla; O: Eficacia (mortalidad por todas las causas; hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla e inmunogenicidad [generación de anticuerpos contra fiebre amarilla]) y seguridad (eventos adversos serios, locales y sistémicos; y eventos adversos, según severidad [leves, moderados y severos]).

- La entidad solicitante consideró que la evidencia se presente de forma individual para dos grupos poblacionales: para población pediátrica a partir de los 9 a 59 meses y para la población adulta de 18 a 60 años. Así mismo, consideró relevante presentar de forma individual los efectos de la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis fraccionada según dos vías de administración: intradérmica y subcutánea. Cabe mencionar que la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis estándar solo se realiza mediante la vía subcutánea.

- Se encontró una revisión sistemática (RS), tres ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y una cohorte de seguimiento de un ECA. La calidad de la RS fue “baja”; los ECA y el estudio de cohorte tuvieron, en general, “bajo riesgo de sesgo”. Los estudios reportaron resultados en población pediátrica de 9 a 59 meses, y para población adulta de 18 a 60 años.

- En niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses, se desconoce la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica en esta población. Por otro lado, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos similares en la inmunogenicidad a 1 año de seguimiento y en el riesgo de eventos adversos leves a 28 días (certeza de evidencia: alta). En adición, el riesgo de eventos adversos serios, locales, y sistémicos, así como de eventos adversos moderados y severos, podría ser similar entre ambas formas de vacunación (certeza de la evidencia: baja).

- En adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, en comparación a la vacunación con dosis

estándar por vía subcutánea, tuvo efectos inciertos en la inmunogenicidad a 2 años de seguimiento (certeza de evidencia muy baja). Sin embargo, los efectos en el desarrollo de inmunogenicidad podrían ser similares a 10 años de seguimiento (certeza de evidencia baja). En adición, el riesgo de eventos adversos locales o sistémicos, y eventos aversos leves, fueron similares entre los grupos (certeza de evidencia alta); el riesgo de eventos adversos moderados, probablemente sean similares (certeza de evidencia moderada); y el riesgo de eventos adversos serios, así como el de eventos adversos severos podrían ser similares entre ambas formas de vacunación (certeza de evidencia baja).

- En adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos similares en la inmunogenicidad a 4 semanas de seguimiento (certeza de la evidencia alta) y podría mantener dicho efecto a 10 años de seguimiento (certeza de la evidencia baja). Respecto a la seguridad, el riesgo de eritema, tumefacción, y mialgia fue mayor; el riesgo de fiebre y eventos adversos leves, moderados, y severos fue similar; y el riesgo de dolor local fue menor (certeza de la evidencia varió de baja a alta para desenlaces de seguridad).

- En ambas poblaciones, se desconocen los efectos de administrar dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en la mortalidad, hospitalizaciones, e incidencia de fiebre amarilla.

- Finalmente, la decisión de brindar dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en las poblaciones de interés debe considerar que: la información sobre su eficacia no proviene de desenlaces clínicos finales sino de su efecto en la generación de anticuerpos contra el virus de la fiebre amarrilla. La evidencia sobre la vía de administración no se conoce para todos los grupos poblacionales y presenta limitaciones importantes en algunos análisis. Además, la decisión debe tomar en cuenta aspectos como el uso de recursos, el suministro, la cobertura y la viabilidad de la implementación dentro del sistema de salud peruano entre ambas opciones.

PALABRAS CLAVES: Vacuna contra la Fiebre Amarilla, Uso Fuera de lo Indicado; Inmunogenicidad Vacunal; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos (DeCS-BIREME).

I. INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es una enfermedad viral transmitida por mosquitos que afecta principalmente a las regiones tropicales de África y América del Sur con un estimado de 200 000 casos anuales a nivel mundial. Esta enfermedad tiene una presentación clínica que puede variar desde una fiebre leve autolimitada a una hemorragia severa y hepatopatía (1), se calcula que aproximadamente 39% de los casos severos fallecen (2). La vacunación es la principal estrategia de prevención, y la vacuna contra la fiebre amarilla ha demostrado ser eficaz y segura, proporcionando inmunidad a largo plazo después de la aplicación de una dosis estándar (3).

En los últimos años, la demanda global de la vacuna ha aumentado significativamente, siendo un ejemplo la región de las Américas, que durante los tres primeros meses del 2025 ha confirmado 131 casos con 53 fallecimientos, mientras que durante todo el 2024 se reportaron 61 casos, de los cuales 30 fueron fatales (4). Esta situación ha llevado a la evaluación de alternativas para ampliar la cobertura en situaciones de emergencia. Una de estas alternativas es el uso de dosis fraccionadas, que consiste en administrar una parte de la dosis estándar (5). Diversos estudios han reportado que las dosis fraccionadas pueden ser igualmente eficaces para inducir inmunidad protectora a corto plazo, aunque con algunas variaciones en la intensidad de la respuesta inmune (6–10).

Debido a que la dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla contiene una concentración de virus atenuado mayor de cinco veces la mínima recomendada por la Organización Mundial de la Salud (1000 UI), esta institución ha mencionado que se podría administrar un quinto de la dosis estándar (0.1ml) en situaciones de emergencia, como brotes epidémicos (11). Sin embargo, la dosis fraccionada aún se está evaluando en los esquemas de vacunación regular, debido a que se requiere de información sobre su eficacia a largo plazo (12–14). Los resultados son variables y heterogéneos entre los estudios.

Por lo tanto, es fundamental realizar una evaluación de la eficacia y seguridad de las dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la 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 dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la dosis estándar en población inmunocompetente de 9 a 59 meses y de 18 a 60 años.

III. METODOLOGÍA

- **Pregunta PICO validada**

Una vez recibida la solicitud, el equipo metodológico realizó una revisión de literatura para formular dos preguntas 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:

PICO: En población inmunocompetente entre los 9 meses a 60 años, ¿cuál es la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la vacunación con dosis estándar?

Tabla 1. Pregunta PICO validada en población inmunocompetente de 9 meses a 60 años

Población	Personas inmunocompetentes de 9 meses a 60 años.
Intervención	Vacunación con dosis fraccionada* de la vacuna contra la fiebre amarilla†. Subgrupos: • Vacunación por vía subcutánea. • Vacunación por vía intradérmica.
Comparador	Vacunación con dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla†.

Desenlaces	• Eficacia/Efectividad:
	  • Hospitalización por fiebre amarilla.
	  • Incidencia de fiebre amarilla.
	  • Inmunogenicidad.
	• Seguridad:
	  • Eventos adversos serios.
	  • Eventos adversos sistémicos.
	  • Eventos adversos locales.
	  • Eventos adversos según severidad (leve, moderado, severo).

*Se excluye a población gestante. **La OMS define dosis fraccionada como una dosis menor que la dosis estándar. Fuente: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/fractional-doses-of-the-yellow-fever-vaccine.	

†Vacuna que contiene virus de la fiebre amarilla cepa 17D (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) (15). 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 03).

Tabla 03. 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
Inmunogenicidad	Importante
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos locales	Importante
Eventos adversos sistémicos	Importante
Eventos adversos según severidad	Importante

- **Estrategia de búsqueda**

Para recopilar evidencia científica relevante sobre la eficacia y seguridad de la dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla 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 12 de marzo de 2025. Las estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos se encuentran disponibles en el Anexo 01.

- **Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y cohortes de ECAs con las siguientes características: a) población: personas de 9 meses a 60 años; b) intervención: vacunación dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla; c) comparador: dosis estándar; d) desenlace: al menos uno de los desenlaces críticos o importantes de las preguntas PICO validadas.

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*) para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas (16). Para los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta *Risk of Bias Tool* (RoB 1.0) (17), mientras que, para los estudios observacionales, se utilizó la herramienta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (15).

- **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). Los análisis se llevaron a cabo con el programa RevMan de la Colaboración Cochrane, empleando el método de Mantel-Haenszel.

Para calcular las medidas relativas como el RR o los efectos absolutos con sus respectivos IC 95%, empleamos el programa Stata 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 (15). 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 bajo, 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 (15). El significado y enunciado estandarizado para cada nivel de certeza de evidencia se detalla en la Tabla 04.

Tabla 04. 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 165 citaciones, de las cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, se tamizaron 96 títulos y resúmenes, y 30 artículos fueron revisados a texto completo. Finalmente, se incluyó una RS, tres ECAs y un estudio de cohorte de seguimiento de un ECA 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 la revisión sistemática incluida

Se identificó una RS (18) que evaluó la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla en comparación con la vacunación con dosis estándar en adultos de 18 a 59 años por vía intradérmica y subcutánea. Las características detalladas de las RS seleccionadas se presentan en la **Tabla 05.**

Nnaji et al. (18) evaluó la eficacia (inmunogenicidad) y seguridad (eventos adversos) de la vacunación con dosis fraccionada de dos subcepas de la vacuna con fiebre amarilla en seis diluciones. La RS incluyó tres ECAs, dos estudios de cohortes y tres estudios observacionales transversales, éstos últimos se excluyeron por no cumplir con los criterios de elegibilidad.

Los tres ECAs evaluaron la eficacia de la vacunación con dosis fraccionada de fiebre amarilla; de los cuales, los ECAs de Martins et al. (2013) (10) y Campi-Azevedo et al. (2014) (19) compararon cinco diluciones de la vacuna administrada por vía subcutánea (1/3, 1/10, 1/50, 1/100 y < 1/100) y el ECA de Roukens et al. (2008) (6) evaluó una dilución de la vacuna por vía intradérmica (1/5). Con respecto al tipo de subcepa, dos de los ECAs utilizaron la subcepa 17DD (10,19) y uno empleó la subcepa 17D (6).

En cuanto a la evaluación de la seguridad, dos ECAs reportaron los eventos adversos presentados por los participantes. El ECA de Roukens et al. (2008) (6) presenta los eventos adversos según localización y grado de severidad; sin embargo, no describe los eventos adversos serios. Por otro lado, el ECA de Martins et al. (2013) (10) reportó los eventos adversos serios y una lista de los eventos adversos más frecuentes.

De las dos cohortes incluidas en la RS, se excluyó la cohorte de Martins et al. (2018) (12) debido a que, en la actualización de la búsqueda, se encontró un estudio que realizó un seguimiento más largo, Roukens et al. (2018) (14), quienes evaluaron el mantenimiento de inmunogenicidad a 10 años. Ninguna de las cohortes estudió la aparición de eventos adversos.

Finalmente, tres ECAs y un estudio de cohorte fueron seleccionados de la RS como cuerpo de evidencia para responder a las PICO validada: Roukens et al. (2008) (6), Martins et al. (2013) (10), Campi-Azevedo et al. (2014) (19) y Roukens et al. (2018) (14).

Adicionalmente, a través de la búsqueda sistemática realizada, se identificaron 3 ECAs que cumplen los criterios de elegibilidad y responden a las PICO validadas: Juan-Giner et al. (2021) (8), Juan-Giner et al. (2023) (7) y Kimathi et al. (2025) (9) que se describirán en la siguiente sección.

Características de los estudios primarios seleccionados como cuerpo de evidencia.

Roukens et al. (2008) (6) realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de no inferioridad que evaluó la eficacia y seguridad de la vacunación con una dosis fraccionada (1/5) de la subcepa 17D por vía intradérmica, en comparación con la dosis estándar administrada por vía subcutánea, en 155 adultos inmunocompetentes de entre 20 y 50 años (77 recibieron la dosis fraccionada y 78 la dosis estándar). Los desenlaces evaluados incluyeron la inmunogenicidad, la neutralización del virus, la viremia, los niveles de anticuerpos neutralizantes (con seguimiento a las 2, 4 y 8 semanas, y al año), así como los eventos adversos según su localización y grado de severidad (seguimiento durante 3 semanas). No obstante, el estudio no reporta los eventos adversos graves.

