



Vacunología en América Latina

© **2018 Sabin Vaccine Institute**. Derechos reservados. El material en el presente documento se puede utilizar libremente para fines educativos o no comerciales siempre que el material vaya acompañado de un reconocimiento.

El Instituto de Vacunas Sabin es un defensor prominente de la expansión del acceso a las vacunas y la captación a nivel mundial, con la promoción de la investigación y la formulación de vacunas, así como la ampliación del conocimiento y la innovación en materia de vacunas. Sabin ha construido un ecosistema robusto de fundadores, innovadores, ejecutores, profesionales, encargados de formular políticas y partes interesadas del sector público para propiciar su visión de un futuro sin enfermedades prevenibles, para lo cual dio rienda suelta al potencial de las vacunas por medio de alianzas. En calidad de organización sin fines de lucro con más de dos décadas de experiencia, Sabin mantiene un compromiso con la identificación de soluciones duraderas y la propagación de los beneficios plenos de las vacunas a todas las personas, independientemente de su identidad o lugar de residencia. En Sabin, creemos en el poder de las vacunas como instrumento de cambio mundial. Para más información, consulte www.sabin.org y síganos en Twitter [@SabinVaccine](https://twitter.com/SabinVaccine).

Cita recomendada:

Andrus y cols. La vacunología en América Latina: Un recurso para los gerentes de inmunización. Washington, D.C.: Instituto de Vacunas Sabin; 2018.

Diseño: Renée Saunders

Traducción: Silvia Colla

Contents

Prefacio	1
MÓDULO 1: VACUNAS ACTUALMENTE EN EL MERCADO Y VACUNAS EN ELABORACIÓN	2
Vacunas Para Prevenir el Cólera	3
Las Vacunas Como una Estrategia de Control de las Hepatitis Virales	20
VIH, Malaria y Tuberculosis	31
Situación Actual de las Vacunas Contra el Virus del Papiloma Humano	38
Vacunación Antigripal Estacional	55
Prevención de la Enfermedad Meningocócica.....	66
Norovirus y Otras Futuras Vacunas	79
La tos Ferina y la Prevención con Vacunas	89
Iniciativas y Avance Logrado para la Eliminación de la Poliomiелitis en las Américas y el Mundo	96
Rotavirus.....	110
Nuevas Percepciones sobre el Diseño Racional de Vacunas Contra el Virus Sincicial Respiratorio Humano: Desde la Biología Molecular Hasta los Ensayos Clínicos	122
Vacunas Para Evitar la Fiebre Tifoidea	139
La Varicela y las Vacunas Contra la Varicela.....	155
Fiebre Amarilla	168
Virus de Zika	178
MÓDULO 2: LA TOMA DE DECISIONES SOBRE VACUNAS NUEVAS	187
El Proceso Decisorio para la Introducción de Nuevas Vacunas en América Latina y el Caribe.....	188
La Medición del Impacto y la Eficacia en la Introducción de Nuevas Vacunas en América Latina y el Caribe	195
Estudio de Caso: La Política para la Introducción de Vacunas Nuevas en Brasil.....	202
Estudios Clínicos de Fase III para la Evaluación de Vacunas	207
Comités Asesores sobre Prácticas de Inmunización.....	219
Una Política Más Sólida en Materia de Vacunación en América Latina y el Caribe: Datos Sobre la Incidencia de las Vacunas, los Costos y la Rentabilidad	226
MÓDULO 3: EJECUCIÓN Y AMPLIACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN	234
Sistemas de Información para el PAI.....	235
Seguimiento de las Coberturas de Vacunación	247
Integración de las Actividades de Inmunización Con Otras Actividades de Salud	255
MÓDULO 4: PROMOCIÓN DE LAS VACUNAS Y COMUNICACIÓN SOCIAL.....	262
Promoción de Programas de Vacunación Más Fuertes.....	263
El Rol de los Equipos de Salud para Lograr una Campaña de Vacunación Exitosa.....	273
MÓDULO 5: DE CARA AL FUTURO	279
Progresos y Próximos Desafíos en Prevención de Enfermedades Neumocócicas en América Latina y el Caribe	280
Perspectivas sobre el Futuro de la Erradicación Mundial de la Poliomiелitis, el Sarampión, la Rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita.....	290



Prefacio

La primera edición de esta compilación, *La vacunología en América Latina: Un recurso para los gerentes de inmunización*, es producto de los años de experiencia que posee Sabin en el dictado de un curso anual sobre estos mismos temas para los gerentes de inmunización de América Latina. Solicitamos a los presentadores de los cursos que plasmaran sus presentaciones en un formato de capítulos a fin de incluirlas en esta publicación. Los temas de los capítulos fueron seleccionados sobre la base de los comentarios que los participantes del curso compartieron con nosotros a lo largo de los años. En tal sentido ¡este libro es autoría de los participantes y a ellos está dirigido! Hemos procurado por todos los medios hacer este libro a su medida.

A la luz de este objetivo, este libro no incluye un capítulo sobre inmunología, la ciencia básica del descubrimiento y la formulación de vacunas. Anteriormente, cuando se realizó una presentación sobre inmunología en el curso, los participantes prefirieron otros temas que se correspondían más estrechamente con su tarea cotidiana. Allí se encuentra el objetivo básico del presente libro: ofrecer a los gerentes de inmunización de América Latina los aspectos básicos en vacunología que los ayudarán a gestionar mejor sus programas con la meta final de llegar a cada niño y a cada familia con las vacunas que se encuentran en el mercado.

Finalmente, la calidad de este libro depende, en gran medida, de los conocimientos especializados, la experiencia y las aptitudes de los autores de cada uno de los capítulos. Creemos haber convocado a un cuerpo profesional extraordinario de los cursos que captó los puntos esenciales de sus conferencias en los capítulos de su autoría. Los comentarios vertidos con el transcurso de los años por los participantes del curso sobre las presentaciones contribuyen a confirmar esta convicción. Ha sido un honor y un placer trabajar con ellos. Este libro procura brindar las mejores herramientas a los gerentes de inmunización que los ayudarán a garantizar el éxito técnico y operacional de sus programas.

Dedicamos este trabajo a nuestro mentor y entrañable amigo, el doctor Ciro de Quadros, quien falleció el 28 de mayo de 2014. Ciro tuvo una increíble carrera en la salud pública y fue influyente para muchas de las personas que tuvieron la fortuna de trabajar con él. Movilizó recursos para lanzar el curso anual en 2011 y seguir ofreciéndolo a futuro para los gerentes de inmunización de América Latina. Imaginó un curso que estaría dirigido a la audiencia hispanohablante de las Américas. Sentía que existía una clara brecha en el apoyo, la cual requería de un enfoque específico. Mantuvo un profundo compromiso con la divulgación de las lecciones aprendidas, en especial las lecciones para erradicar enfermedades.

Si bien este libro está dedicado a Ciro de Quadros, deseo aprovechar esta oportunidad para expresar un sentido agradecimiento a todos los profesionales y personal del campo de la inmunización de los países en desarrollo que dedican sus propias vidas a salvar la vida de otros más rápidamente mediante la provisión de vacunas. A menudo, su trabajo puede ser peligroso. Pero su compromiso incansable en las circunstancias más difíciles es fuente de inspiración para todos.

Jon Kim Andrus, MD
Editor

Módulo 1:
Vacunas Actualmente
en el Mercado
y Vacunas
en Elaboración

Vacunas Para Prevenir el Cólera

Myron M. Levine, M.D., D.T.P.H.

Profesor Distinguido de la Cátedra Simon y Bessie Grollman; Decano Adjunto de Salud Mundial, Vacunología y Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, MD 21201, EE, UU

Wilbur H. Chen, M.D., M.S.

Jefe, Sección de Estudios Clínicos en Adultos, Centro para la Fomulación de Vacunas y Profesor Adjunto de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, MD 21201, EE, UU

Introducción

El cólera, la enfermedad diarreica aguda provocada por los serogrupos O1 y, ocasionalmente, O139 del *Vibrio cholerae*, tiene importancia fundamental para la salud pública debido a la gravedad de la enfermedad clínica que suscita ("cólera grave", causante de la muerte de no tratarse), su conducta epidémica fulminante y la propensión a ocurrir en pandemias extensas que afectan a muchos países en el curso de varios años. Las vacunas anticoléricas orales que han ingresado al mercado en los últimos años se emplean para mitigar la intensidad de la enfermedad estacionaria en zonas endémicas, proteger a poblaciones de alto riesgo (como refugiados internados en campamentos en zonas con cólera endémico o zonas adyacentes al cólera) y proteger a viajeros de países y regiones sin cólera que visitan países y regiones en los que el cólera es epidémico o endémico. El uso potencial restante de las vacunas anticoléricas, según se dice el más importante, está dirigido a controlar epidemias fulminantes extensas en poblaciones que no han estado expuestas inmunológicamente (la llamada epidemia en "suelo virgen") como cuando el cólera regresó a América del Sur en 1991 tras una ausencia de un siglo y el brote de 2010 en Haití tras un terremoto devastador^{1,2}. La epidemia en suelo virgen recarga gravemente los recursos de las autoridades públicas de salud nacionales y locales y perturba a la sociedad civil. El control de dichas epidemias exige una vacuna que confiera un alto nivel de protección a personas que no han estado expuestas inmunológicamente dentro de unos cuantos días solamente de la administración de una dosis única. Las características de una de las vacunas nuevas (dosis única, protección a los 8 a 10 días tras la vacunación) afianzan el control de la epidemia en suelo virgen³, en especial cuando dicha epidemia ocurre simultáneamente con emergencias complejas (terremotos, inundaciones, guerras).

Agentes etiológicos

Se han identificado alrededor de 206 serogrupos O del *Vibrio cholerae* pero sólo dos, O1 y O139, expresan sistemáticamente la enterotoxina del cólera, las pilosidades de fijación y provocan la epidemia del cólera⁴. En el serogrupo O1 son dos los serotipos principales, Inaba y Ogawa; un tercer serotipo, Hikojima, es inusual. Las cepas del serogrupo O1 se clasifican también en dos biotipos, clásico o El Tor. Prácticamente toda la enfermedad por cólera que se manifiesta en el mundo se debe a variantes del biotipo El Tor. Se han identificado variantes emergentes de El Tor que expresan la enterotoxina colérica del biotipo clásico y, ocasionalmente, las pilosidades correguladas de la toxina clásica (TCP), los orgánulos por los que el vibrión colérico se adhiere a los enterocitos como un paso clave en la patogenia del cólera⁵⁻⁸. Estas formas "híbridas de El Tor" que expresan una enterotoxina clásica pueden provocar una enfermedad clínica más grave que las cepas de El Tor auténticas⁹.

Epidemiología

El delta del río Ganges en el sur de Asia es el hogar ancestral del cólera, lugar donde persiste entre pandemias como el "cólera asiático". La séptima pandemia de cólera, provocada por el *Vibrio cholerae* O1 El Tor, se originó a principios de la década de los 60 en la isla de Sulawesi, Indonesia, y se esparció progresivamente en oleadas en las seis décadas siguientes hasta afectar en un momento u otro a prácticamente todos los países en desarrollo y en transición del mundo⁴. En muchos persiste su endemidad en subpoblaciones y en nichos⁴. De este modo, el cólera es endémico ahora en muchos países del sur y el sudeste asiático, África Sub-sahariana y unos cuantos países de las Américas. A principios de los 90 fue endémico durante varios años en Perú, Ecuador y en algunos otros países de América Latina^{10,11}.

Cuando el cólera invade un territorio nuevo con poblaciones que inmunológicamente no han estado expuestas nunca, la incidencia más alta de la enfermedad se observa entre los varones adultos jóvenes. Si la enfermedad se torna endémica, la incidencia aumenta en las mujeres y los niños y, finalmente, el pico de la incidencia se observa en niños de corta edad. El cólera exhibe un patrón estacional prácticamente en todos los lugares en los que es endémico¹². Al comienzo de la nueva estación, los casos de cólera surgen en simultáneo en focos múltiples separados geográficamente. Este patrón se ha observado también cuando el cólera invade un territorio nuevo. En 1991, cuando el cólera invadió una vez más América del Sur con una epidemia fulminante y extensa en el Perú, surgieron brotes grandes prácticamente de manera simultánea en tres ciudades diferentes que abarcaban una franja de 900 kilómetros a lo largo de la costa del Pacífico¹². El aumento explosivo de casos observado al comienzo de muchas epidemias puede ser la consecuencia de vibriones hiperinfectivos liberados en fuentes de agua que carecen de vibriófagos. Por el contrario, la reducción de la epidemia puede ser consecuencia de una mayor prevalencia de bacteriófagos líticos en el agua^{13,14}.

Reservorios de la infección. Los seres humanos son los únicos hospederos naturales conocidos de la enfermedad del cólera producida por el *Vibrio cholerae* O1 y los portadores crónicos son infrecuentes^{15,16}. De este modo, se asumió anteriormente que en las zonas endémicas las infecciones moderadas y asintomáticas actuaban como reservorio para conservar la enfermedad hasta la próxima estación del cólera, cuando las condiciones favorecerían una vez más el afianzamiento de la transmisión. Sin embargo, las observaciones epidemiológicas en la década de los 70 refutaron este supuesto y abrieron paso a un nuevo entendido de la epidemiología del cólera que aclaró gran parte de la conducta epidemiológica que había sido anteriormente desconcertante. En 1973, la confirmación de un solo caso de cólera en Texas en un pescador provocado por una cepa de El Tor Inaba altamente hemolítica de manera inusual¹⁷, seguido 5 años después por un brote de cerca de dos decenas de casos de la misma cepa atribuido a mariscos consumidos sin un proceso de cocción adecuado como el vector¹⁸, llevó a la identificación de un foco ambiental de la infección en la costa del Golfo de México de los Estados Unidos¹⁹. Se estableció que esta cepa de El Tor Inaba era parte de la flora autóctona de las aguas salobres de los estuarios del Golfo, lugar en el que se la asoció con crustáceos (camarones, etc.) consumidos como los mariscos del lugar. La identificación de un foco ambiental similar del *Vibrio cholerae* O1 El Tor enterotoxinógeno en Queensland, Australia, respalda la hipótesis de que los nichos ambientales de aguas salobres pueden servir como reservorio del *Vibrio cholerae* O1²⁰.

El vibrión colérico puede ingresar a un estado "viable pero no cultivable" que le permite sobrevivir condiciones ambientales rigurosas mediante una forma de hibernación bacteriana^{16,21}. Cuando el vibrión colérico toxinógeno finalmente encuentra condiciones favorables de temperatura, salinidad y pH, se rejuvenece y recupera el potencial para metabolizarse y crecer activamente²¹. Asimismo, en estas condiciones se posibilita el desarrollo del zooplancton.

Modalidades de transmisión. Nuestro conocimiento práctico de los vectores de transmisión del cólera es producto de investigaciones de casos y testigos en las que se ha documentado la transmisión hídrica y una gama de vectores alimenticios^{22,23}. En 1991, cuando el cólera El Tor azotó la costa del Pacífico de varios países andinos de América del Sur, el funcionamiento inadecuado de los sistemas de la red interna de abastecimiento de agua y de alcantarillado, la contaminación de aguas de superficie y la insalubridad en los métodos de almacenamiento de agua en el hogar propiciaron la transmisión hídrica simplista del cólera^{1,24}. Se culpó a las bebidas preparadas con agua contaminada y comercializadas por vendedores en la calle, el hielo e incluso el agua embotellada comercialmente²⁵.

El *Vibrio cholerae* O1 puede ser transmitido en vectores de mariscos por medio de la adherencia natural al exoesqueleto quitinoso de camarones, cangrejos y ostras en ciertos medios de estuarios^{18,21,26}, o los alimentos se pueden contaminar más adelante durante la preparación o manipulación²⁷. Los vectores alimenticios más frecuentes han sido los mariscos crudos o cocinados insuficientemente, como mejillones, camarones, ostras, almejas, berberechos, pescados, pescados salados secos y ceviche (pescado crudo o mariscos marinados en jugo de limón o lima).

Los granos, el arroz y los frijoles crudos con salsas han sido incriminados en la transmisión del cólera, en especial en África. Un pequeño inóculo de *Vibrio cholerae* O1 enterotoxinógeno introducido por un manipulador de alimentos en uno de estos tipos de alimentos y almacenado sin refrigeración puede aumentar varias veces en escala logarítmica dentro de las 8 a 12 horas. El cólera ha sido transmitido también por medio de verduras y frutas irrigadas con aguas residuales sin tratar o "lavadas" empapándolas con agua contaminada con aguas residuales²⁸.

Durante los brotes o las epidemias estacionales, el cólera se puede diseminar por varias modalidades de transmisión. Según las costumbres locales, el clima y otros factores, predominan modalidades y vectores específicos de transmisión²⁹. Finalmente, de persistir los vibriones coléricos patogénicos O1 y O139 en reservorios ambientales, se posibilita la transmisión por grandes distancias por medio del agua de lastre de las grandes embarcaciones que captan agua de lastre en un puerto y la descargan antes de ingresar a otro puerto a miles de kilómetros de distancia³⁰.

Los epidemiólogos reconocen que la diseminación del cólera por medio del contacto interpersonal no ocurre prácticamente nunca. La transmisión esencialmente ocurre por vía de los alimentos o los vectores hídricos.

Se ha sostenido a manera de hipótesis que el vibrión colérico toxicogénico permanece en estado hipertransmisible durante unas cuantas horas después de haber sido liberado en cantidades enormes por pacientes coléricos que eliminan heces acuosas^{13,14,31}. De este modo, si se manifiesta un caso grave de cólera en un entorno atiborrado de gente donde están presentes otros hospederos humanos susceptibles y modalidades de transmisión fáciles, la dosis infecciosa puede ser inusualmente baja y la diseminación de la enfermedad, fulminante¹³.

Factores de riesgo del hospedero. Ciertos factores del hospedero aumentan marcadamente el riesgo de padecer de cólera grave, incluso el grupo sanguíneo O^{32,33}, la hipoclorhidria^{34,35}, y la ausencia de inmunidad espontánea³⁶. Las personas del grupo sanguíneo O, a diferencia de las que tienen otro grupo sanguíneo, tienen un mayor riesgo de padecer cólera grave. Toda vez que el cólera invade un nuevo territorio con una población inmunológicamente no expuesta con anterioridad, las personas con hipoclorhidria a raíz de una gastrectomía parcial, gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, etc., con frecuencia han constituido el caso inicial³⁷. La incidencia más alta de cólera en zonas endémicas suele verse en niños de entre 1 y 4 años de edad. En adelante

disminuye la incidencia específica para la edad y se incrementa la prevalencia y el valor de la media geométrica del anticuerpo sérico vibriocida, con el aumento de la inmunidad³⁸. Una excepción interesante a este patrón la constituyen las mujeres en edad de procrear que presentan una incidencia desmesuradamente alta¹².

Vigilancia internacional y notificación de enfermedades. Dado que el cólera fue la enfermedad en torno a la cual se organizó por primera vez la vigilancia y la notificación de salud pública moderna, lleva el código 001 en la Clasificación Internacional de Enfermedades. Por convenio internacional, el cólera es una enfermedad notificable junto con la peste y la fiebre amarilla. En 2014, 42 países notificaron 190.549 casos de cólera a la Organización Mundial de la Salud (OMS): el 55% se manifestó en países de África y el 15%, en países de las Américas. El número real de casos de cólera a nivel mundial es mucho más alto y la carga anual se calcula que ronda entre 1,4 y 4 millones de casos y entre 21.000 y 143.000 defunciones. Por motivos comerciales, el temor a los embargos de alimentos y los efectos en el turismo, muchos países demoran la notificación de casos de cólera a la OMS o no los notifican en absoluto. Por ejemplo, las estadísticas de salud internacionales a finales de las décadas de los 80 y los 90 indicaron que Bangladesh tenía un número bajo o nulo de casos de cólera. Sin embargo, se realizaron simultáneamente ensayos en el terreno a gran escala para evaluar las vacunas anticólicas durante los cuales se documentaron millares de casos confirmados³⁹.

La enfermedad

La infección por el cólera exhibe una gama de manifestaciones clínicas que van desde la excreción asintomática de vibriones en las heces hasta diarrea acuosa potencialmente mortal acompañada por deshidratación grave sintomática (cólera grave). Hasta tres cuartos de las infecciones por cólera pueden ser asintomáticas y entre los pacientes sintomáticos sólo una minoría sufre una evacuación grave de heces. La propensión a padecer cólera grave se vincula estrechamente con dos factores de riesgo en el hospedero: grupo sanguíneo O e hipoclorhidria. Si las pérdidas enormes de agua corporal y electrolitos no se reemplazan de inmediato en los pacientes coléricos que tienen evacuaciones de heces acuosas activamente (por ejemplo, a una tasa de un litro por hora en un adulto), el paciente se puede deshidratar rápidamente, sufrir anuria, choque y acidosis, y morir en el lapso de horas del inicio de la enfermedad. Los pacientes con cólera grave manifiestan signos y síntomas clásicos de deshidratación intensa: pulsos periféricos débiles o nulos, hipotensión, hundimientos de los ojos, pérdida de la turgencia cutánea y disminución de la diuresis. En la tabla 1 se comparan las concentraciones de electrolitos séricos en el suero normal de adultos y en las heces acuosas de adultos con cólera grave. La evacuación de grandes volúmenes de heces del tipo acuoso como indicación de cólera grave es el equivalente fisiológico a la pérdida de plasma que se deriva en la hemoconcentración, hipovolemia, hipotensión, disminución del flujo sanguíneo renal y choque hipovolémico sintomático.

Tabla 1 . Concentraciones de electrolitos en el suero normal de adultos y en heces acuosas de adultos con cólera grave

	Suero normal de adultos	Heces acuosas en pacientes con cólera grave
NA+	135–145 mEq/ml	135 mEq/ml
K+	135–145 mEq/ml	15 mEq/ml
Cl-	95–105 mEq/ml	100 mEq/ml
HCO ₃	24–30 mEq/ml	40 mEq/ml

Patogenia e inmunidad

El *Vibrio cholerae* O1 comprende un sistema de administración sofisticado en pasos múltiples de la toxina colérica, el atributo de virulencia responsable de la eliminación intensa de heces acuosas voluminosas características del cólera grave. En voluntarios la ingestión de tan solo 5 mcg de enterotoxina colérica purificada puede inducir a la enfermedad diarreica y 5 mcg suscitó un síndrome clínico que se asemeja profundamente a la evacuación intensa del cólera grave⁴⁰. En estudios posteriores en voluntarios con cepas vacunales del *Vibrio cholerae* O1 que albergaban supresiones en genes codificadores de la subunidad activa enzimáticamente (A), subunidades tanto A como B (de fijación) de la toxina colérica o todo el casete de virulencia de la toxina colérica (que codifica otras dos toxinas y un factor de colonización menor) se mostró que algunas cepas conservaron la capacidad de provocar diarrea moderada y otros síntomas gastrointestinales⁴¹, posiblemente por invocación de inflamación intestinal^{42,43}. Siempre que la ingestión de la toxina colérica purificada exclusivamente puede inducir un síndrome de purga grave, los vibriones totalmente patogénicos generadores del cólera natural codifican múltiples factores de virulencia que rigen una progresión gradual a la diarrea grave.

Tras la ingestión, el *Vibrio cholerae* O1 u O139 patogénico debe sobrevivir la barrera extraordinaria de ácido gástrico y transitar el píloro hasta llegar al intestino delgado proximal, el punto crítico de interacción entre el hospedero y el parásito. La ingestión sin disolución amortiguadora de 10^6 vibriones coléricos patogénicos viables a voluntarios norteamericanos en ayunas no produjo infección ni diarrea porque los vibriones fueron destruidos por el ácido gástrico⁴⁴. Por el contrario, cuando se administran 10^6 vibriones con disolución amortiguadora de bicarbonato de sodio o alimentos que protegen a los vibriones durante el tránsito gástrico, se presenta el cólera en cerca del 90% de los voluntarios⁴⁴. En realidad, cuando se administra con una disolución amortiguadora, tan solo 10^3 vibriones coléricos O1 El Tor provocan diarrea en ~67% de los voluntarios⁴⁴, si bien el volumen de heces es inferior que en los sujetos que ingieren dosis más altas de vibriones.

Una vez que los vibriones se encuentran en el intestino delgado, detectan su entorno por medio de ToxR, proteína que es producto de un gen regulador maestro, *toxR*⁴⁵. La activación de *toxR* conduce a la expresión de la toxina colérica y las pilosidades correguladas (TCP) de la toxina, el factor de colonización intestinal clave^{46,47}, y a la activación indirecta (por medio de *toxT*) de aproximadamente otros 17 genes de la adaptación bacteriana a la supervivencia en el intestino humano. En el proceso de degradación de la barrera de mucosidad en la superficie del intestino por parte de la neuraminidasa y otras enzimas de vibriones, la motilidad desempeña una función crítica dado que el flagelo unipolar impulsa a los organismos hacia la superficie enterocítica, atraídos por quimotactinas.

Las TCP constituyen el mayor factor de colonización intestinal para los vibriones coléricos O1 y O139^{46,47}. Las TCP de El Tor y O139 son idénticas genéticamente y antígenicamente pero difieren en cierto modo de las TCP del biotipo clásico. Los genes para la biogénesis de las TCP se encuentran dentro de una isla de patogenia de los vibriones de 40 Kb (VPI). Una cepa mutante del *Vibrio cholerae* O1, incapaz de expresar TCP, no logró colonizar el intestino ni estimular buenas respuestas de anticuerpos vibriocidas en voluntarios⁴⁸.

En estudios de provocación experimentales en voluntarios se indicó que un episodio único de cólera clínica debido a cualquiera de los dos serotipos (Inaba u Ogawa) dentro de un biotipo estimuló protección del orden del 90 al 100% contra la enfermedad clínica tras la provocación experimental posterior con el serotipo homólogo o heterólogo del *Vibrio cholerae* O1 y la protección suscitada por la infección por biotipos clásicos perduró durante al menos tres años^{44,49,50}. Estas observaciones de inmunidad potente derivada de la infección se corroboraron en el terreno con la enfermedad natural del cólera^{12,51}, lo cual refuta las sugerencias anteriores de que un episodio inicial de cólera suscitó protección escasa o sólo de corta duración⁵².

Respuesta inmune

Tras la infección por el *Vibrio cholerae* O1, se observan respuestas robustas de los anticuerpos vibriocidas séricos y aumentos de la antitoxina colérica de la inmunoglobulina G (IgG)^{53,54}. Aproximadamente el 90% de los anticuerpos vibriocidas dependientes de complementos se dirigen al antígeno O y el 10% restante de los anticuerpos se dirigen a los antígenos proteicos. Tras una infección por cólera, individuos sensibilizados inmunológicamente registran respuestas fuertes de los anticuerpos intestinales secretores de IgA (SIgA). Sin embargo, aumentos marcados de SIgA contra LPS y las antitoxinas son sorprendentemente inusuales en individuos no sensibilizados. La detección de células intestinales secretoras transportadoras de anticuerpos que contienen IgA y productoras de anticuerpo específico para los antígenos de LPS y CT es una buena medida de la sensibilización del sistema inmunitario intestinal⁵⁵.

Si bien se considera que la inmunidad al cólera derivada de la infección está mediada por anticuerpos SIgA de la mucosa intestinal, los anticuerpos vibriocidas séricos son los mejores marcadores de la protección^{36,56,57}. Estos anticuerpos séricos pueden representar indirectamente la estimulación de los anticuerpos intestinales. Las respuestas contra las subunidades B séricas son más prominentes en los pacientes coléricos pediátricos, mientras que las respuestas de los anticuerpos séricos a LPS y TCP son más prominentes en los adultos⁵⁸. Si bien surgen concentraciones altas de anticuerpos vibriocidas específicos después de la infección por el *Vibrio cholerae* O1, las respuestas vibriocidas tras la infección por O139 son débiles y más bien carentes de especificidad⁵⁹. Aún no se ha identificado un marcador de protección para el cólera tipo O139.

Diagnóstico

El diagnóstico de cólera se confirma mediante el aislamiento del *Vibrio cholerae* en cultivos de heces por medios de cultivo selectos como agar tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS) tanto directamente como después del enriquecimiento en solución de peptona alcalina⁶⁰; se aglutinan las colonias sospechosas con sueros de tipificación (directamente o después de un subcultivo). Las pruebas rápidas sin cultivo que detectan los antígenos de lipopolisacáridos del *Vibrio cholerae* O1 y O139 son útiles en situaciones de campo⁶¹⁻⁶³.

Tratamiento

Los antimicrobianos adecuados son un complemento importante para el tratamiento rehidratante dado que disminuyen el volumen y la duración de la evacuación y restringen rápidamente la excreción de vibriones, con lo cual se reduce la posibilidad de transmisión secundaria. Los pacientes que sobreviven el choque hipovolémico y la deshidratación grave manifiestan ciertas complicaciones, como la hipoglicemia, las cuales se deben reconocer y tratar de inmediato. Si estas pautas fundamentales se siguen correctamente, la letalidad, incluso durante epidemias fulminantes en países en desarrollo, se puede mantener por debajo del 1%^{64,65}. La inobservancia de estas reglas clínicas básicas comprobadas puede redundar en una letalidad inaceptablemente alta^{66,67}.

Tratamiento rehidratante. Los pacientes que padecen deshidratación grave a raíz del cólera con choque sintomático o sin éste, por lo general, pierden ~10% de su peso corporal y necesitan la rehidratación de inmediato por vía intravenosa. El tratamiento rehidratante se divide en dos fases: (1) la fase de rehidratación (el reemplazo rápido de la insuficiencia de agua y electrolitos), y (2) la fase de mantenimiento (la infusión de líquidos para reemplazar las pérdidas en curso). Las insuficiencias de líquidos y electrolitos se deben suplir tan rápidamente como sea posible (dentro de

las 2 a 4 horas del inicio). El plazo recomendado para la rehidratación en los pacientes adultos y pediátricos es de 3 y 6 horas, respectivamente. En los adultos, el 30% de los líquidos totales necesarios se administran en los primeros 30 minutos, mientras que en los niños este volumen se administra en el lapso de una hora. Usualmente, los pacientes con cólera grave requieren de varios litros de líquidos por vía intravenosa para lograr la estabilización hasta el punto en el que se puede comenzar con la rehidratación oral. Se interrumpe cuidadosamente la rehidratación por vía intravenosa a la mayor brevedad posible. En términos generales, los adultos que padecen de cólera grave necesitan entre 8 y 12 litros de líquidos por vía intravenosa para que la hidratación oral exclusivamente pueda recuperar las pérdidas. El líquido de rehidratación por vía intravenosa que se utiliza de manera más generalizada en todo el mundo para tratamiento del cólera es la solución de Ringer lactato habida cuenta de su disponibilidad generalizada. La solución de Ringer lactato contiene Na^+ 130 mEq/L, K^+ 4 mEq/L, Ca^{++} 3 mEq/L, Cl^- 111 mEq/L y lactato (precursor de HCO_3^-) 29 mEq/L. Habida cuenta de que la concentración de K^+ en la solución de Ringer lactato es demasiado baja, se debe administrar un complemento de K^+ ya sea mediante el agregado de una solución de KCl estéril (o sal de potasio similar) a la solución de Ringer lactato para aumentar la concentración de K^+ a 15–20 mEq/L, o con el inicio de la rehidratación oral.

En el paciente colérico se debe medir el volumen de todas las pérdidas diarreicas y por vómito. Una vez que se rehidrató al paciente hasta llegar a la fase del tratamiento de mantenimiento, la rehidratación suele basarse en periodos de 6 horas. La pérdida total de líquidos durante el periodo anterior de 6 horas constituye el volumen de líquidos que se administrará al paciente durante las próximas 4 a 6 horas. A medida que comienzan a disminuir las pérdidas diarreicas, los requisitos de rehidratación cada 6 horas disminuyen del mismo modo.

El tratamiento rehidratante intenso con líquidos y electrolitos produce una rápida mejora clínica en el paciente (por ejemplo, la elevación de la presión arterial, pulso más fuerte, mejoría de la turgencia cutánea y mayor grado de conciencia) que se reflejan en ensayos de laboratorio simples (por ejemplo, la caída en la gravedad específica de hematocritos y plasma). Una vez que se reestablece la perfusión renal, los mecanismos homeostáticos normales comienzan a combatir la acidosis y regular las concentraciones de electrolitos en el suero.

Los pacientes con deshidratación leve o moderada y tasas de purgación moderadas (< 500 ml por hora), por lo general, pueden ser tratados con la rehidratación oral solamente. El tratamiento de rehidratación oral se basa en el hecho fisiológico que el cotransporte mediado por glucosa de sodio y agua por la superficie mucosal del epitelio del intestino delgado permanece intacto durante la infección por el cólera a pesar del efecto de la toxina colérica⁶⁸. De ser copiosa la diarrea, se deben ingerir grandes volúmenes de líquidos de rehidratación oral a fin de contrarrestar las pérdidas en curso.

La solución de rehidratación oral (SRO) recomendada por la OMS para tratamiento del cólera está compuesta por Na^+ 90 mEq/L, Cl^- 80 mEq/L, K^+ 20 mEq/L, citrato 30 mEq/L y glucosa 111 mmol/L. Sobres con contenido suficiente de sales y glucosa para preparar 1 litro de solución de rehidratación están ampliamente disponibles en los países en desarrollo. Cada sobre contiene 3,5 gr de NaCl, 2,9 gr de citrato sódico, 1,5 gr de KCl y 20 gr de glucosa. En algunos países de Asia, para el tratamiento del cólera se emplean soluciones de rehidratación oral sobre la base de cereales que brindan varios sustratos transportados activamente⁶⁹; algunos ensayos comparativos no demostraron ventaja en relación con el uso de SRO con glucosa⁷⁰. Las soluciones de rehidratación con osmolaridad reducida (Na^+ 75 mEq/L, Cl^- 65 mEq/L, K^+ 20 mEq/L, citrato⁻ 30 mEq/L y glucosa 75 mmol/L) son polémicas en el tratamiento del cólera⁷¹. Si bien la tasa y el volumen de la evacuación se reducen a diferencia de las SRO estándar, algunos pacientes presentan hiponatremia (si bien, por lo general, es asintomática).

El régimen para calcular la cantidad de solución de rehidratación oral que se administrará para suplir las pérdidas en curso difiere con la edad. Dado que la concentración de Na^+ en las heces coléricas es de aproximadamente 135 mEq/L en los adultos, volúmenes de uno y medio de la solución de rehidratación oral

que contiene 90 mEq/L deben administrarse por cada volumen de heces diarreicas acuosas eliminadas a fin de reemplazar adecuadamente las pérdidas de Na⁺. Por el contrario, en niños de corta edad en quienes la concentración de Na⁺ en las heces coléricas sólo es de aproximadamente 100 mEq/L, las pérdidas actuales se pueden reemplazar sobre la base de una relación de 1:1 de solución de rehidratación oral a volumen de heces diarreicas. El volumen de consumo de la solución de rehidratación oral por hora tiene un límite práctico; en adultos y adolescentes el límite superior es de aproximadamente 750 mL/hora.

Tratamiento antibiótico. Los antibióticos adecuados disminuyen marcadamente la duración de la diarrea, el volumen total de heces diarreicas y la duración de la excreción del *Vibrio cholerae*, por lo que constituyen un complemento importante para el tratamiento rehidratante. Crece la resistencia del *Vibrio cholerae* O1 a los antibióticos normalmente utilizados. Antiguamente se utilizaron la tetraciclina y su derivado de acción prolongada, la doxiciclina, de manera extensa en el tratamiento del cólera pero la resistencia a estos fármacos en zonas endémicas de Asia y África ha disminuido su utilidad. Sin embargo, continúan siendo útiles toda vez que el control de las cepas de los vibriones documenta su sensibilidad. El régimen para los adolescentes y los adultos es de 500 mg cuatro veces al día durante 3 a 5 días y la dosis pediátrica para la tetraciclina es de 50 mg/kg/día en cuatro dosis divididas en 3 a 5 días. La doxiciclina exige solamente una administración diaria (300 mg para adultos y adolescentes y entre 4 y 6 mg/kg para niños, durante 3 a 5 días). El curso muy breve del tratamiento con la tetraciclina para el cólera evita la tinción de los dientes y otras reacciones adversas que se observan, de otro modo, con cursos prolongados de este antibiótico.

En zonas en las que prevalecen los vibriones coléricos resistentes a la tetraciclina, la ciprofloxacina en dosis de 250 mg una vez al día durante tres días constituye el régimen elegido⁷²; los resultados de algunos ensayos, no todos, con una dosis única de ciprofloxacina también fueron buenos⁷³⁻⁷⁵. La dosis única de azitromicina (1 gr en adultos) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del cólera tanto en adultos como en niños. En un ensayo clínico aleatorizado, una dosis única de azitromicina (20 mg/kg, dosis máxima de 1 g) fue tan eficaz como tres días de tratamiento con eritromicina (12,5 mg/kg cada 6 horas)⁷⁶. El uso de trimetropina sulfametoxazol se debe evitar en zonas en las que se sabe que prevalece el O139 debido a que el *Vibrio cholerae* O139 suele ser resistente a este antibiótico⁷⁷. Durante las epidemias en países en desarrollo, el tratamiento con antibióticos durante un solo día o una dosis única (como 1 gr de ciprofloxacina o 300 mg de doxiciclina para adultos o 1 gr de azitromicina) puede ser necesarios en entornos de recursos limitados^{75,78}, en particular si los antibióticos no están ampliamente disponibles. Sin embargo, la preocupación con el tratamiento de dosis única es que puede acelerar el surgimiento de resistencia.

Vacunas contra el cólera

Actualmente cuatro vacunas contra el cólera, todas de administración oral, han sido autorizadas:

1. Dukoral® (Crucell) comprende una combinación de bacterias del *Vibrio cholerae* O1 de células enteras atenuadas de ambos biotipos y serotipos más 1 mg de la subunidad B de la toxina colérica^{79,80}.
2. Shanchol™ (Shanta, Hyderabad, India) contiene una combinación de vibriones atenuados de los vibriones coléricos O1 (ambos biotipos y serotipos) y O139^{81,82}.
3. Euvichol® Plus (Eubiologics, Seúl, Corea) contiene la formulación de vibriones idéntica a la de Shanchol y Euvichol pero en una presentación simple y altamente práctica⁸³.
4. Vacuna anticolérica oral elaborada con microbios vivos Vaxchora® (PaxVax Bermuda, Ltd., Hamilton, Bermuda [parte de PaxVax, Redwood City, CA]) de una sola dosis comprende el *Vibrio cholerae* O1, cepa CVD 103-HgR, producto de la ingeniería genética^{3,84,85}.

En la tabla 2 se resume una comparación en detalle de las características sobresalientes de estas vacunas.

Tabla 2. Características destacadas de cuatro vacunas orales autorizadas contra el cólera

Parámetro de comparación	Dukoral	Shanchol	Euvichol	Vaxchora (CVD 103-HgR)	PxVx0200 (CVD 103-HgR) high dose (~ 10 ⁹ cfu)
Componentes	Inaba clásica termoactivada contra el <i>Vibrio cholerae</i> O1 (2.5x10 ¹⁰), Ogawa clásica (2.5x10 ¹⁰), Ogawa clásica inactivada con formol (2.5x10 ¹⁰), El Tor Inaba inactivada con formol (2.5x10 ¹⁰) y 1 mg de subunidad B de toxina colérica recombinante suspendida en 3 ml de disolución amortiguadora.	Inaba clásica termoactivada contra el <i>Vibrio cholerae</i> O1 (2.5x10 ¹⁰), Ogawa clásica (2.5x10 ¹⁰), Ogawa clásica inactivada con formol (2.5x10 ¹⁰), El Tor Inaba inactivada con formol (2.5x10 ¹⁰) y 1 mg de subunidad B de toxina colérica recombinante suspendida en 1,5 ml de disolución amortiguadora.	Ibana clásica termoactivada contra el <i>Vibrio cholerae</i> O1 (300 unidades de Elisa [UE]), Ogawa clásica (300 UE), Ogawa clásica inactivada con formol (300 UE), El Tor Inaba inactivada con formol (300 UE) y O139 inactivada con formol (300 UE) suspendida en 1,5 ml de disolución amortiguadora.	Cepa CVD 103-HgR de Inaba clásica recombinante contra el <i>Vibrio cholerae</i> O1 con supresión de <i>ctxA</i> e inserción de indicador de resistencia a Hg++ en <i>hlyA</i> (hemolisina A inactivada) (~10 ⁸ unidades formadoras de colonias [ufc])	Cepa CVD 103-HgR Inaba clásica recombinante contra el <i>Vibrio cholerae</i> O1 con supresión de <i>ctxA</i> e inserción de indicador de resistencia a Hg++ en <i>hlyA</i> (hemolisina A inactivada) (~10 ⁸ unidades formadoras de colonias [ufc])
N.º de dosis	2	2	2	1	1
Intervalo entre dosis	2 semanas	2 semanas	2 semanas	—	—
Buena tolerancia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Eficacia o efectividad en poblaciones endémicas	~ 50%	~ 65%	~ 65% (por extrapolación de Shanchol)	La formulación con una dosis alta (10 ⁹ ufc) se usará en poblaciones endémicas.	Sí (eficacia del 79% por extrapolación de datos de Orochol E) ⁹⁷
Eficacia en adultos residentes en países industrializados	Sí	No	No	Sí ^{3,85}	Sí. (por extrapolación de Vaxchora) ^{3,85}
Duración de la eficacia	3–4 años ¹⁰⁶	5 años ⁹²	Extrapolación de datos de Shanchol	Al menos 6 meses (por extrapolación de Mutacol) ⁹⁶	Al menos 6 meses (por extrapolación de Mutacol)
Inicio de la eficacia tras la primera dosis	Desconocido Probablemente ≥ 21 días	Desconocido Probablemente ≥ 21 días	Desconocido Probablemente ≥ 21 días	8–10 días ^{3,96}	8–10 días ^{3,96}
Inmunidad colectiva	Sí	Sí	Probable	Probable	Probable
Respuestas inmunitarias reforzables	Sí	Sí	Extrapolación de datos de Shanchol	Sí, pero sólo al cabo de al menos 4 meses tras la vacunación primaria.	Sí, pero sólo al cabo de al menos 4 meses tras la vacunación primaria.

