

REGLAMENTACION INTERNACIONAL DE LA VACUNACION CONTRA LA FIEBRE AMARILLA*

DR. P. H. BONNEL

Jefe de la Sección de Cuarentena Internacional, Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCION

El hecho de que la fiebre amarilla haya dejado de ser hoy el azote que fue para tantos países durante el siglo pasado se debe a las eficaces medidas que se adoptaron y se siguen adoptando contra la enfermedad, tanto en el plano nacional, por parte de las administraciones responsables, como en el plano internacional mediante reglamentos encaminados a evitar la propagación de la enfermedad en el mundo entero. Con este fin los transportes terrestres, marítimos y aéreos están sujetos a las diversas disposiciones de los reglamentos sanitarios internacionales. Pero entre estas medidas hay una de importancia básica y de carácter general, obligatoria en ciertos casos claramente definidos, cuya eficacia no se pone ya en duda: la vacunación contra la fiebre amarilla.

El Artículo 72 del Reglamento Sanitario Internacional (Reglamento No. 2 de la Organización Mundial de la Salud) que entró en vigor el 1º de octubre de 1952, dice así (9):

"1. Se exigirá la vacunación contra la fiebre amarilla a toda persona que salga de un área local infectada, en viaje internacional, con destino a una zona receptiva a la fiebre amarilla.

"2. . . .

"3. Ninguna persona en posesión de un certificado válido de vacunación contra la fiebre amarilla será tratada como sospechosa aun cuando llegue de un área local infectada." (Págs. 25-26).

Los problemas relacionados con las áreas locales infectadas, las zonas de receptividad amarilla y las zonas endémicas, o con la desinsectización de los aeropuertos y de los

diversos medios de transporte, son objeto de leyes y disposiciones sanitarias de carácter internacional y están fuera del alcance de una monografía sobre la vacunación contra la fiebre amarilla. Será quizá útil, sin embargo, referirse a las disposiciones del Reglamento Sanitario Internacional sobre vacunación contra la fiebre amarilla y explicar cuáles son, a este respecto, las funciones de la Organización Mundial de la Salud.

Para que el certificado de vacunación o revacunación contra la fiebre amarilla se considere válido en el tráfico internacional, deberá ajustarse a las normas establecidas en el Reglamento Sanitario Internacional y al modelo que figura en dicho Reglamento (véase Anexo 1).

Las normas son las siguientes (9):

"Este certificado sólo será válido si la vacuna empleada ha sido aprobada por la Organización Mundial de la Salud y si el centro de vacunación ha sido designado por la administración sanitaria del territorio en el cual está situado dicho centro.

"La validez del presente certificado se extenderá por un período de seis años que comenzará a regir diez días después de la fecha de vacunación o, en caso de revacunación dentro de dicho período de seis años, en la fecha misma de revacunación." (Págs. 46-47).

ANTECEDENTES

Quando el 25 de mayo de 1951 la Cuarta Asamblea Mundial de la Salud adoptó el texto del Reglamento Sanitario Internacional, conservó con ligeras modificaciones, una disposición contenida en el Artículo 1, párrafo X, de la Convención Sanitaria Internacional sobre Navegación Aérea, del 12 de abril de 1933, modificada por la Convención Sanitaria Internacional sobre

* Este artículo se publicó en inglés en *World Health Organization Monograph Series*, No. 30, pág. 193.

Navegación Aérea de 1944. La parte de esta Convención de que se trata dice así:

“Artículo 1 [Artículo III de la Enmienda]

“X. *Certificado de vacunación contra la fiebre amarilla*, válido, es el que certifica que el portador ha sido inoculado contra la fiebre amarilla, empleando vacuna y métodos aprobados por la UNRRA, . . .”

Además, la Convención Sanitaria Internacional sobre Navegación Aérea, 1933/1944, especifica lo siguiente:

“Artículo 36 [Artículo XI de la Enmienda]

“(10) La UNRRA establecerá los patrones para la vacuna contra la fiebre amarilla.

“(11) Los Gobiernos se comprometen a tomar las disposiciones necesarias para comprobar a intervalos frecuentes la actividad de la vacuna inmunizante y asegurarse así de que sus propiedades inmunizantes son satisfactorias, a cuyo fin convienen en que la UNRRA, de acuerdo con los Gobiernos interesados y, en lo que respecta al Hemisferio Occidental, de acuerdo con la Oficina Sanitaria Panamericana, designará de tiempo en tiempo los Institutos aprobados para efectuar dichas pruebas.”

Los textos que acabamos de transcribir se insertaron en la Convención Sanitaria Internacional sobre Navegación Aérea de 1944, modificada. En ningún tratado o convención sanitaria internacional anterior figuran disposiciones de esta naturaleza.

El reglamento internacional reconoció, pues, con respecto a la fiebre amarilla, el principio aplicado en los Estados Unidos, en virtud del cual la persona que, a su llegada por vía aérea, posea un certificado de vacunación expedido por una autoridad competente, no estará sujeta a ninguna medida restrictiva de cuarentena (6). Adoptado el principio, se acordó que el certificado de vacunación contra la fiebre amarilla se consideraría válido a los 10 días de la vacunación, siempre que la persona vacunada hubiera residido sin interrupción en una zona no endémica; en caso contrario, el certificado no adquiriría validez hasta

los 15 días. La duración de la validez se limitó a cuatro años (5).