Martins et al. (2013) (10) realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego de no inferioridad para evaluar la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la subcepa 17DD por vía subcutánea, administrada en 5 diluciones (1/3, 1/10, 1/50, 1/100 y < 1/100), en comparación con la dosis estándar por vía subcutánea en 749 hombres de entre 18 y 30 años, miembros de la milicia brasileña (618 recibieron una de las diluciones de la dosis fraccionada y 131 recibieron la dosis estándar). Los desenlaces evaluados incluyeron la inmunogenicidad, la seroconversión, los títulos de media geométrica, la viremia, la duración de la inmunogenicidad (con seguimiento a los 2, 7 y 30 días, y a los 10 meses) y la reactogenicidad (seguimiento durante 28 días).

Campi-Azevedo et al. (2014) (19) es un ECA de no inferioridad que evaluó la eficacia y seguridad de la vacunación fraccionada por vía subcutánea, administrada en 5 diluciones (1/3, 1/10, 1/50, 1/100 y < 1/100), en comparación con la dosis estándar por vía subcutánea, en 878 hombres de entre 18 y 30 años, miembros de la milicia brasileña (728 recibieron la dosis fraccionada y 150 recibieron la dosis estándar). Los desenlaces evaluados incluyeron la inmunogenicidad, los títulos de anticuerpos neutralizantes, la viremia, y los niveles de citoquinas y quimoquinas. Sin embargo, el estudio no reportó desenlaces relacionados con la seguridad.

Roukens et al. (2018) (14) realizaron un seguimiento durante 10 años para evaluar el mantenimiento de la inmunogenicidad en los participantes que recibieron una dosis fraccionada de 1/5 de la vacuna contra la fiebre amarilla de la subcepa 17D por vía intradérmica. El estudio incluyó a 75 participantes (40 recibieron la dosis fraccionada y 35 recibieron la dosis estándar). Los desenlaces evaluados fueron los niveles de anticuerpos protectores y los títulos de media geométrica de anticuerpos neutralizantes contra el virus.

Juan-Giner et al. (2021) (8) es un ECA doble ciego de no inferioridad que evaluó la eficacia y seguridad de la vacunación fraccionada por vía subcutánea (1/5) de 4 marcas de la vacuna contra la fiebre amarilla elaboradas con las subcepas 17DD, 17D-213 y 17D-204 en comparación con la dosis estándar por vía subcutánea en 960 adultos inmunocompetentes de 18 a 59 años (480 recibieron la dosis fraccionada y 480 recibieron la dosis estándar). Este estudio evaluó como desenlaces la inmunogenicidad (seguimiento en un periodo de 10 días, 28 días y 1 año), eventos adversos serios y eventos adversos por grado de severidad (seguimiento en 28 días).

Juan-Giner et al. (2023) (7) es un ECA fase 2, doble ciego de no inferioridad que evaluó la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la vacuna (1/5) de la subcepa 17D-213 por vía subcutánea por vía intradérmica en comparación con la dosis estándar por vía subcutánea en 420 niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses (210 recibieron la dosis fraccionada y 210; la dosis estándar). Este estudio evaluó como desenlaces la inmunogenicidad (seguimiento en un periodo de 10 días, 28 días y 1 año), eventos adversos serios y eventos adversos por grado de severidad (seguimiento en un periodo de 10 días y 28 días).

Kimathi et al. (2025) (9) es un ECA doble ciego de no inferioridad que evaluó la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada de la vacuna de la subcepa 17D-204 por vía subcutánea a 3 diluciones (1/10, 1/50 y 1/25) en comparación con la dosis estándar por vía subcutánea en 480 adultos inmunocompetentes de 18 a 59 años (360 recibieron la dosis fraccionada y 120 recibieron la dosis estándar). Este estudio evaluó como desenlaces la inmunogenicidad (seguimiento en un periodo de 10 días, 28 días, 1 año y 2 años), eventos adversos serios y eventos adversos por grado de severidad (seguimiento en 28 días).

Tabla 05. Características de la revisión sistemática seleccionada.

Autor y año	Lugar/región	Nº de estudios /diseño	Nº de participantes de estudios de interes	Características de los estudios + (año): registro	Comparador	Desenlaces reportados	Financiamiento de la RS	Puntaje AMSTAR-2*
Nnaji et al. 2020	Países bajos y Brasil.	8 estudios: • 3 ECAs. • 2 cohortes de seguimiento de ECAs. • 3 estudios observacionales transversales.	3 ECAs • Roukens 2008: 77 recibieron dosis fraccionada y 78 recibieron dosis estándar • Martins 2013: 618 recibieron dosis fraccionada y 131 recibieron dosis estándar • Campi-Azevedo 2014: 728 recibieron dosis fraccionada y 150 recibieron dosis estándar 1 Cohorte • Roukens 2018: 40 habían recibido dosis fraccionada y 35 dosis estándar	Roukens et al. (2008): ISRCTN46326316 ECA de no inferioridad Agosto 2005 y febrero 2007.	Vacunación con dosis estándar contra la fiebre amarilla.	Inmunogenicidad Neutralización del virus Viremia Anticuerpos neutralizantes Eventos adversos por severidad Eventos adversos locales y sistémicos	Financiación parcial del Consejo de Investigación de la Escuela de Medicina de Sudáfrica, MSS recibe el apoyo del *Wellcome Trust Intermediate Fellowship in Public Health and Tropical Medicine*	13/16 (Alta)
				Martins et al. (2013): ISRCTN 38082350 ECA de no inferioridad, doble ciego. Año 2009		Inmunogenicidad Seroconversión Títulos de media geométrica Viremia. Duración de inmunidad		
				Campi-Azevedo et al. (2014): ECA de no inferioridad. No describe periodo de reclutamiento.		Reactogenicidad Inmunogenicidad Títulos de anticuerpos neutralizantes Viremia Citoquinas y quimoquinas		
				Roukens et al. (2018): Cohorte de seguimiento de cohorte de 10 años		Niveles de anticuerpos neutralizantes del virus		

Abreviaturas: RS: Revisión Sistemática. **ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado.
+Solo se cita a estudios seleccionados que responden a la pregunta PICO.
La evaluación de la revisión sistemática se detalla posteriormente en el **Anexo 04.**

Tabla 06. Características de los ensayos clínicos aleatorizados.

Título/ registro	Autor (año) / Lugar	Diseño de estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces de interés reportados (seguimiento)	Eventos reportados		Financiamiento	Rob1.0 *
							Grupo (N)	Eventos n (%)		
Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial / NCT02991495.	Juan-Giner et al. (2021) Uganda y Kenia (2 centros)	ECA doble ciego de no inferioridad entre noviembre 2017 y febrero 2018.	960 adultos inmunocompetentes entre los 18 y 59 años. Se sometieron a aleatorización (240 al grupo Bio-Manguinhos, 240 al grupo Chumakov, 240 al grupo Pasteur Dakar y 240 al grupo Sanofi Pasteur). Dentro de cada grupo 120 recibieron dosis fraccionada de 1/5 y 120 la dosis estándar.	Vacunación con dosis fraccionada de 1/5 de 4 marcas de vacunas contra la fiebre amarilla.	Vacunación con dosis estándar de 4 marcas de vacunas contra la fiebre amarilla.	Inmunogenicidad (seguimiento de 1 año)	Dosis fraccionada (437)	433/437 (99.08%)	Fundación de Médicos sin *Fronteras, Welcome trust* y el departamento de desarrollo internacional de Reino Unido	Bajo Riesgo
							Dosis estándar (438)	436/438 (99.54%)		
						Eventos adversos serios (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (479)	5/479 (1.04%)		
							Dosis estándar (480)	5/480 (1.04%)		
						Eventos adversos leves (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (479)	249/479 (51.98%)		
							Dosis estándar (480)	271/480 (56.46%)		
						Eventos adversos moderados (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (479)	31/479 (6.47%)		
							Dosis estándar (480)	33/480 (6.88%)		
						Eventos adversos severos (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (479)	0/479 (0%)		
							Dosis estándar (480)	0/480 (0%)		
						Eventos adversos totales	Dosis fraccionada (479)	200/479 (41.75%)		

						(seguimiento de 28 días)	Dosis estándar (480)	208/480 (43.33%)		
Immunogenicity and safety of fractional doses of 17D-213 yellow fever vaccine in children (YEFE): a randomised, double-blind, non-inferiority substudy of a phase 4 trial / NCT02991495.	Juan-Giner et al. (2023) Uganda (1 centro).	ECA Fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado, entre febrero 2019 y setiembre 2019.	420 niños inmunocompetentes con edades entre 9 y 59 meses. Se sometieron a aleatorización (210 al grupo de dosis fraccionada y 210 al grupo de dosis estándar).	Vacunación con dosis fraccionada de 1/5 de vacuna 17D-213 contra la fiebre amarilla.	Vacunación con dosis estándar de vacuna 17D-213 contra la fiebre amarilla.	Inmunogenicidad (seguimiento de 1 año)	Dosis fraccionada (202)	184/202 (91.09%)	Fundación de Médicos sin Fronteras y el departamento de desarrollo internacional de Reino Unido.	Bajo Riesgo
							Dosis estándar (187)	179/182 (0.0%)		
						Eventos adversos serios (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (210)	12/210 (5.71%)		
							Dosis estándar (210)	18/210 (8.57%)		
						Eventos adversos locales (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (210)	1/210 (0.48%)		
							Dosis estándar (210)	0/210 (0%)		
						Eventos adversos sistémicos (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (210)	12/210 (5.71%)		
							Dosis estándar (210)	17/210 (8.09%)		
						Eventos adversos leves (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (210)	152/210 (72.38%)		
							Dosis estándar (210)	162/210 (77.14%)		
						Eventos adversos moderados (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (210)	23/210 (10.95%)		
							Dosis estándar (210)	26/210 (12.38%)		
						Eventos adversos severos	Dosis fraccionada (210)	2/210 (0.95%)		

						(seguimiento de 28 días)	Dosis estándar (210)	1/210 (0.48%)		
Low-Dose Yellow Fever Vaccine in Adults in Africa/ NCT04059471	Kimathi et al. (2025) Uganda, Kenia (2 centros)	ECA, aleatorizado, doble ciego, entre 11 de noviembre de 2019 hasta el 4 de abril de 2022.	480 adultos inmunocompetentes entre los 18 y 59 años. Se sometieron a aleatorización, 360 recibieron dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla (120 a dilución 1000 UI, 120 a dilución 500 UI, 120 a dilución 250 UI) y 120 recibieron dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla	Vacunación con dosis fraccionada a 3 diluciones de la vacuna 17D-204 contra la fiebre amarilla.	Vacunación con dosis estándar de la vacuna 17D-204 contra la fiebre amarilla.	Inmunogenicidad (seguimiento de 2 años)	Dosis fraccionada (216)	192/216 (88.89%)	Con el apoyo de subvenciones de la Asociación de Ensayos Clínicos de Países Europeos y en y del Wellcome Trust.	Bajo riesgo
							Dosis estándar (224)	214/224 (95.54%)		
						Eventos adversos serios (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (360)	7/360 (1.94%)		
							Dosis estándar (360)	12/360 (3.33%)		
						Eventos adversos leves (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (360)	185/360 (51.39%)		
							Dosis estándar (360)	177/360 (49.17%)		
						Eventos adversos moderados (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (360)	69/360 (19.17%)		
							Dosis estándar (360)	60/360 (16.67%)		
						Eventos adversos severos (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (360)	3/360 (0.83%)		
							Dosis estándar (360)	0/360 (0%)		
						Eventos adversos totales (seguimiento de 28 días)	Dosis fraccionada (360)	209/360 (58.06%)		
							Dosis estándar (360)	195/360 (54.17%)		

Abreviaturas: n: número de eventos; **N:** número total de participantes por grupo intervención y control. **RS:** Revisión sistemática**. ECA:** Ensayo clínico aleatorizado**.**

*Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta *RoB 1.0* se detalla en el **Anexo 05.**

Tabla 07. Características de la cohorte.