Parámetro de comparación	Dukoral	Shanchol	Euvichol	Vaxchora (CVD 103-HgR)	PxVx0200 (CVD 103-HgR) high dose (~ 10 ⁹ cfu)
Inmunogenia en lactantes mayores y en niños en edad preescolar.	Sí	Sí	Extrapolación de datos de Shanchol	Sí (extrapolación de datos de Orochol E) ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹	Sí (extrapolación de datos de Orochol E) ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹
Eficacia en lactantes mayores y en niños en edad preescolar.	Sí	Sí (menor que en niños mayores y en adultos)	Extrapolación de Shanchol	¿?	Edad ≥2 años (extrapolación de datos de Orochol E) ⁹⁷
Inocuidad e inmunogenia en embarazadas	Sí ¹¹⁰	Sí ¹¹¹	Extrapolación de Shanchol	¿?	¿?
Inocuidad e inmunogenia en personas infectadas por el VIH	Sí	Sí ¹¹²	Extrapolación de Shanchol	Sí (extrapolación de datos de Orochol E)	Sí
Presentación	Suspensión líquida de la vacuna en una ampolla de vidrio que contiene una dosis única y acompañada por una bolsita metálica de aluminio con disolución amortiguadora. La bolsita de la disolución amortiguadora se vacía en una taza con 150 de agua fría, se revuelve, se agregan los 3 ml de suspensión y se sigue mezclando. Para niños (de 2 años de edad y más, la mitad de los 150 ml de disolución amortiguadora se debe descartar (resta 75 ml) antes de agregar los 3 ml de la vacuna.	La suspensión líquida de la vacuna en las ampollas de vidrio contiene una dosis única. La tapa de la ampolla se quita con fórceps y el contenido de 1,5 de la ampolla se transfiere a la boca del vacunado.	La suspensión líquida de la vacuna en las ampollas de vidrio contiene una dosis única. La tapa de la ampolla se quita con fórceps y el contenido de 1,5 de la ampolla se transfiere a la boca del vacunado.	Bolsitas dobles, una bolsita contiene la vacuna liofilizada y la otra bolsita contiene polvo de la disolución amortiguadora. El contenido de la disolución amortiguadora se coloca en una taza, se agregan 100 ml de agua y se mezcla la solución. El contenido de la bolsita de la vacuna se agrega luego para reconstituir la vacuna liofilizada. Luego se ingiere la mezcla resultante de 100 ml de vacuna.	Bolsitas dobles, una bolsita contiene la vacuna liofilizada y la otra bolsita contiene polvo de la disolución amortiguadora. El contenido de la disolución amortiguadora se coloca en una taza, se agregan 100 ml de agua y se mezcla la solución. El contenido de la bolsita de la vacuna se agrega luego para reconstituir la vacuna liofilizada. Luego se ingiere la mezcla resultante de 100 ml de vacuna.
Estrategia para administrar la vacuna	Principalmente en campañas	Principalmente en campañas	Principalmente en campañas	Clínicas ambulantes	Principalmente en campañas

Vacunas orales inactivadas. Dukoral es el producto comercial de un prototipo para una vacuna anticolérica oral inactivada que se puso a prueba en voluntarios de los EE. UU. y luego en un ensayo de campo aleatorizado que se llevó a cabo en Bangladesh, en la década de los 80^{39,86}. El prototipo de la vacuna contenía una subunidad B purificada preparada con holotoxina por medio de separación bioquímica de la subunidad B de la subunidad A tóxica. La formulación comercial actual, Dukoral, contiene la subunidad B recombinante⁸⁷. En evaluaciones posteriores a la concesión de la licencia quedó demostrado que Dukoral es bien tolerada y confiere protección contra el cólera^{88,89}. La subunidad B afianza la inmunidad antibacteriana de Dukoral con el agregado de inmunidad antitóxica que también es eficaz contra *Escherichia coli* enterotoxinógena y produce una enterotoxina termolábil; sin embargo, la protección agregada de inmunidad antitóxica es de duración corta que oscila entre 4 y 6 meses^{90,91}. Dukoral, administrada en forma de dos dosis cada dos semanas, es utilizada por los viajeros europeos y canadienses a fin de protegerse de la diarrea del turista producida por *E. coli* generador de LT. Si bien Dukoral fue autorizada de manera preliminar por la Organización Mundial de la Salud para la adquisición por parte de los organismos de las Naciones Unidas, en adelante se utilizó de manera escasa para el control del cólera endémico o epidémico con excepción de los proyectos de demostración.

Shanchol probó su capacidad para disminuir la incidencia del cólera en barrios altamente endémicos de Kolkata, India⁹². Dos dosis de Shanchol administradas con un intervalo de dos semanas confirieron una eficacia del 65% (IC del 95%, 52–74%) contra el cólera en general (en todas las edades combinadas)⁹². Sin embargo, hubo una clara jerarquía de protección en la que los niños de corta edad de entre 1 y 4 años (que padecen de la incidencia más alta de cólera) tuvieron los niveles más bajos de eficacia. En el curso de los cinco años de vigilancia, la eficacia fue del 75% en personas ≥ 15 años de edad, 68% en niños de entre 5 y 14 años de edad y 42% en niños de entre 1 y 4 años de edad al momento de la inscripción y vacunación⁹². La incidencia de la sensibilización inmunológica anterior fue clara durante el primer año del seguimiento cuando el cálculo puntual de la eficacia fue de tan solo 17% en niños de entre 1 y 4 años de edad pero fue del 81% en niños mayores de entre 5 y 14 años de edad y del 66% en individuos de 15 años de edad y más⁸². Shanchol fue eficaz también en un estudio de casos y controles intercalado tras una vacunación colectiva para controlar el cólera estacional en Guinea⁹³; este ensayo también destacó las complejidades de organizar campañas de vacunación reactiva y la conveniencia de un régimen de una sola dosis⁹⁴. Una dosis única de Shanchol se evaluó sistemáticamente en un ensayo clínico comparativo con placebo en el terreno en barrios pobres urbanos de Dhaka, Bangladesh. Una dosis única confirió protección del orden del 63% (IC 95%, -39–90%) entre niños cuyas edades oscilaron entre 5 y 14 años de edad, 56% (16–77) de protección entre personas ≥ 15 años de edad pero sólo eficacia del 16% (-49–53%) entre los niños <5 años de edad⁹⁵. La incidencia del cólera en los niños <5 años de edad (1,75/10⁵ días-persona) fue 8,3 veces más alta que entre niños de 5 a 14 años de edad (0,21/10⁵ días-persona) y 5,8 veces más alta que entre personas ≥ 15 años de edad, lo cual presuntamente podría indicar la posibilidad de que la dosis única de Shanchol funcione bien en personas con inmunidad espontánea previa considerable al cólera pero no en hospederos menos sensibilizados inmunológicamente⁹⁵. Hasta este momento, Shanchol ha sido la vacuna oral contra el cólera utilizada más extensamente de las reservas de la OMS de vacunas anticoléricas.

No se cuenta aún con datos sobre eficacia previa a la concesión de la licencia o efectividad posterior al licenciamiento para Euvichol. La licencia se concedió sobre la base de su identidad de formulación con Shanchol y la demostración clara de ausencia de inferioridad para suscitar la seroconversión de concentraciones séricas de anticuerpos vibriocidas⁸³. Euvichol recibió la autorización preliminar rápida de la OMS y ahora podrá ampliar la oferta de vacunas anticoléricas orales en el inventario de la OMS. En la tabla 2 se asume que Euvichol ofrecerá eficacia similar a la de Shanchol.

En junio de 2016, Vaxchora™ (cepa CVD 103-HgR) recibió la licencia de la FDA de los EE. UU. y ofrecerá en el mercado de los Estados Unidos y en el de otros países industrializados una vacuna anticolérica oral de dosis única, acción rápida (protección sólida clara en 8 a 10 días) para personas que inmunológicamente no han estado expuestas y que deben viajar con escaso preaviso a lugares de alto riesgo⁸⁵. CVD 103-HgR tiene una supresión del gen que codifica la

subunidad A enzimáticamente activa de la toxina colérica, sin modificar la subunidad B inmunogénica. Asimismo, posee un marcador de resistencia a Hg⁺⁺ insertado en hlyA, con lo cual inactiva la expresión de la hemolisina A. En individuos de países industrializados, una dosis oral única que contiene ~10⁸ unidades formadoras de colonias (ufc) de CVD 103-HgR se tolera bien, suscita la seroconversión de anticuerpos séricos vibriocidas en >90% de los vacunados, tiene sólo excreción modesta (del 18 al 25% tiene coprocultivos positivos 1 a 4 días después de la vacunación) y confiere 90% de eficacia contra la provocación con el *Vibrio cholerae* O1 del tipo de referencia al cabo de 10 días de la vacunación. Tras la provocación a los 3 meses subsiguientes a la ingestión de una dosis única, se registró una eficacia de la vacuna del orden del 80%³. Los estudios de provocación con Vaxchora en voluntarios identificaron la seroconversión de anticuerpos vibriocidas como un marcador de protección fuerte³.

CVD 103-HgR fue fabricada originalmente por el ahora desaparecido Instituto Suizo de Suero y Vacunas y comercializada con la marca comercial Orochol[®], en muchos países, y Mutacol[®], en Canadá. Esta formulación anterior protegió a voluntarios de la provocación con el *Vibrio cholerae* O1 de El Tor o el biotipo clásico y el serotipo Inaba u Ogawa y confirió protección de la provocación a los 8 días y hasta 6 meses después de la vacunación⁹⁶. Orochol E (~10⁹ ufc), con una formulación que contiene organismos vacunales un valor más alto en la escala logarítmica, se comercializó para uso en países en desarrollo⁹⁷. El motivo de una dosificación un valor más alto en la escala logarítmica para poblaciones en países en desarrollo es que la enteropatía ambiental, que es altamente prevalente en los niveles socioeconómicos bajos de la población más vulnerable al cólera y otras infecciones entéricas, reduce la respuesta inmunitaria a la vacuna oral elaborada con virus vivos. El número más alto de ufc por dosis supera esta barrera intestinal⁹⁸⁻¹⁰⁰. Se examinó la biología de la necesidad de una dosis más alta en poblaciones empobrecidas de países en desarrollo¹⁰¹.

Se evaluó Orochol E en un ensayo en el terreno con enmascaramiento doble aleatorizado con placebo a gran escala en los barrios del norte de Yakarta, donde el cólera era hiperendémico¹⁰². La aleatorización fue a nivel del individuo en el ensayo de Yakarta cuando la función crítica de la protección indirecta no se valoraba aún^{103, 104}. En este ámbito la vacuna no demostró protección marcada pero brevemente después de la inscripción y vacunación, la incidencia del cólera descendió >80% en lo que antiguamente era una ecología hiperendémica. Una interpretación es que la vacuna oral elaborada con virus vivos disminuyó la incidencia general en la comunidad hasta un punto en el que no fue posible demostrar la eficacia pero la carga del cólera disminuyó marcadamente durante cuatro años¹⁰². Más adelante en una vacunación reactiva, posterior a la concesión de la licencia, a cargo de la OMS durante una epidemia del cólera en Micronesia en la que se calculó una eficacia vacunal del 79%, se demostró la capacidad de Orochol E de proteger a poblaciones en países en desarrollo⁹⁷. Los ensayos clínicos comienzan con una formulación de dosis alta de CVD 103-HgR (PxVx0200) preparada por el fabricante de Vaxchora para explorar su utilidad para la vacunación reactiva^{85, 105}. En un estudio preliminar en Mali, África Occidental, una sola dosis de la formulación de dosis alta fue significativamente más inmunogénica en la estimulación de los anticuerpos vibriocidas séricos que una o dos dosis de Shanchol utilizadas como el comparador inmunológico¹⁰⁵.

Prevención y control

Agua potable y alimentos. Dado que los patógenos de la fiebre tifoidea suelen adquirirse por medio de la ingestión de agua o alimentos contaminados, se deben tomar precauciones entéricas cuando se reside en zonas endémicas o se viaja a ellas. Sólo se debe consumir agua tratada (ya sea hervida o tratada con sustancias químicas). Se deben evitar los alimentos que puedan estar contaminados con materia fecal (por ejemplo, verduras sin cocinar en ensaladas). Los viajeros en zonas con cólera endémico deben tener especial cuidado para no consumir platos de mariscos a menos que estén cocinados a alta temperatura.

Conclusión

Tanto para la prevención de la enfermedad en poblaciones de países con cólera endémico como para los viajeros provenientes de países industrializados a regiones con cólera endémico y epidémico, existen varias opciones de vacunas orales nuevas y mejoradas para prevenir la enfermedad colérica. El abastecimiento mundial de vacunas anticoléricas está en aumento también. El uso sensato de estas vacunas puede disminuir el riesgo de cólera en el mundo.

Referencias

1. Swerdlow DL, Mintz ED, Rodriguez M et al. Waterborne transmission of epidemic cholera in Trujillo, Peru: Lessons for a continent at risk. *Lancet* 1992;340:28–32.
2. Harris JB, LaRocque RC, Charles RC, Mazumder RN, Khan AI, Bardhan PK. Cholera's western front. *Lancet* 2010;376:1961–1965.
3. Chen WH, Cohen MB, Kirkpatrick BD et al. Single-Dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin Infect Dis* 2016;62:1329–1335.
4. Kaper JB, Morris JG, Jr., Levine MM. Cholera. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:48–86.
5. Nair GB, Qadri F, Holmgren J et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2006;44:4211–4213.
6. Morita M, Ohnishi M, Arakawa E et al. Emergence and genetic diversity of El Tor *Vibrio cholerae* O1 that possess classical biotype ctxB among travel-associated cases of cholera in Japan. *J Med Microbiol* 2010;59:708–712.
7. Mutreja A, Kim DW, Thomson NR et al. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature* 2011;477:462–465.
8. Mukhopadhyay AK, Takeda Y, Balakrish NG. Cholera outbreaks in the El Tor biotype era and the impact of the new El Tor variants. *Curr Top Microbiol Immunol* 2014;379:17–47. doi: 10.1007/82_2014_363.:17–47.
9. Siddique AK, Nair GB, Alam M et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiol Infect* 2010;138:347–352.
10. Poirier MJ, Izurieta R, Malavade SS, McDonald MD. Re-emergence of Cholera in the Americas: Risks, Susceptibility, and Ecology. *J Glob Infect Dis* 2012;4:162–171.
11. Cerda R, Lee PT. Modern cholera in the Americas: an opportunistic societal infection. *Am J Public Health* 2013;103:1934–1937.
12. Glass RI, Becker S, Huq I et al. Endemic cholera in rural Bangladesh, 1966–1980. *Am J Epidemiol* 1982;116:959–970.
13. Nelson EJ, Harris JB, Morris JG, Jr., Calderwood SB, Camilli A. Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:693–702.
14. Nelson EJ, Chowdhury A, Flynn J et al. Transmission of *Vibrio cholerae* is antagonized by lytic phage and entry into the aquatic environment. *PLoS Pathog* 2008;4:e1000187.
15. Azurin JC, Kobari K, Barua D et al. A long-term carrier of cholera: cholera Dolores. *Bull World Health Organ* 1967;37:745–749.
16. Pierce NF, Banwell JG, Gorbach SL, Mitra RC, Mondal A. Convalescent carriers of *Vibrio cholerae*. Detection and detailed investigation. *Ann Intern Med* 1970;72:357–364.
17. Weissman JB, DeWitt WE, Thompson J et al. A case of cholera in Texas, 1973. *Am J Epidemiol* 1974;100:487–498.
18. Blake PA, Allegra DT, Snyder JD et al. Cholera—a possible endemic focus in the United States. *N Engl J Med* 1980;302:305–309.
19. Levine MM. Cholera in Louisiana: old problem, new light. *N Engl J Med* 1980;302:345–347.

20. Rogers RC, Cuffe RG, Cossins YM, Murphy DM, Bourke AT. The Queensland cholera incident of 1977. 2. The epidemiological investigation. *Bull World Health Organ* 1980;58:665–669.
21. Colwell RR. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science* 1996;274:2025–2031.
22. Blake PA. Epidemiology of cholera in the Americas. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:639–660.
23. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. *Lancet* 2004;363:223–233.
24. Ries AA, Vugia DJ, Beingolea L et al. Cholera in Piura, Peru: A modern urban epidemic. *J Infect Dis* 1992;166:1429–1433.
25. Blake PA, Rosenberg ML, Florencia J, Costa JB, do Prado Quintino L, Gangarosa EJ. Cholera in Portugal, 1974. II. Transmission by bottled mineral water. *Am J Epidemiol* 1977;105:344–348.
26. Lowry PW, Pavia AT, McFarland LM et al. Cholera in Louisiana. Widening spectrum of seafood vehicles. *Arch Intern Med* 1989;149:2079–2084.
27. St.Louis ME, Porter JD, Helal A et al. Epidemic cholera in West Africa: the role of food handling and high-risk foods. *Am J Epidemiol* 1990;131:719–728.
28. Cohen J, Schwartz T, Klasmer R, Pridan D, Ghalayini H, Davies AM. Epidemiological aspects of cholera El Tor outbreak in a non-endemic area. *Lancet* 1971;2:86–89.
29. Gunnlaugsson G, Einarsdottir J, Angulo FJ, Mentambanar SA, Passa A, Tauxe RV. Funerals during the 1994 cholera epidemic in Guinea-Bissau, West Africa: the need for disinfection of bodies of persons dying of cholera. *Epidemiol Infect* 1998;120:7–15.
30. McCarthy SA, Khambaty FM. International dissemination of epidemic *Vibrio cholerae* by cargo ship ballast and other nonpotable waters. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:2597–2601.
31. Schild S, Tamayo R, Nelson EJ, Qadri F, Calderwood SB, Camilli A. Genes induced late in infection increase fitness of *Vibrio cholerae* after release into the environment. *Cell Host Microbe* 2007;2:264–277.
32. Glass RI, Holmgren J, Haley CE et al. Predisposition for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol* 1985;121:791–796.
33. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP et al. Extension of the volunteer challenge model to study South American cholera in a population of volunteers predominantly with blood group antigen O. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:75–77.
34. Nalin DR, Levine MM, Rhead J et al. Cannabis, hypochlorhydria, and cholera. *Lancet* 1978;2:859–862.
35. Nalin DR, Levine RJ, Levine MM et al. Cholera, non-vibrio cholera, and stomach acid. *Lancet* 1978;2:856–859.
36. Mosley WH, Ahmad S, Benenson AS, Ahmed A. The relationship of vibriocidal antibody titre to susceptibility to cholera in family contacts of cholera patients. *Bull WHO* 1968;38:777–785.
37. Gitelson S. Gastrectomy, achlorhydria and cholera. *Isr J Med Sci* 1971;7:663–667.
38. Mosley WH, McCormack WM, Ahmed A. Report of the 1966–67 cholera field trial in rural East Pakistan. 2. Results of the serological surveys in the study population — the relationship of case rate to antibody titre and an estimate of the inapparent infection rate with *Vibrio cholerae*. *Bull WHO* 1969;40:187–197.
39. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Field trial of cholera vaccines in Bangladesh: results from three year follow-up. *Lancet* 1990;335:270–273.
40. Levine M, Kaper J, Black RE, Clements M. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol Rev* 1983;47:510–550.
41. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP et al. Safety and immunogenicity of live oral cholera vaccine candidate CVD 110, a delta zot delta ace derivative of el Tor Ogawa *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis* 1993;168:1536–1540.
42. Silva TM, Schleupner MA, Tacket CO et al. New evidence for an inflammatory component in diarrhea caused by selected new, live attenuated cholera vaccines and by El Tor and O139 *Vibrio cholerae*. *Infect Immun* 1996;64:2362–2364.
43. Stokes NR, Zhou X, Meltzer SJ, Kaper JB. Transcriptional responses of intestinal epithelial cells to infection with *Vibrio cholerae*. *Infect Immun* 2004;72:4240–4248.

44. Levine MM, Black RE, Clements ML, Nalin DR, Cisneros L, Finkelstein RA. Volunteer studies in development of vaccines against cholera and enterotoxigenic *Escherichia coli*: A review. In: Holme T, Holmgren J, Merson MH, Mollby R, eds. *Acute enteric infections in children. New prospects for treatment and prevention*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1981;443–459.
45. DiRita VJ. Co-ordinate expression of virulence genes by ToxR in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol* 1992;6:451–458.
46. Taylor RK, Miller VL, Furlong DB, Mekalanos JJ. Use of phoA gene fusions to identify a pilus colonization factor coordinately regulated with cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2833.
47. Thelin KH, Taylor RK. Toxin-coregulated pilus, but not mannose-sensitive hemagglutinin, is required for colonization by *Vibrio cholerae* O1 El Tor biotype and O139 strains. *Infect Immun* 1996;64:2853–2856.
48. Herrington DA, Hall RH, Losonsky G, Mekalanos JJ, Taylor RK, Levine MM. Toxin, toxin-coregulated pili, and the toxR regulon are essential for *Vibrio cholerae* pathogenesis in humans. *J Exp Med* 1988;168:1487–1492.
49. Levine MM, Nalin DR, Craig JP et al. Immunity of cholera in man: relative role of antibacterial versus antitoxic immunity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979;73:3–9.
50. Levine MM, Black RE, Clements ML, Cisneros L, Nalin DR, Young CR. Duration of infection-derived immunity to cholera. *J Infect Dis* 1981;143:818–820.
51. Clemens JD, van Loon F, Sack DA et al. Biotype as determinant of natural immunising effect of cholera. *Lancet* 1991;337:883–884.
52. Woodward WE. Cholera reinfection in man. *J Infect Dis* 1971;123:61–66.
53. Clements ML, Levine MM, Young CR et al. Magnitude, kinetics, and duration of vibriocidal antibody responses in North Americans after ingestion of *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis* 1982;145:465–473.
54. Levine MM, Young CR, Hughes TP et al. Duration of serum antitoxin response following *Vibrio cholerae* infection in North Americans: relevance for seroepidemiology. *Am J Epidemiol* 1981;114:348–354.
55. Losonsky GA, Tacket CO, Wasserman SS, Kaper JB, Levine MM. Secondary *Vibrio cholerae*-specific cellular antibody responses following wild-type homologous challenge in people vaccinated with CVD 103-HgR live oral cholera vaccine: Changes with time and lack of correlation with protection. *Infect Immun* 1993;61:729–733.
56. Glass RI, Svennerholm AM, Khan MR, Huda S, Huq MI, Holmgren J. Seroepidemiological studies of El Tor cholera in Bangladesh: association of serum antibody levels with protection. *J Infect Dis* 1985;151:236–242.
57. Harris JB, LaRocque RC, Chowdhury F et al. Susceptibility to *Vibrio cholerae* infection in a cohort of household contacts of patients with cholera in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e221.
58. Chowdhury F, Khan AI, Harris JB et al. A comparison of clinical and immunologic features in children and older patients hospitalized with severe cholera in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:986–992.
59. Losonsky GA, Lim Y, Motamedi P et al. Vibriocidal antibody responses in North American volunteers exposed to wild-type or vaccine *Vibrio cholerae* O139: specificity and relevance to immunity. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:264–269.
60. Rennels MB, Levine MM, Daya V, Angle P, Young C. Selective vs. nonselective media and direct plating vs. enrichment technique in isolation of *Vibrio cholerae*: recommendations for clinical laboratories. *J Infect Dis* 1980;142:328–331.
61. Harris JR, Cavallaro EC, de Nobrega AA et al. Field evaluation of crystal VC Rapid Dipstick test for cholera during a cholera outbreak in Guinea-Bissau. *Trop Med Int Health* 2009;14:1117–1121.
62. Kalluri P, Naheed A, Rahman S et al. Evaluation of three rapid diagnostic tests for cholera: does the skill level of the technician matter? *Trop Med Int Health* 2006;11:49–55.
63. Hasan JA, Huq A, Tamplin ML, Siebeling RJ, Colwell RR. A novel kit for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1. *J Clin Microbiol* 1994;32:249–252.
64. Seas C, DuPont HL, Valdez LM, Gotuzzo E. Practical guidelines for the treatment of cholera Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs* 1996;51:966–973.
65. Mahalanabis D, Choudhuri AB, Bagchi NG, Bhattacharya AK, Simpson TW. Oral fluid therapy of cholera among Bangladesh refugees. *Johns Hopkins Med J* 1973;132:197–205.
66. Siddique AK, Salam A, Islam MS et al. Why treatment centres failed to prevent cholera deaths among Rwandan refugees in Goma, Zaire. *Lancet* 1995;345:359–361.

67. Mason PR. Zimbabwe experiences the worst epidemic of cholera in Africa. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:148–151.
68. Carpenter CCJ. The treatment of cholera: Clinical science at the bedside. *J Infect Dis* 1992;166:2–14.
69. Molla AM, Sarker SA, Hossain M, Molla A, Greenough WB3. Rice-powder electrolyte solution as oral-therapy in diarrhoea due to *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Lancet* 1982;1:1317–1319.
70. Hossain MS, Salam MA, Rabbani GH, Kabir I, Biswas R, Mahalanabis D. Rice-ORS versus glucose-ORS in management of severe cholera due to *Vibrio cholerae* O139 Bengal: a randomized, controlled clinical trial. *J Health Popul Nutr* 2003;21:325–331.
71. Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003754.
72. Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, Carrillo C, Mostorino R, Ruiz R. Ciprofloxacin for the treatment of cholera: a randomized, double-blind, controlled clinical trial of a single daily dose in Peruvian adults Ciprofloxacin for the treatment of cholera: a randomized, double-blind, controlled clinical trial of a single daily dose in Peruvian adults. *Clin Infect Dis* 1995;20:1485–1490.
73. Saha D, Khan WA, Karim MM, Chowdhury HR, Salam MA, Bennish ML. Single-dose ciprofloxacin versus 12-dose erythromycin for childhood cholera: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1085–1093.
74. Saha D, Karim MM, Khan WA, Ahmed S, Salam MA, Bennish ML. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med* 2006;354:2452–2462.
75. Khan WA, Bennish ML, Seas C et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* 01 or 0139. *Lancet* 1996;348:296–300.
76. Khan WA, Saha D, Rahman A, Salam MA, Bogaerts J, Bennish ML. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2002;360:1722–1727.
77. Nair GB, Shimada T, Kurazono H et al. Characterization of phenotypic, serological, and toxigenic traits of *Vibrio cholerae* O139 bengal. *J Clin Microbiol* 1994;32:2775–2779.
78. Alam AN, Alam NH, Ahmed T, Sack DA. Randomised double blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults. *BMJ* 1990;300:1619–1621.
79. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994;344:1273–1276.
80. Taylor DN, Cardenas V, Sanchez JL et al. Two year study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis* 2000;181:1667–1673.
81. Kanungo S, Lopez AL, Ali M et al. Vibriocidal antibody responses to a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in a phase III trial in Kolkata, India. *PLoS ONE* 2014;9:e96499.
82. Sur D, Kanungo S, Sah B et al. Efficacy of a low-cost, inactivated whole-cell oral cholera vaccine: results from 3 years of follow-up of a randomized, controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1289.
83. Baik YO, Choi SK, Olveda RM et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine* 2015;33:6360–6365.
84. Levine MM, Kaper JB. Live oral cholera vaccine: from principle to product. *Bull Inst Pasteur* 1995;93:243–253.
85. Levine MM, Chen WH, Kaper JB, Lock M, Danzig L, Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:197–213.
86. Black RE, Levine MM, Clements ML, Young CR, Svennerholm AM, Holmgren J. Protective efficacy in humans of killed whole-vibrio oral cholera vaccine with and without the B subunit of cholera toxin. *Infect Immun* 1987;55:1116–1120.
87. Sanchez J, Holmgren J. Recombinant system for overexpression of cholera toxin B subunit in *Vibrio cholerae* as a basis for vaccine development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:481–485.
88. Lucas ME, Deen JL, von SL et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med* 2005;352:757–767.
89. Khatib AM, Ali M, von SL et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:837–844.

90. Clemens JD, Sack DA, Harris JR et al. Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli*: Results of a large-scale field trial. *J Infect Dis* 1988;158:372–377.
91. Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991;338:1285–1289.
92. Bhattacharya SK, Sur D, Ali M et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1050–1056.
93. Luquero FJ, Grout L, Ciglenecki I et al. Use of *Vibrio cholerae* vaccine in an outbreak in Guinea. *N Engl J Med* 2014;370:2111–2120.
94. Ciglenecki I, Sakoba K, Luquero FJ et al. Feasibility of mass vaccination campaign with oral cholera vaccines in response to an outbreak in Guinea. *Plos Med* 2013;10:e1001512.
95. Qadri F, Wierzba TF, Ali M et al. Efficacy of a Single-Dose, Inactivated Oral Cholera Vaccine in Bangladesh. *N Engl J Med* 2016;374:1723–1732.
96. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP et al. Onset and duration of protective immunity in challenged volunteers after vaccination with live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis* 1992;166:837–841.
97. Calain P, Chaine JP, Johnson E et al. Can oral cholera vaccination play a role in controlling a cholera outbreak? *Vaccine* 2004;22:2444–2451.
98. Suharyono, Simanjuntak C, Witham N et al. Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in 5–9-year-old Indonesian children. *Lancet* 1992;340:689–694.
99. Gotuzzo E, Butron B, Seas C et al. Safety, immunogenicity, and excretion pattern of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Peruvian adults of high and low socioeconomic levels. *Infect Immun* 1993;61:3994–3997.
100. Su-Arehawaratana P, Singharaj P, Taylor DN et al. Safety and immunogenicity of different immunization regimens of CVD 103-HgR live oral cholera vaccine in soldiers and civilians in Thailand. *J Infect Dis* 1992;165:1042–1048.
101. Levine MM. Immunogenicity and efficacy of oral vaccines in developing countries: lessons from a live cholera vaccine. *BMC Biol* 2010;8:129.:129.
102. Richie E, Punjabi NH, Sidharta Y et al. Efficacy trial of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in North Jakarta, Indonesia, a cholera-endemic area. *Vaccine* 2000;18:2399–2410.
103. Ali M, Emch M, von Seidlein L et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet* 2005;366:44–49.
104. Longini IM, Jr., Nizam A, Ali M, Yunus M, Shenvi N, Clemens JD. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *Plos Med* 2007;4:e336.
105. Sow SO, Tapia MD, Chen WH et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 trial comparing the reactogenicity and immunogenicity of a single $\geq 2 \times 10^8$ colony forming units [cfu] standard-dose versus a $\geq 2 \times 10^9$ cfu high-dose of CVD 103-HgR live attenuated oral cholera vaccine, with Shanchol inactivated oral vaccine as an open label immunologic comparator. *Clin Vaccine Immunol* 2017;CVI-17.
106. van Loon FP, Clemens JD, Chakraborty J et al. Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine* 1996;14:162–166.
107. Lagos R, San Martin O, Wasserman SS et al. Palatability, reactogenicity and immunogenicity of engineered live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Chilean infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:624–630.
108. Lagos R, Losonsky G, Abrego P et al. Tolerancia, inmunogenicidad, excreción y transmisión de la vacuna anti-colera oral viva-atenuada, CVD 103-HgR, estudio pareado de doble ciego en niños Chilenos de 24 a 59 meses. *Bol Hosp Infant Mex* 1996;53:214–220.
109. Simanjuntak CH, O'Hanley P, Punjabi NH et al. The safety, immunogenicity, and transmissibility of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in 24 to 59 month old Indonesian children. *J Infect Dis* 1993;168:1169–1176.
110. Hashim R, Khatib AM, Enwere G et al. Safety of the Recombinant Cholera Toxin B Subunit, Killed Whole-Cell (rBS-WC) Oral Cholera Vaccine in Pregnancy. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1743.
111. Grout L, Martinez-Pino I, Ciglenecki I et al. Pregnancy Outcomes after a Mass Vaccination Campaign with an Oral Cholera Vaccine in Guinea: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0004274.
112. Ivers LC, Charles RC, Hilaire IJ et al. Immunogenicity of the Bivalent Oral Cholera Vaccine Shanchol in Haitian Adults With HIV Infection. *J Infect Dis* 2015;212:779–783.

Las Vacunas Como una Estrategia de Control de las Hepatitis Virales

Carla Vizzotti, MD

Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología; Sociedad Argentina de Enfermedad Infecciosas; Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades Transmisibles, Universidad ISALUD, Fundación Huésped

Introducción

La hepatitis es un proceso inflamatorio que afecta al hígado, cuya etiología puede ser infecciosa y guardar relación también con toxinas como el alcohol, fármacos o reacciones autoinmunes. Dentro de las causas infecciosas, los virus representan la etiología principal.

Las hepatitis virales constituyen un problema de salud pública mundial en la actualidad a pesar de los avances en materia de diagnóstico, prevención y tratamiento. De acuerdo con estimaciones realizadas en 2015 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta situación se traduce en 325 millones de personas con infecciones hepáticas crónicas en todo el mundo, 1,34 millones de muertes al año — cifra similar a la de muertes provocadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)¹ — así como gran morbilidad en los pacientes y un alto costo para los sistemas de salud pública, además de complicaciones a largo plazo. En 2013, los virus de la hepatitis fueron la séptima causa de mortalidad en el mundo. Por este motivo, la OMS ha resaltado la importancia de generar un enfoque integral en la lucha contra estas enfermedades, y ayudar a los países a fortalecer sus estrategias contra las infecciones por hepatitis virales².

El conjunto de “hepatitis virales” está conformado por distintos virus hepatotrópicos, cuya vía de transmisión, evolución, tratamiento y eventuales complicaciones difieren para cada tipo de virus. Estas características específicas determinan que la prevalencia no sea uniforme a nivel mundial. Si bien, existen muchos virus que pueden afectar en forma transitoria al hígado, en la actualidad se conocen al menos cinco que lo infectan en forma primaria, causando hepatitis como su principal manifestación clínica. Dichos virus son el virus de la hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D o delta (VHD) y hepatitis E (VHE)³.

La vía de transmisión de las hepatitis A y E es principalmente fecal oral a través de agua y alimentos contaminados, por lo que su prevalencia aumenta en lugares con condiciones sanitarias deficientes. Por otro lado, la vía de transmisión principal para las hepatitis B, C y D es sexual, vertical (de madre a hijo) o por la sangre y hemoderivados, siendo su distribución heterogénea según prácticas que favorezcan esta transmisión como por ejemplo la falta de métodos de barrera en una relación sexual, el uso compartido de jeringas en usuarios de drogas endovenosas o transfusiones de sangre no controladas.

En la actualidad dentro de los instrumentos para el control de estas enfermedades se cuenta con las vacunas como herramienta de prevención. Existen disponibles vacunas contra el virus de la hepatitis A y B, monovalentes y combinadas, habiendo en desarrollo una vacuna contra la hepatitis E. No existen en la actualidad vacunas contra el virus de la hepatitis C y D.

Hepatitis A

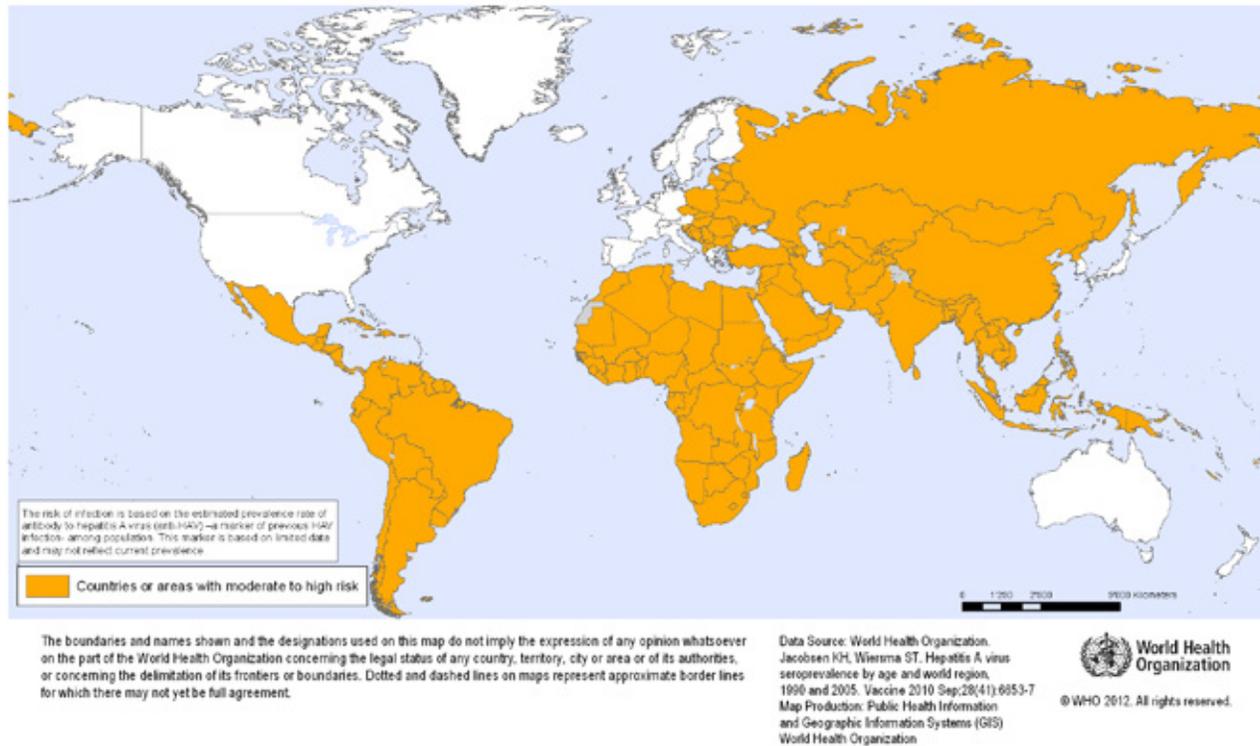
El virus de la hepatitis A es un hepatovirus perteneciente a la familia picornaviridae, siendo su tamaño molecular pequeño, ARN monocatenario y sin envoltura, lo que le permite sobrevivir en medios con pH bajo así como en temperaturas moderadas por periodos prolongados⁴. Existen siete genotipos con un solo serotipo, solo afectando al ser humano cuatro de éstos y siendo los del I-III los más frecuentes⁵.

Su transmisión es fecal-oral a través de contacto con agua y alimentos contaminados y su diseminación es rápida ya que la excreción viral se produce desde 10 hasta 15 días antes del inicio de los síntomas y entre 7 y 10 días después de la manifestación de la ictericia. La excreción viral en materia fecal predomina en el pródromo de la enfermedad, siendo menor la carga viral en la misma durante la fase sintomática e indetectable para la resolución de los síntomas⁴.

La infección por el virus de la hepatitis A afecta a 1,5 millones de personas por año. Se estima que aproximadamente el 70% de los niños infectados antes de los tres años presentan infecciones asintomáticas, aunque productivas, pudiendo generar brotes con gran cantidad de casos. Estos casos asintomáticos en áreas de alta endemicidad derivan en la subnotificación de casos⁶. Afortunadamente el 99% de los pacientes resuelven el cuadro en forma espontánea en 2 a 4 semanas, manteniendo inmunidad por el resto de su vida para todos los genotipos. Si bien la mayoría de los casos suelen ser asintomáticos o presentar síntomas gastrointestinales leves acompañados o no de ictericia, existen formas agudas fulminantes que pueden llevar al requerimiento de un trasplante hepático de urgencia como único tratamiento viable. Se estima que el 1% se presenta como hepatitis fulminante por VHA con una tasa de incidencia de 1 a 3 individuos cada 1.000, con una mortalidad del 80%⁷. El principal factor de riesgo asociado a la gravedad de la infección es la edad⁸.

Si bien la infección por VHA tiene una distribución mundial, su prevalencia difiere significativamente de acuerdo con las condiciones ambientales y socioeconómicas de cada región (Figura 1). A partir de la introducción de la vacunación masiva para la infección por VHA, la incidencia de la infección disminuyó significativamente en todo el mundo⁹, por lo que es de suma relevancia actualizar en forma constante el mapa en base al riesgo estimado por la carga de enfermedad y las estrategias de prevención y control del país, como las coberturas de vacunación, dado que esta interacción determina cambios permanentes en la situación de riesgo¹⁰.

En la mayoría de los países de la Región de las Américas y Caribe, más del 50% de la población ha adquirido inmunidad natural al virus de la hepatitis A antes de los 15 años de edad. Presentan endemicidad entre intermedia y alta para la hepatitis A, variable entre las distintas regiones, por ejemplo con seroprevalencia anti-VHA en países del Caribe y Región Andina (Perú, Ecuador y Bolivia) del 57 y 96% respectivamente, en personas de 15–19 años¹¹. Sin embargo, la endemicidad está disminuyendo en la Región y la exposición al virus también, incrementando el riesgo de brotes en grupos de edad más avanzados.

Figura 1. Nivel mundial de riesgo de hepatitis A

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2012.

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos específicos en suero (anti HAV IgM) a partir de las dos semanas previas al inicio de síntomas. En los casos donde los síntomas se hayan iniciado dentro de los primeros 5 a 7 días, se realizará detección viral y genotipificación en materia fecal.

El tratamiento de la hepatitis A es sintomático de soporte. En aquellos casos de falla hepática fulminante, el acceso a un centro de alta complejidad con trasplante hepático serán los determinantes de la evolución del paciente.

Dentro de las medidas de prevención y control se deben mencionar las medidas higiénico-dietéticas (lavado de manos, cuidado con agua y alimentos y manipulación de los mismos, medidas de saneamiento) y la prevención por vacunas o inmunoglobulina. La gammaglobulina (igG) se indica como medida post-exposición en embarazadas y menores de 1 año que no cuentan con protección previa.

Desde de la década de 1990 se comercializan distintas preparaciones de vacunas (atenuadas elaboradas con virus vivos o virus inactivados) así como formulaciones y esquemas de vacuna contra hepatitis A, detalladas a continuación en la tabla 1. Cabe señalar que las formulaciones combinadas de hepatitis A con hepatitis B, al igual que hepatitis A y tifoidea suelen ser utilizadas en viajeros⁶. Si bien el esquema recomendado por los laboratorios productores es de dos dosis, la OMS ha avalado la estrategia de vacunación con una dosis única en 2012, a partir del año de edad.

Tabla 1. Vacunas disponibles contra Hepatitis A

Vacuna	Nombre comercial/ Laboratorio Productor	Edad (años)	Dosis	Vía de administración	Esquema	Refuerzo
Vacuna contra Hepatitis A inactivada	Havrix® (GlaxoSmithKline)	1–18	0,5 mL (720 ELU)	IM	0, 6–12 meses	No
		≥19	1,0 mL (1,440 ELU)	IM	0, 6–12 meses	No
Vacuna contra Hepatitis A inactivada	Vaqta® (Merck & Co., Inc.)	1–18	0,5 mL (25 U)	IM	0, 6–18 meses	No
		≥19	1,0 mL (50 U)	IM	0, 6–18 meses	No
Vacuna combinada contra Hepatitis A y B	Twinrix® (GlaxoSmithKline)	≥18 (primario)	1,0 mL (720 ELU HAV + 20 µg HBsAg)	IM	0, 1, 6 meses	No
		≥18 (acelerado)	Igual arriba	IM	0, 7, 21–30 días	12 meses

Fuente: Adaptación al castellano de Noele P. Nelson, Trudy V. Murphy. "Table 3-02. Vaccines to prevent hepatitis A". Hepatitis A. Capítulo 3. Yellow book.