La UNRRA especificó los patrones a que habría de ajustarse la vacuna contra la fiebre amarilla, y las disposiciones al respecto se basaron en los métodos de elaboración de la vacuna 17D, perfeccionados en los Estados Unidos y en el Brasil por expertos de la Fundación Rockefeller. Estos patrones, que determinan la forma de preparación, conservación y administración de la vacuna, se publicaron en el *Epidemiological Information Bulletin* de la UNRRA, bajo el título de “Standards for the Manufacture and Control of Yellow Fever Vaccine” (Patrones para la elaboración y control de la vacuna contra la fiebre amarilla). Posteriormente fueron adoptados por la OMS, y siguen todavía vigentes. Su texto completo figura en el Anexo 2.

A los efectos de comprobar la actividad de la vacuna de la fiebre amarilla, según lo dispuesto en el Artículo 36 de la Convención Sanitaria Internacional sobre Navegación Aérea de 1933/1944, la UNRRA, previa consulta con los gobiernos interesados, encomendó a varios institutos la tarea de llevar a cabo las pruebas de control. Estos institutos fueron llamados a decidir si la vacuna contra la fiebre amarilla, destinada en principio a su uso internacional, podía ser aprobada por la UNRRA.

Cuando, el 1° de diciembre de 1946, la Comisión Interina de la OMS se hizo cargo de las funciones de la UNRRA, esta Organización había dado su aprobación a los siguientes institutos y laboratorios para efectuar las pruebas de control de vacunas contra la fiebre amarilla:

Bogotá (Colombia): Laboratorio de Fiebre Amarilla, Servicio Nacional de Fiebre Amarilla.

Dakar (Senegal): Instituto Pasteur

Entebbe (Uganda): Instituto de la Fiebre Amarilla

Hamilton (Montana, E. U. A.): Laboratorio de las Montañas Rocosas, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.

Johannesburgo (Unión Sudafricana): Instituto Sudafricano de Investigaciones Médicas

Lagos (Nigeria): Instituto de Investigaciones sobre Fiebre Amarilla

Londres (Inglaterra): Instituto de Investigaciones Wellcome

Nueva York (E. U. A.): Laboratorios de la División de Sanidad Internacional de la Fundación Rockefeller

París (Francia): Instituto Pasteur

Río de Janeiro (Brasil): Instituto de Investigaciones sobre la Fiebre Amarilla

También fueron aprobados los siguientes laboratorios para la producción de vacuna contra la fiebre amarilla:

División de Sanidad Internacional de la Fundación Rockefeller^a

Institutos Nacionales de Higiene, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos^a

Instituto Sudafricano de Investigaciones Médicas, Johannesburgo^a

Instituto Pasteur, Dakar^b

Instituto de Investigaciones Wellcome, Londres^c

Laboratorio de Fiebre Amarilla del Servicio Nacional de Fiebre Amarilla, Río de Janeiro^c

Laboratorio de Fiebre Amarilla del Servicio Nacional de Fiebre Amarilla, Bogotá^c

La Comisión Interina de la OMS, en su cuarta reunión, en 1947, acordó que dos o más laboratorios de control aprobados sometieran a pruebas de actividad todas aquellas vacunas contra la fiebre amarilla para las cuales se solicitara aprobación, de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 36 (11) de la Convención Sanitaria Internacional sobre Navegación Aérea, 1933/1944. Este procedimiento fue mantenido por la OMS y se ha venido siguiendo desde que entró en vigor el Reglamento Sanitario Internacional el 1º de octubre de 1952, en todas las ocasiones en que se ha solicitado la aprobación de la OMS.

^a Aprobado sin reservas.

^b Aprobado a reserva de que se administre la vacuna por el método de escarificación del Instituto Pasteur, Dakar.

^c Aprobado provisionalmente, para fines de cuarentena (posteriormente aprobado sin reservas por la OMS).

METODO ACTUAL DE LA OMS PARA LA APROBACION DE VACUNAS CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

La OMS sólo toma en consideración las solicitudes de aprobación transmitidas por la administración sanitaria del país donde se encuentra el instituto o laboratorio que prepara la vacuna contra la fiebre amarilla. Las solicitudes deben ir acompañadas de un informe en el que se detallen los siguientes datos:

a) personal encargado de la preparación de la vacuna (este personal no deberá ocuparse de ningún trabajo relacionado con otros virus o bacterias durante el período de preparación de la vacuna);

b) local y material utilizados (que no deben emplearse para ninguna otra finalidad);

c) técnica de preparación (la inoculación e incubación de huevos, la colecta y trituración de embriones, el relleno de las ampollas y la desecación se deberán efectuar de conformidad con las normas aprobadas);

d) pruebas de control (que deberán dar resultados satisfactorios).

Se procede luego a probar la vacuna en tres laboratorios seleccionados entre los que figuran en la lista de institutos y laboratorios autorizados al respecto por la OMS.

Las ampollas que se exigen (generalmente seis) de un solo lote de vacuna se envían por avión, empacadas en hielo seco, a los tres laboratorios de control. Se remite directamente a la Organización Mundial de la Salud un ejemplar del acta levantada por el instituto que produce la vacuna, dando los detalles de la preparación y los resultados de la titulación, pero esta acta no se envía a los laboratorios de control, que proceden a titular la vacuna independientemente, y comunican los resultados a la OMS.

Se comparan después los resultados de las titulaciones efectuadas por los laboratorios de control con los obtenidos en el instituto que preparó la vacuna y se comunican a un grupo de miembros del Cuadro de Expertos de la OMS sobre Fiebre Amarilla, junto con

un resumen del informe que acompaña a la solicitud de aprobación. Se solicita la opinión de los expertos sobre la procedencia de que la OMS apruebe la vacuna experimentada. Los expertos, por su parte, pueden pedir más amplia información y, si lo juzgan necesario, una segunda prueba de control.