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 (%)		
Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers ten years after a dose-response study– A complementary study/ NCT04416477.	Vianna et al. (2024) Brasil (1 centro)	Cohorte de seguimiento de 10 años de la ECA de Martins 2013	253 adultos inmunocompetentes entre los 18 y 30 años.	Vacunación con dosis fraccionada a 5 diluciones de la vacuna 17DD contra la fiebre amarilla.	Vacunación con dosis estándar de la vacuna 17DD contra la fiebre amarilla.	Inmunogenicidad (seguimiento de 10 años)	Dosis fraccionada 1/3 (40)	36/40 (90%)	Fundación de Médicos sin Fronteras, Welcome trust y el departamento de desarrollo internacional de Reino Unido	7 estrellas (Bajo Riesgo)
							Dosis fraccionada 1/10 (54)	47/54 (87%)		
							Dosis fraccionada 1/50 (43)	40/43 (93%)		
							Dosis fraccionada 1/100 (37)	31/37 (83.80%)		
							Dosis fraccionada <1/100 (20)	31/20 (85%)		
							Dosis estándar (59)	49/59 (83.10%)		

Abreviaturas: n: número de eventos; **N:** número total de participantes por grupo intervención y control**. ECA:** Ensayo clínico aleatorizado**.**

*Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta *New Castle-Ottawa* se detalla en el **Anexo 06.**

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

Calidad de la revisión sistemática incluida:

Para evaluar el riesgo de sesgo de la única RS seleccionada, se utilizó la herramienta AMSTAR-2, la cual consta de 16 ítems. Esta evaluación se encuentra en el Anexo 04.

Se identificaron limitaciones en la calidad de la RS seleccionada. Nnaji et al. (2020) (18) presentó limitaciones debido a que no brindaron justificación sobre la selección de diseños de estudios que se incluyeron en la revisión en la cual consideraron cualquier tipo de publicación. Además, los autores no proporcionaron una lista de los estudios excluidos con su debida justificación. Finalmente, no se reportó el origen del financiamiento de cada estudio incluido. La calidad de esta RS es baja (puntuación: 13/16).

Riesgo de sesgo de los estudios primarios:

Para evaluar el riesgo de sesgo de los tres ECAs seleccionados, se utilizó la herramienta *Risk of bias 1.0* (RoB 1.0), la cual consta de 7 ítems. No se identificaron limitaciones en la calidad de los ECAs seleccionados. Los estudios de Juan-Giner et al. (2021)(21), Juan-Giner et al. (2023) (7) y Kimathi et al. (2025) (9) presentaron bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios. Esta evaluación se encuentra en el Anexo 05.

Para evaluar el riesgo de sesgo de la cohorte, se utilizó la escala de *Newcatle-Ottawa*, la cual consta de 8 ítems distribuidos en 3 dimensiones. El estudio de Vianna et al. (2024) (13) presentó bajo riesgo de sesgo (puntuación: 7 estrellas), se identificaron limitaciones en la representatividad de los grupos expuestos debido a que la muestra fue obtenida según el deseo de participar de las personas que participaron en el ECA del 2009 y no representaron una muestra probabilística de los grupos aleatorios originales. Además, hubo limitaciones en el seguimiento de las cohortes ya que las pérdidas fueron más del 10%. Esta evaluación se encuentra en el Anexo 06.

D. CERTEZA DE LA EVIDENCIA

- <u>Niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses.</u>

  - Para el grupo de niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses que recibieron la dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla por vía intradérmica en comparación

con la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados se desconoce ya que no se encontró ningún estudio.

- Para el grupo de niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses que recibieron la dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea en comparación con la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, se determinó que la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados varió de “baja” a “alta”. El motivo de la reducción en los niveles de certeza fue por imprecisión. En imprecisión, se disminuyó dos niveles de certeza debido a que el IC 95% de los efectos relativos incluyó los dos puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25, según la metodología GRADE.

- <u>Adultos inmunocompetentes de 18 a 59 años.</u>

  - Para el grupo de adultos inmunocompetentes de 18 a 59 años que recibieron la dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla por vía intradérmica en comparación con la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, se determinó que la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados varió de “baja” a “alta”. El motivo de la reducción en los niveles de certeza fue por imprecisión. En imprecisión, se disminuyó uno o dos niveles de certeza debido a que el IC 95% de los efectos relativos incluyó uno o dos de los puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25. Además, se redujo un nivel de certeza debido a que el número de casos fue menor de 300 para uno de los desenlaces evaluados.

  - Para el grupo de adultos inmunocompetentes de 18 a 59 años que recibieron la dosis fraccionada de vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea en comparación con la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, se determinó que la certeza de la evidencia de los efectos en los desenlaces priorizados varió de “muy baja” a “alta”. Los principales motivos de la reducción en los niveles de certeza fueron por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión. En la evaluación de riesgo de sesgo, se disminuyó un nivel de certeza debido a la falta de cegamiento que pudo impactar en los desenlaces evaluados. Respecto a la inconsistencia se disminuyó dos niveles de certeza (I_2 > 80%). Finalmente, en 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*) descritas en la sección de principales hallazgos se detallan los motivos de la calificación de la certeza de evidencia a detalle para cada desenlace **(Tablas Nº 08 a 11)**.

V. PRINCIPALES HALLAZGOS

A. PRINCIPALES RESULTADOS EN NIÑOS INMUNOCOMPETENTES DE 9 A 59 MESES.

Hallazgos en los subgrupos

1. ***Niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses que reciben vacunación por vía intradérmica:***

- **Resultados en desenlaces de eficacia y seguridad:**

  No se encontró evidencia que evalúe eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica en ninguno de los desenlaces priorizados (mortalidad, hospitalización por fiebre amarilla, incidencia de fiebre amarilla, inmunogenicidad, eventos adversos locales, sistémicos y eventos adversos serios) en la población de interés **(tabla 08)**.

1. ***Niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses que reciben vacunación por vía subcutánea.***

- **Resultados en desenlaces de eficacia:**

  Para el desenlace de inmunogenicidad, se incluyó el ECA de Juan-Giner et al. (2023) (7), quienes reportaron que el desarrollo de inmunogenicidad a 1 año en los niños inmunocompetentes que recibieron la vacunación con dosis fraccionada (1/5) por vía subcutánea fue similar respecto de quienes recibieron la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea (RR: 0.95; IC95% [0.90 a 1.00], 48 menos por 1 000 [de 96 menos a 0 menos], certeza de la evidencia alta) (tabla 09).

  No se encontró evidencia para los desenlaces de mortalidad, hospitalizaciones por fiebre amarilla ni la incidencia por la enfermedad.

- **Resultados en desenlaces de seguridad:**

  Para los desenlaces de eventos adversos serios, locales, sistémicos y según severidad (leve, moderados y severos), se incluyó el ECA de Juan-Giner et al. (2023) (7), quienes reportaron que el desarrollo de eventos adversos serios a 28 días en los niños de 9 a 59 meses que recibieron la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea podría ser similar a quienes recibieron la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea (RR: 0.67; IC95% [0.33 a 1.34], 28 menos por 1 000 [de 57 menos a 29 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 09).

  Con respecto a los eventos adversos locales a 28 días en los niños que recibieron la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, se encontró que podrían ser similares a quienes recibieron la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea (certeza de la evidencia baja). Por otro lado, los eventos adversos sistémicos podrían ser similares (RR: 0.71; IC95% [0.35 a 1.44], 23 menos por 1 000 [de 53 menos a 36 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 09).

  Respecto a los eventos adversos según severidad a 28 días en los niños que recibieron la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea en comparación con la dosis estándar por vía subcutánea, la presentación de eventos adversos leves es similar entre ambos grupos (RR: 0.94; IC95% [0.35 a 1.44], 46 menos por 1 000 [de 123 menos a 39], certeza de la evidencia alta). Además, con respecto a los eventos adversos moderados, éstos podrían ser similares entre ambos grupos (RR: 0.88; IC95% [0.52 a 1.50], 15 menos por 1 000 [de 59 menos a 62 más], certeza de la evidencia baja). Finalmente, con respecto a los eventos adversos severos, éstos podrían ser similares entre ambos grupos (RR: 2.00; IC95% [0.18 a 21.89] 5 más por 1 000 [de 4 menos a 99 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 09).

B. PRINCIPALES RESULTADOS EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES DE 18 A 60 AÑOS.

Hallazgos en los subgrupos

1. *Adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años que reciben vacunación por vía intradérmica*

- **Resultados en desenlaces de eficacia:**

  Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo de 4 semanas, se incluyó el ECA Roukens et al. (2008) (6), quienes reportaron que el desarrollo de inmunogenicidad a las 4 semanas en los adultos que fueron vacunados contra la fiebre amarilla con dosis fraccionada por vía intradérmica fue similar a quienes fueron vacunados con la dosis estándar por vía subcutánea (RR: 1.0; IC95% [0.98 a 1.03] 0 menos por 1 000 [de 20 menos a 30 más], certeza de la evidencia alta) (tabla 10).

  Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo de 10 años**,** se incluyó la cohorte de ECA Roukens et al. (2018) (14), quienes reportaron que el desenlace de inmunogenicidad a los 10 años en los adultos que recibieron la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica fue similar a quienes recibieron la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea (RR: 1.0; IC95% [0.93 a 1.08] 0 menos por 1 000 [de 68 menos a 78 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 10).

  No se encontró evidencia para los desenlaces de mortalidad, hospitalizaciones por fiebre amarilla ni incidencia de fiebre amarilla.

- **Resultados en desenlaces de seguridad:**

  Para los desenlaces de eventos adversos, locales, sistémicos y según severidad (leve, moderados y severos), se incluyó el ECA Roukens et al. (2008) (6), quienes describieron la aparición de tres tipos de eventos adversos locales (eritema, tumefacción y dolor) y dos tipos de eventos adversos sistémicos (mialgias y fiebre) (tabla 10).

  Con respecto al desarrollo de eritema a los 21 días, se encontró que por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de

dosis estándar, se presentarán 497 más casos de eventos tipo eritemas (RR: 2.55; IC95% [1.82 a 3.59] 497 más por 1 000 [de 263 más a 830 más], certeza de la evidencia alta). Al evaluar el desarrollo de tumefacción se concluye que por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 560 más casos de eventos tipo tumefacción (RR: 5.85; IC95% [3.11 a 11.03], 560 más por 1 000 [de 243 más a 1 000 más], certeza de la evidencia moderado). Finalmente, por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 113 menos casos de eventos tipo dolor (RR: 0.41; IC95% [0.17 a 0.99], 113 menos por 1 000 [de 160 menos a 2 menos], certeza de la evidencia moderado) (tabla 10).

Por otro lado, al evaluar el desarrollo de mialgia, se concluye que por cada 1000 personas a las que vacunemos con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 190 menos casos de eventos tipo mialgias (RR: 0.45; IC95% [0.25 a 0.82], 190 menos por 1 000 [de 260 menos a 62 menos], certeza de la evidencia moderado). En cuanto a la presentación de fiebre, podrían ser similares (RR: 0.51; IC95% [0.16 a 1.61], 50 menos por 1 000 [de 86 menos a 63 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 10).

Se evaluaron los eventos adversos según severidad a 28 días y se encontró que, en el desenlace de eventos adversos leves, por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 213 más casos de eventos adversos leves (RR: 1.52; IC95% [1.06 a 2.09] 213 más por 1 000 [de 25 más a 447 más], certeza de la evidencia moderado). Al evaluar los eventos adversos moderados, probablemente sean similares (RR: 1.61; IC95% [0.96 a 2.70], 133 más por 1 000 [de 9 menos a 371 más], certeza de la evidencia moderado) y sobre los eventos adversos severos, probablemente también sean similares (RR: 3.04; IC95% [0.86 a 10.80] 78 más por 1 000 [de 5 menos a 377 más], certeza de la evidencia moderado) (tabla 10).

No se encontró evidencia para el desenlace de eventos adversos serios.

2. ***Adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años que reciben vacunación por vía subcutánea***

- **Resultados en desenlaces de eficacia:**

  Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo de 2 meses a 2 años, se incluyeron cuatro ECAs Martins et al. (2013) (10), Campi-Azevedo et al. (2014) (19), Juan-Giner et al. (2021) (8) y Kimathi et al. (2025) (9) los cuales compararon la eficacia de la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea y la vacunación con dosis estándar. El equipo metodológico realizó un metaanálisis propio de estos ECAs **(Anexo 07.1)** y se encontró que, la intervención podría ser similar al comparador (RR: 0.94; IC95% [0.90 a 0.98], 59 menos por 1 000 [de 98 menos a 20 menos], aunque la evidencia es muy incierta, certeza de la evidencia muy baja) (tabla 11).