En ciertas instancias se recomienda la vacunación contra la hepatitis A en adultos, a saber^{6,12}:

- Viajeros a sitios de endemidad alta o intermedia
- Enfermedad hepática crónica
- Personas con trastornos de la coagulación
- Hombres que tienen sexo con hombres
- Personal de laboratorio expuesto al virus de la hepatitis A
- Personal gastronómico
- Personal de jardines maternas que asisten a niños menores de 1 año de edad

La implementación de la vacunación contra la hepatitis A en lactantes a partir de los 12 meses de vida ha generado un descenso de la tasa mundial de casos. En 2004, los Estados Unidos tenían una tasa general de 1,9/100.000 personas, constituyendo ésta la tasa más baja reportada y un 79% más baja que las tasas previas registradas¹³. Ejemplos similares se han observado en países de distintas regiones como España, Italia, Israel, Argentina y Australia^{14,15}. La experiencia de Argentina se menciona más adelante dado que su esquema de vacunación es con una única dosis a los 12 meses de edad.

Asimismo, esta estrategia de vacunación ha determinado un cambio en la edad de presentación de la enfermedad, observándose un aumento de la incidencia en adultos, con mayor morbilidad. Los datos científicos indican que estos programas pueden resultar en una reducción marcada de la incidencia de la hepatitis A por inmunidad adquirida. El seguimiento de la población vacunada para evaluar la seroprotección a largo plazo es imprescindible a fin de poder evitar el viraje de la infección a edades mayores. Es imperativo que las políticas sanitarias de los países incluyan la vacunación contra la hepatitis A en el marco de las prioridades en salud pública¹⁶.

Países destacados: Vacunación con esquema de dosis única al año de edad con vacuna contra la hepatitis A en Argentina

La epidemiología del virus de la hepatitis A (VHA) en Argentina se ha modificado a partir de 2005 con la incorporación de la vacunación contra hepatitis A con una dosis única a los 12 meses de vida. Los datos a nivel local demostraron una disminución drástica en el número de casos de hepatitis A consecutiva al inicio de la vacunación que se mantuvo hasta la actualidad, como también las internaciones por esta patología¹⁷. Asimismo, el impacto se vio reflejado en la disminución de los costos en la salud pública determinados por los costos médicos y sociales ahorrados con esta estrategia¹⁸.

Ante la evidencia demostrada por la Argentina, la OMS, en un documento de posición emitido en junio de 2012, avaló la estrategia de dosis única para ser implementada por otros países como parte de sus calendarios nacionales de vacunación¹⁹. Así, países como Brasil, Colombia, México y Paraguay han incorporado esta estrategia a fin de controlar la enfermedad. En este contexto, Argentina ha asumido el compromiso de intensificar la vigilancia de esta patología como parte del seguimiento y evaluación de la estrategia de dosis única.

En 2011, se llevaron a cabo en Argentina dos estudios multicéntricos a fin de evaluar la estrategia implementada en 2005 para incorporar una dosis única de vacuna contra la hepatitis A (HA) al año de edad, en coordinación con el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI) del Ministerio de Salud de la Nación²⁰. En 2011 se realizó un estudio de seroprevalencia a plazo corto-mediano que consistió en la medición de anticuerpos contra la hepatitis A en niños cuatro años después de haber recibido una dosis de la vacuna contra la hepatitis A. En este estudio, el 93% (IC 95%: 91.7–94.6) de los niños mantuvieron títulos de anticuerpos protectores (anti-HAV IgG > 10 mUI/ml), lo cual demostró que una única dosis de la vacuna contra la hepatitis A en nuestro medio es altamente inmunogénica a mediano plazo. En 2013, se realizaron nuevamente estos estudios evidenciándose una seroprevalencia del 97% de anticuerpos protectores contra el VHA en niños que habían recibido una dosis única de vacuna más de 7 años antes. En 2016, se realizó un nuevo estudio de seroprevalencia, el cual mostró que el 87% de los niños aún presentan nivel de anticuerpos protectores, lo cual respalda la estrategia local. De hecho, Argentina está realizando un estudio sobre “la respuesta de la memoria inmunitaria humoral y celular 10 años después de la vacunación con dosis única contra la hepatitis A en niños argentinos” para determinar la protección eficaz de la vacuna en la población.

A la fecha, las coberturas de vacunación contra el VHA a nivel del país han sido satisfactorias desde el momento de la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Vacunación hasta la actualidad. A pesar de esto continúa el reporte aislado de casos en menores de 9 años sin antecedente de vacunación, que podría corresponder a departamentos específicos con bajas coberturas. Se han registrado tasas estables en descenso en todos los grupos etarios y en todas las regiones del país. Se ha observado un leve incremento en adultos de reporte de casos, si bien ninguno ha presentado falla hepática ni requerimiento de trasplante.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo. Es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se estima que alrededor de 2.000 millones de personas tienen evidencia de infección previa o actual por el VHB en el mundo y unas 257 millones tienen la infección por el virus de la hepatitis B (definida como positividad al antígeno de superficie de la hepatitis B) y más de 240 millones son portadoras crónicas del VHB²¹. En 2015, la hepatitis B causó 887.000 muertes, principalmente a raíz de complicaciones (como cirrosis y hepatocarcinoma)²². La hepatitis B aguda que lleva

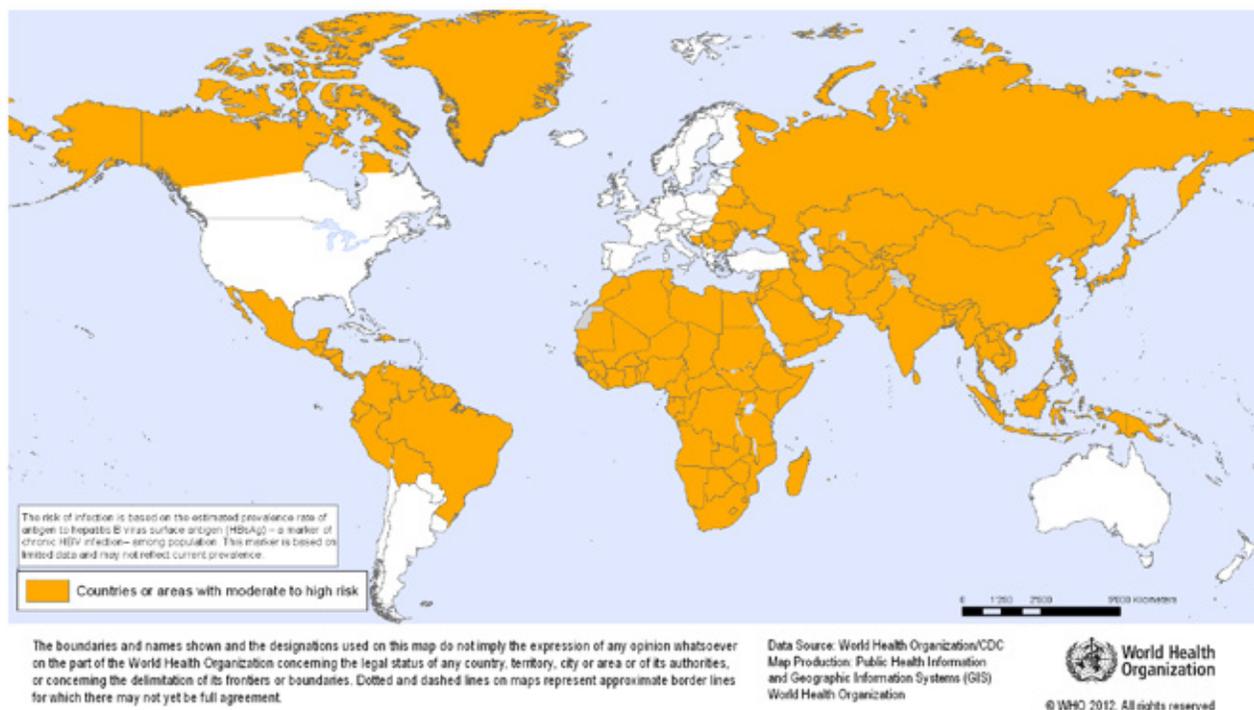
a una falla hepática fulminante causa 130.000 muertes por año en el mundo²³. Por otro lado, el alto costo económico que conlleva este virus se ve reflejado en términos de años de vida perdidos por la patología hepática que representa entre el 5% y el 10% de los trasplantes hepáticos^{24,25}.

La transmisión del VHB, que se produce por vía sexual, vertical y parenteral, es muy eficaz (10% al 30%) si la fuente es positiva al HBsAg y 30% al 60% si la fuente es positiva al HBeAg). El período de incubación es extenso: entre 1 y 4 meses. La forma clínica más habitual es la hepatitis aguda, que se resuelve espontáneamente en un período que oscila entre 1 y 3 meses. Existen, además, formas asintomáticas que pueden observarse en hasta el 60% de los casos. Seis al 10% de los infectados evolucionarán a la cronicidad. La edad es el factor determinante para la cronicidad, siendo común en neonatos luego de una infección aguda (90%) y en niños menores de 5 años de edad (20–60%), pero inusual cuando la infección se contrae en la etapa adulta (<5%)^{26,27}.

Su reservorio es humano lo que hace este virus factible de control, eliminación y erradicación. Según estudios realizados en los Estados Unidos en 2007, dentro de los factores de riesgo para contraer el virus pueden mencionar el consumo de drogas endovenosas (15%), el contacto sexual con personas infectadas por el VHB (6,2%), hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hemodiálisis, varias parejas sexuales y lesiones con elementos cortopunzantes.

La prevalencia a nivel mundial varía según las distintas regiones, y dentro de las mismas como se observa en la figura 2. Sin embargo, se estima que del total de la población mundial, alrededor de la mitad vive en áreas de alta endemicidad⁹.

Figura 2. Nivel mundial de riesgo de hepatitis B



La información obtenida entre 1990 y 2005 evidencia una prevalencia del 2% en las regiones centrales y tropicales de América Latina, oscilando entre el 2% y el 4% para las subregiones del Caribe y la Región Andina²⁸. Se debe tener en cuenta que existe una mayor prevalencia de coinfección con el virus de la hepatitis D y B, como se observa en la subregión amazónica^{29,30}.

A nivel mundial, se conocen nueve genotipos del VHB (A-I), contando con al menos 8% de diferencia en su secuencia genómica^{31,32}. Se han observado mayores tasas de hepatocarcinoma en los pacientes infectados por genotipos C y F, y en ciertos subgenotipos A hallados en África Meridional. La genotipificación del virus es de suma importancia para determinar la regionalidad del mismo. En la Región de las Américas coexisten varios genotipos, siendo el principal el F³³. Los antirretrovíricos han demostrado ser eficientes contra todos los genotipos, así como la protección conferida por las vacunas disponibles en la actualidad³⁴.

Existen distintas formas complementarias para alcanzar el control de la hepatitis B según detalla la OMS en un documento de posición del año 2009, las cuales comprenden: la vacunación de neonatos, completar un calendario de 3 o 4 dosis, vacunación de seguimiento en cohortes de niños con cobertura baja, vacunación de adolescentes y adultos incluidos en los grupos de riesgo alto en países con endemicidad intermedia o baja y mejorar la cobertura en los niños en aquellos países con alta endemicidad³⁵. El calendario de vacunación debe contar con tres dosis y, en el caso de lactantes, se recomienda que el niño reciba la primera dosis lo más pronto posible, preferentemente dentro de las doce horas del nacimiento³⁶.

Existen distintas vacunas contra la hepatitis B, monovalente o combinada con Hepatitis A. Las vacunas utilizan el antígeno de superficie contra la hepatitis B generado por ingeniería genética recombinante (vacunas de ADN recombinantes), logrando una inmunogenia superior al 90%, aunque disminuye en adultos mayores de 40 años, huéspedes inmunodeprimidos y tabaquistas. Su eficacia oscila entre el 80% y el 100%, y su correlato de protección es AntiHBs >10 UI/L aunque no se recomienda el testeo rutinario sino sólo en hospederos especiales. El perfil de seguridad de la vacuna ha sido demostrado en múltiples estudios.

En 2008, 177 de los 193 Estados Miembros de la OMS (92%) habían incorporado esquemas de vacunación contra la hepatitis B en sus calendarios nacionales de vacunación infantil³⁷. Todos los países de las Américas han introducido oficialmente la vacuna contra la hepatitis B en sus programas de inmunizaciones infantiles.

Existen indicaciones específicas para la vacuna contra la hepatitis B en adultos que se mencionan a continuación³⁶:

- Personas con riesgo por exposición sexual: Pareja sexual HBsAg positiva, personas con más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, contacto sexual con personas que se encuentran en seguimiento por infecciones de transmisión sexual, hombres que tienen sexo con hombres.
- Personas con riesgo de infección por vía percutánea o exposición mucosa a sangre contaminada: consumo frecuente o reciente de drogas endovenosas, contactos cercanos con personas positivas a HBsAg, residentes y personal de centros de atención, personal sanitario, personas con diabetes mellitus de 19 a 59 años de edad.
- Otros: viajeros a sitios de alta endemicidad para hepatitis B, personas con enfermedad hepática crónica, personas infectadas por el VIH.

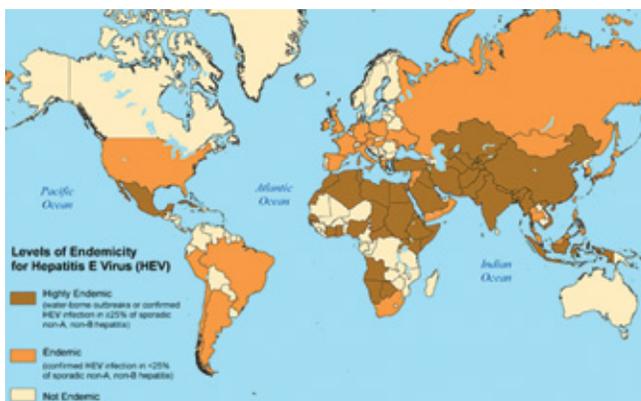
A pesar de los factores de riesgo conocidos, la vigilancia epidemiológica en los Estados Unidos durante 2007 no ha evidenciado un gran porcentaje de pacientes con ninguno de los factores conocidos para la infección³⁸. En general, el 58% de la población no tenía un factor de predisposición conocido en este informe de vigilancia.

Un estudio multicéntrico realizado en Argentina ha demostrado que el VHB es, en la actualidad, la primera causa de falla hepática fulminante³⁹. En este país con baja endemicidad para el VHB, se incorporó la vacunación como estrategia de salud pública, en 1992, para el personal de salud y, en el año 2000, para todos los recién nacidos vivos con esquema de tres dosis. Se mantuvieron coberturas satisfactorias y constantes, observándose un descenso continuo en los casos del VHB en los grupos etarios más pequeños, coincidente con la protección conferida por la vacuna. Se observó un aumento en la notificación de casos en adultos jóvenes. Los datos científicos sumados a los datos de la vigilancia de la patología han determinado que, en 2012, se recomendará la vacunación contra la hepatitis B universal para toda la población que no hubiera recibido un esquema completo previamente basado en datos epidemiológicos locales e internacionales. Esta recomendación se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación en el año 2014. La vacunación es gratuita y obligatoria para toda la población, convirtiendo a la Argentina en el primer país en incorporar esta estrategia para el control y eliminación de la hepatitis B^{40,41}.

Hepatitis E

Anualmente se manifiestan 20 millones de infecciones por el virus de la hepatitis E que llevan a unos 3,3 millones de casos asintomáticos^{42,43}. La OMS calcula que la hepatitis E causó unas 44.000 muertes en 2015 (que representan el 3,3% de la mortalidad debida a hepatitis viral). Afecta a 3.000 recién nacidos anualmente⁴⁴. Su transmisión es por vía fecal oral presentándose con brotes que implican una gran cantidad de casos. Existen en la actualidad cuatro genotipos conocidos, de los cuales los genotipos 1 y 2 afectan principalmente a los seres humanos^{45,46}. Los datos revelan que los pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo los receptores de trasplante de órganos sólidos, serían más susceptibles a contraer enfermedad hepática crónica y letal por cualquier de los cuatro genotipos⁴⁷.

La mortalidad oscila entre 0,1 y 4% pero el principal factor de riesgo para las complicaciones es el tercer trimestre del embarazo donde la mortalidad asciende a entre el 10 y el 50%. La distribución es mundial, existiendo diferencias entre las distintas regiones como se observa en la figura 3 a continuación⁴⁸.



Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2018.

Figura 3. Nivel mundial de riesgo de hepatitis E

Si bien la Región de las Américas presenta una baja prevalencia para este virus, se han reportado casos y brotes del mismo en algunos países. Estudios realizados en Brasil demuestran una prevalencia que oscila en alrededor del 3% en adultos mientras que, en Bolivia, oscila entre 1,7 y 16,2%.

A la fecha existe una única vacuna contra la hepatitis E (helicolin) que cuenta con la licencia, basada en la proteína 239 de ORF2 que codifica proteínas de la cápside y, en consecuencia, los anticuerpos neutralizantes. Deriva del genotipo 1 chino, y

contiene aluminio y timerosal como adyuvantes. Su presentación es jeringa prellenada con un esquema de tres dosis (a los 0, 1 y 6 meses) en personas de 16 a 65 años. La vacuna es termoestable entre 2° y 8° C, y debe

ser protegida de la exposición a la luz solar. Su inmunogenia es del 98% (0–6m) contra el 100% (0-1-6m) en estudios de fase IIa y fase III (N = 113.000 participantes) presentan un 98,7% de seroconversión con tres dosis. Su eficacia en estudios de fase II y III ha demostrado protección frente a G4, pero los datos son escasos para G1 y se carece de información respecto a G2 y G3. Presenta protección cruzada en relación con G4 pero no hay datos sobre los genotipos G1, 2 y 3. A a fecha, la duración de los anticuerpos es de 4,5 años. Hasta el momento no se han publicado datos de inocuidad⁴⁹.

Por todo lo anterior, la OMS estableció en un documento de posición sobre la hepatitis B que si bien el VHE constituye un problema de salud pública principalmente en ciertos países, la información sobre incidencia mundial, así como su morbilidad es limitada. A pesar de existir una vacuna prometedora que ha demostrado una buena respuesta en personas de 16 a 65 años, dada la naturaleza insuficiente de los datos (especialmente en individuos <16 o su conexión con la reacción cruzada con G1-2-3), la OMS no recomienda su uso sistemático en los programas nacionales de inmunizaciones. Sin embargo, cada país puede optar por las estrategias que crea conveniente a la luz de la situación epidemiológica local. No se recomienda su uso sistemático en las siguientes poblaciones como resultado de los escasos datos sobre inmunogenia, efectividad y perfil de inocuidad: embarazadas, individuos <16 años, pacientes con patología hepática crónica, pacientes en lista de trasplante y viajeros. Se puede considerar esta vacuna en situación de brotes, principalmente en los grupos de alto riesgo. Se insta a la realización de estudios de inmunogenia, eficacia y evaluación del perfil de inocuidad en los grupos donde los datos son limitados¹⁸.

Conclusión

La vacunación continua siendo la intervención de prevención más importante y más rentable para la disminución de la morbilidad en niños. En una era de nuevas vacunas, los países de todas las regiones y principalmente de la Región de las Américas han de realizar grandes esfuerzos para documentar la epidemiología de estas enfermedades antes y después de la introducción de las vacunas, así como también la experiencia en el desafío de la incorporación de éstas a los calendarios nacionales de vacunación. La experiencia de cada país se torna imprescindible y sumamente importante para diseminar el conocimiento tanto local, como regional y global, permitiendo a otros países y regiones nutrirse de la experiencia documentada para la toma de decisión basada en datos científicos para afrontar la realidad individual y la decisión o no de incorporar una determinada vacuna basada en los datos epidemiológicos de carga de enfermedad, otras intervenciones y el costo económico que conlleva la estrategia, etc.

Las hepatitis virales continúan constituyendo un gran desafío para la salud pública, por lo que se deben aunar todos los esfuerzos para combatir estos virus en pos de una mejor calidad de vida para la población, comprendiendo que se cuenta con las vacunas como una herramienta de equidad e igualdad social.

Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095–128.
2. 62ª Asamblea Mundial de la Salud. OMS, 2009. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-sp.pdf.
3. Degertekin B, Lok ASF. Update on Viral Hepatitis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(3):180–185.
4. Thomas, H.C.; Lok, A.S.F.; Locarnini, S.A.; Zuckerman, J.A. *Viral Hepatitis*, Fourth Edition; John Wiley & Sons, Ltd.: Oxford, UK, 2013.
5. Jacobsen KH. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
6. Ciocca, M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000, 18, S71–S74.
7. Las hepatitis virales en Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, 2015.
8. Jacobsen, K.H.; Wiersma, S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010, 28, 6653–6665.
9. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009. Churchill Livingstone.
10. Hanafiah KM, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *International Journal of Health Geographics* 2011, 10:57.
11. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010, 28:6653–6657.
12. Recomendaciones nacionales de vacunación, Argentina 2012. Ministerio de Salud de la Nación.
13. Wasley, A.; Fiore, A.; Bell, B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol. Rev* 2006, 28, 101–111.
14. Lopalco, P.L.; Salleras, L.; Barbuti, S.; Germinario, C.; Bruguera, M.; Buti, M.; Dominguez, A. Hepatitis A and B in children and adolescents—What can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine* 2000, 19, 470–474.
15. Dagan, R.; Leventhal, A.; Anis, E.; Slater, P.; Ashur, Y.; Shouval, D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005, 294, 202–210.
16. Hollinger, F. B Bell, B, Levy-Bruhl, D et al. Hepatitis A and B vaccination and public health. *Journal of Viral Hepatitis* 2007,14 (Suppl.1), 1–5.
17. Vizzotti C, González J, Gentile A, et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr. Infect Dis J* 2014 Jan; 33(1):84–8.
18. Vizzotti C, Pippo T, Urueña A, et al. Economic analysis of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Vaccine* 2015 May 7; 33. Suppl. 1: A227–32.
19. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis A: junio de 2012-recomendaciones. *Vacuna* 2013 ene 2;31(2):285–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.102. Epub 2012 Nov 8.
20. Vizzotti C, González J, Rearte A, et al. Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015 Dec; 4(4):e62-7.
21. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12):2212–19.
22. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre la hepatitis B. Julio de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. et al. Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* Vol. 380, 9859: 2095–2128, 15, 2012.
24. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1118–29.
25. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507–39.
26. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl. 1):17–21.
27. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45(4):1056–75.

28. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012, 30:2212–2219.
29. Alvarado-Mora MV et al. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis delta (HDV) viruses in the Colombian population – how is the epidemiological situation? *PLoS One* 2011, 6 (4):e18888.
30. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO members states. World Health Organization, 2013.
31. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am* 2010; 14:397–408.
32. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011; 16(8):1169–86.
33. Shi W, Zhang Z, Ling C et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol* 2013 Jun; 16:355–61.
34. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Marzo de 2015.
35. Documento de posición de la OMS sobre la hepatitis B, 2009.
36. OMS. Vacunas contra la hepatitis B. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:405–20.
37. Mast, E.E.; Margolis, H.S.; Fiore, A.; Brink, E.W.; Goldstein, S.T. et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of Hepatitis B Virus infection in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005, 54, 1–23.
38. Surveillance for Acute Viral Hepatitis United States — 2007. *MMWR* May 22, 2009/Vol. 58 /N. SS-3.
39. Mendizabal M, Marciano S., Silva M et al. Changing etiologies and Outcomes of Acute liver Failure: Perspectives from 6 Transplant Centers in Argentina. *Liver Transplantation* 20:483–489, 2014.
40. Vacuna contra el virus de la hepatitis B. Vacunación universal. Lineamientos técnicos. Argentina 2012. Ministerio de Salud de la República Argentina. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000446cnt-2013-10_lineamientos-vacunacion-universal-hepatitis-b.pdf.
41. Stecher, Katz, Vizzotti. Hepatitis B en Argentina. Situación actual y estrategia de vacunación universal para su control y eliminación. Actualizaciones *En Sida E Infectología* 2012; 83 (22): 18–21
42. Prevención y control de las hepatitis virales: Marco para la acción mundial. Organización Mundial de la Salud, 2012.
43. Haffar, S.; Bazerbachi, F.; Lake, J.R. Making the case for the development of a vaccination against hepatitis E. *Virus Liver Int* 2015, 35, 311–316.
44. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre la hepatitis E. Julio de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
45. Ogholikhan S, Schwarz KB. Hepatitis Vaccines. *Vaccines* (Basel). 2016 Mar 11; 4(1).
46. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55(4):988–997.
47. Kamar, N.; Mansuy, J.M.; Cointault, O.; Selves, J.; et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am. J. Transplant* 2008, 8, 1744–1748.
48. Hepatitis E FAQs for Health Professionals. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.htm> (consultado el 23/03/2016)
49. Vacuna contra la hepatitis E: Documento de posición de la OMS, Mayo de 2015. Parte epidemiológico semanal No.18,2015,90,185–2002015,90,185–200.

VIH, Malaria y Tuberculosis

Jan Wilhelm, MD

Profesor de Pediatría, Clínica Alemana — Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile. Member, Grupo Técnico Asesor sobre Inmunización Chileno, Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Chile e Instituto Chileno de Salud Pública, Comité de Farmacovigilancia de las Vacunas

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la tuberculosis y la malaria, colectivamente, causan más de 5 millones de muertes por año. Sin embargo, debido a su inestabilidad genética, gran variabilidad o capacidad de esconderse al interior de las células huésped, han logrado eludir el desarrollo convencional de vacunas efectivas. Por este motivo, representan uno de los mayores retos en salud pública a nivel mundial para la segunda década del siglo XXI. Ensayos recientes han proporcionado datos que demuestran que es posible formular vacunas que pueden prevenir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la malaria.

Además, avances en vacunas, incluyendo nuevos adyuvantes, nuevos regímenes de administración y estrategias para la presentación de antígenos a nivel intracelular han llevado a avances en la formulación de una vacuna mejor contra la tuberculosis. Anhelamos que las nuevas herramientas, como la llamada biología de sistemas y el diseño de vacunas basado en la estructura de los antígenos conduzcan a una comprensión más profunda de los mecanismos de protección que, a su vez, lleven al desarrollo de vacunas para estas patologías.

Generalidades sobre VIH, tuberculosis y malaria

¿Qué tienen en común estos tres microorganismos? Los tres son un desafío para la humanidad. El VIH/sida ha causado más de 25 millones de muertes hasta la fecha; 33 millones de personas viven actualmente con VIH y cada año se suman 2,6 millones de casos nuevos, lo que provoca 1,8 millones de muertes por año^{1,2}. En el caso de la malaria, se producen 225 millones de casos nuevos y un millón de muertes por año³. Finalmente, la tuberculosis afecta a un tercio de la población mundial, genera 9,6 millones de casos nuevos y 1,7 millones de muertes por año, y su tratamiento se ha visto complicado por la emergencia de la tuberculosis multirresistente⁴. Las razones radican en la gran heterogeneidad genética y la capacidad de estos tres patógenos de refugiarse a nivel intracelular.

Vacunología estructural y biología de sistemas

Sin embargo, nuevos avances tecnológicos aportan esperanza. Se están probando nuevos esquemas de inmunización, nuevos adyuvantes y nuevos métodos de presentación de antígenos. Por otra parte, nuevas formas de enfrentar estas enfermedades han llevado a la identificación de marcadores de protección adecuados e innovación

clínica y regulatoria. La vacunología estructural consiste en el diseño de nuevos antígenos sobre la base de la estructura de proteínas de superficie ya conocidas, pero exponiendo epítopes conservados o creando moléculas con múltiples epítopes inmunodominantes, lo que lleva a la inducción de una mejor respuesta inmune protectora⁵. La biología de sistemas es una estrategia para enfrentar problemas biológicos recogiendo e integrando datos a diferentes niveles, lo que permite visualizar propiedades no demostrables o predecibles de otra forma, como es por ejemplo la respuesta a una nueva vacuna, respuesta que depende de factores genéticos, moleculares, ambientales y de la interacción de todos ellos⁶. En base a análisis computacional es posible crear modelos que permiten predecir si una vacuna nueva generará una respuesta protectora adecuada o no^{7,8}.

Estado actual de las vacunas contra el VIH, la tuberculosis y la malaria

VIH

¿Por qué no contamos aún con una vacuna contra el VIH? No ha sido por falta de esfuerzo, sino más bien por la capacidad del VIH de escapar: integración inmediata y definitiva al genoma de las células hospederas, variabilidad en los epítopes a los que se unen anticuerpos y células T, y anticuerpos neutralizantes débiles, lo que queda ilustrado en la ausencia de una cura o recuperación espontánea de la infección por VIH.

La secuencia genómica del virus es muy variable. La población mundial de los virus VIH se divide en cuatro grupos principales (A, B, C y E) que están sobre todo presentes en África, América del Norte y Europa, Asia y África, respectivamente. Dentro de cada grupo la variabilidad de las secuencias es todavía enorme y el virus continúa evolucionando y mutando en cada paciente infectado. Los anticuerpos neutralizantes contra el virus y las células T inducidas por la infección natural o la vacunación convencional provocan una respuesta inmune estrecha, que no es capaz de proporcionar protección contra todas las variantes del virus.

Tampoco existen marcadores adecuados de inmunidad protectora contra el VIH. En relación con los anticuerpos, no existe una relación significativa entre anticuerpos neutralizantes y control viral, aunque se ha observado cierta respuesta después de la transferencia pasiva de anticuerpos neutralizantes monoclonales tanto contra el virus de inmunodeficiencia simiano (VIS) como el VIH. En cuanto a los linfocitos CD8 T específicos contra el VIH se ha visto que al eliminar las células CD8 en monos macacos se pierde el control del sistema inmune sobre SIV, que la magnitud de la respuesta es inversamente proporcional a la carga viral (CV) tanto en pacientes agudos como crónicos y en controladores (*Elite Controllers*). Importa también la calidad de la respuesta linfocitaria, que se expresa en su multifuncionalidad, diferenciación y avidéz. También los linfocitos CD4 T-1 auxiliares específicos contra VIH muestran esta relación inversa con la carga viral, tanto en el caso de la infección aguda como en la infección latente.

Científicos de todo el mundo han estado intentando desarrollar una vacuna efectiva contra HIV por más de dos décadas. En los años noventa se llevaron a cabo estudios clínicos fase I y II con vacunas de subunidades de la envoltura del VIH. Sin embargo, los anticuerpos neutralizantes (Nabs) *in vitro* solo neutralizaban las cepas vacunales, lo cual en el caso del VIH es inaceptable debido a la alta frecuencia con que el virus muta sus antígenos de superficie^{9,10}. Posteriormente se probaron vacunas recombinantes de mezclas de subunidades, pero con resultados negativos, los que se atribuyeron a la diversidad antigénica e inhabilidad de los Nabs para

neutralizar cepas salvajes^{11,12}. Estudios orientados a activar la inmunidad mediada por células T contra el VIH, como el Estudio Step o el Estudio RV144 obtuvieron 30% o menos de prevención^{13,14}.

A estas alturas queda claro que ni la protección humoral ni la protección celular por sí solas serán suficientes para desarrollar una vacuna protectora. Lamentablemente, estrategias combinadas solo lograron protección marginal. Apelando a la biología de sistemas se han buscado marcadores de inmunogenicidad (CD4 específicos, CD8 específicos, carga viral), lo que ha permitido generar moléculas gp120 y gp 41 más estables, con epítopes conservados, lo que a su vez se ha traducido en Nabs de amplio espectro, la única estrategia que ha demostrado prevenir la infección por VIH¹⁵.

La identificación de epítopes neutralizantes inmunodominantes de diferentes variantes de VIH muy probablemente será la base para el desarrollo de proteínas de membrana nuevas que generen protección más amplia. Otras estrategias complementarias incluyen anticuerpos no neutralizantes contra antígenos conservados para aportar inmunidad más amplia (gracias a antígenos en mosaico o antígenos quiméricos conservados), vacunas basadas en células T para lograr el control del virus que muten por la presión selectiva de los anticuerpos neutralizantes y nuevos vectores.

Si bien los avances de los últimos años han sido muy importantes y esperanzadores, todas las predicciones sobre cuándo se tendrá una vacuna eficaz contra el VIH han resultado falsas, por lo que no podemos arriesgarnos a decir cuánto tiempo falta para que esto ocurra.

Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que infecta los pulmones, donde penetra y crece dentro de los macrófagos. Las células inmunes rodean los macrófagos infectados y forman granulomas donde la bacteria puede permanecer latente durante mucho tiempo. La reactivación y posterior enfermedad pueden ocurrir cuando el sistema inmunológico se debilita, como ocurre con la infección por VIH.

Cada año 9,6 millones de personas padecerán tuberculosis y 1,5 millones morirán a raíz de esta enfermedad. Sin embargo, la incidencia de la tuberculosis ha ido disminuyendo en un 1,5% cada año desde el año 2000 y la mortalidad ha disminuido en 47% desde 1990. El gran problema es la emergencia de tuberculosis resistente a múltiples drogas (MDRTB). Todos los años se presenta un 3,3% de casos nuevos, 20% recaen y casi 10% de la MDRTB es extremadamente resistente o francamente intratable. La MDRT es un desafío para la formulación de nuevas vacunas con la tuberculosis.

Las dificultades para la elaboración de una vacuna ideal que presenta el *M. tuberculosis* son múltiples. Para comenzar, los antígenos son complejos: diferentes proteínas en la pared celular y en el interior, algunas secretadas en diferentes estadios de la infección; glicoproteínas; azúcares; microlípidos y lípidos (los lípidos no se presentan en la forma que clásicamente lo hacen los antígenos proteicos y no existen vacunas lipídicas [Koch removió los lípidos del derivado proteico purificado [PPD]). Por otra parte, *M. tuberculosis* presenta un ciclo vital complejo: crecimiento logarítmico, múltiples antígenos inmunodominantes secretados en cada etapa, capacidad para permanecer en latencia "inmunsilente" (genes de latencia, antígenos de latencia) y luego reactivarse como enfermedad activa.

¿Necesitamos cuatro vacunas diferentes contra la tuberculosis? La pregunta es válida dado que existe la enfermedad primaria en pacientes no inmunes, enfermedad posprimaria en pacientes inmunes/sensibilizados, enfermedad latente y la necesidad de optimizar el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto las estrategias de

inmunización que se han propuesto para el control de la enfermedad son la prevención de la infección (*prime*), la prevención de la enfermedad (*booster*) y la prevención de las recurrencias (terapéutica). La vacuna contra la tuberculosis sobre la base de una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, o Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), lleva casi 100 años en uso, pero su eficacia es controversial^{16,17}.

La vacuna BCG puede prevenir la diseminación de la enfermedad y la muerte en niños, no así la infección crónica o la tuberculosis pulmonar en adultos. Sin embargo, la eficacia varía según los estudios entre 0% de protección contra cualquier enfermedad (estudio en Madrás / Chennai, India)¹⁸ y un 80% de efectividad contra tuberculosis miliar y tuberculosis meníngea en niños (estudio en el Reino Unido)¹⁹ pasando por un 50% de protección contra la tuberculosis pulmonar (estudio en los EE. UU.)²⁰⁻²³. Por otro lado, actualmente existen múltiples cepas de BCG. Las técnicas de manufactura de la BCG no se encuentran entre las prácticas de producción actuales y no sabemos si la vacuna BCG genera una respuesta inmune primaria adecuada contra *M. tuberculosis*²⁴.

Actualmente, 16 vacunas nuevas se encuentran en etapa de ensayos clínicos (prueba de concepto o fase IIb): sobre la base de antígenos recombinantes, de ADN o vectores virales y vacunas de subunidades como refuerzo BCG (para prevenir infección crónica o evitar reactivación)²⁵⁻²⁷. Sin embargo, la vacuna más avanzada es la que comprende la reingeniería de la misma vacuna BCG²⁸.

Desafíos para futuros estudios de vacunas antituberculosas incluyen la diversidad geográfica en cuanto a riesgo de infección y enfermedad por tuberculosis, la definición del objetivo clínico (infección, enfermedad, latencia o cura, duración, nivel de eficacia aceptable, integración o remplazo de vacuna BCG, priorización de potenciales vacunas e impacto de epidemiología del VIH).

Malaria

La malaria es causada por el parásito *Plasmodium* que infecta a los humanos a través de una picadura de mosquito. El mosquito inyecta el parásito en la forma de un esporozoito que rápidamente migra al hígado. Al cabo de seis o siete días es liberado en una forma diferente, llamada amerozoito, que infecta los glóbulos rojos y se multiplica en su interior. Finalmente, se genera una nueva forma del parásito (gametocito) en el hospedero humano y se transmite otra vez por los mosquitos a través de las picaduras. *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* son los principales patógenos humanos. Las diferentes etapas del parásito tienen diferentes composiciones antigénicas y la variabilidad de los antígenos en cada etapa ha sido uno de los principales obstáculos al desarrollo de una vacuna.

La inmunidad natural contra la malaria es específica para cada estadio de la enfermedad, pero la inmunidad adquirida en forma natural es lenta en desarrollarse, incompleta y de duración limitada. A pesar de avances recientes en la reducción de la mortalidad por malaria gracias a otras intervenciones (48% de reducción desde el año 2000), cada minuto muere un niño en África a causa de la malaria. Además, el éxito es menoscabado por la fragilidad financiera de los países afectados y la resistencia a la artemisina y los insecticidas. Por lo tanto, se necesitan en forma urgente vacunas tanto para reducir la incidencia de esta enfermedad y las muertes que causa como para bloquear la transmisión del parásito mediante inmunidad de rebaño y permitir así la eliminación y erradicación de la enfermedad.

La vacuna más avanzada en los ensayos clínicos (RTS, S) completó una evaluación de fase 3 en niños africanos en 13 centros de 8 países. A los 12 meses de seguimiento, RTS, S demostró una protección de aproximadamente 50% contra enfermedad clínica por *Plasmodium falciparum* en niños entre 5 y 17 meses y una protección de aproximadamente el 30% en niños de entre 6 y 12 semanas de vida, al ser administrada en

conjunto con vacunas del Programa de Inmunizaciones²⁹. A pesar de una caída de la eficacia en el tiempo, (En participantes de 5 a 17 meses, la vida media del componente de vida corta de la respuesta de anticuerpos fue de 45 días (95% intervalo creíble 42–48) y la del componente de larga vida fue 591 días (557–632)), existe un claro beneficio de la vacuna.

Se estima un promedio de 1.363 casos de malaria clínica prevenidos a los cuatro años de seguimiento por cada 1.000 niños vacunados y 1.774 casos prevenidos en aquellos que recibieron un refuerzo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) supervisó un proceso para entender las diferencias en los modelos epidemiológicos de cuatro grupos diferentes (*Imperial College, Swiss TPH, Intellectual Ventures, GSK*), para llegar a un consenso de impacto y costo-efectividad. Todos los modelos predicen una reducción del 10% al 28% en la mortalidad por malaria en niños <5 años con esquema completo. En áreas con transmisión moderada a alta esto se traduce en la prevención de 116,500 casos de malaria clínica y 484 muertes por cada 100.000 niños vacunados.

A un precio hipotético de US\$ 5 por dosis, la tasa media de costo efectividad incremental de la vacuna es de US\$ 87 (\$48–\$244) por AVAD prevenido y de US\$ 25 (\$16–\$222) por caso clínico prevenido, lo que resulta favorable cuando se compara con la efectividad en función de los costos global estimada para otras vacunas. Según un estudio de efectividad en función de los costos comparada realizado por el *Imperial College* de Londres, las mallas insecticidas de larga duración conforman la intervención inicial más efectiva en función de los costos en todos los escenarios, seguidas por la quimioprofilaxis estacional contra malaria en las áreas en que se recomienda, y luego, en tercer lugar, RTS,S/en lugares con prevalencia parasitaria > 10%.

La OMS recomendó implementar RTS,S/AS01 en forma de estudios pilotos en tres a cinco sitios con carga alta de enfermedad en África. Estos estudios deben evaluar la factibilidad operacional para brindar la vacuna a la población beneficiaria con el esquema recomendado de cuatro dosis en el contexto de los servicios de salud locales, el impacto de la vacuna sobre la mortalidad infantil por todas las causas al implementarla en forma concomitante con otras intervenciones recomendadas contra la malaria, y la vigilancia de eventos adversos tras la vacunación, con énfasis en meningitis y malaria cerebral, antes de considerar un aumento de la cobertura.

Si la carga de enfermedad por *P. falciparum* cae, aumentará la prioridad para formular una vacuna contra *P. vivax*. Sin embargo, ya se está trabajando en mejorar modelos humanos de inmunización (problemas con recaídas y falta de cultivos para *Plasmodium vivax*). El primer ensayo de *P. vivax* ocupó una proteína recombinante de *P. vivax* CS en AS01, pero la evaluación clínica puede ser difícil, por potenciales interacciones con *P. falciparum* y para distinguir nuevas infecciones de reactivación de hipnozoitos.

Es prioritario el desarrollo de vacunas más eficaces para prevenir la enfermedad clínica causada tanto por *P. falciparum* como por *P. vivax*, así como vacunas que ayuden a la eliminación del parásito mediante el bloqueo de su transmisión. Barreras al desarrollo de estas vacunas han sido la escasez de antígenos inmunogénicos claramente identificados para todas las etapas del ciclo de vida del parásito, la falta de marcadores de protección bien definidos, un número limitado de sistemas de administración seguros y efectivos (adyuvantes que induzcan una respuesta inmune potente y duradera, ya sea humoral o celular) y, en el caso de vacunas diseñadas para lograr protección de rebaño dirigidas a los estados sexuales del parásito o a antígenos del mosquito, la ausencia de una hoja de ruta clínica y regulatoria preestablecida para lograr una vacuna autorizada por las autoridades regulatorias.

Conclusiones

Históricamente, las vacunas exitosas que se han elaborado son las que actúan contra agentes patógenos que pueden ser tratados por anticuerpos y tienen un repertorio antigénico estable. El VIH, la malaria y la tuberculosis presentan gran variabilidad antigénica y se requiere de la inmunidad de células T para lograr la protección contra estas enfermedades. La formulación de vacunas contra estos patógenos requiere de nuevos enfoques, como son la vacunología estructural y la biología de sistemas.

Por otra parte, estamos entrando en una era donde el uso extendido de una vacuna requiere más que solo datos de inocuidad y eficacia. Las recomendaciones para el uso de nuevas vacunas pasarán por estudios de implementación que analicen las formas más efectivas de un uso extendido. De lo contrario, las vacunas que corren el riesgo más alto de no ver la luz son aquellas desarrolladas principalmente para las personas más pobres del mundo.