El secretario del Cuadro de Expertos en Fiebre Amarilla recibe todas las contestaciones de los expertos. Hasta 1953, estas contestaciones se sometían al Consejo Ejecutivo de la OMS y en el caso de que todas fueran favorables, el Consejo adoptaba una resolución aprobando la vacuna contra la fiebre amarilla preparada por el instituto o laboratorio solicitante, a los efectos de expedición de certificados internacionales de vacunación.

Desde 1954, el Director General está autorizado por el Consejo Ejecutivo "para dar su aprobación a las vacunas contra la fiebre amarilla a los efectos de expedición de certificados internacionales de vacunación y revacunación a reserva de que, en cada caso, se reúnan satisfactoriamente los procedimientos técnicos actualmente establecidos" (2).

La decisión se comunica a la administración sanitaria interesada y se publica en el *Weekly Epidemiological Record* de la OMS.

INSTITUTOS Y LABORATORIOS AUTORIZADOS

Los institutos actualmente aprobados por la OMS para preparar vacunas utilizables antes de expedir certificados internacionales de vacunación o revacunación son los siguientes (véase también Fig. 1):

Africa Occidental Francesa	Dakar, Senegal	Instituto Pasteur del Africa Occidental Francesa
Australia	Melbourne	Laboratorios Serológicos del Commonwealth
Brasil	Río de Janeiro	Laboratorio de Fiebre Amarilla Instituto Oswaldo Cruz
Colombia	Bogotá	Instituto de Estudios Especiales Carlos Finlay
Estados Unidos de América	Swiftwater, Pennsylvania	The National Drug Company (Compañía Nacional de Drogas)
Francia	París	Instituto Pasteur
Países Bajos	Amsterdam	Koninklijk Instituut voor de Tropen, Afd: Instituut voor Tropische Hygiene en Geographische Pathologie (Instituto de Higiene Tropical y Patología Geográfica)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Beckingham, Kent	Laboratorios de Investigaciones Wellcome
Unión Sudafricana	Johannesburgo	Instituto Sudafricano de Investigaciones Médicas

Los laboratorios aprobados por la OMS para las pruebas de actividad de la vacuna contra la fiebre amarilla son los siguientes (véase también la Fig. 1):

Africa Occidental Francesa	Dakar, Senegal	Instituto Pasteur del Africa Occidental Francesa
Australia	Melbourne	Laboratorios Serológicos del Commonwealth
Brasil	Río de Janeiro	Laboratorio de Fiebre Amarilla, Instituto Oswaldo Cruz
Colombia	Bogotá	Instituto de Estudios Especiales Carlos Finlay

Estados Unidos de América	Bethesda, Md.	Laboratorio de Control de Productos Biológicos, Institutos Nacionales de Higiene
Francia	París	Instituto Pasteur
India	Bombay	Instituto Haffkine
Malaya (Federación)	Kuala Lumpur	Instituto de Investigaciones Médicas
Nigeria	Lagos	Unidad de Investigaciones de Virus, Consejo de Laboratorios de Investigaciones Médicas de Africa Occidental, Yaba
Países Bajos	Amsterdam	Koninklijk Instituut voor de Tropen, Afd: Instituut voor Tropische Hygiene en Geographische Pathologie. (Instituto de Higiene Tropical y Patología Geográfica)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte	Beckingham, Kent	Laboratorios de Investigaciones Wellcome
Uganda	Entebbe	Instituto de Investigaciones de Virus
Unión Sudafricana	Johannesburgo	Instituto Sudafricano de Investigaciones Médicas

El Reglamento Sanitario Internacional no contiene disposiciones relativas al certificado de inmunidad a la fiebre amarilla mencionado en la Convención Sanitaria Internacional sobre Navegación Aérea, 1933/1944. En consecuencia, la OMS dejó de llevar la lista de laboratorios e institutos aprobados para expedir dichos certificados.

CENTROS DE VACUNACION

La OMS publica anualmente una lista de todos los centros aprobados por las administraciones sanitarias para expedir certificados internacionales de vacunación o revacunación contra la fiebre amarilla. La última de estas listas apareció en el suplemento del *Weekly Epidemiological Record* del 11 de febrero de 1955 (8), y contiene los nombres de 1.003 centros de vacunación distribuidos como sigue:

Europa.....	140
Asia.....	57
Africa.....	543
América.....	228 ^d
Oceanía.....	35

La OMS no interviene en la designación, por las administraciones sanitarias, de los

^d Excluidos los centros de México.