  Para el desenlace de inmunogenicidad en un periodo de 10 años, se incluyó el estudio de cohorte de ECA Vianna et al. (2024) (13) que realizó el seguimiento de los participantes del ECA Martins et al. (2013) (10) y comparó la eficacia de la vacunación con dosis fraccionada (5 diluciones) por vía subcutánea y la vacunación con dosis estándar. El equipo metodológico realizó un metaanálisis propio de estas diluciones (Anexo 07.2) y se encontró que, la intervención podría ser similar al comparador (RR: 1.07; IC95% [0.99 a 1.15], 58 más por 1 000 [de 8 menos a 125 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 11).

  No se encontró evidencia para los desenlaces de mortalidad, hospitalizaciones por fiebre amarilla ni incidencia de fiebre amarilla.

  Adicionalmente, se realizó un análisis exploratorio por subgrupos de la eficacia de la vacunación con las diferentes diluciones usadas en los estudios (1/3, 1/10, 1/50, 1/100 y <1/100) en comparación con la dosis estándar y se presentaron los resultados en el Anexo 07. Sin embargo, dichos resultados deben interpretarse con cautela, ya que no forman parte del análisis principal de la pregunta PICO.

- **Resultados en desenlaces de seguridad:**

Para los desenlaces de eventos adversos totales, serios, locales, sistémicos y según severidad (leve, moderados y severos), se incluyeron dos ECAs Juan-Giner et al. (2021) (8) y Kimathi et al. (2025) (9) los cuales compararon la seguridad de la vacunación con dosis fraccionada y la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea. El equipo metodológico realizó un metaanálisis propio de estos ECAs (Anexos 07.3, 07.4, 07.5, 07.6, 07.7) y se encontró que, en el desenlace de eventos adversos totales a 28 días, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea es similar a la vacunación con dosis estándar (RR: 1.01; IC95% [0.92 a 1.12], 5 más por 1 000 [de 38 menos a 58 más], certeza de la evidencia alta) (tabla 11). Además, al evaluar el desenlace de eventos adversos serios a 28 días, podrían ser similar (RR: 0.81; IC95% [0.38 a 1.73], 4 menos por 1 000 [de 13 menos a 15 más], certeza de la evidencia baja) (tabla 11).

Por otro lado, se evaluaron los eventos adversos según severidad a 28 días y se encontró que, los eventos adversos leves son similares (RR: 0.97; IC95% [0.89 a 1.06], 28 menos por 1 000 [de 103 menos a 56 más], certeza de la evidencia alta), los eventos adversos moderados, probablemente sean similares (RR: 1.07; IC95% [0.83 a 1.40], 14 más por 1 000 [de 33 menos a 77 más], certeza de la evidencia moderada) y los eventos adversos severos, podrían ser similares (RR: no estimable; IC95% no estimable, certeza de la evidencia baja) (tabla 11).

No se encontró evidencia para eventos adversos locales y sistémicos.

Adicionalmente, se realizó un análisis exploratorio por subgrupos de la seguridad de la vacunación con las diferentes diluciones usadas en los estudios (1/3, 1/10, 1/50, 1/100 y <1/100) en comparación con la dosis estándar y se presentaron los resultados en el Anexo 07. Sin embargo, dichos resultados deben interpretarse con cautela, ya que no forman parte del análisis principal de la pregunta PICO.

Tabla 08. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla en niños inmunocompetentes (9 a 59 meses) por vía intradérmica.

Población: Niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses.
Intervención: Vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía intradérmica.
Comparador: Vacunación con dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.

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:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos serios:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos locales:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos sistémicos:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos según severidad (leves, moderados, severos):*** No se encontró evidencia para este desenlace.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Dosis fraccionada**	**Comparación: 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	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos locales	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos sistémicos	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos según severidad	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza.

Tabla 09. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla en niños inmunocompetentes (9 a 59 meses) por vía subcutánea.

Población: Población inmunocompetente (niños de 9 a 59 meses).
Intervención: Vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.
Comparador: Vacunación con dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.

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:*** ECA Juan-Giner 2023.
- ***Eventos adversos serios:*** ECA Juan-Giner 2023.
- ***Eventos adversos locales:*** ECA Juan-Giner 2023.
- ***Eventos adversos sistémicos:*** ECA Juan-Giner 2023.
- ***Eventos adversos según severidad (leves, moderados, severos):*** ECA Juan-Giner 2023.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Dosis fraccionada**	**Comparación: 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 *(seguimiento: 1 año)*	IMPORTANTE	1 ECA	184/202 (91.09%)	179/187 (95.72%)	RR: 0.95 (0.90 a 1.00)	48 menos por 1 000 (de 96 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	No hay diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la inmunogenicidad en 1 año.
Eventos adversos serios (seguimiento: 28 días)	CRÍTICO	1 ECA	12/210 (5.71%)	18/210 (8.57%)	RR: 0.67 (0.33 a 1.34)	28 menos por 1 000 (de 57 menos a 29 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos serios.

Eventos adversos locales* (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	1 ECA	1/210 (0.48%)	0/210 (0.00%)	RR: NE	NE	⊕⊕◯◯ Baja [a]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos locales.
Eventos adversos sistémicos* (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	1 ECA	12/210 (5.71%)	17/210 (8.09%)	RR: 0.71 (0.35 a 1.44)	23 menos por 1 000 (de 53 menos a 36 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos sistémicos.
Eventos adversos según severidad (leves) (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	1 ECA	152/210 (72.38%)	162/210 (77.14%)	RR: 0.94 (0.84 a 1.05)	46 menos por 1 000 (de 123 menos a 39 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	No hay diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos leves.
Eventos adversos según severidad (moderados) (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	1 ECA	23/210 (10.95%)	26/210 (12.38%)	RR: 0.88 (0.52 a 1.50)	15 menos por 1 000 (de 59 menos a 62 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos moderados.
Eventos adversos según severidad (severos) (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	1 ECA	2/210 (0.95%)	1/210 (0.48%)	RR: 2.00 (0.18 a 21.89)	5 más por 1 000 (de 4 menos a 99 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos severos.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado, **RR:** riesgo relativo, **IC:** Intervalo de confianza, **NE:** No estimable.
*Se consideraron solo los eventos adversos clasificados como "relacionados a la vacunación".

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles 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.

Tabla 10. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla en adultos inmunocompetentes (18 a 60 años) por vía intradérmica.

Población: Población adulta (18 a 60 años) inmunocompetente.
Intervención: Vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía intradérmica.
Comparador: Vacunación con dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.

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 (4 semanas):*** ECA Roukens 2008.
- ***Inmunogenicidad (10 años):*** ECA Roukens 2018
- ***Eventos adversos serios:*** ECA Roukens 2008.
- ***Eventos adversos locales (eritema, tumefacción, dolor):*** ECA Roukens 2008.
- ***Eventos adversos sistémicos (mialgia, dolor):*** ECA Roukens 2008.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Dosis fraccionada**	**Comparación: 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 *(seguimiento: 4 semanas)*	IMPORTANTE	1 ECA	77/77 (100%)	78/78 (100%)	RR: 1.00* (0.98 a 1.03)	0 menos por 1 000 (de 20 menos a 30 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	No hay diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto al desarrollo de inmunogenicidad en 1 año.
Inmunogenicidad (seguimiento: 10 años)	IMPORTANTE	1 cohorte (seguimiento de un ECA)	39/40 (97.50%)	34/35 (97.14%)	RR: 1.00 (0.93 a 1.08)	0 menos por 1 000 (de 68 menos a 78 más)	⊕⊕◯◯ Baja [a]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar

								respecto al mantenimiento de inmunogenicidad en 10 años.
Eventos adversos serios	CRITICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos locales (eritema) (seguimiento: 21 días)	IMPORTANTE	1 ECA	63/77 (81.82%)	25/78 (32.05%)	RR: 2.55 (1.82 a 3.59)	497 más por 1 000 (de 263 más a 830 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, se presentarán 497 casos más de eventos tipo eritemas (de 263 más a 830 más).
Eventos adversos locales (tumefacción) (seguimiento: 21 días)	MPORTANTE	1 ECA	52/77 (67.53%)	9/78 (11.53)	RR: 5.85 (3.11 a 11.03)	560 más por 1 000 (de 243 más a 1 000 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [b]	Por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 560 casos más de eventos tipo tumefacción (de 243 más a 1 000 más).
Eventos adversos locales (dolor) (seguimiento: 21 días)	MPORTANTE	1 ECA	6/77 (7.79%)	15/78 (19.23%)	RR: 0.41 (0.17 a 0.99)	113 menos por 1 000 (de 160 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	Por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 113 casos menos de eventos tipo dolor (de 160 menos a 2 menos).
Eventos adversos sistémicos (mialgia) (seguimiento: 21 días)	IMPORTANTE	1 ECA	12/77 (15.58%)	27/78 (34.62%)	RR: 0.45 (0.25 a 0.82)	190 menos por 1 000 (de 260 menos a 62 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	Por cada 1000 personas que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 190 casos menos de eventos tipo mialgias (de 260 menos a 62 menos).

Eventos adversos sistémicos (fiebre) (seguimiento: 21 días)	IMPORTANTE	1 ECA	4/77 (5.19%)	8/78 (10.26%)	RR: 0.51 (0.16 a 1.61)	50 menos por 1 000 (de 86 menos a 63 más)	⊕⊕◯◯ Baja [c]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de la fiebre.
Eventos adversos según severidad (leve) (seguimiento: 21 días)	IMPORTANTE	1 ECA	49/77 (62.34%)	32/78 (41.03%)	RR: 1.52 (1.06 a 2.09)	213 más por 1 000 (de 25 más a 447 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	Por cada 1000 personas a las que reciban la vacunación con dosis fraccionada en lugar de dosis estándar, probablemente se presenten 213 casos más de eventos adversos leves (de 25 más a 447 más).
Eventos adversos según severidad (moderados) (seguimiento: 21 días)	IMPORTANTE	1 ECA	27/77 (25.06%)	17/78 (21.79%)	RR: 1.61 (0.96 a 2.70)	133 más por 1 000 (de 9 menos a 371 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	Probablemente no hay una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos moderados.
Eventos adversos según severidad (severos) (seguimiento: 21 días)	IMPORTANTE	1 ECA	9/77 (11.69%)	3/78 (3.85%)	RR: 3.04 (0.86 a 10.80)	78 más por 1 000 (de 5 menos a 377 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [a]	Probablemente no hay una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos severos.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado, **RR:** riesgo relativo, **IC:** Intervalo de confianza, **NE:** No estimable.
*El riesgo relativo fue calculado mediante el uso de un metaanálisis elaborado por el equipo metodológico.

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 imprecisión, dado que solo se presentaron menos de 300 casos.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, dado que el IC 95% incluyó los dos puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25.

Tabla 11. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla en adultos inmunocompetentes (18 a 60 años) por vía subcutánea.

Población: Población adulta (18 a 60 años) inmunocompetente.
Intervención: Vacunación con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.
Comparador: Vacunación con dosis estándar de vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea.

Subgrupo: Personas de 18 a 60 años.
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 (2 semanas a 2 años):*** ECA Martins 2013, Campi-Azevedo 2014, Juan-Giner 2021, Kimathi 2025.
- ***Inmunogenicidad (10 años):*** *Cohorte Vianna 2024.*
- ***Eventos adversos serios:*** ECA Juan-Giner 2021, Kimathi 2025.
- ***Eventos adversos locales:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos sistémicos:*** No se encontró evidencia para este desenlace.
- ***Eventos adversos según severidad (leve, moderado, severo):*** ECA Juan-Giner 2021, Kimathi 2025.
- ***Eventos adversos totales:*** ECA Juan-Giner 2021, Kimathi 2025.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Dosis fraccionada**	**Comparación: 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 *(seguimiento: 2 semanas a 2 años)*	IMPORTANTE	4 ECA	1 823/1 999 (91.19%)	2 060/2 102 (98.00%)	RR: 0.94 (0.90 a 0.98)	59 menos por 1 000 (de 98 menos a 20 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja [a,b]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar respecto al desarrollo de inmunogenicidad, aunque la evidencia es muy incierta.