Referencias

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH /sida. Informe de UNOSIDA sobre la epidemia mundial de sida. <http://www.unaids.org/globalreportæ> (2010).
2. McElrath, M. J. & Haynes, B. F. Induction of immunity to human immunodeficiency virus type-1 by vaccination. *Immunity* 33, 542–554 (2010).
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre malaria 2010. http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/æ (2010).
4. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Control 2010. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/æ (2010).
5. Dormitzer, P. R., Ulmer, J. B. & Rappuoli, R. Structure-based antigen design: a strategy for next generation vaccines. *Trends Biotechnol.* 26, 659–667 (2008).
6. Zak, D. E. & Aderem, A. Systems biology of innate immunity. *Immunol. Rev.* 227,264–282 (2009).
7. Gaucher, D. et al. Yellow fever vaccine induces integrated multilineage and polyfunctional immune responses. *J. Exp. Med.* 205, 3119–3131 (2008).
8. Querec, T. D. y colegas. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nature Immunol.* 10, 116–125 (2009).
9. Johnston, M. I. y Fauci, A. S. An HIV vaccine—evolving concepts. *N. Engl. J. Med.* 356, 2073–2081 (2007).
10. Mascola, J. R. y Montefiori, D. C. The role of antibodies in HIV vaccines. *Annu. Rev. Immunol.* 28, 413–444 (2010).
11. The rgp120 HIV Vaccine Study Group. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 191, 654–665 (2005).
12. Pitisuttithum, P. y colegas. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J. Infect. Dis.* 194, 1661–1671 (2006).
13. Burton, D. R. y colegas. Public health. A sound rationale needed for phase III HIV-1vaccine trials. *Science* 303, 316 (2004).
14. Rerks-Ngarm, S. y colegas. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1infection in Thailand. *N. Engl. J. Med.* 361, 2209–2220 (2009).
15. Wu, X. y colegas. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science* 329, 856–861 (2010).

16. Calmette, A. y colegas. La Vaccination Preventive contre la Tuberculose par le "BCG" (Masson, 1927).
17. Behr, M. A. y colegas. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 284, 1520–1523 (1999).
18. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res.* 1980; 72(Suppl):1–74
19. Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Br Med J.* 1977; 2:293–5.
20. Comstock GW, Edwards PQ. An American view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico. *Scand J Resp Dis.* 1972; 53:207–17.
21. Comstock GW, Woolpert SF, Livesay VT. Tuberculosis studies in Muscogee County, Georgia. *Public Health Rep.* 1976; 91:276–80.
22. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne G, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961; 28: 622–41.
23. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc.* 1948; 58:255–81.
24. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346:1339–45. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92348–9.
25. Skeiky, Y. A. W. & Sadoff, J. C. Advances in tuberculosis vaccine strategies. *Nature Rev. Microbiol.* 4, 469–476 (2006).
26. Kaufmann, S. H., Hussey, G. & Lambert, P. H. New vaccines for tuberculosis. *Lancet* 375, 2110–2119 (2010).
27. Bertholet, S. et al. A defined tuberculosis vaccine candidate boosts BCG and protects against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Transl. Med.* 2, 53ra74 (2010).
28. Horwitz, M. A., Andersen, P. A. & Kaufmann, S. H. E. *New Generation Vaccines 4th ed* (Informa Healthcare, 2010).
29. Olotu, A. et al. Efficacy of RTS, S/AS01E malaria vaccine and exploratory analysis on anti-circumsporozoite antibody titres and protection in children aged 5–17 months in Kenya and Tanzania: a randomized controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 11, 102–109 (2011).

Situación Actual de las Vacunas Contra el Virus del Papiloma Humano

M. Teresa Valenzuela B., MD, MSc, MSP

Profesora titular, Vicedecana de Investigación y Postgrado, Directora, Docente del Magister en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Chile

Introducción

Uno de los descubrimientos científicos más destacados para las enfermedades vacunoprevenibles ha sido la identificación de la asociación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer cervical gracias a Harold Zur Hausen, en 1977, quien recibió el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 2008^{1,2}.

Perfil del agente infeccioso

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papillomaviridae. Su genoma contiene ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario de aproximadamente 8.000 pares de base, cubierto por las proteínas estructurales principal y secundaria, L1 y L2, respectivamente. Estas proteínas capsulares, L1 y L2, son las que desarrollan estructuras que interaccionan con las moléculas de la superficie celular y, por lo tanto, facilitan que el ADN del virus penetre en la célula; además, son codificadas por sus respectivos genes tardíos (L). Los genes precoces (E) son responsables del control de la replicación vírica durante el ciclo del virus. Mediante los estudios de secuencia genómica de L1, se han identificado más de 190 tipos de virus^{3,4}, los que tienen una alta afinidad por tejidos específicos e infectan epitelio cutáneo y mucoso sin necesidad de invadir el tejido conectivo o diseminación regional o sistémica. La vía de transmisión es fundamentalmente sexual, difícil de prevenir. Se estima que el periodo de incubación del virus es de tres semanas a ocho meses; los condilomas acuminados pueden aparecer al cabo de dos a tres meses después de la infección.⁵

Los virus son clasificados en VPH de bajo riesgo y VPH de alto riesgo, de acuerdo al potencial que ellos tienen de inducir cáncer. Actualmente el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) define 12 genotipos de virus de alto riesgo asociados a cáncer en seres humanos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Adicionalmente, ciertos datos indican el potencial oncogénico de dos genotipos: el 68 y el 73⁶. La gran mayoría de las infecciones son transitorias y alrededor de un 70% a 90% de ellas se eliminan en un periodo de 1 a 2 años^{7,8}. Histopatológicamente, las lesiones a nivel del cuello uterino, conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), corresponden a una de tres categorías: lesión intraepitelial cervical 1 o CIN1, que significa displasia moderada; CIN2 o displasia moderada a marcada y CIN3 o displasia grave⁹.

El avance de las lesiones ha sido descrito como un fenómeno potencialmente reversible hasta la CIN3, etapa en la que el crecimiento neoplásico atraviesa la membrana basal e invade el estroma. La infección persistente y la integración del material genético dentro de las células son los principales factores que contribuyen en la oncogénesis⁹⁻¹⁴. La progresión de CIN1 a CIN3 puede tomar alrededor de 10 años y la progresión de CIN3 a cáncer cervicouterino puede tomar alrededor de dos años¹⁰. El rol etiológico del VPH en el cáncer cervicouterino ha sido establecido biológica y epidemiológicamente^{10,13,14}.

Epidemiología

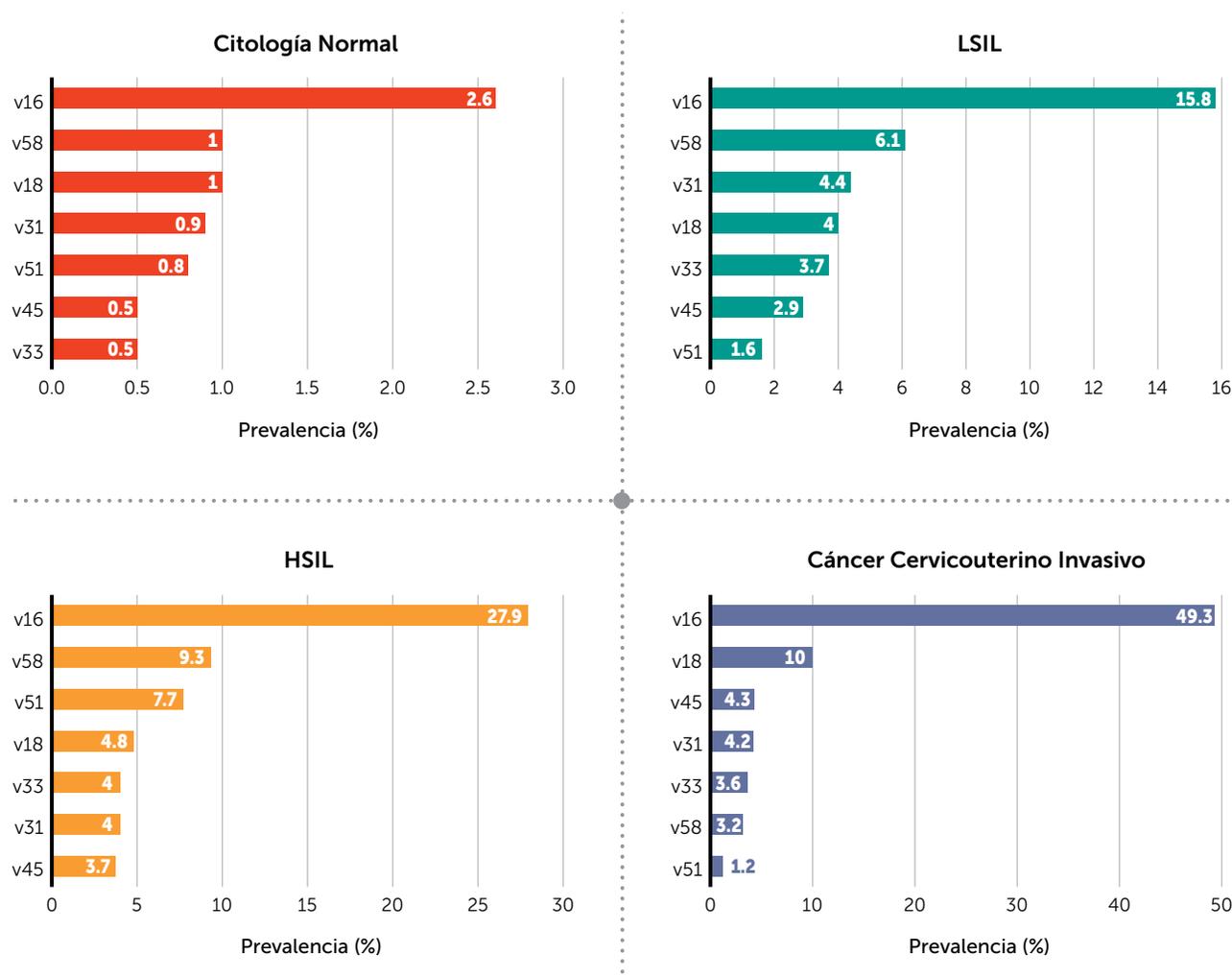
De acuerdo a datos proporcionados por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), en América Latina, se diagnostican anualmente más de 100.000 casos de cáncer asociados a VPH: cáncer cervicouterino (80%), cáncer de orofaringe (6,5%), así como los restantes cánceres relacionados con el VPH y cáncer del ano, pene, la vulva y la vagina¹⁴.

La mortalidad por cáncer cervicouterino varía según las distintas regiones del mundo, presuntamente debido a las diferencias en los sistemas de atención sanitaria, tamizajes y acceso a la atención sanitaria. La tasa de mortalidad más elevada se presenta en África, con 27,6 por 100.000 mujeres, y la tasa más baja se presenta en el Asia Oriental, Europa, Australia y Nueva Zelanda con dos por 100.000 mujeres¹⁴.

La mayoría de los individuos sexualmente activos tendrán en algún momento de su vida una infección por al menos un genotipo de VPH. Un metanálisis publicado en 2007, que incluyó a 157.879 mujeres de 36 países, estimó una prevalencia mundial del 10% de la infección por el VPH en mujeres con citología normal¹⁵, con diferencias marcadas: mayor frecuencia en África (22,9%) y América Latina (18,6%), y menor frecuencia en el sudeste asiático (8,3%) y Europa (6,6%). En 2007, el VPH-16 era considerado el genotipo más prevalente en todas las regiones (3% al 4% en Norteamérica; 2% en Europa) y, en segundo lugar el genotipo 18. Resultados similares se obtuvieron en otros estudios¹⁶ y, en el año 2005, de la vigilancia del CIIC en mujeres de 15 a 74 años procedentes de 11 países¹⁷. En todas las regiones, se ha observado un pico de infección a los 25 años, con una disminución y aumento nuevamente hacia los 45 años^{16,17}.

La distribución de los genotipos del VPH es variable entre las poblaciones incluso de una misma región¹⁸. Un metanálisis de la vigilancia de la infección por el VPH y cáncer cervicouterino relacionado al VPH, con la inclusión de informes que abarcaron entre 1990 y 2007 en mujeres de América Latina y del Caribe, se mostró también que al comparar la prevalencia de genotipos en mujeres con citología normal con la de una mujer con lesión o cáncer cervicouterino, se obtienen diferencias importantes en los tipos de VPH detectados. En todos los casos, el tipo 16 fue el identificado y representado más frecuentemente para el 2,6% de las mujeres con citología normal, 15,8% en lesiones intraepiteliales de bajo grado, 27,9% en CIN de grado alto y 49,3% en cánceres invasivos¹⁹. En la figura 1, se ilustra la distribución de genotipos del VPH según estado de la citología, según se establece en el metanálisis. El informe completo está disponible en internet en: www.sabin.org.

Figura 1. Distribución de prevalencias de tipos específicos de VPH según tipo de lesión o estado de la citología en mujeres América Latina y el Caribe¹⁹



Fuente: Valenzuela MT y colaboradores, 2009¹⁹.

Notas: LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

Un estudio similar, publicado en 2011, sobre la prevalencia del VPH en mujeres canadienses publicado concluyó que el tipo 16 era el más prevalente; sin embargo, se aislaron 36 tipos de VPH en 873 mujeres con CIN y 252 mujeres con cáncer cervicouterino. Los tipos de VPH identificados y sus frecuencias fueron diferentes según el grado de la lesión. Los genotipos más comunes en orden decreciente de frecuencia fueron VPH-16, 51, 52, 31, 39, 18 y 56, en mujeres con CIN1; VPH-16, 52, 31, 18, 51, 39 y 33, en mujeres con CIN2; VPH-16, 31, 18, 52, 39, 33 y 58, en mujeres con CIN3; y VPH-16, 18, 45, 33, 31, 39 y 53, en mujeres con cáncer cervicouterino invasivo²⁰.

En un estudio para determinar la prevalencia y la distribución de genotipos del VPH en mujeres chinas asintomáticas, se encontró una prevalencia de VPH de 10,3% (9,5% tipos de bajo riesgo y 1,1% de alto riesgo). Los genotipos del VPH más frecuentemente encontrados fueron 16, 52 y 58 en el 26,2%, 19,45 y 13,8%, respectivamente, de la población de estudio²¹.

Los datos de prevalencia en hombres son escasos y difíciles de evaluar. Se estima que, en general, la frecuencia de infección en los hombres es del 50%, con una proporción mayor de infección por genotipos de VPH de bajo riesgo, en comparación con las mujeres. Sin embargo, la distribución de los genotipos puede variar según la muestra recolectada y la técnica utilizada para el análisis^{16,22}.

Vacunas

Las vacunas contra el VPH se sintetizan a partir de la proteína L1. Cinco proteínas se ensamblan en partículas similares al virus (o *Virus Like Particles* [VLP]) no infectantes, altamente inmunogénicas²³. En 1993, investigadores en los Estados Unidos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) descubrieron una manera de sintetizar los VLP con la misma estructura que el VPH-16, y fue utilizada más adelante por Merck para fabricar la primera vacuna cuadrivalente.

Actualmente, se han inscrito tres tipos de vacunas (tabla 1), dos de ellas fabricadas por Merck/Co. Inc (vacuna cuadrivalente y vacuna nonavalente) y la otra es producida por GlaxoSmithKline (vacuna bivalente).

A mayo de 2017, la OMS respalda la recomendación para un calendario con dos dosis y espaciamiento adecuado entre la primera y la segunda (con un intervalo de 6 meses) en los niños de entre 9 y 14 años de edad²⁴.

Tabla 1. Características y calendarios de vacunación de las vacunas VLP VPH-16/18, VLP-VPH-6/11/16/18 y VLP VPH-6/11/16/18/31/33/45/52/58

VACUNA (FABRICANTE)	Cervarix® HPV-16/18 (GSK)	Gardasil® HPV-6/11/16/18 (Merck)	Gardasil 9® HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58 (Merck)
Calendario de vacunación recomendado por los fabricantes	9–14 años: 2 dosis (0,5 mL a 0 y 5–13 meses) ≥15 años: 3 dosis (0,5 mL a 0, 1, 6 meses)	9–13 años: 2 dosis (0,5 mL a 0 y 6 meses o 0 y 12 meses) Calendario alternativo con 3 dosis: (0,5 mL a 0, 2, 6 meses)	9–14 años: 2 dosis (0,5 mL a 0 y 5–13 meses) Calendario alternativo con 3 dosis: (0,5 mL a 0, 2, 6 meses) ≥15 años: 3 dosis (0,5 mL a 0, 2, 6 meses)
Recomendación de la OMS (mundial)	<p>Inscribir a la población prioritaria: niñas de entre 9 y 14 años de edad, antes de extender la cobertura a otros grupos o varones.</p> <p>Para los individuos que reciben la primera dosis antes de los 15 años: esquema de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre las dosis.</p> <p>Si el intervalo entre dosis es inferior a 5 meses, se debe administrar una tercera dosis al menos 6 meses después de la primera dosis.</p> <p>No hay un intervalo máximo (se sugiere no más de 12 a 15 meses).</p> <p>Para los individuos que reciben la primera dosis ≥15 años: esquema de 3 dosis (0, 1–2, 6 meses). El esquema de 3 dosis se debe usar para los menores de 15 años que se sabe que son inmunodeprimidos o que están infectados por el VIH.</p>		
Recomendación del TAG OPS/OMS (Américas)	<p>El TAG repite la importancia de priorizar la cobertura alta en cohortes de niñas de entre 9 y 14 años de edad a fin de garantizar la protección plena contra el VPH entre las niñas e inducir la inmunidad colectiva entre la población de varones.</p> <p>De acuerdo con la recomendación de la OMS, los países y territorios deben poner en marcha y vigilar la estrategia con dos dosis (con el VPH2 o VPH4) con un intervalo de 6 meses para individuos que recibe la primera dosis antes de los 15 años de edad. Se sugieren intervalos no mayores a los 12 a 15 meses.</p> <p>Los esquemas con 3 dosis sólo se recomiendan para individuos que inician la vacunación a una edad mayor a los 15 años y que son inmunodeprimidos o que están infectados por el VIH.</p>		
Adyuvante	500 µg hidróxido de aluminio y 50 µg of 3-O-desacil-4-monofosforil lípido A (AS04)	225 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS)	500 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS)
Sistema de sustrato con tecnología recombinante	Sistema de expresión del baculovirus (células <i>Trichoplusia ni</i>)	Sustrato de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Sustrato de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Intramuscular	X	X	X

Fuente: La Organización Mundial de la Salud, 2017.

Vacuna bivalente contra el VPH

La vacuna bivalente, Cervarix®, está compuesta por dos antígenos: los genotipos 16 y 18. Las proteínas purificadas de L1 en ambos genotipos son absorbidas en hidróxido de aluminio, con la adición del adyuvante AS0^{25,26}. Una característica especial de esta vacuna es el adyuvante AS04, compuesto de monofosforil lípido A (MPL) desacetilado, derivado destoxificado del lipopolisacárido de la salmonela, cepa Minnesota R595, el cual activa la respuesta inmunitaria humoral y celular e induce la activación de las células presentadoras de antígenos (CPA)²⁷.

El estudio de fase I con esta vacuna se realizó en 49 mujeres norteamericanas de entre 18 y 30 años de edad. Los resultados fueron favorables en términos de inmunogenia e inocuidad²⁸.

Los estudios de fase II se realizaron con el empleo de un método similar al utilizado en estudio para la vacuna cuadrivalente. El primer estudio fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, en 61 mujeres de entre 18 y 30 años²⁸. El grupo experimental recibió la vacuna bivalente y el grupo de control recibió sólo hidróxido de aluminio. El segundo estudio también fue aleatorizado, con doble enmascaramiento, en 60 mujeres de entre 18 y 30 años de edad con el propósito de comparar la inocuidad y la inmunogenia de la vacuna bivalente con dos adyuvantes diferentes²⁸. Un grupo recibió la vacuna con AS04 mientras que otro grupo recibió la vacuna con hidróxido de aluminio y el tercero, sin adyuvante. En un tercer estudio, se aleatorizaron 209 mujeres de entre 18 y 30 años para estudiar el efecto de distintas dosis de la vacuna²⁸. El cuarto estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, incluyó a mujeres de entre 15 y 25 años de edad (560 participantes recibieron la vacuna y 553 recibieron el placebo^{28,29}).

Los estudios de fase III demostraron una eficacia del 98,1% (IC 95%: 88,4–100) contra CIN3 debido al VPH-16/18 de acuerdo con un algoritmo de causalidad. La vacuna bivalente fue inscrita en el año 2010 y recomendada por el CAPI en ese mismo año³⁰.

La vacuna se comercializa en viales de una o de dos dosis o en jeringas prellenadas. Se administra por vía intramuscular. Cada dosis de 0,5 mL contiene 20 µg de proteína L1 del VPH-16 y 20 µg de proteína L1 del VPH-18 absorbidas en 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A (MPL). La vacuna está indicada para las niñas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas del cuello uterino, vulva y vagina y cáncer cervicouterino de tipo específico, bajo un esquema de dos dosis a 0 y 5 a 13 meses de vida^{24,30}. La respuesta inmunitaria a la vacuna bivalente se mide a través de la prueba del inmunosorbente ligado a enzima (ELISA) tipo específico, mediante una metodología modificada por GSK³¹.

Para evaluar la eficacia de la vacuna se realizó el estudio PATRICIA (PApilloma TRIal against Cancer In young Adults [ensayo del papiloma contra el cáncer en adultos jóvenes]) en tres cohortes de mujeres de 15 a 25 años de edad. El ensayo de controles, aleatorizado, con doble enmascaramiento, tuvo como propósito evaluar la eficacia de la vacuna contra CIN2 de tipo específico + contra VPH-16 y VPH-18 (tabla 2). La mediana de seguimiento de estas cohortes fue de 34,9 meses (DS: 6.4) después de haber recibido la tercera dosis³².

Tabla 2. Resultados del estudio PATRICIA en mujeres de 15 a 25 años de edad

Cohortes	APP*	CTV**	CTV-sin tratamiento***
Vacunadas (n)	8.093	9.319	5.822
Controles (n)	8.069	9.325	5.819
Eficacia vacunal (%)	92,9	30,4	70,2
IC 96,1%	79,9–98,3	16,4–42,1	54,7–80,9

Fuente: Paavonen y colaboradores, 2009³².

Notas: *Análisis por protocolo (análisis primario)

**Cohorte total vacunada (CTV): mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna, independiente de su estado de referencia respecto a la infección por el VPH, incluyendo mujeres sexualmente activas, por lo tanto representativas de la población en general.

***Cohorte total vacunada: no hay datos de infección por VPH oncogénica en el punto de referencia; representa a mujeres antes del inicio de la actividad sexual.

Adicionalmente, se observó protección cruzada contra CIN2+ asociada VPH 31, 33 y 45.

Es posible extrapolar los resultados de eficacia para ambas vacunas de estudios realizados en mujeres mayores de 15 años de edad a niñas de entre 9 y 15 años de edad mediante estudios de inmunogenia puentes, dado que los estudios de eficacia éticamente no son posibles de realizar en niñas menores de edad. Los estudios de inmunogenia en niñas han demostrado una respuesta en títulos de anticuerpos de al menos dos veces los alcanzados en mujeres mayores de 15 años de edad.

Vacuna cuadrivalente contra el VPH

La vacuna cuadrivalente tiene cuatro genotipos: 16,18, 6 y 11 (los dos primeros son los principales virus oncogénicos de alto riesgo y los dos últimos son los virus de bajo riesgo). Estos VLP son absorbidos en hidroxifosfato de aluminio³³⁻³⁶.

Los estudios de fase I realizados en cerca de 290 sujetos mostraron que dosis de 20 µg, 40 µg y 50 µg generaban una importante respuesta inmunitaria en comparación con 10 µg³⁷. Los estudios de fase II para la administración de la vacuna en cerca de 6.000 personas de Europa, Australia, América del Norte y América Latina establecieron que la vacuna es inocua e inmunogénica en comparación con el placebo^{38,39}. Posteriormente, se llevaron a cabo estudios de fase III en 17.500 personas de América del Norte, América Latina, Asia y Australia que establecieron la eficacia e inocuidad de las vacunas.

En 2006, la FDA aprobó la primera vacuna profiláctica contra el VPH, Gardasil®, que contiene los dos principales genotipos oncogénicos, 16 y 18, responsables de cerca del 60% de las lesiones intraepiteliales cervicales que presentan el riesgo de convertirse en cáncer y los dos genotipos de bajo riesgo, 6 y 11, responsables de cerca del 90% de las verrugas genitales (es decir, condilomas acuminados) así como otras patologías tales como la papilomatosis respiratoria recurrente.

La vacuna se comercializa en viales de una dosis o en jeringas prellenadas. Se administra en forma intramuscular y cada dosis contiene 0,5 mL de 20 µg de proteína L1 de VPH-6, 40 µg de proteína L1 de VPH-11, 40 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH-18 absorbidas en 225 µg de adyuvante. La vacuna está indicada para mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales

pre malignas (cuello uterino, vulvar y vaginal), lesiones anales pre malignas, cáncer cervicouterino, cáncer anal causado por los genotipos oncogénicos 16 y 18 del VPH y la prevención de condilomas acuminados⁴⁰. La vacuna fue registrada bajo un esquema de administración de tres dosis, pero está siendo recomendada actualmente para uso con un esquema de dos dosis y un intervalo de 6 meses entre las dosis²⁴.

La inmunogenia de la vacuna se ha evaluado con un inmunoensayo de tipo específico (Luminex)⁴¹. Se realizaron dos estudios de fase III, conocidos por la sigla FUTURE I y II (del inglés Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease [mujeres unidas para reducir unilateralmente la enfermedad endo-ectocervical]), para evaluar la eficacia con una media de seguimiento de 42 meses. Los estudios demostraron alta eficacia (tabla 3): 100% (IC 95%: 92,9–100,0) contra lesiones intraepiteliales cervicales tipo 2/3 o CIN2/3 producidas por los genotipos 16 y 18, en receptores no infectados por el VPH. También se demostró eficacia clínica contra infecciones y lesiones cervicales, vaginales y vulvares asociadas al VPH-16 y 18^{42,43}. Los análisis por intención de tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés) demostraron una eficacia bastante menor al 45,1% (IC 95%: 29,8–57,3), cuya explicación puede ser la inclusión de mujeres con infección por VPH⁴².

Tabla 3. Resultados del estudio FUTURE I y II en mujeres de 16 a 26 años de edad

Mujeres de 16 a 26 años	Seguimiento a 42 meses
Impacto en las lesiones	% de eficacia e IC 95%
Lesiones intraepiteliales cervicales 2/3 por VPH-16/18	100,0 (93–100)
Lesiones intraepiteliales vulva o vagina 2/3 por VPH-16/18	100,0 (82,6–100)
Lesiones intraepiteliales cervicales 1 por VPH- 6/11/16 o 18	96,0 (91–98,4)
Lesiones vulvares I por VPH-6/11/16 o 18	100,0 (74–100)
Lesiones vaginales I por VPH-6/11/16 o 18	100,0 (64–100)
Verrugas genitales por VPH-6 u 11	99,0 (96–100)

Fuente: Schiller y colaboradores, 2012⁴³.

En 2007, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendó la vacuna a todas las mujeres de 9 a 26 años⁴⁴ y la Sociedad Estadounidense de Cáncer recomendó la vacunación sistemática para mujeres de entre 9 y 18 años de edad⁴⁵.

Vacuna nonavalente contra el VPH

En la actualidad se dispone de la vacuna nonavalente (de nueve valencias) y agrega cinco nuevos genotipos del virus del VPH a los cuatro ya incluidos que forman parte de la vacuna cuadrivalente. Estos genotipos son: 31, 33, 45, 52 y 58. Se efectuó un estudio de eficacia e inmunogenia en mujeres de entre 16 y 26 años, mediante la aplicación de una serie de tres inyecciones intramusculares el primer día, el segundo y el sexto mes. En relación con la respuesta de los anticuerpos, los resultados demuestran que no es inferior a la generada por la vacuna cuadrivalente. En cuanto a eficacia, en un estudio de acuerdo al protocolo, la tasa de lesiones de alto grado de cuello uterino, vulva o vagina relacionadas a VPH-31, 33, 45, 52 y 58 fue de 0,1 por 1.000 personas/año en el grupo nonavalente y de 1,6 por 1.000 personas/año en el grupo que recibió la vacuna cuadrivalente, demostrando así una eficacia de un 96,7% (IC 95%: 80,9%–99,8%)⁴⁶.

Tiempo de seguimiento de las cohortes vacunadas

Tanto la vacuna bivalente como la cuadrivalente fueron inicialmente inscritas en esquemas con tres dosis y, posteriormente, se realizaron estudios para evaluar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Para la vacuna bivalente, a los 8,4 años de seguimiento se observó un 100% de seropositividad y, en el caso de la vacuna cuadrivalente, a los 8 años de seguimiento la seropositividad medida como anticuerpos de la clase IgG era de 94,3%, 89,4%, 99,5% y 88,8% para los genotipos 6, 11, 16 y 18 respectivamente⁴⁷. A la fecha se cuenta con datos de seguimiento para 9,4 años de la vacuna bivalente⁴⁸.

Esquemas con dos o tres dosis

A nivel mundial existe interés en poder simplificar los esquemas de vacunación, buscando así aumentar la observancia y lograr ventajas en la observancia de las vacunas, inclusive con la reducción de los desafíos que conlleva la logística de vacunar en los colegios y reducir los costos y recursos conexos.

Los estudios realizados para demostrar que esquemas con dos dosis no son inferiores en cuanto a la respuesta inmunitaria, en comparación con otros con tres dosis, tienen validez siempre y cuando se realicen paralelamente, con el mismo protocolo, en niñas o mujeres de la misma edad inscritas y aleatorizadas a uno de los dos esquemas de vacunación.

Se entiende por no inferioridad de un grupo de tratamiento cuando los límites inferiores de los intervalos de confianza (IC) de 95%, modificados según la multiplicidad, para la razón de los títulos de medias geométricas (GMT) obtenida (niñas o mujeres) son mayores a 0,5. La razón se calcula para cada esquema alternativo y para cada genotipo específico.

Un estudio realizado en Vietnam⁴⁹ tuvo por objetivo evaluar la no inferioridad de esquemas alternativos de vacunación comparativamente con el esquema estándar de tres dosis usando la vacuna tetravalente en niñas de 11 a 13 años de edad. Los esquemas alternativos usando la vacuna cuadrivalente se administraron con intervalos de 0, 3, 9 meses; intervalos de 0, 6, 12 meses e intervalos de 0, 12, 24 meses. Los criterios de no inferioridad se cumplieron con los primeros dos esquemas para los cuatro genotipos de vacuna; sin embargo, este criterio no se cumplió para los genotipos HPV-16 y HPV-6 un mes después de la conclusión del esquema a intervalos de 0, 12 y 24 meses. La cohorte de niñas recibió seguimiento durante 36 meses para establecer la duración de los anticuerpos según estos tres calendarios diferentes. Los resultados demostraron que no hubo inferioridad en la respuesta frente a estos esquemas alternativos comparativamente con el esquema estándar⁵⁰.

En otro estudio, un calendario de dos dosis o de tres dosis en niñas de entre 9 y 13 años de edad se comparó así como la respuesta al esquema de dos dosis en niñas y el esquema de tres dosis en mujeres de 16 a 26 años de edad. Se midieron los títulos de medias geométricas (GMT) a los meses 7, 18, 24 y 36 después de la última dosis vacunal. Los resultados mostraron que las únicas diferencias observadas en cuanto a inferioridad fueron en niñas que recibieron el esquema de dos dosis o las niñas que recibieron el esquema de tres dosis para el genotipo 18, a partir del mes 18 y contra el genotipo 6 a partir del mes 36. No hubo inferioridad en la respuesta de anticuerpos expresados como GMT entre un esquema de dos dosis en niñas y un esquema de tres dosis en mujeres⁵¹.

En mayo de 2017, la OMS indicó que los datos actuales avalan la recomendación de un esquema de dos dosis con espaciamiento suficiente entre la primera y la segunda dosis en individuos de entre 9 y 14 años de edad²⁴.

Impacto de la vacuna

Para obtener datos sobre el impacto de la vacunación, es necesario haber tenido información sobre la epidemiología del VPH antes y después de la vacunación, y datos sobre coberturas de vacunación (incluso con una o dos dosis de vacuna superiores al 50%). En un metanálisis publicado recientemente se observan los siguientes datos: A) en niñas de 13 a 19 años de edad, las infecciones por VPH-16/18 han disminuido en un 64% ($p = 0,01$); las infecciones por VPH-31/33/45 han disminuido en un 28% ($p = 0,44$); las infecciones por VPH-31/33/45/52/58 prácticamente no muestran descenso ($p = 0,32$); B) en mujeres de 20 a 24 años, las infecciones provocadas por VPH-16/18 han disminuido en 31% ($p = 0,00001$)⁵².

Australia es al país con la experiencia en vacunación de más larga data dado que el Programa Nacional de Inmunizaciones comenzó en 2007 a administrar la vacuna cuadrivalente en niñas y niños. Cinco años después de la vacunación, los condilomas acuminados en mujeres menores de 21 años disminuyeron de un 11,7%, en 2007, a 0,85%, en 2011⁵³. En ese mismo país, otro investigador midió la genoprevalencia del VPH en mujeres de 18 a 24 años de edad que asistían a centros de planificación familiar. Los datos correspondientes al período 2005–2007 antes de la introducción se compararon con los datos del período 2010–2011 después de la introducción. El número de infecciones provocadas por VPH-16/18/6/11 disminuyó de 28,7% a 6,7%, $p < 0,001$; las infecciones provocadas por genotipos de alto riesgo se redujeron de 47,0% a 34,2%, $p < 0,05$ ⁵⁴.

En los Estados Unidos, también se ha comparado la prevalencia de VPH-16 y 18 en CIN2/3 y adenocarcinoma in situ (CIN2+) en mujeres que se captan por el sistema de vigilancia epidemiológica a través de los centros centinelas con base poblacional entre 2008 y 2012. La prevalencia de lesiones CIN2+ por VPH-16/18 ha disminuido de 53,6% a 28,4% entre mujeres que habían recibido al menos una dosis de vacuna. Sin embargo, esta disminución fue observada en mujeres no vacunadas (57,1% contra 52,5%). La estimación de la eficacia vacunal en la prevención de CIN2+ fue de 21% (IC 95%: 1–37); 49% (IC 95%: 28–64) y 72% (IC 95%: 45–86) en mujeres que habían iniciado el esquema entre 25 y 36 meses, 37 y 48 meses y >48 meses, respectivamente, antes del tamizaje⁵⁵.

Estos hallazgos confirman que:

1. Un esquema alargado de vacunación administrada a intervalos de 0, 1 y 12 meses o 0, 2 y 12 meses no resulta en menor inmunogenia que un esquema tradicional en el que se administra la última dosis a los 6 meses. De hecho, se pueden llegar a obtener niveles de GMT más elevados con el esquema alargado.
2. Un esquema de dos dosis administrado a 0, 2 meses o a 0, 6 meses concluye que éste último con un intervalo de 6 meses resultó en mayores concentraciones de medias geométricas (CMG) en niñas de 9 a 14 años.

Respuesta inmunitaria

La infección por el VPH, cualquiera sea el genotipo, es bastante común. Se estima que entre el 50% y el 80% de las mujeres estarán infectadas en algún momento de sus vidas⁵⁶. Tras la infección, la primera barrera con la que se encuentra el virus es la inmunidad innata — fagocitos, proteínas solubles (tales como citoquinas y la barrera del epitelio) — que el virus supera en alrededor del 90% de las infecciones. Sin embargo, esta inmunidad no tiene

memoria específica. El otro mecanismo de defensa, la inmunidad adaptada, es activada por la inmunidad natural, la que es de alta especificidad y memoria inmunitaria. La respuesta de los anticuerpos a L1 frente a la vacunación confiere la protección contra la infección por VPH por medio de la inmunidad adaptativa. La inmunidad humoral mediada por anticuerpos es capaz de prevenir nuevas reinfecciones, mientras que las respuestas inmunitarias mediadas por células son esenciales para la eliminación de las infecciones transitorias. Los linfocitos T CD4(+) desempeñan una función central tanto en la inmunidad humoral como en la inmunidad mediada por células. La seroconversión y la generación de anticuerpos a las proteínas principales del virus o a la proteína L1 ocurren simultáneamente cuando se activa la inmunidad mediada por células o bien brevemente después⁵.

Las funciones principales de las células B de memoria son proveer una respuesta de anticuerpos secundarios a exposiciones y mantener niveles de anticuerpos con el tiempo. A modo de ejemplo, altos niveles de células B de memoria pueden representar un biomarcador predictivo de niveles altos de anticuerpos séricos de larga duración.

Las respuestas inmunitarias naturales a la infección por el VPH son débiles debido a los mecanismos de evasión del virus. La infección natural no produce viremia ni tampoco genera muerte celular por lo que el proceso inflamatorio es mínimo⁵⁷.

A la fecha, no se ha determinado un marcador de protección ni tampoco se ha definido una concentración de anticuerpos que se correlacione con protección⁵⁷.

En relación con la respuesta inmunitaria adaptativa inducida por la vacuna contra el VPH, se ha descrito lo siguiente⁵⁸:

1. Los VPL, los cuales no contienen el genoma vírico, activan a los linfocitos CD4+ cooperadores que entran en una etapa de proliferación y diferenciación e interactúan con células B. Las citoquinas de los linfocitos CD4 (+) activados contribuyen a la maduración de las células B, finalmente responsables de la generación de anticuerpos específicos contra los VLP del virus.
2. Se generan linfocitos T y células B de memoria para los VLP específicos al virus.
3. Al siguiente contacto con los VLP del virus o el VPH, se genera una respuesta inmunitaria dependiente de las células T en un corto plazo de alrededor de 24 a 48 horas.
4. Los VLP de las vacunas contra el VPH generan una importante respuesta inmunitaria, con títulos de anticuerpos 10 a 100 veces más altos que los inducidos por la infección natural⁵⁹.
5. La respuesta inmunitaria en niñas de 9 a 14 años es más alta que en mujeres mayores de 15 años de edad. Se ha demostrado que existe una diferencia significativa entre los receptores de las niñas en comparación con las mujeres adultas, con un mayor número de células B de memoria en las primeras, lo que sugiere que al menos para la inducción de células B de memoria, la inmunización de niñas de entre los 9 y 13 años de edad podría ser ventajosa para maximizar la respuesta a las vacunas contra el VPH y, por ende, una mayor efectividad⁵⁹⁻⁶¹.
6. La vacuna bivalente que tiene como adyuvante hidróxido de aluminio al que se le adiciona AS04 genera una mayor respuesta de anticuerpos que la vacuna quadrivalente⁶²⁻⁶⁵.
7. En un estudio de comparación con la norma que estudió la respuesta inmunitaria generada por la vacuna bivalente con la generada por la tetravalente contra los VPH-16 y 18 se demostró que la primera vacuna generaba 3,7 y 7,3 veces más anticuerpos neutralizantes, respectivamente, en mujeres de 18 a 26 años al séptimo mes de iniciado el esquema de tres dosis. Después de 48 meses de seguimiento, los títulos de medias geométricas (GMT) persistían 2,0 y 5,2 veces más altos contra el VPH-16 y VPH-18, respectivamente. Sin embargo, a la fecha no existe claridad sobre el impacto clínico que estas diferencias puedan producir, es decir cuál es la traducción clínica en la protección de la infección^{63,66}.

Eventos adversos

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, concluyó en marzo de 2014 que las vacunas disponibles contra el VPH tienen un excelente perfil de inocuidad⁶⁷. Los estudios de evaluación de la eficacia de las vacunas, han incluido una evaluación de los posibles eventos adversos que pueden presentarse en el corto plazo (evaluaciones a los 7 y 30 días después de la vacunación) y a largo plazo (seguimiento hasta los 39 meses)^{48,68}. Los eventos locales en el sitio de inyección de la vacuna contra el VPH, como dolor y edema, ocurren más frecuentemente y algunos eventos sistémicos, como fatiga y cefaleas, son menos frecuentes en comparación con el grupo de control⁶⁹. Sin embargo, no se han mostrado diferencias estadísticamente significativas en la presentación de otros eventos adversos como resultado de la vacunación contra el VPH, en comparación con el grupo de control⁶⁸. Algunos informes han relacionado la aparición de algunas enfermedades autoinmunes con la vacunación; sin embargo estudios buenos con base poblacional han descartado estas asociaciones. En un estudio publicado en el *British Medical Journal*, en el año 2013, realizado en 300.000 niñas a las que se administró la vacuna tetravalente contra el VPH, no se observó diferencia en el número de casos de enfermedades autoinmunes, alteraciones neurológicas o enfermedades venosas tromboembólicas en comparación con el grupo control⁷⁰.

No se ha establecido la inocuidad y eficacia de la vacuna en menores de 9 años. La vacuna no está recomendada para administración en embarazadas como medida precautoria.

Cobertura vacunal en América Latina

En julio de 2017, el Grupo Técnico Asesor (TAG) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación brindó una actualización sobre el uso de las vacunas contra el VPH en la Región de las Américas. A junio de 2017, 29 países y territorios de las Américas han introducido la vacuna en sus programas nacionales de vacunación. Mediante la vacunación sistemática, cerca del 80% de la cohorte de adolescentes mujeres tiene acceso a la vacuna contra el VPH. Se ha notificado la administración mundial de cerca de 1,7 millones de dosis de la vacuna contra el VPH, pero son escasos los datos sobre cobertura de vacunación a nivel nacional, inclusive en la Región⁷¹.

Según el informe de la reunión del TAG, celebrada en 2017, "En el 2016, solo 14 de 29 países y territorios reportaron cobertura con la vacuna contra el VPH para la serie completa recomendada en sus esquemas nacionales, de dos o tres dosis. Entre estos países, la cobertura más alta con la serie completa fue del 86% y la más baja del 6%, con un rango promedio entre 47–55%. Hay confusión sobre la selección de los denominadores para cada dosis en la serie y también desafíos adicionales en hacer comparaciones dentro y fuera de los países según las distintas poblaciones meta"⁷¹.

Conclusión

La función del VPH como causa de cáncer cervicouterino así como también el riesgo atribuible a este virus sobre otros tipos de cánceres tales como el de orofaringe, pene, ano, vulva y vagina son indiscutibles. A su vez el cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte femenina en todas las regiones del mundo, principalmente en África. Este virus complejo tiene más de 190 genotipos, de los cuales 12 son de alto riesgo por su poder oncogénico. La epidemiología de la infección también es compleja dado que sólo un pequeño porcentaje de las mujeres infectadas llegan a padecer cáncer cervicouterino y la mayoría tiene infecciones transitorias.

Dado que las enfermedades asociadas al VPH constituyen una prioridad de salud pública, la formulación de las vacunas contra este virus ha sido esperada por clínicos, epidemiólogos, infectólogos, sociedad civil y autoridades de salud pública nacionales e internacionales.

Actualmente se dispone de tres vacunas que difieren en cuanto al número y tipo de genotipos que incluyen. La vacuna bivalente incluye dos genotipos oncogénicos, el 16 y el 18; la vacuna cuadrivalente incluye dos genotipos de bajo riesgo, el 6 y el 11, y dos genotipos de alto riesgo, el 16 y el 18; y recientemente se ha inscrito la vacuna nonavalente que agrega cinco nuevos genotipos a los ya incluidos en la cuadrivalente: VPH-31/33/45/52/58.