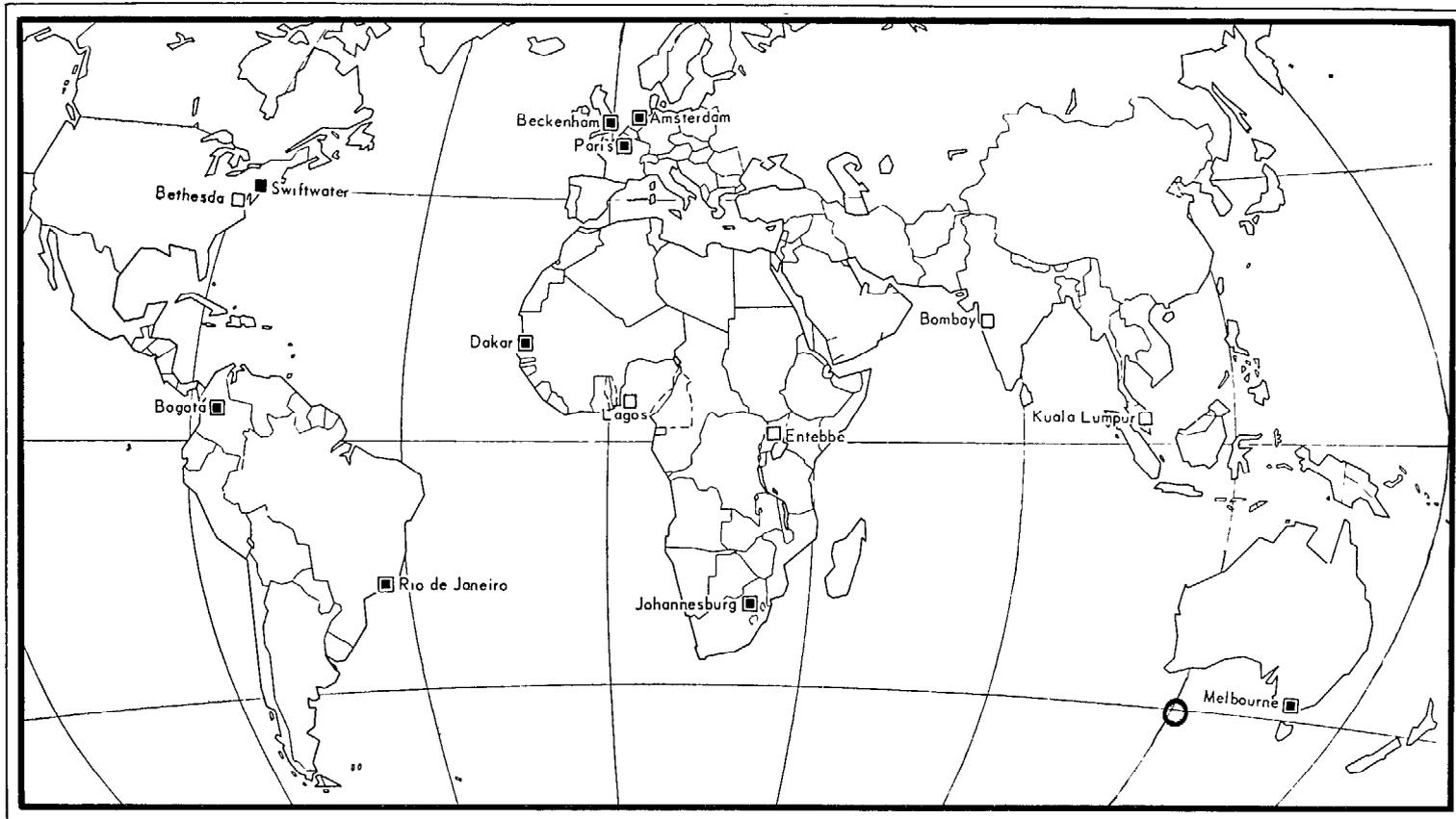
centros de vacunación contra la fiebre amarilla; se limita a recibir la notificación de dichas designaciones y a transmitir la información que recibe a otras autoridades sanitarias por medio del *Weekly Epidemiological Record*. No obstante, la Organización puede solicitar datos relativos al origen de la vacuna empleada y cerciorarse de que el centro dispone de medios de refrigeración a una temperatura entre 0° y 4°C. a los efectos de poder garantizar el adecuado almacenamiento de la vacuna.

Estos centros están, pues, autorizados a expedir certificados de vacunación o revacunación contra la fiebre amarilla de conformidad con el modelo que figura en el Reglamento Sanitario Internacional (véase Anexo 1).

CERTIFICADOS DE VACUNACION

En el certificado internacional de vacunación o revacunación contra la fiebre amarilla deben figurar varios detalles: el nombre de la persona vacunada, la fecha de nacimiento, el sexo y la firma. El vacunador deberá anotar los datos en el orden siguiente: día, mes y año, indicando el mes en letras, y no en números. En las casillas correspondientes se anotará el origen de la vacuna empleada y el número del lote; el certificado deberá

FIG. 1.—INSTITUTOS AUTORIZADOS POR LA OMS PARA LA PRODUCCION Y PRUEBA DE LAS VACUNAS CONTRA LA FIEBRE AMARILLA.



- INSTITUTOS QUE PRODUCEN VACUNAS APROBADAS POR LA OMS Y QUE EFECTUAN LAS PRUEBAS DE ACTIVIDAD DE LAS VACUNAS
- ◐ INSTITUTOS QUE PRODUCEN VACUNAS APROBADAS POR LA OMS
- INSTITUTOS QUE COMPRUEBAN LA ACTIVIDAD DE LAS VACUNAS

llevar la firma del vacunador y el sello oficial del centro de vacunación.

Se tratará de evitar cualquier corrección, borradura u omisión, ya que éstas podrían comprometer la validez del certificado.

Por lo general el certificado está impreso en inglés y en francés. Sin embargo, se autoriza que figure también el texto en un tercer idioma, siempre que sea una de las lenguas oficiales del territorio en que se expide el certificado. Para llenar el certificado se empleará el inglés o el francés, siendo potestativo el empleo de otro idioma adicional.

El certificado es válido por seis años, a contar del décimo día de la fecha de vacunación^o o, en el caso de revacunación, dentro de dicho período de seis años, en la fecha misma de revacunación. De todas formas, se ha comprobado en repetidas ocasiones que la inmunidad efectiva comienza a partir del séptimo día después de la vacunación y que persiste durante varios años después de transcurrido el período de seis años que se recomienda (véase pág. 335)

El Reglamento no contiene disposiciones relativas a los casos en que, desde el punto de vista médico, la vacuna puede ser contraindicada, ni tampoco respecto a la exención de vacunación por debajo de cierto mínimo de edad. No obstante, si el vacunador considera que la vacuna está contraindicada por razones médicas, expedirá un certificado a la persona interesada declarando los hechos médicos que ha observado y las razones en que se funda para considerar que no es conveniente la vacunación. Las autoridades sanitarias del lugar de llegada podrán aceptar dicho certificado, pero están en completa libertad de aplicar medidas de cuarentena a la persona interesada.