Inmunogenicidad (seguimiento: 10 años)	IMPORTANTE	1 cohorte (seguimiento de un ECA)	171/194 (88.14%)	245/295 (83.05%)	RR: 1.07 (0.99 a 1.15)	58 más por 1 000 (de 8 menos a 125 más)	⊕⊕◯◯ Baja	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto al desarrollo de inmunogenicidad.
Eventos adversos serios	CRÍTICO	2 ECA	12/839 (2.51%)	17/840 (3.54%)	RR:0.81 (0.38 a 1.73)	4 menos por 1 000 (de 13 menos a 15 más)	⊕⊕◯◯ Baja [c]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos serios.
Eventos adversos locales	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Efectos adversos sistémicos	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos totales (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	2 ECA	409/839 (48.75%)	403/840 (47.98%)	RR: 1.01 (0.92 a 1.12)	5 más por 1 000 (de 38 menos a 58 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	No hay diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de cualquier tipo de evento adverso.
Eventos adversos según severidad (leve) (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	2 ECA	434/479 (90.61%)	448/480 (93.33%)	RR: 0.97 (0.89 a 1.06)	28 menos por 1 000 (de 103 menos a 56 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	No hay diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos leves.
Eventos adversos según severidad (moderados) (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	2 ECA	100/479 (20.88%)	93/480 (19.38%)	RR: 1.07 (0.83 a 1.40)	14 más por 1 000 (de 33 menos a 77 más)	⊕⊕⊕◯ Moderado [d]	Probablemente no hay una diferencia estadísticamente significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos moderados.

Eventos adversos según severidad (severos) (seguimiento: 28 días)	IMPORTANTE	2 ECA	3/479 (0.63%)	0/480 (0.00%)	RR: NE	NE	⊕⊕◯◯ Baja [c]	Podría no haber una diferencia significativa entre la vacunación con dosis fraccionada y dosis estándar con respecto a la aparición de eventos adversos severos.

Abreviaturas: ECA: ensayo clínico aleatorizado, **EAS:** eventos adversos serios, **RR:** riesgo relativo, **IC:** Intervalo de confianza, **NE:** No estimable.

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

a. Se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, dado que solo < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I2 > 80%.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, dado que el IC 95% incluyó los dos puntos de corte de imprecisión establecidos: 0.75 a 1.25.
d. 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.

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 (DGIESP) del Viceministerio de Salud (MINSA), la cual servirá de insumo para la toma de decisiones en salud pública.

- La entidad solicitante consideró que la evidencia se presente de forma individual para dos grupos poblacionales: para población pediátrica a partir de los 9 a 59 meses y para la población adulta de 18 a 60 años. Así mismo, consideró relevante presentar de forma individual los efectos de la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis fraccionada según dos vías de administración: intradérmica y subcutánea. Cabe mencionar que la vacunación contra la fiebre amarilla con dosis estándar solo se realiza mediante la vía subcutánea.

- Se encontró una revisión sistemática (RS), tres ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y una cohorte de seguimiento de un ECA. La calidad de la RS fue “baja”; los ECA y el estudio de cohorte tuvieron, en general, “bajo riesgo de sesgo”. Los estudios reportaron resultados en población pediátrica de 9 a 59 meses, y para población adulta de 18 a 60 años.

- En niños inmunocompetentes de 9 a 59 meses, se desconoce la eficacia y seguridad de la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica en esta población. Por otro lado, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos similares en la inmunogenicidad a 1 año de seguimiento y en el riesgo de eventos adversos leves a 28 días (certeza de evidencia: alta). En adición, el riesgo de eventos adversos serios, locales, y sistémicos, así como de eventos adversos moderados y severos, podría ser similar entre ambas formas de vacunación (certeza de la evidencia: baja).

- En adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la vacunación con dosis fraccionada por vía subcutánea, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos inciertos en la inmunogenicidad a 2 años de seguimiento (certeza de evidencia muy baja). Sin embargo, los efectos en el

desarrollo de inmunogenicidad podrían ser similares a 10 años de seguimiento (certeza de evidencia baja). En adición, el riesgo de eventos adversos locales o sistémicos, y eventos aversos leves, fueron similares entre los grupos (certeza de evidencia alta); el riesgo de eventos adversos moderados, probablemente sean similares (certeza de evidencia moderada); y el riesgo de eventos adversos serios, así como el de eventos adversos severos podrían ser similares entre ambas formas de vacunación (certeza de evidencia baja).

- En adultos inmunocompetentes de 18 a 60 años, la vacunación con dosis fraccionada por vía intradérmica, en comparación a la vacunación con dosis estándar por vía subcutánea, tuvo efectos similares en la inmunogenicidad a 4 semanas de seguimiento (certeza de la evidencia alta) y podría mantener dicho efecto a 10 años de seguimiento (certeza de la evidencia baja). Respecto a la seguridad, el riesgo de eritema, tumefacción, y mialgia fue mayor; el riesgo de fiebre y eventos adversos leves, moderados, y severos fue similar; y el riesgo de dolor local fue menor (certeza de la evidencia varió de baja a alta para desenlaces de seguridad).

- En ambas poblaciones, se desconocen los efectos de administrar dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en la mortalidad, hospitalizaciones, e incidencia de fiebre amarilla.

- Finalmente, la decisión de brindar dosis fraccionadas de la vacuna contra la fiebre amarilla en las poblaciones de interés debe considerar que: la información sobre su eficacia no proviene de desenlaces clínicos finales sino de su efecto en la generación de anticuerpos contra el virus de la fiebre amarrilla. La evidencia sobre la vía de administración no se conoce para todos los grupos poblacionales y presenta limitaciones importantes en algunos análisis. Además, la decisión debe tomar en cuenta aspectos como el uso de recursos, el suministro, la cobertura y la viabilidad de la implementación dentro del sistema de salud peruano entre ambas opciones.

VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

MLBV formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información y realizó el proceso de eliminación de registros duplicados. MLBV 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. MLBV 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. Simon LV, Hashmi MF, Torp KD. Yellow Fever. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 2 de abril de 2025]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470425/

2. Servadio JL, Muñoz-Zanzi C, Convertino M. Estimating case fatality risk of severe Yellow Fever cases: systematic literature review and meta-analysis. BMC Infect Dis. el 16 de agosto de 2021;21(1):819.

3. World Health Organization (WHO) [Internet]. [citado el 27 de marzo de 2025]. Yellow Fever Vaccines. Disponible en: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/yellow-fever

4. OPS emite nueva alerta epidemiológica ante el aumento de los casos de fiebre amarilla en las Américas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2025 [citado el 31 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/31-3-2025-ops-emite-nueva-alerta-epidemiologica-ante-aumento-casos-fiebre-amarilla

5. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response: WHO Secretariat information paper [Internet]. World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; 2016. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/yellow-fever/1-background-paper-yellow-fever-vaccines.pdf?sfvrsn=b8ed58a9_2

6. Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, van Dissel JT, Visser LG. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. PloS One. el 23 de abril de 2008;3(4):e1993.

7. Juan-Giner A, Namulwana ML, Kimathi D, Grantz KH, Fall G, Dia M, et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of 17D-213 yellow fever vaccine in children (YEFE): a randomised, double-blind, non-inferiority substudy of a phase 4 trial. Lancet Infect Dis. agosto de 2023;23(8):965–73.

8. Juan-Giner A, Kimathi D, Grantz KH, Hamaluba M, Kazooba P, Njuguna P, et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. el 9 de enero de 2021;397(10269):119–27.

9. Kimathi D, Juan-Giner A, Bob NS, Orindi B, Namulwana ML, Diatta A, et al. Low-Dose Yellow Fever Vaccine in Adults in Africa. N Engl J Med. el 19 de febrero de 2025;392(8):788–97.

10. Martins RM, Maia ,Maria de Lourdes S., Farias ,Roberto Henrique G., Camacho ,Luiz Antonio B., Freire ,Marcos S., Galler ,Ricardo, et al. 17DD yellow fever vaccine. Hum Vaccines Immunother. el 1 de abril de 2013;9(4):879–88.

11. Yellow fever vaccine: WHO position on the use of fractional doses – June 2017 [Internet]. [citado el 28 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9225

12. de Menezes Martins R, Maia M de LS, de Lima SMB, de Noronha TG, Xavier JR, Camacho LAB, et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. Vaccine. el 27 de junio de 2018;36(28):4112–7.

13. Vianna CM, Noronha TG, Camacho LAB, Andrade RC, de Souza Brum RC, Dos Santos EM, et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers ten years after a dose-response study - A complementary study. Vaccine. el 24 de octubre de 2024;42(24):126083.

14. Roukens AHE, van Halem K, de Visser AW, Visser LG. Long-Term Protection After Fractional-Dose Yellow Fever Vaccination: Follow-up Study of a Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. Ann Intern Med. el 4 de diciembre de 2018;169(11):761–5.

15. 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. abril de 2011;64(4):395–400.

16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.

17. 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. 2011;343:d5928.

18. Nnaji CA, Shey MS, Adetokunboh OO, Wiysonge CS. Immunogenicity and safety of fractional dose yellow fever vaccination: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. el 5 de febrero de 2020;38(6):1291–301.

19. Campi-Azevedo AC, de Almeida Estevam P, Coelho-Dos-Reis JG, Peruhype-Magalhães V, Villela-Rezende G, Quaresma PF, et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. BMC Infect Dis. el 15 de julio de 2014;14:391.

20. Sevendal ATK, Hurley S, Bartlett AW, Rawlinson W, Walker GJ. Systematic Review of the Efficacy and Safety of RSV-Specific Monoclonal Antibodies and Antivirals in Development. Rev Med Virol. septiembre de 2024;34(5):e2576.

21. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. el 30 de julio de 2020;383(5):415–25.

XI. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	Medline/ Pubmed	
Fecha de búsqueda	12 de marzo de 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 12 de marzo de 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	("Off Label Use"[MeSH Terms] OR "Off Label Use"[TIAB] OR "Off-Label Uses"[TIAB] OR "Unlabeled Indication"[TIAB] OR "Unlabeled Indications"[TIAB] OR "Off-Label Prescribing"[TIAB] OR "Off Label Prescribing"[TIAB] OR "Prescribing, Off-Label"[TIAB] OR "Dose-Sparing Drug Use"[TIAB] OR "Dose Sparing Drug Use"[TIAB] OR "Reduced-Dose Drug Use"[TIAB] OR "Reduced Dose Drug Use"[TIAB] OR "fragment dos*" [TIAB] OR "fractional dos*"[TIAB] OR "low dos*"[TIAB] OR "one fifth" [TIAB] OR "one half"[TIAB] OR "reduced test dos*"[TIAB])	207,426
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])	1,580
3	#1 AND #2	61