La edad recomendada para la vacunación contra el VPH en la mayoría de los programas de inmunización es en niñas de entre 9 y 13 años de edad dado que la respuesta inmunitaria obtenida en este grupo de edad es varias veces superior a la obtenida en mujeres mayores de 15 años de edad, lo cual posiblemente se deba a la falta de exposición al virus y la mayor capacidad de inducción de células B de memoria en ese primer grupo.

En cuanto al número de dosis, los datos científicos han demostrado que los niveles de anticuerpos expresados como GMC en el esquema de dos dosis no fueron inferiores a los alcanzados con esquemas de tres dosis en menores de 15 años. Estos resultados han llevado a la recomendación de esquemas de dos dosis de vacuna. En cuanto al intervalo entre la primera dosis y la segunda dosis, los datos científicos también han demostrado que la respuesta a 6 meses y hasta los 12 a 15 meses es superior en menores de 15 años en comparación con esquemas con un intervalo de uno o dos meses. En mujeres de 15 años y mayores, pacientes inmunodeficientes o infectados por el VIH se recomienda mantener el esquema de tres dosis.

Algunos países desarrollados incorporaron la vacunación contra el VPH en los calendarios sistemáticos de vacunación, y ya se ha evaluado la eficacia de la intervención. Por ejemplo, Australia, como el primer país en incorporar la vacuna, ha informado que, entre 2007 y 2011, la prevalencia de condilomas acuminados ha disminuido de 11,7% a 0,85%. Los Estados Unidos han comunicado una reducción de la prevalencia de CIN2+ debido a VPH-16 y 18, de 53,6% a 28,4%.

A fines de septiembre de 2015, la OMS informó que más de 65 países han incorporado la vacuna contra el VPH en los programas de vacunación y se han distribuido más de 200 millones de dosis, demostrando un perfil de inocuidad. En la Región de América, el Grupo Técnico Asesor (TAG) informó que, a junio de 2017, 29 países habían incorporado la vacuna y cerca del 80% de las niñas adolescentes tenían acceso a ella.

Habida cuenta del largo camino que resta por recorrer, los países deben poner en marcha vigilancia epidemiológica y el control permanente antes de la introducción de las vacunas contra el VPH en sus programas de vacunación.

References

1. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2013; 382(9895):889–899.
2. zur Hausen H. Human papillomaviruses and the possible role in squamous cell carcinomas. *Berlin Heidelberg: Springer* 1977.
3. Reference clones at International HPV Reference Center. <https://ki.se/en/labmed/international-hpv-reference-center>. Consultado el 18 de enero de 2016.
4. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401(1):70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
5. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24:S16-S22. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
6. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 2009;101(5):865–870. doi:10.1038/sj.bjc.6605224.
7. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401(1):70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
8. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997;102(5):9–15.
9. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):252–258.
10. Goodman A, Wilbur DC. Case 32-2003: A 37 year-old woman with atypical squamous cells on a papanicolaou smear. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1555–1564.
11. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
12. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol* 2004;78(21):11451–11460. doi:10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004.
13. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244–265.
14. Fact Sheets by Cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Consultado el 18 de enero de 2016.
15. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453–459.
16. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621–632. doi:10.1002/ijc.22527.
17. Clifford G M. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal woman in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366(9490):991–998.
18. Valdivia IM, Aguayo F, Pruyas M, Snijders PJ, Corvalán A, Ferreccio C. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol* 2010;27(1):11–15.
19. Valenzuela MT, Pio de la Hoz F, Koumans E, Nazzarena M, Koss C, Posso H, Cavada G, Urquidi C, et al. Human Papillomavirus (HPV) and Related Burden of Disease in Latin America and the Caribbean. Enero de 2009.
20. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol* 2011;83(6):1034–1041. doi:10.1002/jmv.22081.
21. Xue H, Lin X, Li T, Yan X, Guo K, Zhang Y. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Liaoning province, China: Prevalence and Genotype Distribution. *J Med Virol* 2015;87(7):1248–1253. doi:10.1002/jmv.24029.
22. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194(8):1044–1057.
23. Baker TS. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three dimensional image reconstruction. *Biophys J* 1991;60:1445–1456.

24. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5753–5.
25. Monie A, Hung C-F, Roden R, Wu TC. Cervarix™: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. *Biol Targets Ther* 2008;2(1):107.
26. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 364(9447):1757–1765.
27. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines* 2007;6(5):723–739. doi:10.1586/14760584.6.5.723.
28. Cervarix Clinical Review — ucm237976.pdf. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm237976.pdf>. Consultado el 19 de enero de 2016.
29. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010;28(38):6247–6255. doi:10.1016/j.vaccine.2010.07.007.
30. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(20):626–629.
31. Koenig S IS, Shaw A. Chapter 11: HPV vaccines: Commercial Research & Development. *Vaccine* 2006;S3/99 - SE/105.
32. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* 2009;374(9686):301–314.
33. Padmanabhan S CS. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol* 2010;28(7):671–678.
34. Cho HJ KY. Advances in human papilloma virus vaccines: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2011;21:295–309.
35. McNeil C. Who invented the VLP cervical cancer vaccines? *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):433.
36. Harper DM. Review of Gardasil. *Vaccines Vaccin* 2010;1:p11000107.
37. Merck conducted six phase 1 and phase 2 clinical studies between 1997 and 2004–2006.
38. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271–278.
39. Gardasil, INN-human papillomavirus vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed) - WC500021142.pdf. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf. Accessed January 18, 2016.
40. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus laboratory manual. 2009.
41. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012;30:F123-F138. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
42. Dillner J. On behalf of the future i/ii Study Group Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
43. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012;30:F123-F138. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
44. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <http://francais.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>. Consultado el 18 de enero de 2016.
45. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):7–28.
46. Joura E, Giuliano A, Iversen E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira E, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 372(8):711–723.
47. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011; 7(2):161–169. doi:10.4161/hv.7.2.13690.

48. Naud Ps, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, Zahaf T, Catteau G, Geeraerts B, Descamps D. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10:2147–2162.
49. Neuzil KM, Thiem VD, Janmohamed A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *Jama* 2011; 305(14):1424–1431.
50. LaMontagne DS, Thiem VD, Huong VM, Tang Y, Neuzil KM. Immunogenicity of Quadrivalent HPV Vaccine Among Girls 11 to 13 Years of Age Vaccinated Using Alternative Dosing Schedules: Results 29 to 32 Months After Third Dose. *J Infect Dis* 2013;208(8):1325–1334. doi:10.1093/infdis/jit363.
51. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Jama* 2013;309(17):1793–1802.
52. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5):565–580.
53. Ali H, Donovan B, Wand H, Read T, Regan D, Grulich A, Fairley Ch, Guy R. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. 2013/4/18. 346.
54. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(10):958–966.
55. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. *Vaccine* 2015;33(13):1608–1613. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.084.
56. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 1:S1–S15. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.054.
57. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):S15–S21. doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.003.
58. Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, Russell FM, Mulholland EK. Reduced dose human papillomavirus vaccination: an update of the current state-of-the-art. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5042–50.
59. Block SL. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 28) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135–2145.
60. Dobson SR. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2013; 309:1793–1802.
61. Smolen K, Gelinas L, Franzen L, Dobson S, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Fortuno E, Kollmann T. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine* 2012; 30:3572–3579.
62. Einstein MH. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Human Vaccines* 2011;7:1343–1358.
63. Einstein MH. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Human Vaccines* 2009; 5:705–719.
64. Toft L. Comparison of the immunogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10:1147–1154.
65. Barzon L. Neutralizing and cross-neutralizing antibody titres induced by bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in the target population of organized vaccination programmes. *Vaccine* 2014; 32:5357–5362.
66. Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics* 2012; 119S3:S334.
67. Organización Mundial de la Salud. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. 2014. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf.
68. Angelo MG, David MP, Zima J, et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme: POOLED SAFETY FOR HPV-16/18-VACCINE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):466–479.

69. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *The Lancet* 2007; 369(9580):2161–2170.
70. Arnhem-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *Bmj*. 2013 Oct 9;347:f5906.
71. Organización Panamericana de la Salud. Grupo Técnico Asesor sobre Vacunas e Inmunización (TAG). Informe de la XXIV Reunión, julio de 2017.

Vacunación Antigripal Estacional

Alba María Roper, MPH

Asesora Regional, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud

Nathalie El Omeiri, MPH, MSc

Oficial Técnico, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud

Barbara Jauregui, MD, MSc

Consultora Internacional, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud

Introducción

La gripe es una infección vírica aguda causada por un virus de la gripe que usualmente se manifiesta durante los meses más fríos del invierno. Los virus de la gripe circulan en todo el mundo y se clasifican en tres tipos estacionales: A, B y C. Los virus de la gripe tipos A y B se clasifican además en subtipos (para los virus A) y en linajes (para los virus B) conforme diferencias antigénicas. Actualmente, los virus de la gripe tipo A (H1N1), los virus de la gripe tipo A (H3N2) y los virus de la gripe tipo B circulan juntos a nivel mundial. Los virus de la gripe tipos A y B exclusivamente se incluyen en las vacunas antigripales “estacionales” anuales porque las infecciones por virus del tipo C son mucho menos comunes y sólo inducen la enfermedad leve. Los virus de la gripe se transmiten principalmente en pequeñas gotas o secreciones respiratorias de las personas infectadas¹.

Los virus de la gripe tipos A y B producen anualmente brotes de gripe estacional y epidemias en todo el mundo, con una tasa de ataque mundial anual calculada entre 5 y 10% en adultos y entre 20 y 30%, en niños. Las enfermedades oscilan entre leves y graves e incluso mortales. Estas epidemias anuales causan en todo el mundo unos 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes¹. Los niños son transmisores eficientes de los virus de la gripe: los menores de cinco años de edad y, en especial, los menores de dos años de edad tienen una carga alta de enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe. Sin embargo, morbilidad y mortalidad graves son más comunes entre los adultos mayores y los individuos con afecciones médicas crónicas específicas como VIH/SIDA, asma y cardiopatías o enfermedades pulmonares crónicas. La neumonía bacteriana secundaria es una complicación frecuente de la infección gripal entre estas subpoblaciones. La gripe tiene una carga económica marcada a raíz de los costos de la atención sanitaria, los días perdidos en el trabajo o la escuela y la perturbación social general para los grupos etarios.

Asimismo, los virus de la gripe de tipo A pueden producir pandemias mundiales caracterizadas por una propagación rápida de nuevos subtipos gripales tipo A (o cepas de subtipos) capaces de transmitirse de una persona a otra y que, desde el punto de vista antigénico, se diferencian lo suficiente de los virus de la gripe que han entrado en circulación recientemente como para evadir la inmunidad de la población. Históricamente, las pandemias se vienen produciendo cada 10 a 40 años. De estas pandemias, la más grave fue la pandemia de 1918 de “gripe española”, que se calcula que causó la muerte de por lo menos 20 a 40 millones de personas o más en todo el mundo. Menos graves han sido las pandemias posteriores de los años 1957 (“la gripe asiática”) y 1968 (“la gripe de Hong Kong”). En 2009, la pandemia ocasionada por la cepa A (H1N1) evolucionó progresivamente hacia un tipo estacional en 2010^{1,2}.

La vacunación es el medio primario para prevenir y reducir la carga de la enfermedad gripal. En 2003, la Asamblea Mundial de la Salud resolvió incrementar el uso de las vacunas antigripales estacionales para proteger

a los individuos altamente vulnerables a la gripe y sus complicaciones³. En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su Grupo Estratégico Asesor de Expertos en Inmunización recomendaron a los países que consideraban el inicio o la ampliación de los programas de vacunación antigripal estacional priorizar a las embarazadas. Los siguientes grupos de alto riesgo, sin ningún orden de prioridad en particular, conformaron también la recomendación para vacunar: niños de 6 a 59 meses de vida (en particular los que tienen entre 6 y 23 meses de vida), adultos mayores, individuos con afecciones de salud subyacentes como VIH/SIDA, asma y cardiopatía o neumopatías crónicas y los profesionales sanitarios⁴. Se recomienda la vacunación de los profesionales sanitarios por su mayor riesgo de exposición al virus de la gripe mientras que los grupos restantes son especialmente vulnerables a padecer enfermedad grave, es decir, enfermedad que requiere hospitalización o produce la muerte. La prevención de la gripe en los profesionales sanitarios es importante porque, de infectarse, éstos tienden a exacerbar la transmisión de la gripe entre los pacientes atendidos. Las embarazadas son especialmente vulnerables a las enfermedades respiratorias a diferencia de las mujeres no embarazadas, porque el embarazo conlleva cambios fisiológicos en los sistemas cardiopulmonar e inmunológico. La enfermedad de la gripe en la embarazada puede ocasionar la muerte del feto, el comienzo prematuro del trabajo de parto, bajo peso al nacer y la limitación del crecimiento intrauterino (recién nacidos pequeños para su edad gestacional)^{4,5}.

La actividad gripal, la cual alcanza su pico en períodos que coinciden con frecuencia con los meses más fríos (de noviembre a febrero y de mayo a octubre), es estacional en las regiones templadas de los hemisferios norte y sur, respectivamente^{6,7}. A diferencia de las regiones templadas, la estacionalidad de la gripe en los trópicos está menos definida, con varios picos menos pronunciados que coinciden frecuentemente con la temporada de lluvias. Algunos países tropicales incluso tienen transmisión durante todo el año. En los últimos tiempos, la vigilancia de la gripe y el grado de preparación para pandemias han mejorado en muchos países de los trópicos y subtrópicos, con lo cual se han establecido patrones de transmisión en países con estacionalidad menos definida^{6,7}.

Las vacunas antigripales en el mercado

La naturaleza en constante evolución de los virus de la gripe requiere el control mundial continuo y la reformulación frecuente de las vacunas antigripales. La OMS convoca a consultas técnicas en febrero y septiembre de cada año con el objeto de recomendar cepas virales para inclusión en las vacunas antigripales estacionales para los hemisferios norte y sur, respectivamente. Estas recomendaciones se fundamentan en información suministrada por la Red Mundial de Vigilancia de la Gripe de la OMS (GISN), conocida ahora por el nombre de Sistema Mundial de la OMS de Vigilancia y Respuesta a la Gripe (GISRS). La producción de las vacunas exige entre 6 y 7 meses. La formulación para el hemisferio norte está disponible en octubre mientras que la formulación para el hemisferio sur está disponible en abril del año siguiente^{1,8}. Las vacunas actualmente disponibles son principalmente trivalentes, es decir que contienen tres cepas del virus de la gripe: una cepa de la gripe tipo A (H1N1), una cepa de la gripe tipo A (H3N2) y una cepa de la gripe tipo B. Sin embargo, están disponibles también vacunas cuadrivalentes con una cepa adicional del virus de la gripe tipo B para cubrir los dos linajes en circulación al presente (los linajes Yamagata y Victoria)⁸.

Se encuentran en el mercado dos tipos de vacunas antigripales: una preparación inactivada (elaborada con virus muertos) administrada en forma de inyección y una vacuna atenuada contra el virus de la gripe para administración intranasal, por lo general. Los tipos de vacunas inactivadas son tres: vacunas con virus fraccionados, vacunas de subunidades y vacunas a base de virus enteros. En las vacunas con virus fraccionados, el virus ha sido perturbado por un detergente a fin de reducir la reactividad. En las vacunas de subunidades,

la hemaglutinina y la neuraminidasa, las dos glicoproteínas de la membrana del virus de la gripe, han sido purificadas más mediante la eliminación de otros componentes víricos. Algunas formulaciones incluyen adyuvantes y la mayoría de las ampollas para dosis múltiples contienen el conservante tiomersal. Las vacunas antigripales atenuadas, elaboradas con virus vivos se han basado en cepas del virus vacunal de una variante sensible a los cambios de temperatura que se reproduce bien en la nasofaringe pero de manera deficiente en las vías respiratorias bajas⁸. Las vacunas antivíricas trivalentes inactivadas contra la gripe (VtI) se comercializan como vacunas de dosis estándar o alta para los adultos mayores. Las vacunas atenuadas elaboradas con virus vivos (LAIV) están disponibles para administración a individuos sanos solamente^{1,8,9}. Las vacunas cuadrivalentes ingresaron al mercado en 2012 (como vacunas IIV o LAIV)^{1,9}. El tabla 1 resume los tipos de vacunas antigripales que se pueden usar a nivel mundial.

Tabla 1. Tipos de vacunas antigripales estacionales para administración a nivel mundial en 2016

Tipo de vacuna	Dosis	Vía	Indicaciones de edad
VACUNAS ANTIGRIPALES INACTIVADAS (IIV)			
Trivalentes, basadas en huevo (con aditivos o sin aditivos)	Estándar	Intramuscular	≥6 meses
Trivalentes, basadas en huevos	Alta	Intramuscular	≥65 años
Trivalente, basada en cultivo celular	Estándar	Intramuscular	≥18 años
Trivalente, vacuna antigripal recombinante con hemaglutinina	Estándar	Intramuscular	≥18 años
Cuadrivalente, basada en huevos (sin aditivos)	Estándar	Intramuscular	≥6 meses
Cuadrivalente, basada en cultivo celular (sin aditivos)	Estándar	Intramuscular	≥4 años
Cuadrivalente, basada en huevos	Estándar	Intradérmica	de 18 a 64 años
VACUNAS ANTIGRIPALES ATENUADAS ELABORADAS CON VIRUS VIVOS (LAIV)			
Cuadrivalente desde 2013-14 (anteriormente trivalente)	Estándar	Intranasal	de 2 a 49 años

Contraindicaciones de las vacunas

Las vacunas antigripales inactivadas (IIV) no se deben administrar a los siguientes individuos:

- Lactantes <6 meses de edad.
- Personas que han padecido una alergia grave (que supone una amenaza para la vida) a una dosis anterior de una vacuna antigripal estacional (IIV o LAIV).
- Las personas que padecen de alergias graves a un componente de la vacuna IIV. Los profesionales sanitarios siempre deben consultar el prospecto del envase para informarse sobre los componentes de la vacuna.

Se cuenta con recomendaciones para la vacunación de pacientes alérgicos al huevo. Una vacuna antigripal recombinante con hemaglutinina (RIV) está aprobada para administración a partir de los 18 años de edad; la RIV se puede administrar a personas en este grupo etario que son alérgicas al huevo.

Si la RIV no está disponible o si el destinatario no tiene al menos 18 años de edad, en la mayoría de los pacientes alérgicos al huevo, se puede administrar la IIV de manera segura. En las personas que sólo padecieron erupciones como reacción al huevo se puede administrar la IIV, con algunas precauciones de tolerabilidad adicionales. Las personas con antecedentes de alergia grave (que representa una amenaza para la vida) al consumo de huevos pueden ser vacunadas con la IIV si es administrada por un médico con experiencia en el reconocimiento y el tratamiento de afecciones alérgicas graves.

Las vacunas antigripales atenuadas elaboradas con virus vivos (LAIV) no se deben administrar a los siguientes individuos:

- Niños <2 años de edad.
- Adultos ≥ 50 años de edad.
- Mujeres embarazadas.
- Los individuos con antecedentes de reacciones alérgicas graves a cualquiera de los componentes de la vacuna o a una dosis anterior de cualquier vacuna antigripal.
- Los individuos con enfermedades de inmunodeficiencia diagnosticadas o sospechadas o estados inmunodeprimidos (incluso los suscitados por el VIH), asma o ciertos tratamientos crónicos como el tratamiento con aspirina a largo plazo.

La vacuna antigripal inactivada basada en cultivo celular (ccIIV3) no se debe administrar a:

- Individuos que han padecido una reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna o a otra dosis previa de cualquier vacuna antigripal.

Administración de la vacuna antigripal simultáneamente con otras vacunas

Las vacunas inactivadas no interfieren con la respuesta inmunitaria a otras vacunas inactivadas o a vacunas elaboradas con virus vivos. Si bien las vacunas inactivadas o elaboradas con virus vivos se pueden administrar simultáneamente con la LAIV, tras la administración de una vacuna elaborada con virus vivos (como la LAIV), deben transcurrir al menos cuatro semanas antes de administrar otra vacuna elaborada con virus vivos⁹.

Inocuidad vacunal y reacciones adversas tras la vacunación

Las vacunas antigripales se encuentran entre las vacunas más inocuas en el mercado, conforme quedó demostrado por las pruebas acumuladas tras décadas de administrar centenares de millones de dosis a personas de todas las edades. Por lo general, las vacunas antigripales son bien toleradas^{2,5,9}.

Vacunas inactivadas contra el virus de la gripe (IIV)

Los estudios respaldan la inocuidad de la vacunación anual con la IIV en niños y adultos¹⁰. La IIV se administra en forma de inyección y puede producir dolor, enrojecimiento e inflamación en el punto de aplicación, así como también fiebre, malestar y mialgias, que suelen ser leves y desaparecer por sí solas. La IIV contiene el virus inactivado y no puede suscitar la gripe. En uno de los estudios de inocuidad más grandes publicado hasta la fecha, 251.600 menores de 18 años de edad fueron examinados, en los Estados Unidos, entre 1993 y 1999, en cinco modalidades de instituciones sanitarias y los resultados no mostraron indicios de episodios de importancia que recibieron atención médica con vacunación antigripal pediátrica^{11,12}. En un estudio reciente realizado entre adultos sanos ≥ 18 años de edad se mostró que la QIV, con dos cepas del tipo B (una de cada linaje B), era inocua e inmunogénica como la TIV autorizada¹³. Con respecto a las embarazadas, el Comité Consultivo Mundial de la OMS sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) concluyó en 2014, tras analizar todos los datos de inocuidad a nivel mundial que las vacunas antigripales inactivadas eran inocuas para administración en cualquier etapa del embarazo¹⁴. En los Estados Unidos, durante 1990-2009, cerca de 11,8 millones de embarazadas recibieron la vacuna antigripal inactivada sin aditivos y la base de datos del Sistema nacional de notificación de reacciones adversas de las vacunas (VAERS) sólo recibió 20 notificaciones de reacciones adversas graves y 128 informes de reacciones adversas no graves tras la administración de la IIV trivalente en ese período. En varios estudios no se identificaron patrones nuevos, inusuales o inesperados de reacciones adversas graves, desenlace adverso del embarazo o anomalías congénitas, lo cual confirma que la IIV no produce daño al feto cuando se administra a embarazadas. Sin embargo, procede realizar vigilancia activa adicional a fin de seguir ampliando y solidificando la base de pruebas sobre la inocuidad de vacunar a las embarazadas¹³.

Con frecuencia, después de la vacunación con la IIV, se informa dolor y otras reacciones en el punto de inyección en niños y adultos. En ensayos clínicos realizados con la IIV, hasta el 65% de los vacunados con la IIV padecieron dolor en el punto de administración durante la primera semana posterior a la vacunación sin que esto interfiriera generalmente con sus actividades. Después de la vacunación con la IIV es posible que se manifiesten síntomas como fiebre, malestar, mialgia y otros síntomas sistémicos, con mayor frecuencia entre individuos que no han estado expuestos anteriormente a los antígenos de los virus antigripales en la vacuna (por ejemplo, niños de corta edad). En los adultos, la tasa de estos síntomas es similar después de la IIV y después de la inyección de un placebo. Los componentes vacunales pueden inusualmente causar reacciones alérgicas (hipersensibilidad inmediata). Las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata oscilan entre urticaria leve, angioedema (inflamación debajo de la piel) y anafilaxis. En algunas estaciones, se vinculó la IIV con convulsiones febriles en niños de corta edad, en particular cuando se administró junto con la vacuna antineumocócica conjugada de 13 valencias (PCV13) y las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTaP). En contadas ocasiones se observa el síndrome de Guillain-Barré (SGB) tras la administración de la IIV. La causa del SGB, grave afección neurológica que puede acarrear parálisis, es desconocida pero las infecciones gastrointestinales y de las vías respiratorias superiores son factores de riesgo conocidos. El control de la inocuidad de la IIV estacional en el curso de varios años no detectó un vínculo claro con el SGB. Sin embargo, de existir un riesgo de SGB a raíz de la IIV, no sería más de 1 o 2 casos por millón de personas vacunadas. Cada año, entre 3.000 y 6.000 personas aproximadamente en los Estados Unidos presentan el SGB independientemente de si fueron o no vacunadas, es decir de una a dos personas por 100.000. Al igual que otras inyecciones, la IIV puede inducir también el síncope (desvanecimiento)^{2,10,14}.

La IIV trivalente fabricada con el uso de tecnología de cultivo celular, y recomendada para administración en individuos a partir de los 18 años de edad, se aplica en una inyección y las reacciones más comunes ($\geq 10\%$) locales y sistémicas en adultos de 18 a 64 años de edad han sido dolor en el punto de inyección, eritema en el punto de inyección, dolor de cabeza, fatiga, dolor muscular y malestar¹⁴.

La RIV no contiene ninguna proteína de huevo y está aprobada para la administración en individuos a partir de los 18 años de edad. La RIV se aplica en una inyección y, de manera similar a la IIV restante, puede suscitar dolor, enrojecimiento e inflamación en el punto de aplicación, así como fiebre, malestar y mialgias, que suelen ser leves y de resolución espontánea.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas moderadas y graves después de la administración de la vacuna antigripal inactivada, OMS 2012

Naturaleza de la reacción adversa	Descripción	Tasa/dosis
Moderada	Reacciones localizadas: reacciones en el punto de inyección	10-64 por 100
	Reacciones generalizadas: fiebre en niños de entre 1 y 5 años de edad	12 por 100
	fiebre en niños de entre 6 y 15 años de edad	5 por 100
Grave	Anafilaxis	0.7 por 10 ⁶
	Guillain-Barré	1-2 por 10 ⁶
	Síndrome óculo-respiratorio (episodios de gravedad moderada)	76 por 10 ⁶

Fuente: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/es/

Vacunas antigripales atenuadas elaboradas con virus vivos (LAIV)

La LAIV trivalente y formulaciones estrechamente relacionadas han sido bien toleradas en adultos, incluso por aquellos con niveles bajos de anticuerpos antes de la vacunación. En los estudios realizados, los síntomas adversos identificados con mayor frecuencia atribuibles a la vacunación fueron los síntomas nasales (goteo nasal, congestión nasal o rinitis) y el dolor de garganta. La IIV contiene virus atenuados y no puede causar la gripe. Asimismo, se ha demostrado que la LAIV trivalente es inocua y bien tolerada en niños^{10,14}. Para obtener información adicional sobre la inocuidad y los efectos adversos tras la vacunación con LAIV consúltense http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/es/.

Eficacia e incidencia de las vacunas

Las epidemias de gripe estacionales pueden ser muy heterogéneas debido al nivel de inmunidad de una población y los cambios antigénicos de los virus de la gripe. Las epidemias pueden diferir en cuanto al momento de presentación, la incidencia y gravedad, así como la compatibilidad entre las cepas circulantes del virus de la gripe y las cepas incluidas en la vacuna. Además de la edad, el estado de salud y la inmunidad anterior a los virus de la gripe entre otros factores, esta compatibilidad entre las cepas de la vacuna antigripal y las cepas circulantes determinará en parte la eficacia de la vacuna, es decir, la eficacia vacunal para esa estación de gripe en particular. Los países que usan las vacunas antigripales anualmente han creado métodos eficientes y prácticos para informarse sobre el desempeño de una vacuna en una estación. Dichas evaluaciones anuales de la eficacia de la vacuna antigripal están dirigidas a orientar los mensajes

de comunicación del riesgo al público y los profesionales sanitarios, reforzar el uso de medidas de salud pública complementarias, como la administración de antiviricos entre los grupos de alto riesgo, y poner en marcha medidas de distanciamiento social en estaciones de escasa compatibilidad entre los virus circulantes y las cepas vacunales. Dicha información es crucial también para mantener las inversiones en los programas de vacunación y orientar las políticas de salud pública. El diseño más popular utilizado para medir sistemáticamente la eficacia vacunal es el de prueba negativa, por el que se comparan las tasas de vacunación en un grupo de pacientes que solicitan atención médica debido a enfermedad respiratoria aguda y que son evaluados en cuanto a la presencia de infección por el virus de la gripe. Los datos se recaban de una red de consultorios de pacientes externos u hospitales centinela en relación con pacientes que han solicitado atención médica debido a enfermedad respiratoria aguda. Los datos sobre la situación de la vacunación y los resultados laboratoriales se usan para calcular aproximadamente el grado de prevención de la vacuna estacional para evitar la enfermedad de la gripe o sus complicaciones¹⁵⁻²¹. A partir de 2004, dichos estudios han revelado que durante las estaciones cuando la mayoría de los virus de la gripe circulantes son similares a los virus en la vacuna antigripal, la vacuna puede reducir el riesgo de enfermedad suscitada por la infección del virus de la gripe en aproximadamente 50 a 60% de la población general^{2,9,22}. Un metaanálisis reciente de 56 estudios publicados con diseño de prueba negativa demostró que las vacunas antigripales suministraron protección contra H1N1pdm09 (61%), H1N1 (antes de 2009) (67%), y el tipo B (54%), y redujeron la protección contra H3N2 (33%)²³.

Este seguimiento de la eficacia real de la vacuna antigripal ha evolucionado hasta suministrar cálculos oportunos de la eficacia provisional que se analizan en las consultas para la selección de cepas vacunales celebradas semestralmente por la OMS²⁴. En una revisión sistemática reciente se ha mostrado la concordancia de los cálculos provisionales y definitivos de la eficacia de la vacuna antigripal²⁵.

El control de la eficacia de la vacuna antigripal con el transcurso de los años puede aportar datos valiosos para analizar las políticas de vacunación vigentes, de ser necesario. Por ejemplo, en junio de 2016, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), grupo de expertos en vacunación que asesora a los CDC, desalentó el uso de la LAIV para la temporada de la gripe de 2016-2017. Esta decisión se fundamentó en una revisión plena de los datos de eficacia vacunal generados por la Red para la Eficacia de las Vacunas Antigripales de los EE. UU. En los datos se vio la eficacia deficiente o relativamente inferior de la LAIV entre 2013 y 2016. Otros estudios (no realizados por los CDC) respaldaron la conclusión de que la LAIV no funcionó tan bien como la IIV durante la temporada de 2015-2016. En consecuencia, en los Estados Unidos, actualmente no se recomienda la vacuna LAIV⁹.

Entre las embarazadas, los estudios a la fecha han demostrado que la eficacia de la vacunación antigripal inactivada estacional para la prevención de la infección de la gripe en la madre vacunada fue moderada mientras que la posibilidad de que la vacunación materna confiriese protección a los lactantes por transferencia transplacentaria de anticuerpos osciló entre el 41% y el 91%²⁶⁻²⁹. En un ensayo aleatorizado realizado en Bangladesh, la IIV redujo la enfermedad gripal comprobada en un 63% en lactantes de hasta seis meses de vida y evitó cerca de un tercio de todas las enfermedades respiratorias febriles en madres y lactantes de corta edad²⁶. En un estudio en los Estados Unidos realizado durante 2000—2009 se calculó la eficacia de la vacuna antigripal administrada a las madres durante el embarazo para evitar la hospitalización de sus lactantes en 91,5% (para lactantes menores de seis meses de vida)³⁰. Esto es especialmente importante para los lactantes menores de seis meses de vida para quienes no se recomienda la administración de las vacunas antigripales estacionales.

La evaluación de la incidencia general de la vacunación antigripal se complica debido a la heterogeneidad entre las estaciones, la eficacia variable de las vacunas antigripales y la falta frecuente de datos de vigilancia de la gripe antes de la introducción de la vacuna. En cambio, las autoridades sanitarias por lo general necesitan combinar datos de varias fuentes para calcular la incidencia de la vacuna. De este modo, los datos de la carga de la enfermedad gripal se combinan con cálculos de la eficacia de la vacuna antigripal recurrente y datos de la cobertura de vacunación para

ofrecer cálculos de casos, hospitalizaciones y muertes evitados por la vacunación²¹. Por ejemplo, para la estación de la gripe de 2013–14, mediante cálculos actualizados sobre la cobertura de la vacunación, la eficacia vacunal y las hospitalizaciones por gripe, los CDC de los Estados Unidos estimaron que la vacunación antigripal evitó cerca de 7,2 millones de enfermedades, 3,1 millones de enfermedades que recibieron atención médica y 90.000 hospitalizaciones por gripe³⁰. De manera similar a estaciones anteriores, se calculó que menos de la mitad de las personas de ≥ 6 meses de vida han sido vacunadas. Si los niveles de vacunación antigripal hubiesen llegado al 70%, se podrían haber evitado otros 5,9 millones aproximadamente de enfermedades, 2,3 millones de enfermedades que recibieron atención médica y 42.000 hospitalizaciones por gripe³¹.

Momento oportuno y estrategias de vacunación

Las vacunas antigripales actualmente en el mercado a nivel mundial se deben administrar cada año debido a las actualizaciones frecuentes de las cepas vacunales, pero también debido a la corta duración de la protección². De este modo, año tras año, las actividades de vacunación antigripal se organizan poco tiempo antes del inicio de la estación de la gripe y, por lo general, comienzan con una campaña de vacunación intensiva. De manera óptima, la vacunación se debe realizar antes de que comience la actividad gripal en la comunidad teniendo en cuenta las dos semanas en promedio que son necesarias para montar una respuesta inmunológica adecuada³². En consecuencia, se recomienda que las campañas lleguen a la cobertura más alta posible de las poblaciones destinatarias antes del pico de la actividad gripal en un país^{6,33}. Algunas veces las campañas de vacunación pueden aprovechar la proximidad de otras campañas de vacunación más amplias. Esto es así con la semana de la vacunación de las Américas para países que vacunan contra la gripe en abril con la aplicación de la vacuna del hemisferio sur³³. La vacunación debe continuar ofreciéndose mediante servicios de salud sistemáticos siempre que circulen los virus de la gripe y se disponga de vacunas no vencidas.

Todos los individuos destinatarios de las vacunaciones deben recibir una dosis de la vacuna, excepto los niños de entre seis meses de vida y 8 años de edad que nunca han sido vacunados contra la gripe previamente; a ellos se les deben administrar dos dosis de la vacuna con un intervalo de al menos 4 semanas para garantizar la protección óptima⁴.

La determinación del mejor momento para la vacunación es fácil en las regiones templadas donde el período de presentación de los brotes estacionales está bien definido. Se dificulta más en regiones tropicales y subtropicales, donde los picos de actividad gripal son menos pronunciados. En un intento por simplificar las pautas operativas y como parte de un análisis mundial reciente de los datos disponibles para los países sobre el momento adecuado para vacunar y la formulación que se debe usar se propusieron conjuntos geográficos de países en zonas de vacunación con recomendaciones similares para el momento oportuno y la formulación vacunal^{7,34}. Sería posible establecer el momento oportuno óptimo para la campaña de vacunación antigripal estacional anual según el comienzo del principal período de actividad gripal en la mayoría de los países tropicales y subtropicales. Una vez que se ha definido la estacionalidad local, los países siempre deben usar la formulación que se corresponde con la recomendación más reciente de la OMS para la vacuna contra el virus de la gripe a fin de aprovechar al máximo su eficacia, independientemente de la ubicación geográfica del país. Los países en los que circula el virus de la gripe todo el año deben considerar estrategias para aumentar la cobertura de vacunación con la formulación más apropiada, en lugar de realizar varias intervenciones al año³³.

La vacunación antigripal se recomienda en cualquier etapa del embarazo para proteger tanto a la madre como al bebé por nacer. En el período de asistencia prenatal se deben aprovechar todas las oportunidades para cerciorarse de que la madre embarazada haya sido vacunada.

Promoción y comunicación de la vacunación antigripal

La comunicación es fundamental para aumentar la aceptación y absorción de las vacunas antigripales. Los mensajes de deben adaptar y personalizar para los diferentes públicos y culturas locales. Entre los países que se centran en grupos de alto riesgo, el refuerzo de la cobertura vacunal dependerá, en gran medida, de estrategias de comunicación eficaces, la participación de la comunidad científica y el dinamismo del personal sanitario. Se comprobó que la obtención del aval de los colegios profesionales, como los colegios de obstetras/ginecólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, parteras y grupos nacionales asesores técnicos en materia de vacunación aumenta el cumplimiento con la vacunación antigripal³⁵.

Conclusión

En conclusión, las vacunas antigripales son inocuas y eficaces para prevenir la enfermedad y reducir la carga económica. Las medidas actuales para medir el rendimiento y la repercusión de las vacunas, complementadas con estudios sobre la carga de la enfermedad y de índole económica pueden ayudar a las autoridades sanitarias a mantener la inversión en vacunas antigripales. Además de prevenir la carga de la enfermedad, las actividades estacionales e integrales de vacunación antigripal (incluso la previsión de las necesidades de adquisición de vacunas, la concentración en la gama de grupos de alto riesgo, la comunicación eficiente, y la planificación de los aspectos técnicos y operacionales con antelación) constituyen la mejor manera de prepararse para una futura pandemia de gripe.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre la gripe (estacional), noviembre de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>
2. Robert G. Webster, Arnold S. Monto, Thomas J. Braciale, Robert A. Lamb y otros. Textbook of influenza, segunda edición. 2013 John Wiley & Sons, Ltd.
3. Organización Mundial de la Salud. Documento de posición sobre las vacunas. Parte epidemiológico semanal, N.º 33, 19, agosto de 2005. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer8033influenza_August2005_position_paper.pdf
4. Vacunas antigripales. Documento de posición de la OMS — Parte epidemiológico semanal. N.º 47, 2012, 87, 461–476, 23 de noviembre de 2012. Disponible en: <http://www.who.int/wer/>; http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_Influenza_Nov_2012_Spanish.pdf
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE). Background paper on influenza vaccines and immunization. Grupo de Trabajo del SAGE. Ginebra: OMS, 2012 [Consultado el 16 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf
6. Hirve y otros (2016). Seasonal influenza vaccine policy, use and effectiveness in the tropics and subtropics — a systematic literature review. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 10(4), 254–267.
7. Hirve S, Newman LP, Paget J, Azziz-Baumgartner E, Fitzner J, Bhat N, y otros. (2016) Influenza Seasonality in the Tropics and Subtropics — When to Vaccinate? *PLoS ONE* 11(4): e0153003. doi:10.1371/journal.pone.0153003.

8. Organización Mundial de la Salud. Influenza — biologicals. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>
9. Departamento de Salud y Servicios Humanos/Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — Estados Unidos, 2016–17. Influenza Season MMWR/26 de agosto de 2016 / Vol. 65 / N.º 5.
10. Organización Mundial de la Salud. Vaccine infosheet. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/es/
11. France EK, Glanz JM, Xu S, y otros. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:1031–6.
12. David P. Greenberg, Corwin A. Robertson, Michael J. Noss, Mark M. Blatter c, Rex Biedenbender, Michael D. Deckera Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults.
13. Organización Mundial de la Salud. Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas. Safety of Immunization during Pregnancy A review of the evidence. 2014. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf
14. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. US Flu fact sheet. Vaccine safety. <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccinesafety.htm>. Organización Mundial de la Salud. Questions and answers Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza vaccines. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_qanda_vaccineeffectiveness.pdf?ua=1
15. Sullivan SG, Feng S, Cowling BJ. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Rev Vaccines* 2014 Dic; 13(12):1571–91. doi: 10.1586/14760584.2014.966695. Epub 2014, Oct. 28.
16. De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, Ambrose CS. The test-negative design: validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill.* 2013; 18(37):pii=20585 Disponible en internet en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20585>
17. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165–8.
18. Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine* 2010; 28(46):7381–8.
19. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK (2013). The case test-negative design for studies of the effectiveness of seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 31: 3104–3109.
20. EL Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Clará W, Guzmán-Saborío G, Elas M, Mejía H, y otros. Pilot to evaluate the feasibility of measuring seasonal influenza vaccine effectiveness using surveillance platforms in Central-America, 2012. *BMC Public Health* 2015, 15:673.
21. Organización Mundial de la Salud. WHO Field Guide for the evaluation of influenza vaccine effectiveness. Disponible en: http://www.who.int/immunization/research/development/influenza_field_guide/en/
22. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia.
23. Belongia EA, Simpson MD, King J P, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT y otros. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *The Lancet Infectious Diseases*, Volumen 16, N.º 8, pp. 942–951, agosto de 2016.
24. Organización Mundial de la Salud. Questions and Answers Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere 2016–2017 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201602_qanda_recommendation.pdf.
25. Leung VK, Cowling BJ, Feng S, Sullivan SG. Concordance of interim and final estimates of influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Euro Surveill* 2016; 21(16):pii=30202 DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30202>.
26. Zaman, K, Roy,E, Arifeen,SE, Rahman,M, Raqib,R, Wilson,E, Omer,S Shahid,N Breiman,RF and Steinhoff, MC Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *N Engl J Med* 2008; 359:1555–1564. 9 de octubre de 2008.
27. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979; 140:141–6.
28. Englund JA, Mbawuiké IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993; 168:647–56.

29. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:398–403.
30. Benowitz, Esposito, Gracey, Shapiro y Vázquez. Influenza Vaccine Given to Pregnant Women Reduces Hospitalization Due to Influenza in Their Infants. *Clin Infect Dis Dic* 15, 2010; 51(12): 1355-1361.
31. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Vaccination — Estados Unidos, 2013–14 Influenza Season MMWR / 12 de diciembre de 2014/Vol. 63/N.º 49. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6349.pdf>
32. Gross PA, Russo C, Dran S, Cataruozolo P, Munk G, Lancey SC. Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1997 Jul; 4(4):491-2. *PubMed PMID*: 9220171. *Pubmed Central PMCID*: 170557.
33. Ropero-Alvarez AM, El Omeiri N, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C, Andrus JK. Influenza vaccination in the Americas: Progress and challenges after the 2009 A(H1N1) influenza pandemic. *Hum Vacc Imm* 2016.
34. Durand L, Clara W, Jara J, Cerpa M, Palekar R, El Omeiri N, y otros. Timing of influenza activity and vaccine selection in the American Tropics. ISIRV. Aceptado el 29 de octubre de 2015.
35. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA). XXIII Reunión. Varadero (Cuba) 1º al 3 de julio de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862%3Atechnical-advisory-group-vaccine-preventable-diseases&catid=1549%3Ainformation-products&Itemid=39430&lang=es

Prevención de la Enfermedad Meningocócica

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi MD, PhD

Facultad de Ciencias Médicas Santa Casa de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil

Introducción

La enfermedad meningocócica es un problema importante de la salud pública y continúa siendo la causa principal de meningitis y septicemia en varios países de América Latina. Son pocas las enfermedades con tanto poder de provocar pánico en la población como la enfermedad meningocócica, principalmente por su potencial naturaleza epidémica, el comienzo rápido de la enfermedad y tasas altas de letalidad (entre el 10% y el 20%) y morbilidad sustancial. Hasta el 20% de los supervivientes de la enfermedad meningocócica presentan secuelas a largo plazo, como sordera, daño neurológico, convulsiones o amputación de extremidades^{1,2}.