En cuanto a la vacunación contra la fiebre amarilla de niños menores de un año, el

^o Para Ceilán, India y Pakistán rige una reserva en virtud de la cual "en el caso de una persona vacunada en una zona endémica de fiebre amarilla o de una persona que ha entrado en dicha zona dentro de los 10 días de vacunación, el período [prescrito] de 10 días . . . se extenderá a 12 días" (7).

Comité de la OMS sobre Cuarentena Internacional expresó la opinión de que cada país debe adoptar su propia decisión al respecto, después de tomar en consideración el riesgo de que los niños no vacunados importen la fiebre amarilla, con el peligro que pueden correr los propios niños sometidos a vacunación. El Comité recomendó que, en todo caso, la dosis de vacuna que se emplee deberá ser la misma para infantes que para adultos y que por ningún motivo se debe reducir (4).

Las consideraciones de orden práctico relativas a la vacunación contra la fiebre amarilla plantean ciertos problemas a la OMS. Las relacionadas con la aprobación de vacunas contra la fiebre amarilla son todavía más complejas.

PROBLEMAS RELATIVOS AL CONTROL DE LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

Es, sin duda, muy acertada la disposición del Reglamento Sanitario Internacional en virtud de la cual la OMS se hace cargo de la aprobación de la vacuna contra la fiebre amarilla. Sin esta aprobación, los viajeros estarían a merced de las administraciones sanitarias, que podrían admitir o rechazar la validez de cualquier certificado o exigir el empleo de determinada vacuna. Además, todos los países, y especialmente los que son receptivos a la fiebre amarilla, tienen derecho a beneficiarse de las medidas de protección previstas por el Reglamento.

Por consiguiente, la OMS, como organismo responsable de la aplicación del Reglamento Sanitario Internacional, está obligada a tratar de conseguir todas las garantías posibles antes de conceder su aprobación a la vacuna contra la fiebre amarilla. Asimismo, es evidente que, una vez que la vacuna ha obtenido la aprobación de la OMS, debe conservar las cualidades que poseía cuando fue probada antes de obtener el reconocimiento oficial. Este es uno de los problemas que la OMS tiene planteados, pero quedan todavía otros por resolver.

Por ejemplo, el instituto que prepara la vacuna está asimismo encargado de los ensayos para comprobar que no existe con-

taminación bacteriana o viral, de la identificación del virus y de las pruebas de inocuidad. Sin embargo, ¿no sería conveniente que otros institutos realizaran también dichas pruebas?

Con el tiempo pueden ocurrir cambios de personal, de local, de equipo y de métodos utilizados. ¿No es natural que se comunique a la OMS cualquier cambio de esta naturaleza? ¿No debería la OMS tener garantías asimismo de que la calidad de la vacuna sigue siendo satisfactoria y conforme a los requerimientos exigidos?

Como ya se ha dicho, la UNRRA, en 1945, estableció los patrones de manufactura y control de la vacuna contra la fiebre amarilla. Se trata de normas que están todavía vigentes en su texto original y cabe preguntar: ¿son todavía satisfactorias las cantidades mínimas de 150.000 DL₅₀ (unidades ratón) de virus 17D por ml. de vacuna, y de 500 DL₅₀ que debe contener—según prescriben dichas normas—cada dosis de virus inyectada? ¿No ha llegado acaso el momento de tener en cuenta los progresos realizados en las técnicas de cultivo, en los métodos de desecación y en el almacenamiento de vacunas vivas? En la actualidad, se usa en gran escala la vacuna contra la fiebre amarilla administrada por escarificación, pero en las

normas de la UNRRA no se hace mención de estos métodos.

Los métodos empleados por los laboratorios de control para comprobar la actividad de la vacuna contra la fiebre amarilla varían también considerablemente de un laboratorio a otro. Para citar sólo un ejemplo, el diluyente utilizado en los diversos laboratorios de fiebre amarilla en las técnicas de titulación de virus puede ser, según el laboratorio, albúmina bovina (fracción V de Cohn), suero humano o suero de caballo, de mono rhesus o de conejo; puede prepararse en suspensión en agua destilada al 8%, al 8,5%, o en suero fisiológico salino al 9%; se puede utilizar suero procedente de un solo sujeto o bien de una mezcla de sueros. Es inevitable que estas diversas técnicas den resultados que no siempre son estrictamente comparables.

Todos estos problemas se están estudiando bajo los auspicios de la OMS. El Comité de Expertos en Fiebre Amarilla, en su segunda reunión celebrada en Kampala, Uganda, en 1953, hizo recomendaciones a este respecto (3). Se están llevando a cabo encuestas e investigaciones, y aunque todavía es pronto para conocer sus resultados, demuestran que la OMS tiene clara noción de sus responsabilidades en la esfera de la vacunación contra la fiebre amarilla.