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Embase

Base de datos	Embase	
Fecha de búsqueda	12 de marzo de 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 12 de marzo de 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	('Off Label Use'/exp OR 'Off Label Use':ti,ab OR 'Off-Label Uses':ti,ab OR 'Unlabeled Indication':ti,ab OR 'Unlabeled Indications':ti,ab OR 'Off-Label Prescribing':ti,ab OR 'Off Label Prescribing':ti,ab OR 'Prescribing, Off-Label':ti,ab OR 'Dose-Sparing Drug Use':ti,ab OR 'Dose Sparing Drug Use':ti,ab OR 'Reduced-Dose Drug Use':ti,ab OR 'Reduced Dose Drug Use':ti,ab OR 'fragment dos*':ti,ab OR 'fractional dos*':ti,ab OR 'low dos*':ti,ab OR 'one fifth':ti,ab OR 'one half':ti,ab OR 'reduced test dos*':ti,ab)	292,869
2	'acellular vaccine'/exp OR 'acellular pertussis vaccine':ti,ab OR 'acelluvax':ti,ab OR 'bordetella pertussis vaccin':ti,ab OR 'jnih 6':ti,ab OR 'pertussis acellular vaccine':ti,ab OR 'pertussis vaccin':ti,ab OR 'pertuvac':ti,ab OR 'whooping cough vaccine':ti,ab OR 'pertussis vaccine':ti,ab OR 'pertussis vaccine'/exp OR 'vaccines, acellular':ti,ab OR 'acellular vaccine':ti,ab OR 'dtap-ipv-hb-prp-t	3,685

	vaccine':ti,ab OR 'hexavac':ti,ab OR 'hexacima':ti,ab OR 'hexaxim':ti,ab OR 'hexyon':ti,ab OR 'dt2ap-hbv-ipv-hib':ti,ab OR 'dtap-ipv-hb-hib vaccine':ti,ab OR 'diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis b vaccine':ti,ab OR 'dtap-ipv-hib-hbv vaccine':ti,ab OR 'infanrix hexa':ti,ab OR 'dt3ap-hbv-ipv-hib':ti,ab OR 'dtap-ipv-hib-hbv conjugate vaccine':ti,ab OR 'dtpa hbv ipv hib':ti,ab OR 'dtap-ipv-hep b-prp-t':ti,ab OR 'dtap-ipv-hep b-hib':ti,ab OR 'dtpa–hbv–ipv/hib':ti,ab OR 'd-t-acp–ipv–prp-t–hbs':ti,ab OR 'vaxelis':ti,ab OR 'dtap5-ipv-hibhepb':ti,ab OR 'dtap5-ipv-hbhib':ti,ab OR 'dt5ap-hbv-ipv-hib':ti,ab	
3	#1 AND #2	85

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

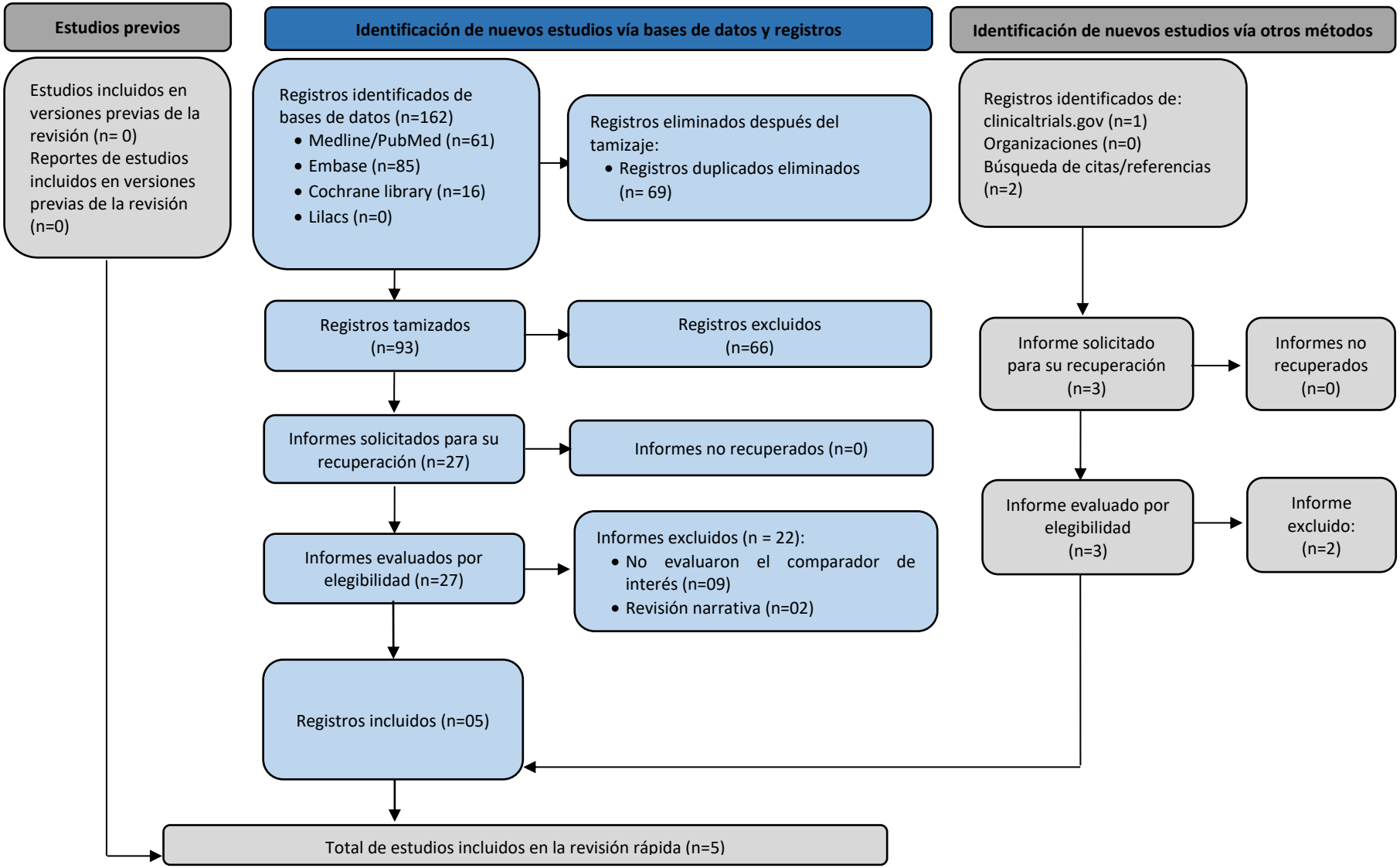
Base de datos	Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	12 de marzo del 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 13 de marzo del 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	([mh "Off Label Use"] OR "Off Label Use":ti,ab OR "Off-Label Uses":ti,ab OR "Unlabeled Indication":ti,ab OR "Unlabeled Indications":ti,ab OR "Off-Label Prescribing":ti,ab OR "Off Label Prescribing":ti,ab OR "Prescribing, Off-Label":ti,ab OR "Dose-Sparing Drug Use":ti,ab OR "Dose Sparing Drug Use":ti,ab OR "Reduced-Dose Drug Use":ti,ab OR "Reduced Dose Drug Use":ti,ab OR ("fragment" NEXT dos*):ti,ab OR ("fractional" NEXT dos*):ti,ab OR ("low" NEXT dos*):ti,ab OR "one fifth":ti,ab OR "one half":ti,ab OR ("reduced test" NEXT dos*):ti,ab)	39,658
2	([mh "Yellow Fever Vaccine"] OR (" Yellow Fever" NEXT Vaccin*):ti,ab OR "Fever Vaccine, Yellow":ti,ab OR "Vaccine, Yellow Fever":ti,ab OR "17D vaccine":ti,ab)	162
4	#1 AND #2	16

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	
Fecha de búsqueda	12 de marzo de 2025.	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 12 de marzo de 2025.	
Nº	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
1	("Uso Fuera de lo Indicado" OR "Uso Fuera de lo Indicado en la Etiqueta" OR "Uso de Drogas en Dosis Fraccionada" OR "Uso de Drogas en Dosis Reducidas" OR "Uso de Fármacos con Ahorro de Dosis" OR "Uso de Fármacos en Dosis Fraccionadas" OR "Uso de Fármacos en Dosis	82

	Reducidas" OR "Uso de los Medicamentos para Indicaciones no Aprobadas" OR "Usos de Drogas en Dosis Reducidas" OR "Usos de Fármacos con Ahorro de Dosis" OR "Usos de Fármacos en Dosis Reducidas" OR "Dosis fraccionada" OR "Dosis reducida")	
2	("Vacuna contra la Fiebre Amarilla" OR "Vacuna fiebre amarilla")	95
3	#1 AND #2 AND #3	0

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	Abdala-Torres 2024	Immune response induced by standard and fractional doses of 17DD yellow fever vaccine.	No es el comparador. Evalúa inmunogenicidad antes y después de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla.
2	Doshi 2024	Immunological response to fractional-dose yellow fever vaccine administered during an outbreak in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: results 5 years after vaccination from a prospective cohort study.	No es el comparador. Evalúa inmunogenicidad antes y después de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla.
3	Rodrigues 2024	Comprehensive landscape of neutralizing antibody and cell-mediated response elicited by the 1/5 fractional dose of 17DD-YF primary vaccination in adults.	No es el comparador. Evalúa respuesta celular inmune antes y después de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla.
4	Casey 2024	Adverse events following immunization (AEFI) with fractional one-fifth and one-half doses of yellow fever vaccine compared to full dose in children 9–23 months old in Uganda, 2019–2020 — Preliminary report.	Evalúa solo datos de seguridad y para este desenlace se tomaron los resultados de Juan-Giner 2023 por tener mayor calidad de evidencia.
5	Ferrara 2024	Humoral immunogenicity of primary yellow fever vaccination in infants and children: a systematic review, meta-analysis and meta-regression.	No es el comparador. Evalúa respuesta humoral de la dosis fraccionada contra la fiebre amarilla en comparación con la inmunogenicidad esperada por la dosis estándar.
6	Yacouba 2023	Fractional dosing to improve vaccination coverage, vaccine hesitancy, and cost-effectiveness in Africa: a systematic review.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un pre-print.
7	Roukens 2023	Fractional dose yellow fever vaccination, coming of age.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un artículo de comentario.
8	Clarke 2023	Fractional Dose Yellow Fever Vaccination in Gambian Infants.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un protocolo de estudio
9	Schnyder 2020	Fractional dose of intradermal compared to intramuscular and subcutaneous vaccination - A systematic review and meta-analysis.	El artículo considera únicamente un estudio sobre dosis fraccionada de fiebre amarilla que ya se había considerado en el cuerpo de evidencia.
10	Barret 2020	Yellow Fever Vaccine: The Conundrum of 2 Doses, One Dose, or One-Fifth Dose to Induce and Maintain Protective Immunity.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un artículo de comentario.

11	Kimathi 2019	Non- Inferiority Fractional-doses Trial for Yellow Fever Vaccine.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un protocolo de estudio.
12	Casey 2019	Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak — Final report.	No es el comparador. Evalúa inmunogenicidad antes y después de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla.
13	Nzolo 2018	Safety profile of fractional dosing of the 17DD Yellow Fever Vaccine among males and females: Experience of a community-based pharmacovigilance in Kinshasa, DR Congo.	No es el comparador. Evalúa efectos adversos antes y después de la vacunación con dosis fraccionada contra la fiebre amarilla.
14	Vannice 2018	Fractional-Dose yellow fever vaccination — advancing the evidence base.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un artículo de comentario.
15	CDC 2018	Immunogenicity of Fractional One-fifth and One-half Doses of Yellow Fever Vaccine Compared to Full Dose in Children 9-23 Months Old.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un artículo de comentario. La publicación es un registro de un ECA en estado de desarrollo desconocido
16	Nzolo 2017	Safety profile of fractional dosing of yellow fever vaccine, experience from community-based vaccine pharmacovigilance in Kinshasa.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un abstract de conferencia.
17	Casey 2017	Immune response following reactive vaccination campaign using fractional dose yellow fever vaccine-Kinshasa, Democratic Republic of Congo, 2016.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un abstract de conferencia.
18	Clarke 2016	Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine when given with measles–rubella combined vaccine and yellow fever vaccine and when given via different administration routes: a phase 4, randomised, non-inferiority trial in The Gambia.	El artículo no evalúa la eficacia ni la seguridad de la dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla, solo de la dosis estándar.
19	Epicentre 2016	Immunogenicity and Safety of Fractional Doses of Yellow Fever Vaccines (YEFE).	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un protocolo de estudio.
20	Kimathi 2016	Randomized, double-blinded, controlled non-inferiority trials evaluating the immunogenicity and safety of fractional doses of Yellow Fever vaccines in Kenya and Uganda.	No cumple criterio de elegibilidad. La publicación es un protocolo de estudio.

Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de la revisión sistemática mediante la herramienta AMSTAR-2.

Ítems del instrumento	Nnaji (2025)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO.	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo.	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión.	
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva.	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado.	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado.	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno.	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle.	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado.	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido.	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (metaanálisis).	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis.	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados.	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados.	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados.	X
16. Se declararon los conflictos de interés.	X
Puntaje	**13/16**
Confianza General	**Baja**

Anexo 05. Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane.