Etiología y patogenia

El agente causal de la enfermedad meningocócica, *Neisseria meningitidis*, es un diplococo gramnegativo, aeróbico, encapsulado, inmóvil, perteneciente a la familia *Neisseriaceae*. La composición antigénica de la cápsula de polisacáridos permite la clasificación de *N. meningitidis* en 12 serogrupos diferentes: A, B, C, H, I, K, L, W, X, Y, Z y E³. Actualmente, los serogrupos A, B, C, Y, W y X son responsables de prácticamente todos los casos de enfermedad notificados a nivel mundial, los cuales afectan a las personas exclusivamente¹⁻³. Los meningococos se clasifican también en serotipos y serosubtipos de acuerdo con la composición antigénica de las proteínas de la membrana externa PorB y PorA, respectivamente. Los meningococos han demostrado la capacidad de intercambiar el material genético responsable de producir la cápsula y, de ese modo, modificar el serogrupo. La tipificación genética por secuencias multilocus (MLST, por sus siglas en inglés), la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y la secuenciación hologenómica (WGS, por sus siglas en inglés) son actualmente los métodos más específicos para detectar y caracterizar las cepas meningocócicas^{4,5}.

Los meningococos se transmiten entre las personas por medio de la aerolización o el contacto con secreciones respiratorias o saliva. La adquisición de meningococos puede ser provisional, resultar en la colonización (portación) o provocar una enfermedad invasiva. En la mayoría de los individuos *N. meningitidis* se aloja en la garganta, de manera asintomática, durante toda la vida. Si bien la portación meningocócica es común en muchas poblaciones humanas o en la mayoría de ellas, la enfermedad invasiva es un desenlace relativamente inusual de la infección meningocócica. Para la mayoría de las personas, la portación es un proceso inmunizante que se traduce en anticuerpos protectores^{6,7}.

En entornos no epidémicos, los estudios de portación realizados en todo el mundo mostraron que entre el 5 y el 10% aproximadamente de la población porta meningococos. Se llegó a la conclusión que las tasas de portación son muy bajas en los primeros años de vida, aumentan en adolescentes y adultos jóvenes y luego disminuyen en la vida adulta^{6,7}. Las tasas de portación de meningococos pueden ser considerablemente

superiores en situaciones de brotes, el contacto de los integrantes del hogar con personas enfermas y en instituciones, en particular en personal militar o en otras comunidades cerradas o semicerradas^{6,7}.

Cuando se presenta la enfermedad invasiva, por lo general se manifiesta dentro de 1 a 14 días de la adquisición. En hogares en los que se manifestó un caso de enfermedad meningocócica, el riesgo de enfermedad invasiva en los integrantes de la familia aumenta en un factor de 500 a 800⁸.

Epidemiología

La enfermedad meningocócica afecta a individuos de todos los grupos etarios, pero la incidencia más alta se observa en menores de 5 años de edad y, en particular, en lactantes. En algunas poblaciones, los picos de incidencia también se observan en otros dos grupos etarios: adolescentes y adultos jóvenes, así como en adultos de 65 años de edad y más. Durante los brotes y las epidemias, se observa una modificación en la distribución etaria de la enfermedad, con un mayor número de casos en adolescentes y adultos jóvenes. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica son esporádicos con un alza durante el invierno en el número de casos^{2,3}.

La enfermedad meningocócica se presenta en todo el mundo pero hay diferencias geográficas marcadas en cuanto a la incidencia y distribución de los distintos serogrupos que provocan la enfermedad. En América del Norte, B, C e Y son los serogrupos principales causantes de la enfermedad meningocócica, mientras que, en África, la enfermedad epidémica se asocia más comúnmente con el serogrupo A y, últimamente, con los serogrupos C, W y X^{3,8,9}. En los países europeos, los serogrupos B, W e Y son causas importantes de enfermedad meningocócica invasiva, mientras que el serogrupo C aún prevalece en países sin programas de vacunación antimeningocócica C³.

En América Latina, durante la última década, las tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica oscilaron ampliamente, de menos de 0,1 casos por 100.000 en México, Perú, Paraguay y Bolivia a 2 casos por 100.000 en el Brasil, con la incidencia más alta observada generalmente en lactantes¹⁰. En relación con la distribución de los serogrupos, los serogrupos B y C son responsables de la mayoría de los casos notificados en la región. Sin embargo, en Argentina y Chile, se notificó recientemente un mayor número de casos de la enfermedad del serogrupo W, relacionados con el complejo ST-11^{10,11}.

La disponibilidad y la calidad de los datos publicados para la enfermedad meningocócica en América Latina no son uniformes en los países dado que algunos notifican datos limitados y tasas sumamente bajas de enfermedad meningocócica. Brasil, Uruguay, Argentina y Chile son los países con la carga más alta de enfermedad meningocócica en América Latina, lo cual refleja probablemente un sistema de vigilancia vigente más robusto y una infraestructura laboratorial bien establecida para la enfermedad meningocócica¹⁰.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones invasivas por *N. meningitidis* se traducen en un espectro clínico amplio caracterizado por uno o más síndromes clínicos, como meningitis, bacteriemia o septicemia, donde la meningitis es la manifestación clínica más común. Neumonía, pericarditis, miocarditis, conjuntivitis o artritis son manifestaciones menos comunes de la infección por *N. meningitidis*. Con este telón de fondo, el término "enfermedad meningocócica" es adecuado y ha sido incorporado a nivel internacional. En menos del 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica se presenta un síndrome inflamatorio postinfeccioso autolimitante, caracterizado más usualmente por fiebre, artritis o vasculitis².

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad meningocócica invasiva se basa en la presentación clínica, así como en una variedad de análisis de laboratorio. La prueba de referencia para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad meningocócica es el aislamiento de *N. meningitidis* por medio del cultivo de líquidos corporales generalmente estériles, como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o, con menor frecuencia, líquido sinovial, pericardial o pleural y raspado de lesión petequial o purpúrica. Puede ser útil una tinción de Gram de raspado petequial o purpúrico, LCR y frotis de capa leucocitaria de sangre. Los análisis de aglutinación en látex utilizan microesferas de látex recubiertas con anticuerpos para los antígenos capsulares meningocócicos en los líquidos corporales, como el LCR, la sangre y la orina. Estos análisis pueden detectar la aglutinación de cinco grupos capsulares: A, B, C, Y y W².

Un análisis rápido y sensible para diagnosticar la infección meningocócica es la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La ventaja principal de la RCP en relación con métodos de cultivo es que permite la detección de *N. meningitidis* en muestras clínicas, incluso cuando los organismos son inviables después del tratamiento antibiótico².

Tratamiento

El diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento antibiótico, la transferencia a un hospital con una unidad de cuidados intensivos y el tratamiento radical del choque son esenciales para reducir las tasas de letalidad de la enfermedad meningocócica. Son varias las opciones aceptables para el tratamiento de la enfermedad meningocócica con antibióticos, incluso penicilina G (250. 000–400. 000 U/kg/día divididas cada 4 a 6 horas por vía intravenosa), o cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima (200 mg/kg/día por vía intravenosa) o ceftriaxona (100 mg/kg/día por vía intravenosa). Para los pacientes con antecedentes de alergia grave a los antibióticos betalactámicos, se recomienda el tratamiento antibiótico con cloranfenicol (75–100 mg/kg/día divididos cada 6 horas por vía intravenosa)². Si bien en países de América Latina se notificaron cepas aisladas de *N. meningitidis* con resistencia relativa a la penicilina (concentración inhibitoria mínima de penicilina de 0,1 a 1,0 mg/ml)¹², este grado de resistencia a la penicilina (atribuida a una mutación genética que provoca la modificación de la proteína de unión a la penicilina 2) no parece repercutir en la respuesta al tratamiento. En las pautas se recomienda tratamiento durante 5 a 7 días. El tratamiento de apoyo óptimo es esencial. Sin embargo, la administración de esteroides en niños que padecen de choque provocado por *N. meningitidis* es polémico dado que ningún estudio pediátrico documentó beneficios. Los intensivistas pediátricos pueden tratar con esteroides a niños con enfermedad meningocócica que sufren choque refractario e insuficiencia de la glándula suprarrenal¹³. Los datos respaldan el tratamiento con dexametasona antes de la administración de antibióticos para reducir la morbilidad en niños con meningitis por Hib². Sin embargo, no se recomienda la administración sistemática de dexametasona para el tratamiento de la meningitis meningocócica según los datos actuales. Tratamientos complementarios utilizados en niños no mostraron efectos beneficiosos en las tasas de supervivencia.

Prevención

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis se debe ofrecer a todos los contactos hogareños de un caso inicial de enfermedad meningocócica, como personas que residen y duermen en el mismo hogar, individuos a cargo de la atención del niño y los contactos del jardín de infantes y a personas que han estado expuestas directamente a las secreciones orales de un paciente mediante el contacto estrecho, por ejemplo si se besaron o compartieron cepillos dentales y otras cosas, durante los diez días previos al comienzo de los síntomas de enfermedad en el caso inicial. La profilaxis sistemática no es recomendable para los profesionales sanitarios, excepto en casos en que se realizó respiración boca a boca, intubación endotraqueal o aspiración de secreciones sin tomar recaudos para la protección de las vías respiratorias. A fin de erradicar la portación nasofaríngea de la *N. meningitidis*, el caso inicial se debe tratar también con quimioprofilaxis antes del alta hospitalaria, a menos que se use ceftriaxona o cefotaxima como agentes antimicrobianos para el tratamiento de la enfermedad meningocócica. La rifampicina es el medicamento elegido para la quimioprofilaxis de niños y adultos. La ceftriaxona administrada en forma de inyección intramuscular en dosis única y la ciprofloxacina administrada en una dosis oral única probaron ser opciones efectivas para erradicar la portación faríngea de los meningococos. La ciprofloxacina sólo se debe administrar a mayores de 18 años de edad².

Vacunas

Tabla 1 . Vacunas antimeningocócicas en el mercado mundial en 2016

Vacunas de polisacáridos		Polisacárido
Meningo A+C®		MenAC
Mencevax®		MenACWY
Menomune®		MenACWY
Vacunas conjugadas		Proteína transportadora
Menjugate®	MenC	CRM ₁₉₇
Meningitec®	MenC	CRM ₁₉₇
NeisVac-C®	MenC	TT
Menitorix®	MenC-Hib	TT
MenHibrix®	MenC-Y-Hib	TT
MenAfriVac®	MenA	TT
Menactra®	MenACYW	DT
Menveo®	MenACYW	CRM ₁₉₇
Nimenrix®	MenACYW	TT
Vacunas de subunidades proteicas		Componentes antigénicos
Bexsero®		fHbp, NadA, NHBA y PorA del serosubtipo P1. 4
Trumenba®		fHbp de las subfamilias 1 y 2

Fuente: Datos compilados por el autor

Vacunas de polisacáridos

Las vacunas de polisacáridos actualmente en el mercado ofrecen protección de los serogrupos A, C, W e Y. Estas vacunas, al igual que otras vacunas de polisacáridos no conjugados, no generan la respuesta inmunitaria adecuada en menores de 2 años de edad debido a la falta de respuesta a antígenos timoindpendientes a esta edad. Otra característica de estas vacunas es que, incluso en pacientes mayores de 2 años de edad, la protección ofrecida es limitada dado que no inducen la memoria inmunitaria. Por otra parte, son capaces de inducir la hiporreactividad al cabo de dosis subsiguientes. Estas características, combinadas con el hecho de que estas vacunas tienen efecto transitorio e incompleto en la reducción de la colonización y el contagio de los meningococos en la población vacunada, han limitado la administración de las vacunas de polisacáridos¹⁴⁻¹⁷.

Vacunas de polisacáridos conjugados

La conjugación de los polisacáridos con transportadores de proteínas (el toxoide diftérico mutante atóxico [CRM₁₉₇] o el toxoide tetánico) modifica la naturaleza de la respuesta a los polisacáridos e incluye una respuesta timodependiente. Cuando los linfocitos B reconocen el polisacárido, procesan la proteína transportadora conjugada y presentan epítomos peptídicos a los linfocitos CD4+. Este complejo antigénico induce la producción de niveles elevados de anticuerpos, como en lactantes de corta edad, aumenta la avidéz de los anticuerpos y de la actividad bactericida en el suero. Asimismo, induce la formación de poblaciones de linfocitos B de memoria prolongada, causantes de una respuesta amnésica (efecto de refuerzo) ante la reexposición. Por otra parte, estas vacunas evitan la adquisición de la colonización nasofaríngea, reducen el número de portadores entre los vacunados y así interrumpen la transmisión del patógeno en la población ("protección colectiva")¹⁵⁻¹⁷.

A finales de los 90, las empresas farmacéuticas inicialmente formularon vacunas antimeningocócicas conjugadas monovalentes contra el tipo C que contenían un polisacárido, conjugado con el toxoide diftérico mutante (MCC-CRM₁₉₇) o el toxoide tetánico (MCC-TT). Se comprobó que estas vacunas son inmunogénicas en lactantes, niños de corta edad, niños mayores, adolescentes y adultos. Más adelante, se autorizó también como una vacuna combinada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), MenC, conjugada con el toxoide tetánico¹⁶⁻¹⁸. Los ensayos clásicos aleatorizados de fase III, en los que se evalúa la eficacia de una vacuna en una población específica, no son viables debido a la baja incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C. De este modo, los marcadores serológicos de inmunidad contra la infección meningocócica del tipo C se usan para inferir la eficacia de estas vacunas y se utilizaron como base para su autorización¹⁶. El indicador de protección aceptado (es decir el valor de anticuerpos más bajo necesario para considerar que el individuo vacunado está protegido) es la presencia de anticuerpo bactericida sérico (SBA) ≥ 4 con complemento humano, o valores de SBA ≥ 8 cuando se usa un complemento obtenido de conejos pequeños¹⁶⁻¹⁷. En los ensayos previos y posteriores a la autorización, se mostró buena inmunogenia en el corto plazo y memoria inmunológica asociada con las vacunas conjugadas en el mercado, además de tolerabilidad y reactogenia adecuadas¹⁴⁻¹⁷. En 1999, las vacunas fueron autorizadas inicialmente en Europa, con tres dosis para la vacunación primaria de lactantes de 2 meses de vida. Sin embargo, los ensayos posteriores de inmunogenia demostraron que el calendario de vacunación primaria podría reducirse a incluir dos o solamente una dosis en este grupo etario¹⁹.

Experiencia con la vacunación colectiva de la población con la vacuna antimeningocócica conjugada del tipo C

En 1999, el Reino Unido fue el primer país en introducir la vacuna MCC en el calendario de vacunación infantil sistemático, con la vacunación de más de 15. 000. 000 de menores de 17 años en menos de un año. Los resultados iniciales fueron alentadores, con una reducción del 81% en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C de 1998–1999 a 2000–2001. La eficacia de la vacuna de una sola dosis para reducir la enfermedad meningocócica en condiciones sistemáticas en el terreno llegó al 97% en adolescentes y al 92% en niños de corta edad. Se concluyó una eficacia del 91% en lactantes a quienes se les administraron tres dosis de la vacuna a los 2, 3 y 4 meses de vida. El número de muertes atribuidas a la enfermedad meningocócica del serogrupo C se redujo de 67, en 1999, a cinco, en 2001¹⁸. Disminuyó marcadamente la incidencia de la enfermedad meningocócica incluso en grupos etarios no vacunados, lo cual demuestra que las vacunas conjugadas protegen no sólo a los individuos vacunados, sino también a la población en general, seguramente debido a la reducción del número de portadores de la bacteria en la nasofaringe¹⁸⁻²¹. El éxito del programa de vacunación colectiva se atribuyó tanto a la alta eficacia de la vacuna (protección directa) como al efecto colectivo (protección indirecta).

Sin embargo, unos cuantos años después de la introducción de la vacuna en el Reino Unido, en 2004, se observó una caída en la eficacia para todos los grupos etarios, en especial en el grupo de lactantes que fue vacunado a los 2, 3 y 4 meses²³. Entre 2000 y 2003, se registraron 53 casos de enfermedad meningocócica del serogrupo C y la investigación de estos casos no mostró rastros de inmunodeficiencia. En España, se observó un fenómeno similar, con una pérdida de la protección en niños que fueron vacunados a los 2, 4 y 6 meses de vida²⁴⁻²⁵.

El control de la incidencia de la enfermedad provocada por el serogrupo C sugirió la disminución de la eficacia vacunal al cabo de unos cuantos años, principalmente en niños vacunados durante el primer año de vida, con dos o tres dosis de la vacuna. Como resultado, el Reino Unido agregó una dosis de refuerzo después del primer año de vida para garantizar una protección más duradera para los lactantes vacunados en el primer año de vida¹⁹.

En el Reino Unido, un estudio del efecto de la vacunación colectiva en las tasas de portación en 16. 000 adolescentes de entre 15 y 17 años, mostró una reducción del 66% en las tasas de portación meningocócica nasofaríngea del serogrupo C, en comparación con las tasas previas a la introducción de las vacunas antimeningocócicas conjugadas²¹. En este estudio, las tasas de portación de otros serogrupos en la población vacunada se mantuvieron relativamente sin modificaciones. Una inquietud hipotética es que tras la reducción drástica en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C en países que incorporaron la vacunación colectiva, otros serogrupos podrían "sustituir" la brecha en la incidencia de la enfermedad que dejó la enfermedad del serogrupo C²⁶. A la fecha, los datos de la vigilancia en el Reino Unido no demostraron un efecto de sustitución²⁶⁻²⁷.

En 2002, los Países Bajos comenzaron un programa de vacunación sistemático con sólo una dosis de la vacuna MCC conjugada con el toxoide tetánico a los 14 meses de vida. Por otra parte, se introdujo una campaña de rescate orientada a vacunar con la misma vacuna a todos los niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad. Los datos de los Países Bajos revelaron una reducción rápida y drástica de la incidencia de la enfermedad meningocócica tanto en grupos etarios vacunados como no vacunados, con la mayor reducción verificada (99%) en grupos etarios vacunados²⁸. Otros países europeos obtuvieron reducciones marcadas en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C tras la introducción de las vacunas MCC en los programas de vacunación²⁹⁻³² (figura 2). Estas vacunas también han logrado controlar satisfactoriamente los brotes de la enfermedad meningocócica del serogrupo C. En Quebec, Canadá, las autoridades sanitarias vacunaron con la vacuna MCC a todos los individuos de

entre 2 meses y 20 años. La eficacia vacunal, verificada más de un año después del brote, fue superior al 96%, lo cual demuestra una vez más su uso potencial en el control de epidemias³³.

Los estudios en el Reino Unido³⁴ en los que se analizó la persistencia de los valores protectores de anticuerpos en niños y adolescentes vacunados a diferentes edades y con calendarios distintos, demostraron que sólo el 25% de los niños vacunados entre los 2 meses y los 6 años de edad tuvo valores de anticuerpos protectores seis a siete años después de la vacunación. Por el contrario, los niños que habían sido vacunados a edades mayores, entre los 6 y los 15 años, mantuvieron tasas altas de persistencia de los valores protectores de los anticuerpos. Cuatro a cinco años después de recibir la vacuna, el 79% de los niños vacunados entre 6 y 9 años de edad y el 88% de los niños vacunados entre 10 y 15 años de edad mantuvieron $rSBA \geq 8$ ³⁵. Estos datos confirman que la respuesta inmunitaria suministrada por las vacunas MCC depende de la edad. Los sujetos vacunados a edades más avanzadas presentan respuestas más congruentes y de mayor duración. Estos últimos datos de la pérdida rápida de los valores protectores de los anticuerpos para los niños vacunados en los primeros seis años de vida sugieren que cerca del 75% de estos niños son susceptibles al riesgo de contraer el estado de portador y a padecer la enfermedad al comienzo de la adolescencia.

La clave para mantener el éxito del programa de vacunación parece ser la prevención de la adquisición del estado de portador con el mantenimiento de niveles altos de anticuerpos en los adolescentes. Por ello, varios países, entre ellos el Reino Unido y Canadá, han introducido la vacunación de refuerzo en la adolescencia. El Reino Unido recientemente decidió reemplazar el refuerzo con MenC en adolescentes por un refuerzo con MenACWY y realizar una campaña de rescate para los alumnos a fin de evitar adquirir el estado de portador e inducir la protección colectiva³⁶.

En 2010, Brasil fue el primer país de América Latina en introducir la vacuna MCC en el calendario sistemático de vacunación para lactantes, como un calendario con dos dosis, a los 3 y a los 5 meses de vida y una dosis de refuerzo a los 12 meses. Los niños de corta edad de entre 12 y 23 meses de vida recibieron una dosis de la vacuna, sin campaña de rescate para los grupos etarios mayores. La introducción de la vacuna MCC en el programa sistemático en el Brasil redujo las tasas de incidencia de la enfermedad en los grupos etarios destinatarios de la vacuna. Sin embargo, a pesar de la disminución drástica en las tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica entre los grupos etarios que fueron vacunados, no se observó ningún efecto temprano en otros grupos etarios, lo cual refleja probablemente la ausencia de una campaña de rescate en adolescentes (por lo general, el grupo etario responsable de la portación y transmisión)⁴¹. Brasil está analizando actualmente la introducción de una dosis de la MCC en adolescentes a fin de optimizar el efecto del programa de vacunación. Actualmente, Brasil es el único país de América Latina que introdujo la vacuna MC sistemáticamente.

Nuevas vacunas antimeningocócicas conjugadas

En la actualidad, tres vacunas antimeningocócicas conjugadas cuadrivalentes (A, C, W y Y) que usan transportadores de proteínas diferentes (toxoides tetánico [TT], toxoide diftérico [DT] y toxoide diftérico atóxico [CRM]) están autorizadas sobre la base de datos de inocuidad e inmunogenia. En América Latina, la vacuna MenACWY-DT está autorizada para administración a niños mayores de 9 meses de vida, adolescentes y a adultos de hasta 55 años de edad. La vacuna MenACWY-CRM₁₉₇ está autorizada para niños de más de 2 meses de vida, adolescentes y adultos. La vacuna MenACWY-TT está autorizada para niños mayores de 1 año de edad, adolescentes y adultos³⁷.

Los datos de eficacia sobre las vacunas MenACWY son limitados. En un estudio realizado en los Estados Unidos, la eficacia de la MenACWY-DT contra la enfermedad meningocócica de los serogrupos C e Y en adolescentes osciló aproximadamente entre el 80% y el 85% en el primer año después de la vacunación, con datos indicativos de una disminución en la eficacia cuando se evaluaron al cabo de 3 a 5 años⁸.

En Chile, en 2012, después del aumento continuo en la notificación y la proporción de casos del serogrupo W, el Ministerio de Salud respondió con la puesta en marcha de una campaña de vacunación en la que se utilizaron dos vacunas conjugadas cuadrivalentes diferentes (Men ACWY-DT y Men ACWY-CRM₁₉₇) destinadas a niños de entre 9 meses y 5 años de edad y, en 2014, un programa de vacunación contra la enfermedad meningocócica con la aplicación de la vacuna conjugada MenACWY-TT se incluyó en el programa nacional de vacunación para todos los niños de 12 meses de vida¹¹. La campaña de vacunación comenzó en octubre de 2012 y se expandió a todo el país en los primeros meses de 2013. La cobertura para la primera dosis de la vacuna fue casi del 100% para el grupo etario destinatario. El análisis preliminar de los datos en Chile mostró que tras la campaña de vacunación con Men ACWY, se observó protección vacunal sólo en los grupos etarios destinatarios de la vacuna. No hubo efectos indirectos tempranos. Las tasas de incidencia generales de la enfermedad meningocócica del serogrupo W en 2013, 2014 y 2015 fueron similares a las de 2012³⁸. En consecuencia, se están analizando posibles estrategias nuevas, incluso la vacunación de lactantes de corta edad y una campaña de rescate dirigida a adolescentes y adultos jóvenes, con el objetivo de optimizar el efecto del programa de vacunación en Chile.

En los Estados Unidos, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI) recomienda actualmente la vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente para los serogrupos ACWY para todos los adolescentes de entre 11 y 12 años de edad, con una dosis de refuerzo al cabo de 5 años. También se deben vacunar los adolescentes anteriormente no vacunados, de entre 13 y 18 años de edad.

En los EE. UU. la recomendación es administrar una vacuna antimeningocócica conjugada apropiada para la edad y con la formulación correcta para los lactantes, los niños, los adolescentes y los adultos más vulnerables a la enfermedad meningocócica²:

- Individuos que padecen deficiencias persistentes de componentes complementarios (C3, C5–C9, properdina, factor D y factor H),
- Individuos que padecen asplenia funcional o anatómica (incluso anemia drepanocítica),
- Niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos infectados por el VIH, si existe otra indicación para vacunación
- Individuos en comunidades con brote de enfermedad meningocócica para la cual se recomienda la vacunación. y
- Viajeros o residentes de zonas en las que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica.

Los niños que siguen siendo vulnerables deben recibir una dosis de refuerzo de las vacunas antimeningocócicas conjugadas contra los serogrupos ACWY tres años después de la serie primaria (si esta fue administrada después de los siete años de edad) y, en adelante, cada cinco años. Si la serie primaria fue administrada después de cumplir los siete años de edad, la dosis de refuerzo se debe administrar cinco años después y, en adelante, cada cinco años². La administración de estas vacunas es recomendable también ante una epidemia o para el control de brotes.

En respuesta a los niveles persistentemente altos de enfermedad meningocócica del serogrupo A en el cinturón de la meningitis en África, se introdujo una vacuna antimeningocócica del serogrupo A conjugada con el TT (MenA-TT) en una campaña de vacunación colectiva dirigida a más de 150 millones de personas de 1 a 29 años de edad en los países africanos con la carga de morbilidad más alta. La incidencia de la enfermedad

meningocócica del serogrupo A disminuyó drásticamente en los países vacunados y la vacuna también redujo marcadamente la portación³⁹⁻⁴⁰.

En junio de 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó en los Estados Unidos el uso de la Hib-MenCY-TT, vacuna que contiene polisacáridos capsulares antimeningocócicos de los serogrupos C e Y conjugados con el toxoide tetánico y polisacáridos capsulares de *Haemophilus influenzae* tipo b también conjugados con el toxoide tetánico. Hib-MenCY-TT está aprobada por la FDA como una serie en cuatro dosis para niños de seis semanas a 18 meses de vida y actualmente se usa exclusivamente en los EE. UU.

La vacunación con las vacunas antimeningocócicas conjugadas está contraindicada en personas con una reacción alérgica grave establecida a cualquiera de los componentes de las vacunas, como el toxoide diftérico o tetánico. El CAPI no considera que haber padecido el síndrome de Guillain-Barré (SGB) sea una contraindicación o precaución para la vacunación antimeningocócica. Toda vez que se considere que las embarazadas son vulnerables a la enfermedad, pueden ser inmunizadas con vacunas antimeningocócicas conjugadas^{2,16}. Los lactantes prematuros pueden recibir la vacunación a la edad cronológica correcta, de acuerdo con el calendario de vacunación de lactantes.

Todas las vacunas antimeningocócicas conjugadas están inactivadas, de manera que se pueden administrar a personas inmunodeprimidas como resultado de una enfermedad o de medicamentos. Sin embargo, la respuesta a la vacuna tal vez no llegue a ser óptima^{2,16}.

En términos generales, las características de inocuidad y reactogenia de las vacunas antimeningocócicas son adecuadas. Los eventos adversos notificados más frecuentemente son dolor, eritema e induración en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fiebre y fatiga. En los adolescentes se puede manifestar un síncope inmediatamente después de la vacunación. Las reacciones anafilácticas posvacunales son inusuales^{2,16}.

Vacunas de subunidades proteicas

El polisacárido capsular del meningococo B tiene una estructura antigénica (ácido acetilneuramínico a-2-8-N) similar a la encontrada en los tejidos neurales embrionarios. Esta característica peculiar, además de imposibilitar la inmunogenia de las vacunas de polisacáridos que contienen el serogrupo B, se traduce también en un riesgo de reacciones autoinmunes^{14,16}. Como resultado, ninguna vacuna conjugada de polisacáridos formulada contra el meningococo B probó ser inmunogénica o estar libre de riesgo. En un intento por superar este problema se crearon vacunas con componentes no capsulares del meningococo B. Se usaron satisfactoriamente vacunas basadas en las proteínas de la membrana exterior, formuladas en Cuba y Noruega, para el control de brotes. Sin embargo, la respuesta inmunitaria a estas vacunas es específica a los serosubtipos de meningococo B incluidos en la vacuna. No se brinda protección de los demás serosubtipos del meningococo B excluidos de la vacuna^{14,16}.

En los últimos tiempos, se autorizaron dos vacunas de subunidades de proteínas dirigidas al meningococo del serogrupo B. La vacuna 4CMenB (*Bexsero*[®] de GSK), está compuesta de una variante de la proteína de fijación al factor H (FHbp), NadA, antígeno de Neisseria de unión a heparina (NHBA), y vesículas de la membrana exterior que contienen la cepa del brote neozelandés PorA del serosubtipo P1. 4. La vacuna está autorizada en los EE. UU. para un calendario con dos dosis en adolescentes y adultos jóvenes, de entre 10 y 25 años de edad. Esta vacuna está autorizada también en Europa, Australia, Canadá y en algunos países de América del Sur a partir de los 2 meses de vida^{41,42}. Para los lactantes que comienzan con la vacunación entre los 2 y los 5 meses de vida, se recomiendan tres

dosis, con la primera dosis administrada partir de los 2 meses, al menos con dos meses de espaciamiento. Se puede administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de vida. Para los lactantes que comienzan la vacunación entre los 6 y los 11 meses, se recomiendan dos dosis de la vacuna, con dos meses de espaciamiento y una dosis de refuerzo después de los 12 meses. Para los niños que comienzan la vacunación entre uno y 10 años de edad, se recomiendan dos dosis, con un intervalo de al menos dos meses. Finalmente, para los adolescentes y los adultos de hasta 50 años de edad, se recomiendan dos dosis, con un intervalo mínimo de un mes.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más comunes observadas después de la vacunación con 4CMenB fueron dolor y eritema en el sitio de inyección, malestar y dolor de cabeza. En los lactantes, se observaron con frecuencia reacciones en el sitio de inyección, fiebre e irritabilidad⁴¹.

La otra vacuna de subunidades proteicas es la rLP2086 (*Trumenba*TM® de Pfizer) que utiliza una variante de FHbp modificada con extensiones lipídicas de cada una de las dos subfamilias de FHbp. En la actualidad, la vacuna está autorizada únicamente en los EE. UU., o bien como parte de un calendario con dos dosis (a los 0 y 6 meses de vida) o bien como parte de un calendario con tres dosis (0, 2 y 6 meses) en adolescentes y adultos jóvenes, de 10 a 25 años de edad⁴¹.

Ambas vacunas contra el meningococo del serogrupo B inducen actividad bactericida sérica contra cepas específicas del meningococo del serogrupo B en poblaciones de adolescentes. Actualmente no se cuenta con datos robustos de eficacia para ninguna de las dos vacunas. En un estudio realizado en alumnos universitarios no se mostró efecto de la 4CMenB en la portación del meningococo del serogrupo B, si bien hubo reducciones del orden del 30% en otros grupos de serogrupos (CWY)⁴³. Se ha creado un sistema de tipificación de los antígenos meningocócicos (MATS, según sus siglas en inglés) para predecir el nivel de protección en relación con una cepa específica. Los datos preliminares para la 4CMenB en Canadá, EE. UU., varios países europeos y el Brasil calculan la cobertura de las cepas del meningococo del serogrupo B en el orden del 66 al 91%⁴⁴. Aún se desconoce la eficacia de ambas vacunas contra las cepas del grupo B así como contra las cepas que no pertenecen al serogrupo B y la duración de la protección.

En los EE. UU., los individuos ≥ 10 años de edad que son más susceptibles de padecer la enfermedad meningocócica deben ser vacunados con la MenB. Ambas vacunas contra el meningococo del serogrupo B están aprobadas para la administración en personas de 10 a 25 años de edad. Sin embargo, CAPI respaldó el uso sistemático de las vacunas contra el meningococo del serogrupo B en personas ≥ 10 años de edad que son más susceptibles de padecer la enfermedad meningocócica del serogrupo B dado que no hay diferencias teóricas en la inocuidad para las personas >25 años, en comparación con las que tienen entre 10 y 25 años⁴¹. Las personas vulnerables son las que tienen deficiencias persistentes de componentes complementarios, personas con asplenia anatómica o funcional, microbiólogos expuestos sistemáticamente a cepas aisladas de *N. meningitidis*, así como personas identificadas como más vulnerables debido a un brote de enfermedad meningocócica del serogrupo B.

La serie de vacunas antimeningocócicas contra el serogrupo B se puede administrar también a adolescentes y adultos jóvenes de entre 16 y 23 años para suministrar protección a corto plazo en relación con la mayoría de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B. La edad preferida para vacunación contra el meningococo B es entre los 16 y los 18 años.

El Reino Unido fue el primer país en incorporar la vacuna genotecnológica contra el meningococo B para la vacunación sistemática de lactantes, con un calendario reducido: dos dosis en el primer año de vida, a los dos y cuatro meses, con una dosis de refuerzo a los 12 meses de vida⁴⁵.

Conclusiones

La enfermedad meningocócica es un problema importante de la salud pública y continúa siendo la causa principal de meningitis y septicemia en los países. Su alta tasa de letalidad suele provocar pánico en la población cada vez que ocurre un brote. La enfermedad meningocócica afecta a individuos de todas las edades, pero la incidencia más alta es en menores de 5 años de edad, en particular, en lactantes. A diferencia del carácter inusual de la enfermedad meningocócica, la portación de *N. meningitidis* en la nasofaringe humana es frecuente, en especial en adolescentes y adultos jóvenes. Se comprobó que estos grupos etarios son fundamentales en la transmisión de los meningococos. La vacunación se considera la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad. Las vacunas más antiguas de polisacáridos no conjugados presentan varias limitaciones, como el riesgo de hiporreactividad en dosis repetidas, la corta duración de la protección y la imposibilidad de prevenir la adquisición del estado de portador en individuos vacunados. En consecuencia, toda vez que sea posible, estas vacunas deben ser sustituidas por las vacunas antimeningocócicas conjugadas. La experiencia con las vacunas antimeningocócicas conjugadas del tipo C y, más recientemente, con la vacuna antimeningocócica conjugada del tipo A, han probado que estas vacunas son inocuas, inmunogénicas y efectivas, inducen la protección colectiva de usarse en programas de vacunación dirigidos a los responsables de las tasas más altas de portación meningocócica. La experiencia con el uso de vacunas conjugadas cuadrivalentes es promisoria, pero siguen siendo limitadas las pruebas de que ofrecen la misma magnitud de efectos indirectos.

Los datos indican que el mayor efecto de las vacunas antimeningocócicas conjugadas ocurre cuando se introducen en el programa de vacunación sistemático para lactantes, con una campaña de vacunación única para un grupo etario ampliado que incluye a adolescentes y adultos jóvenes, los grupos etarios usualmente responsables de la portación y la transmisión. Las dosis de refuerzo en la adolescencia son cruciales para mantener la protección de la población.

Finalmente, la autorización y disponibilidad recientes de dos vacunas antimeningocócicas del tipo B con componentes múltiples que contienen proteínas genotecnológicas expuestas en superficie prevén la posibilidad de una protección más amplia contra la enfermedad meningocócica. En los próximos años, la experiencia con el uso de estas vacunas antimeningocócicas del tipo B en los programas de vacunación será de suma importancia para comprender mejor la eficacia contra el meningococo del serogrupo B, así como en la enfermedad no meningocócica del serogrupo B, la duración de la protección y el efecto en la portación.

Referencias

1. Academia Estadounidense de Pediatría. Meningococcal infections. En: Kimberlin DW., Brady M., Jackson MA., Long SS., autores de la edición. Red Book: Informe de 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas. XXX edición, Elk Grove Village, IL: Academia Estadounidense de Pediatría; 2015; pp. 547–557.
2. Halperin SA., Bettinger JA., Greenwood B, y colegas. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 (Supl. 2): B26e36.
3. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, y colegas. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 566–73.
4. Jeppesen CA., Snape MD, Robinson H. y colegas. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect* 2015; 71(1): 43–52.
5. Lucidarme J., y colegas, Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015;71(5): 544–52.

6. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 2006; 134:556–566.
7. Christensen H, May M, Bowen L, y colegas. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853–861.
8. CDC. Meningococcal disease. En: Atkinson W HJ, Wolfe S, autot de la edición. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. XII edición*, Washington DC: Public Health Foundation; 2012.
9. OMS. Africa risks large meningitis outbreak [citado el 21 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/meningitis-africa/en/>.
10. Safadi MA, O’Ryan M, Valenzuela Bravo MT y colegas. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine* 2015; 33(48): 6529–36.
11. Safadi MAP, Berezin E & Arlant LHF. Meningococcal disease. *Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. J Ped Infect Dis* 2014; 3: 91–93.
12. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional SIREVA II 2013: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos. Washington, D. C.: OPS, 2015 (consultado el 7 de agosto de 2016).
13. Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007; 369: 2196–2210.
14. Danzig I. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S285-92
15. Cohn A, MacNeil J, Clark T. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI). Recomendaciones e informes de MMWR, 22 de marzo de 2013/62 (RR02); 1–22.
16. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, autores de la edición. *Vaccines*. V edición Filadelfia: Saunders/Elsevier; 2008; p. 399–434.
17. Safadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: Efficacy and new combinations. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 (3 Supl.): S35–S44.
18. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51:717–22.
19. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 851–61.
20. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326:365–6.
21. Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829–31.
22. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, y colegas. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365–367.
23. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, y colegas. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006; 194: 1745–52.
24. Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine* 2003; 21: 725–8.
25. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9: 11–5.
26. Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, y colegas. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 616–617.
27. Fifteen Years of Protection by Meningococcal C Conjugate Vaccines: Lessons From Disease Surveillance Maiden M & MacLennan J *Clin Infect Dis* 1º de nov. de 2014; 59(9): 1222–4.
28. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:79–80.

29. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG, de Melker HE, y colegas. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One* 2010; 5: e12144.
30. Kafetzis DA, Stamboulidis KN, Tzanakaki G, Kourea Kremastinou J, Skevaki CL, Konstantopoulos A, y colegas. Meningococcal group C disease in Greece during 1993–2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:550–2.
31. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2007; 31: 101–7.
32. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005; 23: 4097–100.
33. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 2491–4.
34. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, y colegas. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999–2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1601–10.
35. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, y colegas. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008; 336: 1487–91.
36. Campbell H, Saliba V, Borrow R, y colegas. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), Reino Unido 2015. *Euro Surveill Bull* 2015; 20(28):pii=21188.
37. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R; Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. Abril de 2015; 14(4): 505–17.
38. Chile Ministerio de Salud. Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad Invasora. *Neisseria meningitidis* 2011–2015. (Evaluado el 30 de agosto de 2016). Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin_NeisseriaMeningitidis.pdf
39. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, y colegas. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet* 2014; 383: 40–7.
40. Kristiansen PA, Diomande F, Ba AK, y colegas. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 354–63.
41. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, 2015. Informe semanal de MMWR sobre morbimortalidad. 2015; 64(22): 608–612.
42. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáfadi MA, Silfverdal SA, Vyse A, Borrow R. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines*. Mayo de 2016; 15(5): 641–58.
43. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn, Gordon SB, y colegas. Effect of the quadrivalent brass-thectheccal theCWY glycoconjugate or the serogroup B brass-thectheccal vaccine on brass-thectheccal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet* 2011; 384 (9960): 2123–2131.
44. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine* 33; 33(2015): 2629–2636.
45. Comité Conjunto sobre Vacunación e Inmunización. Gobierno del Reino Unido. [Evaluado el 20 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes>.

Norovirus y Otras Futuras Vacunas

Miguel O’Ryan G

Profesor titular. Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile; Sillón N° 17 Academia de medicina, Instituto de Chile, Santiago de Chile

Introducción

Los virus del género norovirus pertenecen a la familia de los *Caliciviridae*, a la cual pertenecen también virus de estructura y composición semejante, aunque con diferencias genéticas que los catalogan en otros cuatro géneros: Sapovirus, Lagovirus, Vesivirus, y Nebovirus. Solamente el norovirus y el sapovirus infectan a seres humanos, los restantes infectan a diversas especies animales. El “virus de Norwalk” fue el primer virus identificado de esta familia, en 1972, mediante la aplicación de microscopía electrónica al estudio de deposiciones obtenidas de individuos afectados en un brote escolar de enfermedad gastrointestinal ocurrido en la ciudad de Norwalk, Ohio, en 1968¹. Este brote afectó a un importante número de alumnos y profesores que sufrieron vómitos y diarrea aguda. A partir de entonces, investigadores de diferentes regiones del mundo identificaron numerosos virus de estructura semejante que causan brotes similares y a los que originalmente se les asignaron nombres relacionados al lugar de manifestación del brote (virus de Snow Mountain, South Hampton, México, etc.²). Años después se reclasificaron estos virus y agruparon en el género norovirus. Actualmente, el norovirus causa la mayor proporción de las infecciones por *Caliciviridae* en los seres humanos, seguido por el sapovirus con tasas de prevalencia que son sólo moderadamente inferiores a las del norovirus en algunos estudios recientes^{3,4}.

Los norovirus son virus relativamente pequeños de ~40nm de diámetro, con una estructura simple, compuesta de una proteína mayor (VP1) y una menor (VP2) que conforman su cápside, dentro del cual se aloja el ARN de una hebra. El virus carece de manto lipídico⁵.

Existe una importante diversidad genética entre los norovirus producto de mutaciones puntuales y fenómenos de recombinación genética^{2,6}. Por tal motivo, sobre la base de diferencias mayores o menores en las secuencias genéticas, se describen en la actualidad siete genogrupos (GI a GVII), con la detección de virus que infectan a humanos en los genogrupos GI, GII, GIV. Dentro de cada genogrupo existen variaciones menores de secuencia que determinan los genotipos. El virus Norwalk, por ejemplo, es un virus GI.1 (serotipo 1 perteneciente al genogrupo I); los virus que se detectan con mayor frecuencia en la actualidad pertenecen al genotipo 4 del genogrupo II (GII.4). Más aún, dentro de cada genotipo puede haber variaciones mínimas que se derivan en “variantes” que pueden ser importantes, como se señala a continuación².