REFERENCIAS

- (1) *Off. Rec. Wld. Hlth. Org.*, 6:218, 1948.
- (2) *Off. Rec. Wld. Hlth. Org.*, 52:21, 1954.
- (3) *Off. Rec. Wld. Hlth. Org.*, 56:83, 1954.
- (4) *Actas Ofc. de la Org. Mund. Sal.*, 64:36, 1955.
- (5) Administración de Rehabilitación y Ayuda de las Naciones Unidas, Comité de Expertos en Cuarentena, *Minutes of the eleventh meeting*, dbre. 4, 1944 (documento de trabajo, no publicado), 1944.
- (6) Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. *Quarantine laws and regulations of the United States and international treaties applicable to international aerial navigation*, Washington, D. C., pág. 12, 1942.
- (7) *Wkly. Epidem. Rec.*, No. 2, Suppl. 1, 30, 1955.
- (8) *Wkly. Epidem. Rec.*, No. 6, Suppl. 2, 30, 1955.
- (9) Organización Mundial de la Salud, *Reglamento Sanitario Internacional*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud: Serie de Informes Técnicos No. 41, 1951.

ANEXO I

CERTIFICADO INTERNACIONAL DE VACUNACION O REVACUNACION
CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

INTERNATIONAL CERTIFICATE OF VACCINATION OR REVACCINATION
AGAINST YELLOW FEVER

CERTIFICAT INTERNATIONAL DE VACCINATION OU DE REVACCINATION
CONTRE LA FIEVRE JAUNE

Certifícase que	}	nacido (a) el	}	sexo	}
This is to certify that	 date of birth	 sex	
Je soussigné (e) certifie que		né (e) le		sexe	
cuya firma aparece a continuación	}			
whose signature follows				
dont la signature suit				

ha sido vacunado (a) o revacunado (a) contra la fiebre amarilla en la fecha indicada.
has on the date indicated been vaccinated or revaccinated against yellow fever.
a été vacciné (e) ou revacciné (e) contre la fièvre jaune á la date indiquée.

Fecha	Firma y calidad profesional del vacunador	Origen y número del lote de la vacuna empleada	Sello oficial del centro de vacunación	
	Signature and professional status of vaccinator	Origin and batch No. of vaccine	Official stamp of vaccinating center	
	Signature et qualité professionnelle du vaccinateur	Origine du vaccin employé et numéro du lot	Cachet officiel du centre de vaccination	
1			1	2
2				
3			3	4
4				

Este certificado sólo será válido si la vacuna empleada ha sido aprobada por la Organización Mundial de la Salud y si el centro de vacunación ha sido designado por la administración sanitaria del territorio en el cual está situado dicho centro.

La validez del presente certificado se extenderá por un período de seis años que comenzará a regir diez días después de la fecha de vacunación o, en caso de revacunación dentro de dicho período de seis años, en la fecha misma de revacunación.

Toda enmienda o borradura que aparezca en el certificado o la omisión de cualesquiera de los datos requeridos podrá acarrear su invalidez.

This certificate is valid only if the vaccine used has been approved by the World Health Organization and if the vaccinating center has been designated by the health administration for the territory in which that center is situated.

The validity of this certificate shall extend for a period of six years, beginning ten days after the date of vaccination or, in the event of a revaccination within such period of six years, from the date of that revaccination.

Any amendment of this certificate, or erasure, or failure to complete any part of it, may render it invalid.

Ce certificat n'est valable que si le vaccin employé a été approuvé par l'Organisation Mondiale de la Santé et si le centre de vaccination a été habilité par l'administration sanitaire du territoire dans lequel ce centre est situé.

La validité de ce certificat couvre une période de six ans commençant dix jours après la date de la vaccination ou, dans le cas d'une revaccination au cours de cette période de six ans, le jour de cette revaccination.

Toute correction ou rature sur le certificat ou l'omission d'une quelconque des mentions qu'il comporte peut affecter sa validité.

ANEXO 2

ESTANDARES PARA LA MANUFACTURA Y CONTROL DE LA VACUNA
CONTRA LA FIEBRE AMARILLA*

Requisitos Míminos

1. *Tipo de vacuna*

La vacuna deberá ser del tipo de base acuosa (libre de suero). Se seguirá esencialmente el método de producción descrito en los informes que se mencionan más adelante (2, 5). Todas las fases de la producción se realizarán en condiciones rigurosamente asépticas. La suspensión final contendrá únicamente pulpa de embrión de pollo infectado con virus, suspendida en agua destilada, y debe estar libre de cualquier otro microorganismo viable, lo cual se determinará por medio de ensayos adecuados. La vacuna terminada, en estado de congelación, se desecará en el recipiente sometiéndola al alto vacío por medio de un método aceptado. El producto desecado no deberá contener más de 1,0% de humedad (de preferencia no más de 0,5%), lo cual se determinará por el método al vacío con pentóxido de fósforo. El producto terminado se colocará en una ampolla de tamaño adecuado, preparada con vidrio de una calidad que no sea inferior a la del tipo I (Farmacopea de los Estados Unidos), la cual se cerrará por medio de un soplete. Antes de cerrarla, se llenará la ampolla a la presión atmosférica, con nitrógeno puro seco.

2. *Identidad y pureza de la cepa de virus*

El virus de semilla primario aceptable se conoce por el nombre de cepa 17D de virus amarílico y debe ser del subcultivo 200° a 300° (7). Deberá dar resultado satisfactorio en el mono en relación con las siguientes características (que se examinan en detalle en las referencias 3 y 4):

a) El grado de viscerotropismo, determinado por la cantidad de virus circulante después de la inoculación intracerebral.

b) El comienzo y duración de una reacción febril típica.

c) El grado de neurotropismo determinado por la incidencia de manifestación clínica de encefalitis y por la mortalidad.

d) El desarrollo de una respuesta inmune, determinado por la capacidad del suero para evitar la infección en el ratón.

El virus no deberá contener ningún otro mi-

croorganismo viable, lo cual se determinará por medio de pruebas adecuadas. En la preparación y conservación del stock de virus de semilla secundario se empleará el sistema de "lote de semilla" (5).