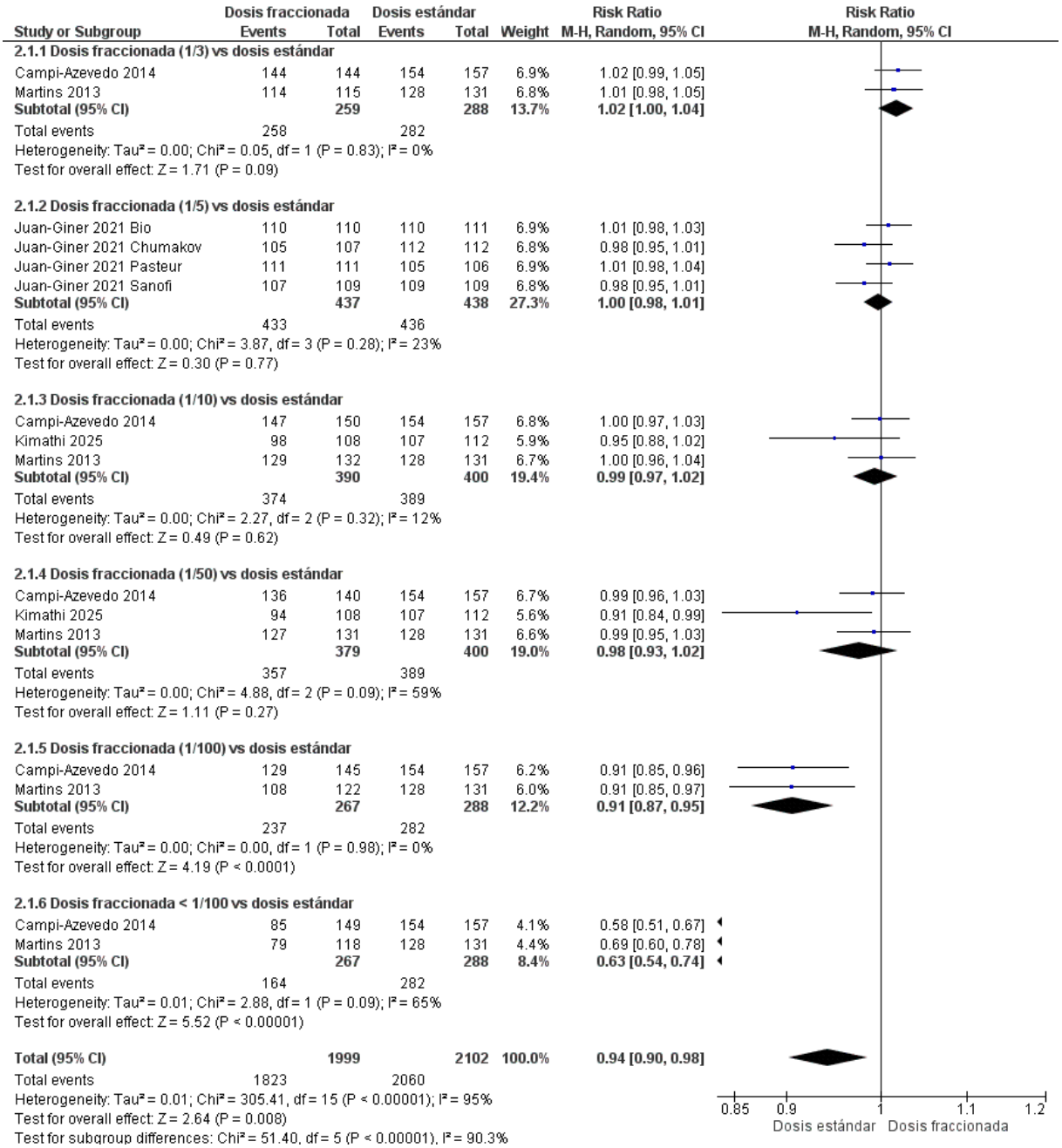
Dominios de evaluación	Ensayos clínicos aleatorizados		
	Juan-Giner et al. (2021)	**Kimathi et al. (2025)**	**Juan-Giner et al. (2023)**
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los participantes y del personal del estudio. (Sesgo de realización)	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los evaluadores del desenlace. (Sesgo de detección)	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo
Datos de desenlace incompletos. (Sesgo de desgaste)	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo
Reporte selectivo de resultados. (Sesgo de notificación)	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo
Otras fuentes de sesgo inquietud importante sobre el sesgo que no se aborda en los otros dominios de la herramienta.	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo	+ Bajo riesgo de sesgo

Anexo 06. Evaluación de la calidad metodológica de las cohortes mediante la herramienta *New Castle-Ottawa*.

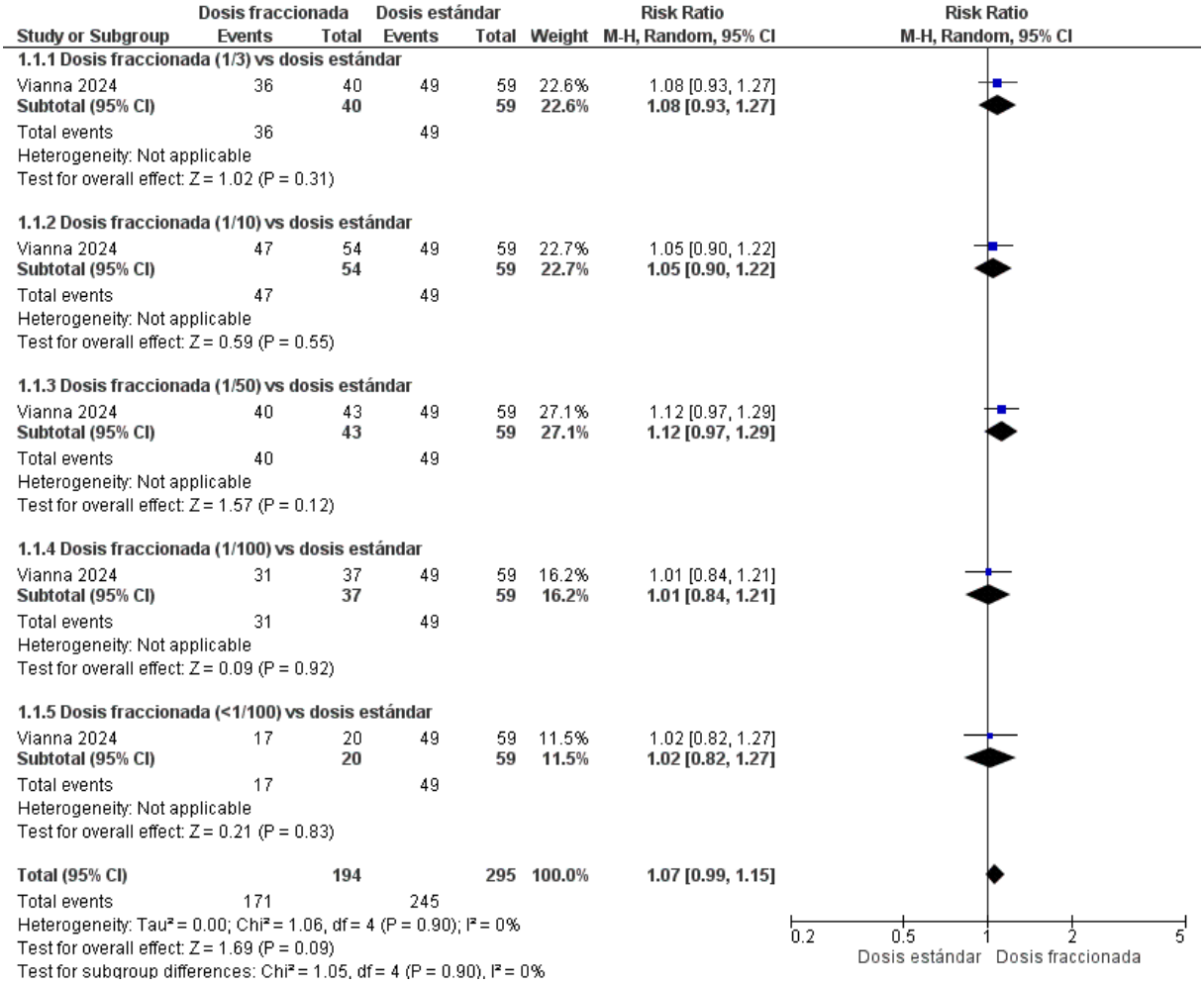
Ítem	Alternativas	Vianna (2024)
1) Representatividad del grupo de expuestos. (Dimensión selección)	[ ] En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
	[ ] En el grupo de expuestos: La muestra 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 extraidos con caracteríticas 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)	[X] El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	2 ☆
	[ ] El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
	[ ] Ninguna de las anteriores.	
6) Evaluación del desenlace. (Dimensión resultado)	[X] El desenlace fue recolectado correctamente además fue evaluado de manera cegada.	1 ☆
	[ ] 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.	
	[ ] No se describió.	
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.	
	[X] Las pérdidas fueron mayores a 10% o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos.	2 ☆
	[ ] No queda claro cuánto fue la pérdida.	
Puntaje total		7 ☆

Anexo 07. Metaanálisis por cada desenlace en el grupo de adultos de 18 a 69 años vacunados con dosis fraccionada de la vacuna contra la fiebre amarilla por vía subcutánea en comparación con la dosis estándar de la vacuna contra la fiebre amarilla.

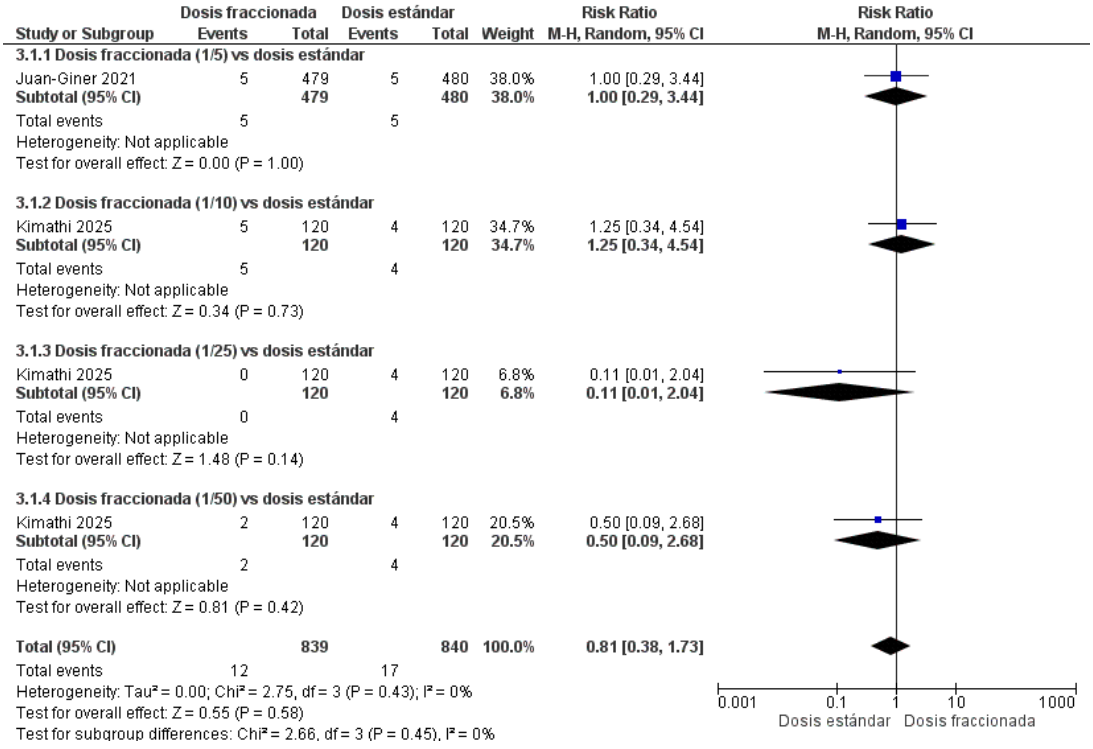
Anexo 07.1. Inmunogenicidad a 2 años: Análisis de grupo y subgrupos de seroconversión clasificados por nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.