La importancia potencial de esta diversidad genética radica en su función con respecto a cierta variabilidad de la virulencia vírica o antigenia que puede incidir en la susceptibilidad a infectar. La mayoría de las infecciones que afectan a humanos han sido causadas por norovirus perteneciente al serotipo GII.4, posiblemente asociado a su vez, con mayores tasas de hospitalización y muerte en comparación con otros serotipos^{7,8}. Este comportamiento epidemiológico puede deberse a que cuando una variación genética deriva en una variación antigénica

significativamente importante, el virus "nuevo" escapa a la inmunidad poblacional existente en un momento dado, generando un aumento en el número de casos, inclusive un aumento de casos más graves. Por ejemplo, dos variantes de GII.4 causaron brotes de gastroenteritis en Australia y Nueva Zelanda entre 2005 y 2006 y una de estas cepas se asoció con cerca del 25% de los brotes notificados en el Reino Unido en ese período⁹. En 2012 la cepa predominante en los Estados Unidos cambió de la cepa GII.4 variante "Nueva Orleans" a la variante "Sídney"¹⁰ y, en 2014, surgió en Japón, el serotipo GII.17, el cual se diseminó al resto del mundo¹¹. Además del fenómeno poblacional caracterizado por el incremento de casos, la variabilidad genética/antigénica podría tener relevancia individual, relacionada con la posibilidad de reinfección (con una cepa circulante lo suficientemente diferente de una cepa infectante anterior) y por ende influir en la protección con vacunas como se analizará más adelante. En los últimos tiempos, se presentó el concepto de genotipos de norovirus "estáticos" o "en evolución", en el que las cepas de GII.4 representan el genotipo con el número más alto de variantes que resultan en el reemplazo periódico de variantes (el genotipo predominantemente "en evolución")¹².

El sapovirus, también se divide en genogrupos: GI a GV. A la fecha, todos los genogrupos, excepto GIII, han causado enfermedad en los seres humanos¹³.

Significación epidemiológica e impacto de la enfermedad

La primera caracterización nosológica asociada a esta familia de virus, durante la década de los 70, fue denominada "gastroenteritis típica del invierno". Se trataba de brotes de diferentes magnitudes (desde pocos casos intrafamiliares a cientos de casos en colegios y comunidades) caracterizados por vómitos abruptos, seguidos de diarrea acuosa, con o sin fiebre de grado más bien bajo, durante unos pocos días. La fuente infectante más común era agua o alimento contaminado. Hoy sabemos que los norovirus infectan a personas de todas las edades, desde lactantes pequeños hasta ancianos. La gran mayoría, por no decir todas las personas a nivel mundial, contraen la infección al menos una vez y, por lo general, múltiples veces a lo largo de la vida. La mayoría de los episodios de infección son leves o asintomáticos, y si bien solo una fracción presentará un cuadro clínico moderado a grave con riesgo de deshidratación, la alta frecuencia de la infección determina que esta fracción sea epidemiológicamente significativa^{2,14,15}. Como se describirá más adelante, estudios de cohorte en niños sugieren que la probabilidad de sufrir una segunda infección sintomática por el mismo serogrupo que la infección previa podría ser baja (aunque esta observación no es aún concluyente), lo cual crea la posibilidad de protección "natural".

La diarrea aguda por norovirus se caracteriza por la emisión de entre 4 y 8 deposiciones diarias de carácter acuoso o semiformadas y carentes de sangre. Son frecuentes los vómitos intensos antes del inicio de la diarrea, incluso como los síntomas únicos relevantes de la infección. Los adultos suelen indicar que sufren de mialgias generalizadas, decaimiento y cefalea, la cual llega a ser intensa. En aproximadamente la mitad de los casos, se notifica fiebre leve, moderada o alta (sólo en una baja proporción de casos)^{2,14,16}. Los niños menores de 12 meses, las personas con algún nivel de deficiencia inmunológica u hospitalizadas que contraen una infección nosocomial, y los ancianos son los grupos con mayor riesgo de enfermedad grave por norovirus^{2,16-18}. Las secuelas de la infección comprenden dispepsia, constipación y reflujo gastroesofágico¹⁹. En lactantes, se han descrito episodios convulsivos asociados con la infección, así como encefalitis (con menor frecuencia)²⁰⁻²².

Los norovirus se asocian a dos situaciones clínico-epidemiológicas características: brotes provocados por el consumo de agua o alimentos contaminados y gastroenteritis endémica aguda de la niñez.

Se han descrito brotes en puntos múltiples, como en embarcaciones crucero vacacionales y buques de guerra, colegios, restaurantes, hogares de ancianos, escuelas de verano, centros vacacionales y comunidades, entre muchos otros lugares en donde un producto contaminado puede infectar a varias personas y, en el lapso de unas cuantas horas, infectar a otros a través de contagio por las vías fecal a oral o exclusivamente oral². Si bien los moluscos bivalvos han sido particularmente implicados en muchos de estos brotes, se sabe que otros productos vegetales y animales, así como el agua pueden ser fuentes contaminantes y causantes de brotes. Sobre la base de estudios epidemiológicos realizados en países con buenos sistemas de vigilancia, se ha podido establecer que el norovirus causa cerca del 50% o más de los brotes producidos por consumo de agua o alimentos en países de nivel socioeconómico medio a alto^{23,24}. En una estimación reciente se concluyó que, en 2010, el norovirus causó cerca de 125 millones de casos de gastroenteritis debido al consumo de agua o alimentos y produjo 35.000 muertes²⁵. En un brote por norovirus, los individuos con la mayor exposición al producto contaminado, adultos por lo general si bien no exclusivamente, son los más afectados. Son particularmente dañinos los brotes que ocurren en hospitales y en casas de reposo en donde el riesgo de sufrir consecuencias graves (deshidratación, desequilibrio hidroelectrolíticos y muerte) es mayor debido a la vulnerabilidad de las personas²⁶⁻²⁸. En personas inmunodeficientes, se describe excreción marcadamente prolongada de norovirus en deposiciones, hasta por años, y ocasionalmente casos de diarrea intensa o prolongada de muy difícil tratamiento²⁹. Entre los individuos con trasplante de órganos sólidos, la infección por norovirus puede provocar índices de morbilidad marcados debido a la prolongación de la diarrea^{30,31}.

En niños menores de 5 años que viven en países de nivel socioeconómico medio y medio-alto, en la actualidad, el norovirus es la segunda causa más frecuente de gastroenteritis aguda endémica después del rotavirus. En países de ingresos altos que han implementado la vacunación sistemática contra el rotavirus, como por ejemplo Estados Unidos y Finlandia, el norovirus ha pasado a ser la causa más común de hospitalización y consultas médicas por diarrea aguda en niños^{32,33}. En países de ingresos bajos, como Nicaragua, el norovirus parece ser igualmente importante, en especial después de la introducción de la vacuna antirrotavírica⁴. En países sumamente pobres de África y Asia, el estudio de casos y controles llevado a cabo por el Estudio Multicéntrico Entérico Mundial (GEMS) identificó rotavirus, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Shigella spp* y *Cryptosporidium* como los microorganismos más comúnmente asociados con diarrea moderada a aguda³⁴, y el norovirus fue relevante solamente en unos cuantos sitios. La metodología utilizada en el estudio GEMS podría influir en los resultados y conclusiones de otros estudios en regiones semejantes que han sugerido previamente que el norovirus es un patógeno importante^{35,36}.

En un análisis reciente de estudios dirigidos a medir el impacto de la infección por norovirus en América Latina, concluimos que entre el 14% y el 16% de los episodios de gastroenteritis aguda en niños (casos que requieren hospitalización o consulta en una clínica ambulatoria) fueron causados por norovirus³⁷. En otras palabras, el norovirus se asoció con uno de cada seis episodios de diarrea aguda en niños latinoamericanos.

Si bien la gastroenteritis por norovirus, en general, es menos aguda que la producida por el rotavirus, los cuadros clínicos de ambas pueden ser indiferenciables habida cuenta de que ambas producen deshidratación debido a vómitos intensos y diarrea acuosa frecuente¹⁴.

Prevención

La posibilidad de sufrir una infección por norovirus comienza poco tiempo después del nacimiento. Estudios de cohortes demuestran exposiciones múltiples a lo largo de la vida^{15,38,39}. La vía de transmisión es principalmente fecal-oral, en especial para la gastroenteritis endémica cuando una persona sintomática o, con bastante frecuencia, un excretor asintomático transmite la infección a un individuo susceptible. También es posible la transmisión por vía oral en el caso de personas que padecen vómitos^{40,41}. Alimentos y agua contaminados son la fuente primaria de los brotes, seguidos por la transmisión interpersonal. La diseminación de esta infección está facilitada por su dosis infectante baja (entre 20 y 1.000 partículas víricas para infectar a una persona), la excreción prolongada en deposiciones (entre 2 y 4 semanas) y la estabilidad relativa en el medio ambiente, alimentos y agua, en comparación con otros virus^{2,42}.

La posibilidad de prevención vacunal se ha considerado desde hace mucho tiempo una posibilidad remota por varios motivos:

- La diversidad de genotipos, los cuales pueden o no tener inmunidad cruzada.
- La repetición de infecciones a lo largo de la vida, lo que llevó a pensar que el virus no desarrolla inmunidad protectora de larga duración.
- Estudios en voluntarios adultos entre las décadas de 1970 y 1990, que concluyeron que la inmunidad conferida por exposición a un inóculo vírico (contra virus semejantes solamente) podría ser de corta duración (entre 6 y 14 semanas)⁴³⁻⁴⁵.

Sin embargo, estudios más recientes son indicativos de lo siguiente:

- La inmunidad luego de infección natural puede durar varios años⁴⁶.
- En niños, la reinfección es frecuente pero la reinfección sintomática no es tan usual y la exposición a un virus perteneciente a un genogrupo puede conferir un alto grado de protección contra la reexposición a un virus perteneciente al mismo genogrupo¹⁵.

Además, cabe destacar que, al igual que con otros microorganismos entéricos, algunos genogrupos de norovirus se adhieren a los antígenos A, B, H y de Lewis (de los oligosacáridos pertenecientes a los antígenos histosanguíneos) en la superficie intestinal, y algunos individuos carecen de dichos antígenos (denominados antígenos no secretores), por lo que son naturalmente inmunes a la infección. La fijación a los receptores aparentemente es común entre variantes del mismo genogrupo y de genogrupos diferentes pues estudios recientes indican que existiría inmunidad cruzada entre variantes al estudiar anticuerpos que bloquean la fijación molecular de los virus^{47,48}. Esta determinación sugiere que podría existir la posibilidad de inmunidad cruzada para la fijación vírica entre variantes dentro del mismo genogrupo y de otros genogrupos.

En 2011, se diseñó un estudio de comprobación de concepto para aumentar al máximo la posibilidad de formular vacunas eficientes con un prototipo de vacuna intranasal con el genotipo GI.1 que confería protección a adultos voluntarios expuestos experimentalmente al virus GI.1⁴⁹.

Formulación de vacunas: ¿Cuál es la situación actual?

A la fecha, los norovirus son virus no cultivables, es decir que no se ha hallado aún un sistema que permita reproducir el virus, situación que podría cambiar en un futuro próximo dado que dos sistemas de cultivo para norovirus humano han mostrado resultados promisorios^{50,51}. La imposibilidad de realizar un cultivo ha obstaculizado la formulación de vacunas atenuadas elaboradas con virus vivos, como es el caso de la vacuna antirrotavírica. En el cuadro a continuación se describen las vacunas experimentales actualmente en el mercado (tabla 1).

Tabla 1. Vacunas experimentales contra norovirus

Antígenos incluidos en la vacuna	Fase Clínica o Preclínica en que se encuentra	Referencias
VLP GI.1 y GII.4	Estudio de fase I completado en adultos, avance a estudios de fase II en adultos y niños.	49,60,61
VLP GI.3 y GII.4 más rotavirus rVP6	Inmunogénico en el modelo murino BALB/c; aún no se iniciaron los estudios clínicos en seres humanos.	62
Partícula-P	Inmunogénico en el modelo murino BALB/c y modelo notobiótico; aún no se iniciaron los estudios clínicos en seres humanos.	53,63,64
Partículas replicativas en vectores víricos	Inmunogénicos en el modelo murino BALB/c; se notificó un estudio clínico de fase I si bien aún resta presentar los datos.	65,66,67

La formulación de antígenos contra el norovirus se ha basado primordialmente en el uso de herramientas moleculares, específicamente la expresión de proteínas víricas mediante sistemas de expresión génica, tales como células de insectos que son susceptibles a infectarse con un virus denominado "baculovirus", el cual puede recombinarse con genes de norovirus⁵². Por otra parte, se han usado también otras células eucarióticas como sistemas de expresión, entre ellas las levaduras. Estos sistemas permiten la incorporación de genes específicos de norovirus, en particular genes de la cápside vírica para fines vacunales. Estos genes se traducen en proteínas automontantes, lo cual conforma espontáneamente una gran cantidad de cápsides "vacías" que se asemejan a la cápside vírica del virus nativo, sin el ARN vírico. De este modo, estas son partículas no infecciosas denominadas partículas similares a los virus (VLP, por sus siglas en inglés).

También se han sintetizado partículas correspondientes a una porción de la cápside, la partícula P que corresponde al dominio P de la proteína VP1, la cual es la parte sobresaliente de la cápside más expuesta al medio ambiente⁵³. Estas partículas se pueden sintetizar en células bacterianas como *Escherichia coli* y simplificar su producción a gran escala. Por otro lado, estas partículas se pueden combinar con otros antígenos (rotavirus, gripe, hepatitis E, VIH) y crear una plataforma para conferir protección adicional contra más de un virus^{54,55}.

Una tercera estrategia ha sido incorporar genes de cápside de norovirus en vectores víricos para utilizar estas estructuras del tipo de plásmidos recombinados a fin de generar inmunidad en las personas. A la fecha se han realizado experimentos con el virus de la estomatitis vesicular⁵⁶, el virus de Newcastle virus⁵⁷, el adenovirus⁵⁸ y el virus de la encefalitis equina venezolana⁵⁹, para inducir "in vivo" (es decir en la persona y no en un sistema de expresión como se describe en los párrafos anteriores) la síntesis de partículas similares a los virus y proteger a las personas vacunadas. De las tres estrategias expuestas (las partículas similares a los virus, la partícula P y los vectores víricos) solamente la primera forma parte de una fase de estudio clínico y, por ende, permite vislumbrar una vacuna viable en

los próximos cinco años. El uso de vectores víricos tendrá que sortear una serie de percepciones sobre la inocuidad antes de que se puedan realizar las pruebas en los seres humanos. En un comunicado de prensa reciente se informó sobre la finalización de un estudio de fase I con un adenovirus no replicante recombinado que contiene la partícula P del norovirus en adultos, pero aún restan datos por presentar.

A la fecha, la vacuna experimental más avanzada evaluada en tres estudios clínicos se basa en partículas similares a virus (véase la tabla 2). En el primer estudio (estudio de comprobación de concepto) se demostró que en voluntarios adultos inoculados intranasalmente con la vacuna monovalente de GI.1 complementada con monofosforil Lípido A (MPL), además de quitosán, se redujeron los episodios de gastroenteritis en un 47% (IC 95%: 15–67%) al cabo de una infección experimental con el virus de GI.1 en voluntarios adultos. Se notificaron efectos adversos locales y sistémicos en cerca del 70% de los participantes vacunados, sin establecer diferencia entre los vacunados con la vacuna o el placebo⁴⁹. La estrategia para la formulación de vacunas se modificó de una vacuna intranasal a una intramuscular debido a que esta última demostró mayor eficiencia en la administración de antígenos y mejores respuestas de anticuerpos en adultos con un nivel de dosis más bajo y con menos dosis que las formulaciones intranasales.

La reactogenia cruzada baja entre los genogrupos y la frecuencia alta de la infección por norovirus del tipo GII llevó a la formulación de una vacuna bivalente de GI.1 y GII.4. En un primer estudio se concluyó que la dosis de 50ug (complementada con MPL) por cada antígeno confería la respuesta inmunitaria óptima con nivel aceptable de efectos adversos en gran parte moderados en el punto de inoculación⁶⁰. En el segundo estudio utilizando la vacuna de GI.1/GII.4 en dosis de 50ug (complementada con MPL) por antígeno, administrada en voluntarios adultos, se observó un efecto protector contra una infección experimental por norovirus GII.4. El estudio no fue óptimo porque el nivel de infección y enfermedad alcanzado en los voluntarios en general fue inferior al previsto, pero se demostró protección⁶¹.

Tabla 2. Desenlace principal de estudios clínicos en seres humanos utilizando vacunas con VLP

Vacuna experimental	Desenlace principal	Referencia
GI.1 de VLP con adyuvante de administración intranasal	Estudio central con dos dosis y control con placebo en 77 adultos expuestos a norovirus GI.1 demostró una reducción de la gastroenteritis por norovirus en un 47%.	49
GI.1 y GII.4 de VPL con adyuvante de administración intramuscular	Estudio con dos dosis y control con placebo con diversas concentraciones para determinar la inocuidad e inmunogenia demostró buena tolerancia con diferentes concentraciones y una rápida respuesta de anticuerpos luego de la primera dosis.	60
GI.1 y GII.4 de VPL con adyuvante de administración intramuscular	Estudio con dos dosis y control con placebo en 98 adultos expuestos posteriormente a norovirus GII.4 demostró una reducción de la gastroenteritis aguda (0% contra 8,3%, $p=0,054$), moderada a aguda (6% contra 18,8%, $p=0,68$), leve a aguda (20% contra 37,5%, $p=0,74$) inducida por norovirus y una reducción de la gravedad (Puntuación de Vesikari 4,5 contra 7,3, $p=0,002$).	61
GI.1 y GII.4 de VPL con adyuvante de administración intramuscular	Se evaluaron dos formulaciones de 15 o 50 μ g de GI.1 combinadas con 50 μ g de GII.2 en 442 adultos sanos de entre 18 y 49 años de edad. Las reacciones fueron principalmente leves a moderadas en el 64% y el 73% de los niños vacunados, respectivamente, en comparación con el 8% de los controles con placebo. Las respuestas inmunitarias a la vacunación alcanzaron un pico en los días 7 a 10 y persistieron hasta el día 28. Las respuestas de GI.1 fueron más altas con la formulación 50/50, pero las respuestas de GII.4 fueron más altas con la formulación 15/50. Los autores concluyen que la formulación 15/50 mostró el mejor equilibrio de tolerabilidad e inmunogenia.	68

¿Cómo utilizaremos las vacunas contra el norovirus?

La primera generación de vacunas contra el norovirus para administración intramuscular tanto en lactantes como en adultos seguramente estará disponible hacia 2020–2022 de no mediar ningún contratiempo mayor. La utilización de la vacuna dependerá de varios factores que se deberán ir dilucidando durante los estudios de fase II y fase III, y a posteriori. La eficacia protectora contra los serogrupos prevalentes, especialmente del genogrupo GII así como el espectro de inmunidad cruzada entre variantes dentro del mismo genogrupo y de otros serogrupos será fundamental para la aceptación de la vacuna. Una vacuna que demuestre protección contra el 70% al 80% o más de los norovirus circulantes que afectan a las personas probablemente entusiasme a los encargados de tomar decisiones en materia de vacunación. La duración de la inmunidad será igualmente importante tanto para administración en adultos como en lactantes. Para los adultos tal vez se necesite la revacunación dentro de unos cuantos años según la robustez de la protección, lo cual podría ser aceptado por grupos específicos como viajeros o personal militar. Por el contrario, el uso de la vacuna durante los primeros meses de vida para proteger a niños, de manera similar a la vacunación antirrotavírica, no debiera necesitar revacunación más adelante a fin de no disminuir el entusiasmo en torno a su aplicación. A diferencia del rotavirus, esta es una vacuna experimental contra el norovirus con antígenos que no se multiplican. En consecuencia, si bien no es ideal, seguramente se requiera más de dos dosis para lograr un buen nivel de inmunidad protectora. La edad de vacunación será un tema importante a definir en lactantes considerando la necesidad de proteger precozmente antes de los 12 meses de vida dado que el calendario de vacunación es bastante prolífico a los 12 meses. A medida que vacunas inyectables nuevas ingresen al mercado para disminuir la morbimortalidad en los niños, como es el caso de una vacuna contra norovirus, se debe considerar la posibilidad de vacunación a otras edades además del calendario actual (a los 3, 5 y 7 meses, por ejemplo). Un desafío importante a futuro será la formulación de vacunas combinadas de nueva generación que permitan disminuir las inoculaciones y mantener la inmunogenia de los diferentes componentes incluidos en las vacunas combinadas. La combinación de antígenos recombinados de norovirus y rotavirus surge como una opción interesante, así como el uso de la partícula P como plataforma para otros antígenos. Sin embargo, estas estrategias requieren de varios años de análisis.

Conclusión

En los últimos 40 años, se lograron grandes avances en el estudio de la estructura del norovirus, los mecanismos infecciosos animales y humanos, las respuestas inmunitarias, la epidemiología y la epidemiología molecular. La comprensión de la inmunidad protectora en niños y adultos, a la luz de la variabilidad marcada de los virus circulantes, sigue siendo parcial al momento. Sin embargo, las iniciativas en torno a las vacunas están en marcha y las vacunas experimentales se basan actualmente en partículas de cápside externa sintetizada, similares a los virus (VLP) o con partícula P sobresaliente. Se ha logrado la comprobación del concepto de la protección vacunal en el caso de las partículas similares a virus intranasales en adultos. La vacuna experimental más avanzada es una vacuna con partículas similar al virus bivalente de GI.1/GII.4 para administración intramuscular, de inmunogenia comprobada en adultos. Se proyectan realizar estudios futuros de fase II y III en adultos y niños.

Declaración de conflicto de intereses

El doctor Miguel O’Ryan ha recibido financiamiento de Takeda Vaccines para la investigación a fin de realizar estudios epidemiológicos sobre el norovirus.

Referencias

1. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Journal of Virology* 1972; 10(5):1075–1081.
2. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361(18):1776–1785.
3. Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 54(9):1275–1286.
4. Bucardo F, Reyes Y, Svensson L, Nordgren J. Predominance of norovirus and sapovirus in nicaragua after implementation of universal rotavirus vaccination. *PLoS One* 2014; 9(5):e98201.
5. Lambden PR, Caul EO, Ashley CR, Clarke IN. Sequence and genome organization of a human small round-structured (Norwalk-like) virus. *Science (New York, NY)*. 1993; 259(5094):516–519.
6. Vidal R, Roesler P, Solari V, et al. Novel recombinant norovirus causing outbreaks of gastroenteritis in Santiago, Chile. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(6):2271–2275.
7. Siebenga JJ, Vennema H, Zheng DP, et al. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001–2007. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 200(5):802–812.
8. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(2):189–193.
9. Tu ET, Bull RA, Greening GE, et al. Epidemics of gastroenteritis during 2006 were associated with the spread of norovirus GII.4 variants 2006a and 2006b. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008; 46(3):413–420.
10. Siqueira JA, Linhares Ada C, de Carvalho TC, et al. Norovirus infection in children admitted to hospital for acute gastroenteritis in Belem, Para, Northern Brazil. *Journal of Medical Virology* 2013; 85(4):737–744.
11. de Graaf M, van Beek J, Vennema H, et al. Emergence of a novel GII.17 norovirus — End of the GII.4 era? *Euro surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 2015;20(26).
12. Parra GI, Squires RB, Karangwa CK, et al. Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity. *PLoS Pathogens* 2017;13(1):e1006136.
13. Oka T, Wang Q, Katayama K, Saif LJ. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28(1):32–53.
14. O'Ryan ML, Pena A, Vergara R, et al. Prospective characterization of norovirus compared with rotavirus acute diarrhea episodes in Chilean children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010; 29(9):855–859.
15. O'Ryan ML, Lucero Y, Prado V, et al. Symptomatic and asymptomatic rotavirus and norovirus infections during infancy in a Chilean birth cohort. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009; 28(10):879–884.
16. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DW. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 39(3):318–324.
17. Goller JL, Dimitriadis A, Tan A, Kelly H, Marshall JA. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *The Journal of hospital infection* 2004; 58(4):286–291.
18. Trivedi TK, Desai R, Hall AJ, Patel M, Parashar UD, Lopman BA. Clinical characteristics of norovirus-associated deaths: a systematic literature review. *American journal of infection control* 2013; 41(7):654–657.
19. Porter CK, Faix DJ, Shiao D, Espiritu J, Espinosa BJ, Riddle MS. Postinfectious gastrointestinal disorders following norovirus outbreaks. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(7):915–922.
20. Bartolini L, Mardari R, Toldo I, et al. Norovirus gastroenteritis and seizures: an atypical case with neuroradiological abnormalities. *Neuropediatrics* 2011; 42(4):167–169.
21. Chan CM, Chan CW, Ma CK, Chan HB. Norovirus as cause of benign convulsion associated with gastro-enteritis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2011;47(6):373–377.
22. Sanchez-Fauquier A, Gonzalez-Galan V, Arroyo S, Roda D, Pons M, Garcia JJ. Norovirus-associated encephalitis in a previously healthy 2-year-old girl. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34(2):222–223.

23. Vidal R, Solari V, Mamani N, et al. Caliciviruses and foodborne gastroenteritis, Chile. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11(7):1134–1137.
24. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17(1):7–15.
25. Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. *PLoS Medicine* 2015; 12(12):e1001923.
26. Loury P, Le Guyader FS, Le Saux JC, Ambert-Balay K, Parrot P, Hubert B. A norovirus oyster-related outbreak in a nursing home in France, January 2012. *Epidemiology and Infection* 2015;143(12):2486–2493.
27. Gaspard P, Ambert-Balay K, Mosnier A, et al. Burden of gastroenteritis outbreaks: specific epidemiology in a cohort of institutions caring for dependent people. *The Journal of Hospital Infection* 2015; 91(1):19–27.
28. Barret AS, Jourdan-da Silva N, Ambert-Balay K, et al. Surveillance for outbreaks of gastroenteritis in elderly long-term care facilities in France, November 2010 to May 2012. *Euro Surveill: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* 2014; 19(29).
29. Ye X, Van JN, Munoz FM, et al. Noroviruses as a Cause of Diarrhea in Immunocompromised Pediatric Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015; 15(7):1874–1881.
30. van Beek J, van der Eijk AA, Fraaij PL, et al. Chronic norovirus infection among solid organ recipients in a tertiary care hospital, the Netherlands, 2006–2014. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2017; 23(4):265.e269–265.e213.
31. Avery RK, Lonze BE, Kraus ES, Marr KA, Montgomery RA. Severe chronic norovirus diarrheal disease in transplant recipients: Clinical features of an under-recognized syndrome. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society* 2017; 19(2).
32. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *The New England Journal of Medicine* 2013;368(12):1121–1130.
33. Hemming M, Rasanen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr* 2013; 172(6):739–746.
34. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet (Londres, Inglaterra)* 2013; 382(9888):209–222.
35. Munjita SM. Current Status of Norovirus Infections in Children in Sub-Saharan Africa. *Journal of Tropical Medicine* 2015; 2015:309648.
36. Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, et al. Etiology of Severe Acute Watery Diarrhea in Children in the Global Rotavirus Surveillance Network Using Quantitative Polymerase Chain Reaction. *The Journal of Infectious Diseases* 2017; 216(2):220–227.
37. O’Ryan M, Riera-Montes M, Lopman B. Norovirus in Latin America: Systematic Review and Meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2017; 36(2):127–134.
38. Saito M, Goel-Apaza S, Espetia S, et al. Multiple norovirus infections in a birth cohort in a Peruvian Periurban community. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 58(4):483–491.
39. Lopman BA, Trivedi T, Vicuna Y, et al. Norovirus Infection and Disease in an Ecuadorian Birth Cohort: Association of Certain Norovirus Genotypes With Host FUT2 Secretor Status. *The Journal of Infectious Diseases* 2015; 211(11):1813–1821.
40. Kirby A, Dove W, Ashton L, Hopkins M, Cunliffe NA. Detection of norovirus in mouthwash samples from patients with acute gastroenteritis. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2010; 48(4):285–287.
41. Tung-Thompson G, Libera DA, Koch KL, de Los Reyes FL, 3rd, Jaykus LA. Aerosolization of a Human Norovirus Surrogate, Bacteriophage MS2, during Simulated Vomiting. *PLoS One* 2015; 10(8):e0134277.
42. Knight A, Haines J, Stals A, et al. A systematic review of human norovirus survival reveals a greater persistence of human norovirus RT-qPCR signals compared to those of cultivable surrogate viruses. *International Journal of Food Microbiology* 2016; 216:40–49.
43. Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *The New England Journal of Medicine* 1977; 297(2):86–89.
44. Johnson PC, Mathewson JJ, DuPont HL, Greenberg HB. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; 161(1):18–21.

45. Wyatt RG, Dolin R, Blacklow NR, et al. Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in volunteers. *The Journal of Infectious Diseases* 1974; 129(6):709–714.
46. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases* 2013;19(8):1260–1267.
47. Dai YC, Zhang XF, Xia M, et al. Antigenic Relatedness of Norovirus GII.4 Variants Determined by Human Challenge Sera. *PLoS One* 2015; 10(4):e0124945.
48. Czako R, Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Graham DY, Estes MK. Experimental human infection with Norwalk virus elicits a surrogate neutralizing antibody response with cross-genogroup activity. *Clinical and Vaccine Immunology: Cvi* 2015;22(2):221–228.
49. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk Virus illness. *The New England Journal of Medicine* 2011;365(23):2178–2187.
50. Jones MK, Grau KR, Costantini V, et al. Human norovirus culture in B cells. *Nature Protocols* 2015; 10(12):1939–1947.
51. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science (New York, NY)* 2016; 353(6306):1387–1393.
52. Jiang X, Wang M, Graham DY, Estes MK. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *Journal of Virology* 1992; 66(11):6527–6532.
53. Fang H, Tan M, Xia M, Wang L, Jiang X. Norovirus P particle efficiently elicits innate, humoral and cellular immunity. *PLoS One* 2013; 8(4):e63269.
54. Zang Y, Bi J, Du D, et al. Development of a Norovirus P particle platform for eliciting neutralizing antibody responses to the membrane proximal external region of human immunodeficiency virus type 1 envelope. *Protein and Peptide Letters* 2014; 21(12):1230–1239.
55. Wang L, Cao D, Wei C, Meng XJ, Jiang X, Tan M. A dual vaccine candidate against norovirus and hepatitis E virus. *Vaccine* 2014; 32(4):445–452.
56. Ma Y, Li J. Vesicular stomatitis virus as a vector to deliver virus-like particles of human norovirus: a new vaccine candidate against an important noncultivable virus. *J Virol* 2011; 85(6):2942–2952.
57. Kim SH, Chen S, Jiang X, Green KY, Samal SK. Newcastle disease virus vector producing human norovirus-like particles induces serum, cellular, and mucosal immune responses in mice. *J Virol* 2014; 88(17):9718–9727.
58. Guo L, Wang J, Zhou H, et al. Intranasal administration of a recombinant adenovirus expressing the norovirus capsid protein stimulates specific humoral, mucosal, and cellular immune responses in mice. *Vaccine* 2008;26(4):460–468.
59. Baric RS, Yount B, Lindesmith L, et al. Expression and Self-Assembly of Norwalk Virus Capsid Protein from Venezuelan Equine Encephalitis Virus Replicons. *J Virol* 2002; 76(6):3023–3030.
60. Treanor JJ, Atmar RL, Frey SE, et al. A Novel Intramuscular Bivalent Norovirus VLP Vaccine Candidate — Reactogenicity, Safety and Immunogenicity in a phase I trial in healthy adults. *The Journal of Infectious Diseases* 2014.
61. Bernstein DI, Atmar RL, Lyon GM, et al. Norovirus vaccine against experimental human GII.4 virus illness: a challenge study in healthy adults. *J Infect Dis* 2015; 211(6):870–878.
62. Tamminen K, Lappalainen S, Huhti L, Vesikari T, Blazevic V. Trivalent combination vaccine induces broad heterologous immune responses to norovirus and rotavirus in mice. *PLoS One* 2013; 8(7):e70409.
63. Tan M, Jiang X. Vaccine against norovirus. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014;10(6).
64. Kocher J, Bui T, Giri-Rachman E, et al. Intranasal P particle vaccine provided partial cross-variant protection against human GII.4 norovirus diarrhea in gnotobiotic pigs. *J Virol* 2014;88(17): 9728–9743.
65. LoBue AD, Thompson JM, Lindesmith L, Johnston RE, Baric RS. Alphavirus-adjuvanted norovirus-like particle vaccines: heterologous, humoral, and mucosal immune responses protect against murine norovirus challenge. *J Virol* 2009; 83(7):3212–3227.
66. Kim SH, Chen S, Jiang X, Green KY, Samal SK. Immunogenicity of Newcastle disease virus vectors expressing Norwalk virus capsid protein in the presence or absence of VP2 protein. *Virology* 2015; 484:163–169.
67. Guo L, Zhou H, Wang M, et al. A recombinant adenovirus prime-virus-like particle boost regimen elicits effective and specific immunities against norovirus in mice. *Vaccine* 2009; 27(38):5233–5238.
68. Atmar RL, Baehner F, Cramer JP, Song E, Borkowski A, Mendelman PM. Rapid Responses to 2 Virus-Like Particle Norovirus Vaccine Candidate Formulations in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Infectious Diseases* 2016; 214(6):845–853.

La tos Ferina y la Prevención con Vacunas

Marcela Potin, MD

Profesora adjunta de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Introducción

La tos ferina es una enfermedad respiratoria aguda causada por un coco bacilo Gram negativo llamado *Bordetella pertussis*, de difícil desarrollo en medios de cultivo (fastidioso), cuya identificación adecuada exige de técnicas que no implican el cultivo, como la RCP o la serología. La enfermedad puede ser grave en niños menores de seis meses de vida. Los últimos brotes de casos de tos ferina en muchos países en los que se administran vacunas celulares y acelulares, incluso con cobertura de vacunación alta, representan un desafío. Diversas estrategias y vacunas mejoradas son necesarias para lograr el control mundial adecuado de la enfermedad.

Patogenia e inmunidad

La infección se transmite por contacto directo con las secreciones respiratorias de los individuos enfermos. Si la exposición es prolongada y cercana, el 80 a 100 % de los individuos susceptibles puede adquirir la infección. Por cada caso se infectarán 17 individuos susceptibles (tasa de reproducción)¹. El período de contagio puede ser de tres o más semanas ante la falta de tratamiento antimicrobiano.

La bacteria se disemina en gotas respiratorias por el epitelio ciliado del tracto respiratorio superior y se adhiere mediante adhesinas como hemaglutinina filamentosa, fimbria y pertactina. La toxina pertussis, por otra parte, penetra el epitelio y produce alteraciones graves de la respuesta inmune inespecífica como la quimiotaxis, el complemento y la fagocitosis y de la inmunidad específica, al suprimir la respuesta de los linfocitos B y T. La patogenia de la encefalopatía no es del todo clara y podría ser secundaria a hipoxia, microhemorragias o acción directa de la toxina pertussis¹.

La respuesta inmune frente a la infección natural o al uso de vacunas no se describe totalmente y parece implicar tanto la respuesta inmune humoral como la de tipo celular. No existe un correlato serológico de protección definido. La infección natural produce una respuesta inmune de tipo celular con secreción de interferón gamma pero no interleuquina 5 (IL5), patrón clásico de respuesta de los linfocitos auxiliares tipo 1 (Th1), lo cual genera una inmunidad más prolongada que la de las vacunas, pero no definitiva^{1,2}.

La enfermedad

El espectro de la infección puede ir desde un cuadro asintomático hasta la forma clásica caracterizada por tres periodos: catarral, paroxístico y convaleciente. Su período de incubación es de 7 a 10 días.

El período catarral es el de mayor contagio, pero rara vez se diagnostica la enfermedad en esta fase. Ésta dura entre 1 y 2 semanas y es indiferenciable de cualquier infección de las vías respiratorias superiores.

El período paroxístico es el que da el sello a la enfermedad y se caracteriza por tos no productiva en accesos, seguida de estridor inspiratorio ("gallito") y vómito postusígeno. No produce fiebre a menos que ocurra una sobreinfección y entre las crisis de tos el paciente se ve perfectamente bien. La tos puede durar hasta 3 meses y, más adelante, durante años, puede ser evocada por otras infecciones respiratorias.

La tos ferina afecta a personas de cualquier edad, pero su presentación es más grave en los menores de un año y, en especial, en menores de 3 meses, los que presentan complicaciones como: apneas, neumonía, convulsiones o encefalopatía, alcanzando una letalidad del 1,3% en el primer mes de vida. Se requiere de al menos tres dosis de la vacuna contra la tos ferina para lograr una protección cercana al 80-90%.

En adolescentes y adultos, la infección puede ser asintomática; sin embargo, puede manifestarse como tos prolongada inespecífica, pero también como un cuadro más clásico de tos paroxística con vómitos y estridor postusígeno. Los estudios en estas poblaciones muestran que el 25% de los adolescentes y el 40% de los adultos mayores de 60 años presentan complicaciones³ como trastornos del sueño, fracturas costales, incontinencia urinaria y síncope tusígeno. La enfermedad también se asocia a pérdida de días laborales⁴. Entre el 1% y el 4% de los casos en adultos requieren hospitalización^{3,4}.

La presentación clínica de la enfermedad no sólo es modificada por la edad, sino también, por la vacunación, así, los casos en sujetos inmunizados son más leves y menos transmisibles que los casos en no vacunados⁵. El grado de contagio se reduce con el uso de antimicrobianos, como los macrólidos, pero los síntomas no se modifican, a menos que la terapia se inicie precozmente en el periodo catarral.

La inmunidad otorgada por la infección natural es más prolongada que la producida por vacunas. Un estudio de contactos domiciliarios en Alemania demostró reinfecciones sintomáticas sólo 15 a 20 años después de haber cursado una tos ferina⁶.

Diagnóstico

La OMS ha definido el caso clínico confirmado como la presencia de tos persistente por más de 14 días, asociados al menos a uno de los siguientes síntomas (tos paroxística, tos emetizante, gallito inspiratorio) y, en neonatos, cuadro respiratorio con apneas. Si existe un cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o serología positiva se considera un caso confirmado por laboratorio. Algunos países han adaptado la definición agregando el nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio^{8,9}.

Los exámenes de laboratorio general no son de ayuda salvo en niños no vacunados en los que se observa leucocitosis marcada con linfocitosis. La confirmación de la infección requiere de la detección del ADN o del

propio agente o de la respuesta inmune. De este modo, la reacción en cadena de polimerasa (RCP) es considerada la prueba de referencia porque posee una alta sensibilidad y especificidad. Es muy útil en el período catarral y paroxístico, aunque el ADN de *Bordetella* se negativiza después de la tercera semana de enfermedad. En adolescentes y adultos es de gran ayuda, pero la serología (Ig A) en ellos tiene mejor rendimiento ya que la sospecha diagnóstica es más tardía. El cultivo es muy específico, pero poco sensible y rara vez está disponible para uso clínico. La inmunofluorescencia no es un examen recomendable por su variable sensibilidad y especificidad⁸.

Epidemiología mundial

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública incluso en países con coberturas de vacunación altas. Se presenta con un patrón endémico con brotes epidémicos cada 2 a 5 años. Es importante considerar, al analizar cifras de incidencia y distribución etérea de casos, que si bien es una enfermedad de notificación obligatoria, existe una subnotificación muy importante en especial en grupos de escolares, adolescentes y adultos en los que aún no hay sospecha a pesar del cuadro clásico. Los estudios con búsqueda activa de casos sugieren entre 10 y 1.000 casos no diagnosticados por cada caso confirmado^{9,10}. En América Latina existe una importante subnotificación de la tos ferina; en 2012 la OMS comunicó 23.489 casos en las Américas y, ese año, los CDC confirmaron 49.000 casos sólo en los Estados Unidos¹¹.

En los últimos treinta años, se ha observado un aumento progresivo en las notificaciones, especialmente en el grupo de niños en edad escolar, en países desarrollados. A partir de 2011 - 2012 se observa una importante reemergencia de la infección en Canadá, los Estados Unidos, el Reino Unido, Suiza, Alemania, Australia y Japón, a pesar de altas coberturas de vacunas, con una proporción elevada de casos en adolescentes y adultos¹¹. Este cambio epidemiológico se ha atribuido a que la protección otorgada por las vacunas acelulares en uso en países desarrollados es más breve (5 a 7 años) y existe una mayor sospecha y confirmación de casos por exámenes de laboratorio mejorados. La emergencia de cepas mutantes de *B. pertussis* para las que la vacuna no protegería es tema de controversia, pues un estudio reciente muestra la presencia de una alta proporción de cepas sin pertactina. Esto no modificaría la efectividad de la vacuna¹².

En países en desarrollo que usan vacunas celulares, los brotes han sido menos evidentes y los casos reportados se concentran solo en menores de un año¹¹. Argentina, Chile y Colombia han descrito brotes en lactantes y no reportan casos en otros grupos etarios probablemente por falta de sospecha clínica más que por ausencia de ellos⁸.

La fuente de infección en lactantes menores de un año es identificable entre el 31 y 70% de los casos, siendo el origen de la infección los padres, usualmente la madre y también los hermanos mayores y abuelos^{13,14}. También ha sido bien documentado el rol del personal de salud en la transmisión de *BP* a los pacientes, en especial frente a brotes comunitarios¹⁵.

Vacunas

En la era previa a la introducción de las vacunas contra tos ferina, prácticamente todas las cohortes de niños se infectaban, presentando el cuadro clásico de tos ferina. Los países con coberturas de vacunación altas han logrado disminuir la incidencia y mortalidad¹ asociada a la tos ferina en más de un 90%. Sin embargo, hoy en día, la tos ferina aún es un problema de salud pública pues no se ha logrado extender el período interepidémico que se mantiene

entre dos y cinco años, en forma similar a lo que ocurría antes de la vacunación. Esto se debería principalmente a que la inmunidad otorgada por las vacunas tiene una duración limitada, no superior a los cuatro a 12 años¹⁶ y a que la circulación de este agente no se ha reducido significativamente a pesar del uso de vacunas, debido a su acotado efecto en colonización e infección, como lo sugiere evidencia experimental en primates¹⁷.

Existen dos tipos de vacunas disponibles: de células enteras y acelulares. Las de células enteras, disponibles desde 1940, se fabrican sobre la base de la célula completa de la bacteria inactivada (muerta) y contienen aproximadamente 3.000 antígenos. Solo se administran a menores de 7 años por la mayor frecuencia de reacciones adversas a edades mayores. Se utilizan en combinación con el toxoide tetánico, diftérico, el antígeno de superficie de la hepatitis B y *H. influenzae* B conjugado.

El otro grupo de vacunas es el de las acelulares (Pa y pa según el nivel de contenido antigénico) que se formularon en la década del 70 como resultado de los temores de asociación de las vacunas de células enteras con trastornos neurológicos en el niño, muchos de los cuales fueron descartados posteriormente. A partir del año 1981 las acelulares se comercializan en Japón y, desde 1991, en EE. UU. En estas vacunas se eliminó la endotoxina y sólo contienen entre tres y cinco antígenos altamente purificados como toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbria. Se asocian a una menor frecuencia de reacciones locales y generales. Existen vacunas acelulares para uso pediátrico y otras para uso en adolescentes y adultos, estas últimas poseen un contenido antigénico menor, que reduce las reacciones adversas.