3. *Prueba de inocuidad, practicada en monos, del virus de semilla secundario*

Esta prueba tiene por objeto evaluar las características de la conducta del virus en un animal susceptible, determinadas por medio de ensayos del virus de semilla secundario, para lo cual se utilizan por lo menos 6 monos rhesus. La dosis de prueba se inyecta por vía intracerebral a monos rhesus sanos (*Macaca mulatta*) que hayan demostrado no ser inmunes a la fiebre amarilla en las pruebas de neutralización del virus efectuadas en muestras de sangre tomadas de cada mono inmediatamente antes de inyectarles el virus de semilla. Los monos serán sometidos seguidamente a observación durante un período mínimo de 30 días. Para que la prueba sea satisfactoria, no deberá haber más de un animal (16%), que no llegue a adquirir inmunidad a la fiebre amarilla, lo cual se determinará por las pruebas de neutralización de virus realizadas en muestras de sangre (suero) tomadas a los 14 o más días subsiguientes a la inoculación de la vacuna. No deberán desarrollar encefalitis más de 2 monos (33%) de los sometidos a la prueba, que puede manifestarse en forma de parálisis o incapacidad para permanecer de pie, y a veces produce la muerte del animal. El suero sanguíneo obtenido en el 2º, 4º y 6º día, de cada uno de estos monos sometidos a la prueba, e inyectado en diluciones décuplas, por vía intracerebral, a ratones adecuados, deberá causar muertes en diluciones bajas—pero sin que la tasa de mortalidad exceda de la correspondiente a la DL₅₀ en dilución 10⁻²—por causa de encefalitis específica de virus amarílico, durante un período de observación de 21 días. En cada dilución se utilizarán cuando menos 6 ratones. Cada lote de virus de semilla deberá pasar satisfactoriamente las pruebas de inocuidad e inmunidad en monos (4, 5).

4. *Embriones de pollo*

Sólo se cosecharán embriones de pollo típicos, vivos, de huevos inoculados con virus. La edad

* Reproducido con ciertas modificaciones editoriales del *Epidemiological Information Bulletin*, 1:365, 1945.

del embrión se computará desde la hora de su introducción inicial en la incubadora. Aunque no se determina de un modo inflexible cuál debe ser su edad, es preferible que no tenga más de 11 días (1). La utilización de las cabezas de los embriones en la preparación de la pulpa es potestativa.

5. *Actividad del producto terminado*

La pulpa de embrión de pollo desecada y en su forma final, al ser rehidratada a su volumen original, deberá contener por lo menos 150.000 DLM de virus 17D por mililitro de vacuna en el momento de pasar la prueba final de actividad. La información que se posee actualmente indica que, para la inmunización satisfactoria del hombre, la dosis que se inyecta deberá contener un mínimo de 500 DLM de virus activo, siendo preferible que exceda de esta cantidad.

(Una DLM [DL₅₀] representa la cantidad de virus amarílico que, al ser inoculada por vía intracerebral a cada uno de los ratones adultos (16 a 20 g.) de un grupo adecuado, susceptible a la fiebre amarilla, mata en el término de 21 días al 50% de los animales, a causa de una encefalitis específica de virus amarílico. Véase la referencia 6, para el método de determinación del límite de 50%).

6. *Pruebas de inocuidad en cobayos*

Cada lote de vacuna terminada deberá ser sometido a la prueba de inocuidad en cobayos, para lo que se utilizará pulpa de embrión de pollo rehidratada procedente de ampollas escogidas al azar entre las que se hayan llenado. Se inyectarán por vía intraperitoneal de 4 a 5 ml. a cada uno de dos o más cobayos normales que pesen de 300 a 500 gramos. Los animales serán sometidos a observación durante 7 o más días, período en que no deberán producirse manifestaciones clínicas importantes. Si ambos animales muestran reacciones importantes, se considerará insatisfactorio el lote entero. Si uno de los animales presenta reacciones importantes, se repetirá la prueba, empleando 3 animales. Si en la repetición aparecen reacciones clínicas importantes en más de uno de los tres animales, se determinará que el producto es insatisfactorio.

7. *Esterilidad de la vacuna*

En todas las fases de la elaboración de la vacuna se deberá tener cuidado de mantener su

esterilidad. Como última comprobación se procederá a determinar esa esterilidad mediante pruebas realizadas en tres ampollas, como mínimo, escogidas al azar cuando el total de las que se hayan llenado ascienda a 100 o menos, añadiéndose otra por cada 50 ampollas adicionales. Se deberá probar, por lo menos 1 ml.—o todo el contenido si es menor que esta cantidad—de la pulpa de embrión de pollo de cada ampolla cuando se rehidrate según las instrucciones indicadas en la etiqueta. Se efectuarán cultivos duplicados con incubación a 37°C. y a 22°C. Si se observa contaminación en cualquiera de los tubos de cultivo, puede repetirse la prueba con el mismo número de ampollas, descartándose un lote si el mismo tipo de organismo aparece en más de una prueba, pero no se aprobará ningún lote hasta que la prueba final revele que está libre de toda contaminación.

8. *Prueba de identificación*

La prueba de actividad de la vacuna terminada se considerará también como prueba de identificación satisfactoria.

9. *Rotulación*

En la etiqueta exterior de cada ampolla deberán figurar:

- a) el nombre oficial del producto, o sea "Vacuna contra la fiebre amarilla";
- b) la indicación "Cultivo desecado vivo de virus 17D, preparado con embrión de pollo infectado";
- c) el volumen y clase de diluyente que hay que agregar;
- d) la dosis;
- e) el número del lote y la fecha de caducidad;
- f) el número de la licencia y el nombre y dirección del fabricante;
- g) instrucciones para el almacenamiento (véase el apartado 10).