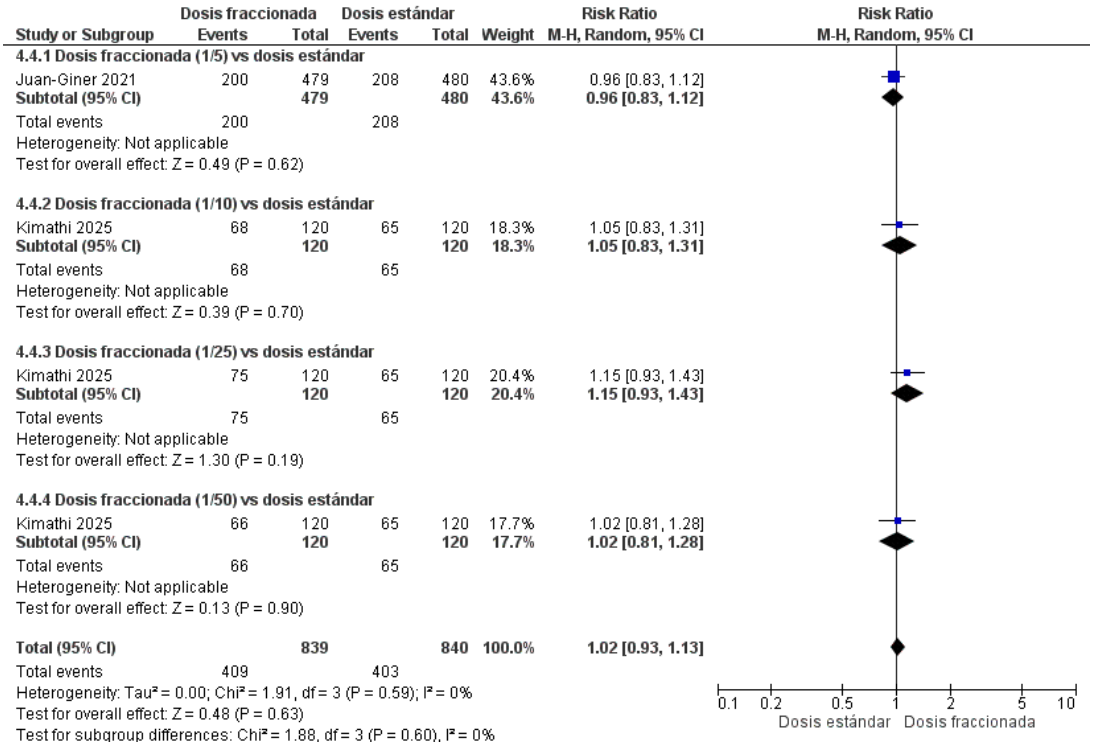
Anexo 07.2. Inmunogenicidad a los 10 años: Análisis de grupo y subgrupos del mantenimiento de inmunogenicidad en 10 años posterior a la aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla clasificados según nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.



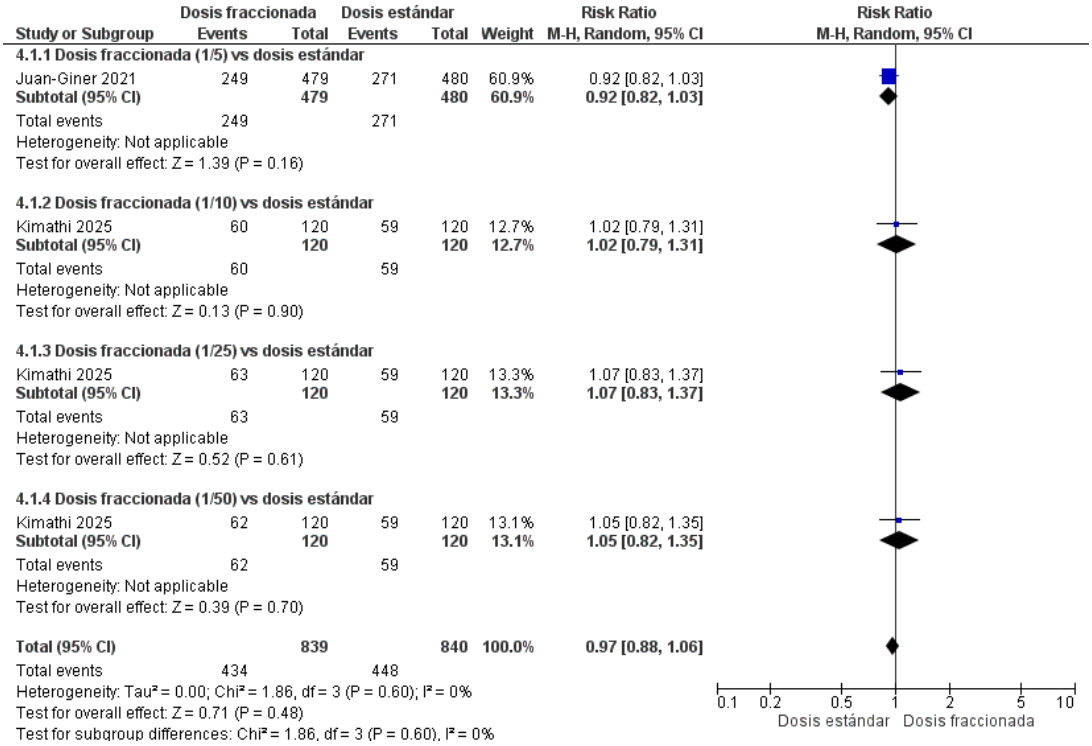
Anexo 07.3. Eventos adversos totales: Análisis de grupo y subgrupos de la aparición de cualquier tipo de evento adverso clasificados según nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.



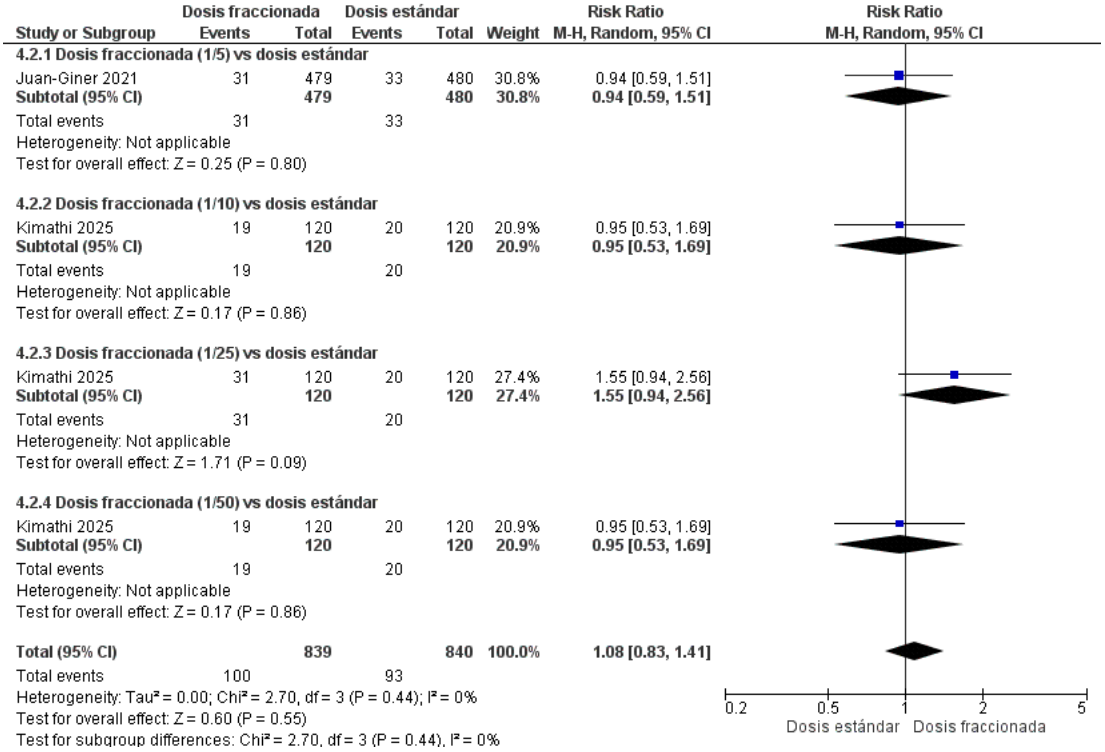
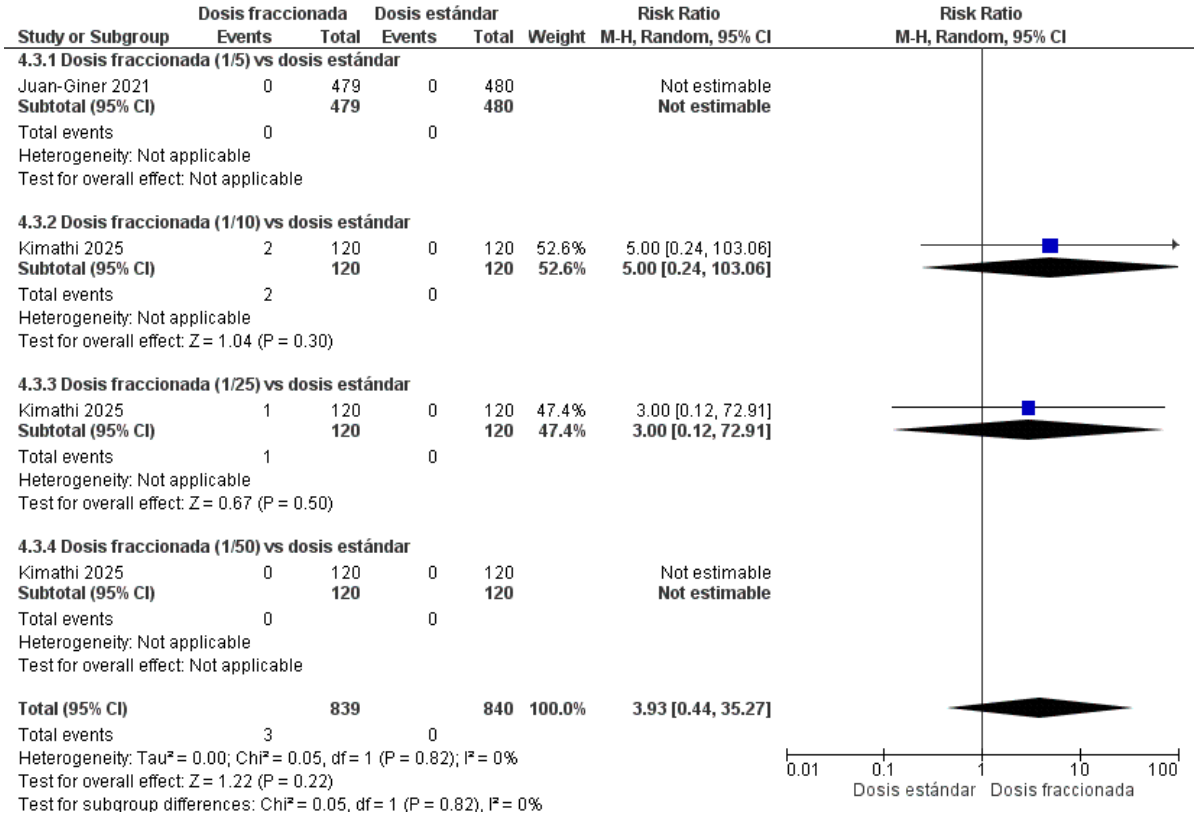
Anexo 07.4. Eventos adversos serios: Análisis de grupo y subgrupos de la aparición de eventos adversos serios clasificados según nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.



Anexo 07.5. Eventos adversos según severidad (leves): Análisis de grupo y subgrupos de la aparición de eventos adversos leves clasificados según nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.



Anexo 07.6. Eventos adversos según severidad (moderados): Análisis de grupo y subgrupos de la aparición de eventos adversos moderados clasificados según nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.



Anexo 07.7. Eventos adversos según severidad (severos): Análisis de grupo y subgrupos de la aparición de eventos adversos severos clasificados según nivel de dilución de la dosis fraccionada que se usó para la vacunación.