Es potestativo mencionar en la etiqueta el volumen de la pulpa de embrión de pollo antes de su desecación. No debe figurar la indicación "No hay estándar de actividad de los Estados Unidos".

10. *Fecha de caducidad*

Las fechas de la vacuna antiamarílica corresponden a tres períodos:

- a) Período de almacenamiento a temperatura muy baja, que se extiende desde que se cosechan

los embriones hasta la fecha en que la vacuna pasa satisfactoriamente la prueba de actividad (esta última fecha se denomina "fecha de manufactura"). Este período varía según las condiciones de manufactura, los pedidos de vacuna y la temperatura de almacenamiento.

b) Período comprendido entre la "fecha de manufactura" y la fecha en que empieza la distribución (esta última se designa con el nombre de "fecha de expedición"). Este período no excederá de un año a partir de la fecha de manufactura y durante este tiempo el producto se deberá conservar a una temperatura inferior a -5°C . (23°F .), preferentemente menor de -20°C .

c) Período de distribución. Este período (que termina con la "fecha de caducidad") no excederá de un año a partir de la fecha de expedición, y durante todo este tiempo el producto se deberá conservar a una temperatura inferior a 5°C . (41°F .), y en la etiqueta figurará, a continuación de la fecha de caducidad, la indicación: "Si se conserva a una temperatura inferior a 5°C . (41°F .). Consérvese preferentemente a una temperatura menor de 0°C . (32°F .)."

11. Administración de la vacuna

La vacuna contra la fiebre amarilla elaborada de acuerdo con los requisitos mínimos antes mencionados, se prepara para inyectarla al hombre de la siguiente forma: en primer lugar se introduce el diluyente (solución fisiológica estéril de cloruro de sodio) a través de una aguja esterilizada en una jeringa, también esterilizada, de tamaño adecuado, a razón de 10 ml. de diluyente por cada ml. de vacuna desecada, según se indica en la etiqueta de la ampolla; luego se abre la ampolla que contiene la vacuna y ésta se

mezcla cuidadosamente con el diluyente hasta que se haya introducido todo el contenido en la jeringa y forme una suspensión uniforme. Cuando se trate de ampollas de mayor tamaño, las operaciones de licuefacción y dilución tendrán que efectuarse con una botella de diluyente separada y una jeringa adecuada. Inmediatamente se procede a administrar por vía subcutánea la dosis de 0,5 ml. inmunizante única. Los niños reciben la misma dosis que los adultos.

12. Requisitos para el envío de la vacuna

La vacuna contra la fiebre amarilla se enviará en recipientes adecuados, empacados en hielo de dióxido de carbono, o conservados en otros medios de refrigeración a fin de asegurar una temperatura continua inferior a 0°C .

13. Requisitos generales

Serán aplicables los demás requisitos establecidos en las reglamentaciones de los respectivos países en cuanto a los métodos de manufactura y al mantenimiento de adecuados registros de elaboración y distribución.

14. Requisitos para la distribución

Cuando lo exija la reglamentación establecida por el gobierno, como en el caso de los Estados Unidos, no se distribuirá ningún lote de vacuna hasta que se haya obtenido la correspondiente autorización oficial. A este fin, se deberá presentar:

a) Un acta de los resultados de las pruebas de actividad y esterilidad;

b) Por lo menos 3 ampollas o el equivalente de 50 cm.³ de vacuna terminada, como mínimo, enviadas en la forma indicada en el apartado 12.

INSTRUCCIONES PARA LA PRESERVACION DEL VIRUS DE SEMILLA

El virus de semilla primario se preservará en estado desecado, bajo nitrógeno, almacenándose a una temperatura de -70°C . o más fría. El material que contiene virus se distribuye en ampollas de vidrio del tipo 1 (Farmacopea de los Estados Unidos) o, mejor todavía, se congela rápidamente en ellas, después de lo cual se deseca, en estado de congelación, al alto vacío, hasta que el contenido de humedad de dicho material quede reducido a menos del 0,5%. Luego, se llenan las ampollas con nitrógeno seco, se cierran con un soplete, se inspeccionan y, después de

rotularlas, se almacenan inmediatamente a una temperatura de -70°C . o más fría: Si el virus se prepara y almacena adecuadamente, permanecerá viable durante un número indefinido de años.

El virus de semilla secundario se prepara como pulpa de embrión de pollo por el método descrito para la preparación de la pulpa para la producción de vacuna. La pulpa se distribuye en ampollas, se deseca y se almacena en la forma descrita para la preparación del virus de semilla primario.

REFERENCIAS

- (1) Berge, T. D., y Hargett, M. V.: *Pub. Health Rep.*, 57:652, 1942.
- (2) Fox, J. P.; Kossobudzki, S. L., y Fonseca de Cunha, J.: *Am. Jour. Hyg.*, 38:113, 1943.
- (3) Fox, J. P., y Penna, H. A.: *Am. Jour. Hyg.*, 38:152, 1943.
- (4) Hargett, M. V., y Burruss, H. W.: *Am. Jour. Trop. Med.*, 25:19, 1945.
- (5) Hargett, M. V.; Burruss, H. W., y Donovan, A.: *Pub. Health Rep.*, 58:505, 1943.
- (6) Reed, L. J., y Muench, H.: *Am. Jour. Hyg.*, 27:493, 1938.
- (7) Theiler, M., y Smith, H. H.: *Jour. Exp. Med.*, 65:767, 1937.