Las vacunas de células enteras y las acelulares poseen una eficacia similar, con la inducción de niveles altos de anticuerpos, los cuales inhiben la adhesión al epitelio respiratorio y neutralizan las toxinas. Sin embargo, la inmunidad humoral no es suficiente dado que *B. pertussis* no solo es un agente extracelular, sino que puede invadir células como macrófagos pulmonares y permanecer allí por meses. Una protección apropiada requiere de inmunidad mediada por células. Las vacunas de células enteras inducen una respuesta inmune dependiente de los linfocitos auxiliares tipo 1 (Th1) y, con ello, una inmunidad de memoria que genera protección más prolongada, por ello la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda el uso de esta vacuna en lactantes. Las acelulares en cambio inducen inmunidad de tipo Th 2 con escasa memoria^{18,19}.

Se ha demostrado que niños que reciben sólo vacunas acelulares en el primer año de vida tienen seis veces más riesgo de presentar tos ferina en la etapa escolar o adolescente, en comparación con los que han recibido al menos una dosis de vacuna de células enteras²⁰. Información reciente sobre el uso de la vacuna dTpa muestra que la efectividad no sería superior al 65 o 70% entre estudiantes de 11 a 19 años²¹.

En América Latina se utilizan vacunas de células enteras en el esquema primario a los dos, cuatro y seis meses, con un refuerzo en el segundo año de vida y otro entre los 4 y 6 años. Solo algunos países usan una dosis adicional de la vacuna acelular⁸.

El impacto de una vacuna depende de una alta cobertura y esto es especialmente crítico para esta infección, cuyo número reproductivo es muy alto y similar al del sarampión, por lo que se requiere lograr coberturas de 95% para un adecuado control. En América Latina, entre 2005 y 2013, la cobertura de las vacunas contra la tos ferina se mantuvo cercana al 90% en la región, pero el 2014 descendió al 88%, con una tendencia a la baja en los últimos cuatro años, aunque con gran variabilidad por países y sus municipios. De este modo, en 2014, sólo 20 de 40 países de América Latina tuvieron coberturas del 80% al 95% y tres de ellos sólo alcanzaron el 50% al 84%²².

Otras estrategias de control

La principal medida de control es mantener coberturas altas, idealmente más del 95% para la tercera dosis de DTP en el primer año. Esto no es fácil de mantener en otros grupos etarios por lo que la circulación del agente continúa ocurriendo y generando brotes. Por ello se han usado otras estrategias como la denominada capullo, que busca proteger al recién nacido y lactante menor, a través de la inmunización con vacunas acelulares de la madre y de otros miembros de la familia en contacto estrecho con el niño. Este enfoque se ha utilizado en países como Australia, Francia, Alemania y Costa Rica. El impacto de estas medidas es limitado, de alto costo y bastante engorroso. En Chile se usó en algunas regiones y se logró vacunar al 91% de las madres en el período posparto, pero sólo el 60% de los demás miembros de la familia recibieron la vacuna. En conjunto con otras medidas eliminó la letalidad de los niños mientras se vacunó a las personas en contacto con ellos²³. Considerando que la respuesta inmune en vacunados demora alrededor de dos semanas, esta estrategia mantendría desprotegido al niño las primeras dos a tres semanas de vida.

La vacuna entonces se debería aplicar idealmente en el embarazo. Si bien la dTpa no está registrada para uso en la embarazada, esta estrategia es muy promisoriosa pues permite proteger de forma más precoz al niño, al evitar por un lado la infección en la madre y, por otra parte, al lograr una protección pasiva del niño a través del traspaso de anticuerpos transplacentarios.

Adicionalmente, datos recientes muestran que nodrizas vacunadas en el embarazo tienen niveles significativamente más altos de anticuerpos contra la tos ferina en la leche materna²⁴ cuyo impacto debe ser evaluado. En un estudio reciente realizado en los EE. UU. con la administración de la vacuna dTpa durante el embarazo²⁵, se compararon niveles de anticuerpos en púerperas con o sin vacuna y se observó un aumento significativo de los anticuerpos para difteria, el tétanos, la toxina de la tos ferina, FHA, pertactina y fimbria en el grupo vacunado. Adicionalmente, estudios observacionales y de casos y controles en Inglaterra (país que utiliza esta estrategia) muestran que la eficacia para prevenir la tos ferina en menores de 2 meses alcanzaría el 90%²⁶.²⁷ La mejor edad para la vacunación sería entre las 27 y 30 semanas de gestación. En los EE. UU. se recomienda revacunar a la madre en cada nuevo embarazo. La vacuna es bien tolerada y no se asocia a complicaciones para la madre o el feto²⁸. Tampoco hay interferencia con las vacunas pediátricas del lactante ni alteración del crecimiento y el desarrollo del niño²⁸⁻³⁰. Este es el enfoque en uso en los Estados Unidos, Nueva Zelanda, Bélgica, Israel y el Reino Unido y en varios países de América Latina, entre ellos Argentina, Colombia, México y Costa Rica. Esta estrategia ha demostrado ser la más efectiva en función de los costos y es la recomendada actualmente por la Iniciativa Mundial contra la Tos Ferina³¹.

El uso de refuerzos de vacuna acelular en la adolescencia es otra estrategia en uso en Argentina, Panamá, Uruguay y Chile¹¹. La vacunación del personal de salud en contacto con niños es otra opción que se ha usado en Argentina, Panamá y también en Chile. Si bien la duración de la protección de las vacunas acelulares es breve, esta estrategia puede ser útil en situaciones de brotes. Finalmente, países como Canadá, Francia y los EE. UU. han optado por recomendar la vacunación universal para los adultos cada diez años con dTpa; sin embargo, la cobertura de estos requerirá esfuerzos especiales pues la adherencia a la vacunación en adultos es muy baja y el costo de esta estrategia es elevado.

Conclusiones

Ninguna de las estrategias propuestas podrá controlar adecuadamente la tos ferina, en especial con la introducción progresiva de vacunas acelulares que, si bien reducen la gravedad y mortalidad de la enfermedad, tienen impacto mínimo en la colonización y transmisión. Por ello, se debe priorizar la formulación de vacunas mejoradas. Dichas vacunas se deben administrar en un menor número de dosis, deben generar inmunidad duradera y de mejor calidad y administrarse, idealmente, a partir del período neonatal. Algunas de las vacunas experimentales comprenden productos con mayor número de antígenos³², así como vacunas encapsuladas y con adyuvantes que favorezcan la respuesta Th1 y Th17³²⁻³⁴ y también vacunas atenuadas elaboradas con virus vivos, administradas por vía nasal en el período neonatal. Estas últimas vacunas experimentales han concluido satisfactoriamente la fase 1 en humanos³².

Mientras aguardamos la producción de vacunas mejoradas, las estrategias recomendadas para América Latina son:

- Mejorar los sistemas de vigilancia y el uso de la confirmación diagnóstica de infección por *B. pertussis* con RCP.
- Continuar el uso de las vacunas celulares en países que actualmente siguen un calendario de vacunación con células enteras, mientras se evalúa la duración de la inmunidad brindada por las vacunas acelulares.
- Mantener una vacunación oportuna y coberturas de DTP estandarizadas por encima del 95% en toda la región y sus municipios.
- Usar la vacuna dTpa en la embarazada en el segundo y tercer trimestre de gestación.

Referencias

1. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6ª edición. Filadelfia, Saunders, 2013:447–492.
2. Cherry J, Paddock C. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization. Expert review of Vaccines 2014;1115-112
3. De Serres, G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Dery P, Douville Fradet M et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 2000 182:174–179.
4. Rothstein E, Edwards K. Health burden of Pertussis in adolescents and adults. Ped Infect Dis J 2005; 24: S44-S47.
5. Preziosi MP, Halloran ME Effects of Pertussis Vaccination on Disease: Vaccine Efficacy in Reducing Clinical Severity CID 2003; 37: 772-779
6. Wirsing Von König CH, Postels Multani D, Bock H, Schmidt HJ, Pertussis in adults frequency of transmission after household exposure. Lancet 1995; 346:1326-90
7. WHO-recommended surveillance standard of pertussis. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis_surveillance. Consultado el 24 de mayo de 2016.
8. Falleiros Arlant LH, de Colsa A, Flores D, Brea J, Avila ML et al Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies. Expert Review of Anti-infective Therapy 2014;12: 1265-1275, DOI: 10.1586/14787210.2014.948846.
9. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. Pediatrics 2005; 115:1422–1427.
10. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, et al; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:761–765.
11. Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin S, Heining U., Hozbor D., Plotkin S., Ulloa-Gutiérrez R, Wirsing von König HC. Pertussis Across the Globe Recent Epidemiologic Trends From 2000 to 2013. Pediatr Infect Dis J 2015; 34: e222–e232.

12. Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK et al. Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics* 2016; 137: 1-10 DOI: 10.1542/peds.2015-3973.
13. Perret C, Viviani T, Peña AM, Abarca K, Ferres M. Fuente de infección de *Bordetella pertussis* en lactantes hospitalizados por Tos ferina. *Rev Med Chile* 2011; 139: 448-454
14. Schellekens J, Wirsing von König C-H, MD, Gardner P Pertussis Sources of Infection and Routes of Transmission in the Vaccination Era *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: S19-S24)
15. Sandra TJ, Gidengil CA, Lee GM Pertussis vaccination of healthcare workers. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21: 426-434.
16. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: S58-S61
17. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 787-92
18. Ryan M, Murphy G, Ryan E, Nilsson L, Schackley F, Gothorffors L et al. Distinct T cell subtype induced with whole cell and acellular pertussis in children. *Immunology* 1998; 93: 1-10.
19. Rowe J, Macaubas C, Monger TM, Holt BJ, Harvey J, Poolman JT, et al. Antigen- specific responses to diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in human infants are initially Th2 polarized. *Infect Immune* 2000; 68: 3873-7.
20. Klein NP, Bartlett J, Fireman B., Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of Acellular versus whole cell pertussis vaccine in teenagers. *Pediatrics* 2013;131 :1716-1722.
21. Terranella A., Rea V., Griffith M, Manning, Sears, S, Farmer A, Martin S, Patel M. Vaccine effectiveness of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine during a pertussis outbreak in Maine. *Vaccine* 2016; 34: 2496 -2500.
22. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA) XXIII reunión, Varadero, Cuba 1 al 3 de julio de 2015.
23. Informe situación epidemiológica de la tos ferina en Chile, Semana Epidemiológica 1 a 24 (al 16/06/2012) Unidad de Vigilancia, Dpto. Epidemiología DIPLAS/MINSAL
24. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Peri R et al. The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination. *Vaccine* 2014; 32: 5632-5637
25. Gall SA, Facog MD. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant, Postpartum Women, and Infants. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012 55: 498-509
26. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384:1521-8.
27. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Fry NK, and Ramsay M. A Case-Control Study to Estimate the Effectiveness of Maternal Pertussis Vaccination in Protecting Newborn Infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 333-337.
28. Muñoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 7 de mayo de 2014; 311(17):1760-1769.
29. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Nov;32(11):1257-1260.
30. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96 (3 pt 2): 580-584
31. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von König CH Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. DOI: 10.1542/peds.2014-3925
32. Poland GA: Pertussis outbreaks and pertussis vaccines: New insights, new concerns, new recommendations? *Vaccine* 2012, 30:6957-6959.
33. Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012, 66:121-133.
34. Garlapati S, Eng NF, Kiros TG, Kindrachuk J, Mutwiri GK, Hancock RE y colegas. Immunization with PCEP microparticles containing pertussis toxoid, CpG ODN and a synthetic innate defense regulator peptide induces protective immunity against pertussis. *Vaccine* 2011 29(38): 6540-8. doi: 10.1016/j.

Iniciativas y Avance Logrado para la Eliminación de la Poliomielitis en las Américas y el Mundo

Cristina Pedreira, MD, MSc

Asesora Regional, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud

Elizabeth Thrush, MPH

Oficial técnico, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud

Barbara Jauregui, MD, MSc

Consultora interna, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud

Introducción

La enfermedad de la poliomielitis

La poliomielitis es una enfermedad contagiosa potencialmente mortal que produce parálisis flácida aguda (PFA), dificultad para respirar y, algunas veces, la muerte. Es provocada por el virus de la poliomielitis, un enterovirus de la familia de virus Picornaviridae, que se subdivide en tres serotipos: 1, 2 y 3¹.

Los seres humanos constituyen el único reservorio de la enfermedad poliomiélica. La modalidad de transmisión predominante de esta enfermedad en los países en desarrollo es por la vía fecal/oral. El virus se multiplica en los intestinos y es excretado en las heces. El virus ingresa al torrente sanguíneo desde el sistema gastrointestinal, y llega finalmente al sistema nervioso central. Una semana después del comienzo se reduce la cantidad de virus en la garganta, pero el virus sigue siendo excretado en las heces durante varias semanas. Otras personas son susceptibles de infectarse en condiciones de salubridad e higiene personal inadecuadas a raíz de deficiencias en la higiene o la contaminación del agua y los alimentos. La inmunidad intestinal es importante para reducir o eliminar la multiplicación y excreción del virus poliomiélico y así evitar la transmisión.

La enfermedad poliomiélica puede afectar a personas de cualquier edad, pero principalmente a niños menores de cinco años de edad que no han sido vacunados. Hasta el 72% de todas las infecciones por poliomielitis en niños son asintomáticas, pero estos individuos aún eliminan el virus de la poliomielitis en las heces, el cual se puede transmitir a otros durante semanas. Aproximadamente el 24% de las infecciones poliomiélicas en niños consisten en una enfermedad menor, inespecífica sin manifestaciones neurológicas, con recuperación completa en el lapso de una semana. Menos del 1% de las infecciones poliomiélicas en niños ocasionan parálisis flácida. En términos generales, los síntomas paralíticos surgen entre uno y 18 días tras la aparición de los síntomas prodrómicos y se intensifican durante dos a tres días. La enfermedad evoluciona a parálisis flácida usualmente asimétrica con una disminución de los reflejos osteotendinosos. Los pacientes no sufren

hipoestesia ni modificación cognoscitiva. Gran parte de las personas con poliomielitis paralítica nunca se recuperan completamente, y sufren parálisis residual de gravedad variable durante el resto de sus vidas. La debilidad o la parálisis aún presente 12 meses después del comienzo suele ser permanente.

El virus poliomiélico se puede aislar en las heces, menos probablemente en la faringe y sólo inusualmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la sangre. Tras el aislamiento del virus, se deben realizar otros análisis por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o la secuenciación genómica, a fin de establecer si el virus es del tipo salvaje, virus poliomiélico vacunal (VPV) o de la cepa Sabin (véase a continuación).

Hasta 1988, se estimó que la carga mundial de la poliomielitis paralítica superaba los 350.000 casos por año, con la notificación de la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis en más de 125 países. A partir de 1988, el uso continuo de vacunas antipoliomiélicas en todo el mundo se tradujo en una caída precipitosa de más del 99% en la incidencia mundial de la poliomielitis. El número de países con poliomielitis endémica cayó de 125 a sólo tres en 2016, cuando al 13 de diciembre de 2016 se habían notificado únicamente 37 casos.

Vacunas antipoliomiélicas en el mercado

A la fecha, dos tipos de vacunas antipoliomiélicas se encuentran disponibles en el mercado internacional: la vacuna oral contra la poliomielitis (VOP, u OPV según sus siglas en inglés) y la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados (VPI, o IPV según sus siglas en inglés). Durante décadas ambas se han utilizado intensamente a nivel mundial.

La VPI, formulada por primera vez y autorizada en 1955, es una vacuna con virus inactivados que se administra en forma de inyección y que está disponible únicamente en formulación trivalente. La VPI estimula una buena respuesta humoral. Los virus poliomiélicos se pueden transmitir por medio de las secreciones orales, y la VPI es tan efectiva como la VOP para bloquear este tipo de transmisión. Sin embargo, por sí sola no induce el mismo nivel de inmunidad intestinal que la VOP, lo cual implica que tiene un rendimiento comparativamente inferior para evitar la excreción del virus salvaje en las heces y su propagación al medio ambiente.

La VOP es una vacuna elaborada con virus vivos atenuados que fue autorizada en 1961 como una vacuna monovalente (VmOP) y a la que siguió una versión trivalente (VtOP), la cual fue autorizada para uso en 1963. En 2009, se formuló una versión bivalente (VbOP) como parte de las iniciativas mundiales de erradicación de la poliomielitis. Gracias a su característica inmunogénica intestinal elevada y su facilidad de administración, el uso de la VOP posibilitó la erradicación de la poliomielitis en las Américas y en otras regiones. Los vacunados con la VOP excretan el virus vacunal en las heces, propagándolo en el medio ambiente, lo cual puede inmunizar a otros que no han sido vacunados. Sin embargo, la VOP puede provocar algunos eventos indeseables, si bien de manera muy infrecuente, como poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV) y enfermedad derivada de la vacuna antipoliomiélica.

Enfermedad derivada de la vacuna antipoliomiélica

Las vacunas que contienen virus vivos atenuados (VOP) son muy eficaces contra el virus salvaje, pero en ocasiones inusuales pueden provocar parálisis flácida aguda (PFA) por medio de dos mecanismos: la readquisición de la neurovirulencia y la mutación hacia la neurovirulencia.

En el **mecanismo de readquisición de la neurovirulencia**, los virus atenuados vivos en la VOP pueden readquirir la neurovirulencia y transmisibilidad característica del virus salvaje de la poliomielitis, mediante la multiplicación prolongada en personas inmunocomprometidas o en una comunidad con cobertura baja de vacunación. Estos virus derivados de la vacuna pueden dar lugar a casos o brotes de poliomielitis paralítica. Los virus poliomielíticos vacunales se subdividen en tres categorías:

1. **Virus de la poliomielitis circulante de origen vacunal (cVDPV, por sus siglas en inglés):** un cVDPV se transmite continuamente entre las personas y circula en el medio ambiente. Fue identificado por primera vez en 2000 durante un brote en la isla de Española (Haití y la República Dominicana), y las últimas vivencias apuntan a la cobertura de vacunación baja como factor de riesgo principal para los brotes de los virus de la poliomielitis circulante de origen vacunal. Los brotes de este tipo de virus se pueden interrumpir con dos a tres rondas de actividades de vacunación complementarias a gran escala, de alta calidad.
2. **Virus vacunales relacionados con la inmunodeficiencia:** la excreción del virus es prolongada en personas con trastornos del sistema inmunitario; se ha notificado la excreción persistente, en algunos casos, durante diez o más años.
3. **Virus vacunales ambiguos:** cepas clínicas aisladas en personas sin inmunodeficiencia conocida o cepas aisladas en aguas residuales de fuente desconocida.

El **mecanismo de mutación hacia la neurovirulencia** provoca poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV). La PPAV es un evento adverso inusual desencadenado por la VOP. La VPI no contiene virus vivos, por lo que no puede provocar la parálisis paralítica asociada con la vacuna. El mecanismo de la parálisis paralítica asociada con la vacuna seguramente es una mutación, o reversión, del virus de la vacuna a una forma más neurotrópica. Se considera que la reversión ocurre en prácticamente todos los vacunados, pero inusualmente se traduce en enfermedad paralítica. La parálisis resultante es idéntica a la provocada por el virus salvaje y es permanente. La poliomielitis paralítica asociada con la vacuna no se contagia a otras personas, por lo que no hay brotes en relación con esta enfermedad. Anualmente se manifiestan unos 250 a 500 casos de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna en todo el mundo, de los cuales cerca del 40% se debe al componente del tipo 2 de la VtOP². En América Latina y el Caribe, un estudio evaluó el período entre 1992 y 2011 e identificó 191 casos de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna. Los resultados revelaron un riesgo general estimado de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna en América Latina y el Caribe de un caso por 1,19 millones de recién nacidos o un caso por 7,68 millones de dosis administradas³. Un estudio anterior en el que se evaluaron datos entre 1989 y 1991 calculó un riesgo más alto de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna, con un caso por 1,5 a 2,2 millones de dosis de VOP administradas⁴.

Historia de las iniciativas para la erradicación de la poliomielitis

A la luz del éxito extraordinario de las campañas masivas contra la poliomielitis realizadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Brasil, Cuba y México a comienzos de los 80, en septiembre de 1985, los Estados Miembros de la OPS aprobaron por unanimidad una resolución en la 31ª reunión del Consejo Directivo de la OPS, por la que se estableció la meta de erradicar la transmisión autóctona de la poliomielitis salvaje en las Américas antes de 1990. Para tal fin, se aprobó una Estrategia regional para la vacunación contra la poliomielitis en las Américas^{5,6}. La estrategia comprendía cuatro componentes⁷:

1. Logro y mantenimiento de niveles de inmunización altos con la VOP, desde la unidad geopolítica más pequeña hasta el nivel nacional,
2. Vigilancia eficaz y diagnóstico preciso de todos los casos de PFA entre personas menores de 15 años de edad,
3. Vacunación en toda la zona circundante a casos nuevos, y
4. Operación de barrido: campañas especiales casa por casa para vacunar a todos los niños menores de 5 años de edad en zonas de alto riesgo.

La alta cobertura de vacunación alcanzada con la VtOP logró interrumpir la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis en las Américas. Las estrategias contra la poliomielitis ayudaron a los países a continuar fortaleciendo sus programas de vacunación sistemáticos generales.

En 1991, en Perú, se detectó el último caso de poliomielitis provocado por el virus salvaje de la poliomielitis en la región. En 1994, la Comisión Mundial para la Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis analizó los datos disponibles en cada país y territorio y concluyó que la circulación autóctona del virus salvaje había sido interrumpida en el continente, con lo cual las Américas se convirtieron en la primera región del mundo en alcanzar esta meta.

Tras el control de la poliomielitis en la región de las Américas, la cuadragésima primera Asamblea Mundial de la Salud (AMS) aprobó en 1988 la resolución sobre la erradicación mundial de la poliomielitis que marcó el compromiso de erradicar la poliomielitis del mundo antes del año 2000, y la creación de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis (IEMP) encabezada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y Rotary Internacional.

En los años posteriores, otras tres regiones recibieron la certificación de erradicación de la poliomielitis: la región del Pacífico Occidental en 2000; la región de Europa en junio de 2002; y la región del sudeste asiático (incluida la India) en los últimos tiempos, en marzo de 2014. Dos regiones (Mediterráneo Oriental y África) aún deben ser certificadas.

Para 2011, todas las regiones del mundo, excepto las Américas, habían sufrido la reintroducción del virus de la poliomielitis. En octubre de 2011, la Junta de Seguimiento Independiente de la IEMP indicó en un informe que el mundo no estaba encaminado a interrumpir la transmisión del virus de la poliomielitis, y expresó preocupación sobre la amenaza real de fracaso de la IEMP, lo cual habría tenido consecuencias desastrosas, tanto en cuanto al número de vidas perdidas como a las discapacidades producidas, y se habría tornado también en el fracaso de la salud pública más costoso de la historia^{8,9,10}. Por este motivo, en mayo de 2012, la 65ª Asamblea Mundial de la Salud alcanzó un hito con la aprobación de una resolución por la que declaró que la erradicación del virus de la poliomielitis constituye “una emergencia programática de alcance mundial para la salud pública” y solicitó a la OMS formular un plan estratégico integral para la erradicación de la poliomielitis. En respuesta, el Comité Ejecutivo de la OMS aprobó el Plan estratégico para la eliminación de la poliomielitis y la fase final 2013–2018 (el Plan de la fase final), el cual brinda una estrategia detallada y un plazo concreto para la erradicación plena de la poliomielitis (véase la sección a continuación).

Del mismo modo, en 2012, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización de la OMS (SAGE) recomendó suspender el uso del componente de tipo 2 de la VtOP en todos los programas nacionales de vacunación y pasar a la VOP bivalente (VbOP), que incluye exclusivamente los tipos 1 y 3. SAGE recomendó la transición porque el virus salvaje de la poliomielitis de tipo 2 no había sido detectado desde 1999, y el uso ininterrumpido de la VtOP en zonas con cobertura inadecuada contribuía al surgimiento de casos debidos a

virus de la poliomielitis circulante de origen vacunal y menoscababa la erradicación mundial de la poliomielitis. Prácticamente el 90% de los casos de poliomielitis debidos a virus de la poliomielitis circulante de origen vacunal y un tercio de todos los casos de poliomielitis parálitica asociada con la vacuna (PPAV) estaban siendo provocados por el virus de la poliomielitis del tipo 2¹¹.

Asimismo, SAGE recomendó a todos los países introducir al menos una dosis de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados (VPI) en los programas de vacunación de lactantes, antes de cambiar de la VtOP a la VbOP, como una medida para mitigar el riesgo y brindar inmunidad en caso de un posible surgimiento del virus poliomiéltico vacunal de tipo 2 o la reintroducción del virus salvaje de la poliomielitis debido a problemas de contención laboratorial. Esta medida no se puso en práctica más adelante según se había recomendado exactamente debido a limitaciones en el abastecimiento y otras cuestiones logísticas¹¹.

En enero de 2013, el Consejo Ejecutivo de la OMS aprobó las metas, los objetivos y los plazos del Plan de la fase final 2013–2018.

El plan de la fase final

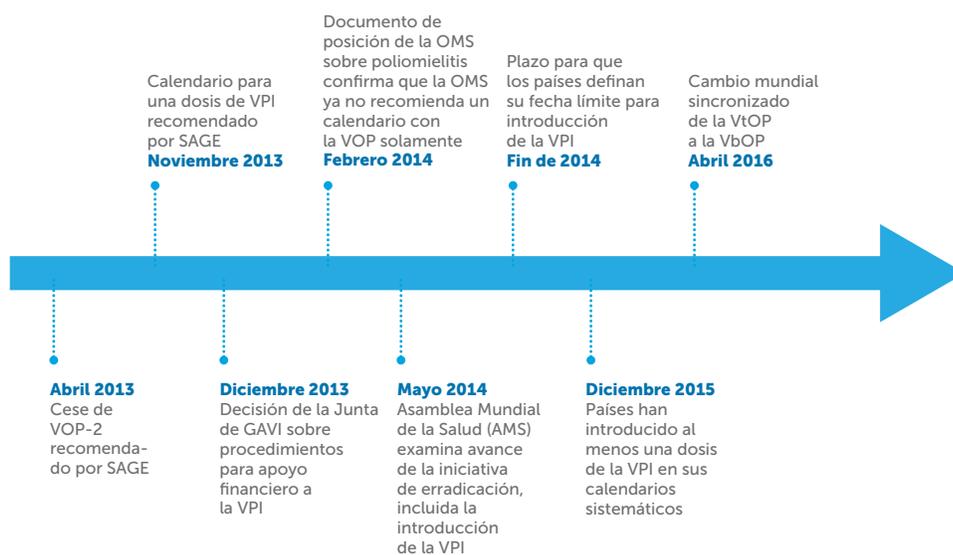
El Plan estratégico para la eliminación de la poliomielitis y la fase final 2013–2018 fue formulado por la IEMP (Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis) en consultas extensas con las autoridades sanitarias nacionales, iniciativas sanitarias mundiales, expertos científicos, donantes y otras partes interesadas. Su meta es la erradicación total de la poliomielitis y la eliminación o contención de todos los virus naturales o salvajes de la poliomielitis y los virus poliomiélticos vacunales, aprovechando la columna vertebral de la iniciativa antipoliomiéltica y previendo su empleo para prestar otros servicios sanitarios a los niños más vulnerables del mundo (el legado de la poliomielitis)¹².

El Plan tiene cuatro objetivos principales:

- 1. Detectar e interrumpir la transmisión del virus de la poliomielitis:** interrumpir toda la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis y todo brote nuevo debido a virus circulante de la poliomielitis de origen vacunal dentro de los 120 días de la confirmación del caso índice, mediante el afianzamiento de la vigilancia mundial del virus de la poliomielitis, el mejoramiento de la calidad de las campañas con la VOP para llegar a los niños en los países restantes en los que los virus circulantes de la poliomielitis de origen vacunal son endémicos y persistentes, y la garantía de una respuesta rápida a los brotes.
- 2. Fortalecer los sistemas de inmunización sistemática, introducir la VPI y discontinuar la VOP de tipo 2:** retirar, con el tiempo, la VOP, comenzando con el retiro del componente de tipo 2 de la VtOP. El retiro de este componente de tipo 2 (VOP2) implica fortalecer los sistemas de vacunación, introducir al menos una dosis asequible de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados en el calendario sistemático de vacunación a nivel mundial.
- 3. Certificar la erradicación y contención de los virus vivos residuales de la poliomielitis:** certificar que todas las regiones del mundo están libres de poliomielitis y garantizar que todas las reservas de virus de la poliomielitis sean contenidas de manera segura para 2018, incluido el logro del consenso internacional sobre los requisitos a largo plazo para la biocontención de los virus de la poliomielitis.
- 4. Planificar la transición tras la erradicación de la poliomielitis (originalmente denominada “la planificación del legado”):** garantizar que el mundo siga permanentemente libre de poliomielitis y que la inversión en la erradicación de la poliomielitis ofrezca beneficios para la salud pública en el futuro.

La introducción de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados para reducir los riesgos del retiro de la VOP es un elemento clave de este plan estratégico. En 2016, SAGE instó al retiro de la VtOP del mercado mundial y una vez que se logre la erradicación mundial, prevista para 2018, se interrumpirá también el uso de la VbOP¹³. Como medida para mitigar el riesgo, antes del cambio de la VtOP a la VbOP, SAGE recomendó a los países que usaban exclusivamente la VtOP en sus programas de vacunación introducir al menos una dosis de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados en sus calendarios sistemáticos de vacunación antes de finalizar 2015. En octubre de 2015, SAGE estableció que del 17 de abril al 1 de mayo de 2016 sería el período de dos semanas para el cambio mundial de la VtOP a la VbOP¹⁴. En la figura 1 se muestra la cronología prevista para la introducción de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados, el cambio y el cese de la VOP.

Figura 1. Cronología para la introducción de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados y el cambio



Fuente: Lecciones aprendidas sobre la introducción de la vacuna inactivada contra la poliomielitis y el cambio de la VtOP a la VbOP en las Américas. OPS, Washington DC, 2017, página 13.

En relación con la contención de la poliomielitis, en diciembre de 2014, la OMS publicó la tercera edición de un plan de acción mundial para reducir a un mínimo el riesgo asociado a las instalaciones de almacenamiento del virus de la poliomielitis después de la erradicación de la poliomielitis que comprende la contención de todos los virus poliomiélicos: salvaje, de origen vacunal y de la cepa Sabin. Este plan de contención es secuencial y comenzó con la contención del virus salvaje de la poliomielitis de tipo 2 y el virus poliomiélico vacunal de tipo 2 en diciembre de 2015, seguidos por la contención del virus de la poliomielitis de la cepa Sabin de tipo 2 para julio de 2016. La contención final de todos los virus salvajes de la poliomielitis está planificada para 2019 antes de la discontinuidad de la VbOP. Todos los virus de la poliomielitis de la cepa Sabin de tipos 1 y 3 serán contenidos después de la interrupción de la VbOP. En las Américas, esta primera fase de la contención ya incluyó la contención de todos los virus salvajes de la poliomielitis y los virus poliomiélicos vacunales de tipos 1, 2 y 3.

El Plan de la fase final en las Américas

En respuesta a la creación del Plan de la fase final, en julio de 2013, el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS sobre Inmunización recomendó a la OPS convocar a un Grupo de trabajo sobre poliomielitis a fin de formular un plan estratégico adaptado para las Américas. El Grupo de trabajo tuvo a su cargo el análisis de la epidemiología y las estrategias de vacunación corrientes contra la poliomielitis en la región, así como las diferentes situaciones hipotéticas de políticas de vacunación disponibles en el contexto de la iniciativa mundial para la erradicación de la poliomielitis. De acuerdo con esta evaluación, el grupo de trabajo formuló recomendaciones al GTA sobre cómo adaptar la fase final de la poliomielitis a las Américas, en especial centrándose en la introducción de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados¹⁵.

En el documento de posición publicado en enero de 2014, la OMS había recomendado un calendario con una serie primaria de tres dosis de VOP y al menos una dosis de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados, con una dosis adicional de VOP al nacimiento en países endémicos o países altamente susceptibles a las importaciones. Se indicaba también que, “si se administra una dosis de vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados, se debe administrar a partir de las 14 semanas de vida (cuando los anticuerpos maternos han disminuido y la capacidad inmunógena es considerablemente mayor) y se puede administrar simultáneamente con una dosis de VOP. Los países pueden contemplar el uso de pautas alternativas en función de la epidemiología local, como el riesgo documentado de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna antes de los 4 meses de vida”. Asimismo, se indicó lo siguiente: “En los países con alta cobertura vacunal (por ejemplo, 90%–95%) y un riesgo de importación reducido (países limítrofes y conexiones con una cobertura vacunal igualmente elevada), se puede utilizar una pauta secuencial de VPI-VOP cuando exista un considerable riesgo de poliomielitis paralítica asociado con la vacuna¹⁶”.

De acuerdo con esto y la epidemiología regional, el Grupo de trabajo sobre poliomielitis del GTA decidió que los datos llevaban a recomendar la VPI como primera dosis, lo cual sería más beneficioso en particular a la luz del hecho que cerca del 50% de los casos de poliomielitis paralítica de origen vacunal en la región se deben a la primera dosis de VOP^{17,3}. En consecuencia, el GTA recomendó a los países de la OPS un calendario secuencial de la siguiente forma: “Lo ideal sería que los países consideren dos dosis de PVI, seguidas por dos dosis de VOP. Sin embargo, si un país está considerando la posibilidad de una sola dosis de PVI, ésta se debería administrar con la primera dosis de DPT, seguida por tres dosis de VOP¹⁸”.

En 2015, se publicó un estudio de ausencia de inferioridad de un calendario con la VPI-VbOP en comparación con un calendario exclusivamente con la VPI. En el estudio, realizado en Chile, se evaluó la inmunogenia de dos calendarios diferentes con VPI-VbOP en comparación con un calendario sólo con la VPI en lactantes. El estudio concluyó que las tasas de seroconversión contra los tipos 1 y 3 de los virus de la poliomielitis no eran inferiores en los calendarios secuenciales con VPI-VbOP, en comparación con un calendario exclusivamente con la VPI, y que la proporción de lactantes con anticuerpos protectores era alta al cabo de los tres calendarios. Además, una o dos dosis de VbOP después de la VPI reforzaba la inmunidad intestinal al virus de la poliomielitis de tipo 2, lo cual es indicativo de una posible protección cruzada. Finalmente, en el estudio se revelaron indicios de primovacunación humoral para el tipo 2 a partir de una dosis de la VPI¹⁹.

Otra diferencia que cabe destacar en la ejecución del Plan de la fase final de las Américas, en comparación con el resto del mundo, es el hecho que las Américas habían utilizado desde el comienzo la estrategia de eliminación de la poliomielitis para fortalecer los programas nacionales de vacunación por medio de una integración completa con el Programa Ampliado de Inmunización (PAI). En realidad, se asignó al programa del PAI la responsabilidad y titularidad del plan de eliminación de la poliomielitis. El objetivo del Plan de la fase final

de garantizar que la inversión en la erradicación de la poliomielitis brinde beneficios a la salud pública en el futuro ("planificación del legado") ya se había puesto en marcha en la región de la OPS gracias a la integración perfecta de la estrategia de eliminación de la poliomielitis y el PAI.

Finalmente, el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS facilitó el proceso de compra y autorización de la VbOP en la mayoría de los países (98%), los cuales aceptaron rápidamente las vacunas sin tener que pasar por un registro especial en el país.

Avance logrado y desafíos

En los últimos años se ha avanzado marcadamente hacia la erradicación mundial de la poliomielitis, con un número creciente de niños totalmente protegidos ahora en los países endémicos restantes. El Plan de la fase final fue creado para aprovechar estos avances a fin de poner punto final a la enfermedad de la poliomielitis.

En 1991, la región de las Américas notificó el último caso de poliomielitis y, en 1994, fue certificada como región libre de poliomielitis. En los últimos 25 años desde la certificación de la erradicación, la región sólo tuvo un brote de poliomielitis, el cual ocurrió en Haití y la República Dominicana, entre 2000 y 2001, provocado por el virus de la poliomielitis circulante de origen vacunal.

En marzo de 2014, la región del sudeste asiático, que incluye a la India, fue certificada región libre de poliomielitis. Con este logro, el 80% de la población mundial reside ahora en regiones libres de poliomielitis. El número de países con poliomielitis endémica descendió de 125, en 1988, a sólo tres (Afganistán, Pakistán y Nigeria), cuando sólo se habían notificado 37 casos a diciembre de 2016²⁰.

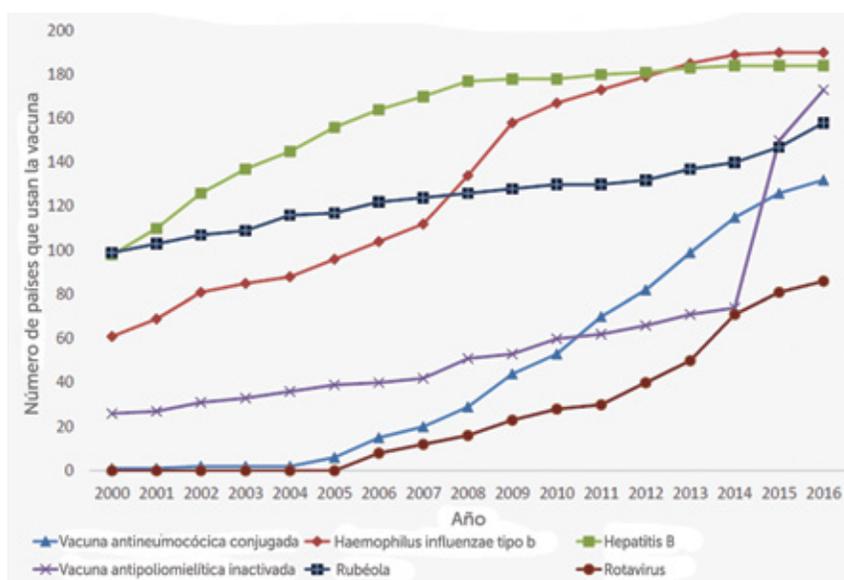
Sin embargo, los niveles de cobertura no son óptimos aún, en especial en zonas inseguras y políticamente inestables. Asimismo, habida cuenta de que la poliomielitis es una enfermedad con propensión a provocar epidemias, la transmisión endémica en curso en unos cuantos países seguirá haciendo peligrar las zonas libres de poliomielitis, a menos que se erradique completamente.

Por este motivo, a fin de cumplir la meta de erradicación mundial de la poliomielitis y eliminar todos los virus salvajes y de origen vacunal, se debe discontinuar con el tiempo el uso de la VOP. Sin embargo, hasta erradicar todos los virus salvajes de la poliomielitis, la mayoría de los países seguirá usando la VOP porque aún se considera la vacuna más eficaz para combatir el virus salvaje de la poliomielitis. Finalmente, el retiro de la VOP será por etapas, y ya ha comenzado con el componente de tipo 2 de la VtOP. El retiro del tipo 2 de la VOP es posible porque, desde 1999, no se han detectado casos de virus salvaje de la poliomielitis de tipo 2 y el uso ininterrumpido del virus de la poliomielitis oral de tipo 2 presenta más riesgos que beneficios, y en realidad, menoscaba las iniciativas de erradicación mundial. Entre el 17 de abril y el 1 de mayo de 2016, 155 países de todo el mundo, 36 de ellos en la región de las Américas, cambiaron simultáneamente de la vacuna trivalente oral contra la poliomielitis (VtOP), que contiene los tres tipos del virus de la poliomielitis, a la vacuna bivalente oral contra la poliomielitis (VbOP), que contiene sólo los tipos 1 y 3.

A fin de garantizar la continuidad de la inmunidad de las poblaciones al virus de la poliomielitis del tipo 2 después del cambio a la VbOP, todos los países debieron introducir al menos una dosis de la vacuna contra la poliomielitis con virus inactivados (VPI), que contiene los virus muertos de los tres serotipos, y no presenta riesgo de poliomielitis vacunal.

Antes de esta recomendación en 2013, 126 países a nivel mundial, entre ellos 32 países en las Américas, no usaban la VPI²¹. Esto significa que, en un plazo de dos años, 126 países debieron introducir una vacuna nueva en sus programas sistemáticos de vacunación. La introducción mundial de algunas vacunas nuevas puede llevar más de diez años²². Esta fue la introducción mundial de vacunas más rápida y a mayor escala de la historia de las vacunas. Véase el gráfico 1 en el que se compara la cronología de las introducciones de las vacunas.

Figura 2 . Número de países que usan algunas vacunas por año, 2000–2016



Fuente de datos: Base de datos de vacunación de la Organización Mundial de la Salud y base de datos de año de introducción de vacunas

Lamentablemente, debido al déficit mundial imprevisto de la VPI, 21 países en otras regiones del mundo (AFRO, EMRO, EURO y WPRO), no cumplieron el plazo proyectado para la introducción de la VPI²⁰. Por otra parte, al menos 29 países enfrentarán faltantes de inventario. Todos estos 50 países tienen riesgo bajo en relación con el surgimiento del virus poliomielítico vacunal; las previsiones indican que estos países no recibirán la VPI hasta finales de 2017. Sin embargo, 32 países en las Américas que anteriormente no habían utilizado la VPI lograron introducir la vacuna entre principios de 2015 y principios de 2016.

Lecciones aprendidas de la introducción de la VPI y el cambio en las Américas

Iniciativas mundiales de coordinación

Muchos socios internacionales y regionales fueron sumamente importantes para el éxito de la introducción de la VPI y el cambio en las Américas. El apoyo recibido de los socios, como de la sede de la OMS, UNICEF, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), *Task Force for Global Health*, Rotary Internacional y Gavi, fue fundamental en todo el proceso. La Oficina Regional de UNICEF para América Latina y el Caribe desempeñó una función en la defensa de la causa, la movilización social y la preparación y validación del cambio. Gavi y la IEMP canalizaron el apoyo financiero de múltiples donantes internacionales a algunos países en respuesta a déficits presupuestarios a nivel nacional para la introducción de la VPI y el cambio.

Rotary desempeñó una función importante en la promoción de la introducción de la VPI y la participación en el control independiente del cambio en algunos países. Finalmente, la Fundación de Bill y Melinda Gates (BMGF) llevó adelante un estudio inmunológico de una dosis de la VPI en Chile, y análisis de un estudio de la VOP-VPI en Cuba, que resultó ser un elemento central de las pruebas para respaldar el proceso de toma de decisiones en la región.

Apoyo regional de la OPS a los países

Tras la convocatoria al Grupo de trabajo sobre poliomielitis antes mencionado, en marzo y abril de 2014, para adaptar el Plan de la fase final a la situación regional en las Américas, el GTA de la OPS celebró una reunión extraordinaria y recomendó apoyar las iniciativas renovadas de erradicación de la poliomielitis y las metas de erradicación de la fase final, incluido el retiro permanente de la VOP de los programas sistemáticos de vacunación y el uso de pautas secuenciales.

Según la recomendación del GTA y la urgencia de la introducción de la VPI y el cambio, la OPS formuló una estrategia de cooperación técnica integral que incluyó varias reuniones virtuales y presenciales, así como la formulación y la adaptación de los documentos de respaldo para aprovechar al máximo las posibilidades de una introducción regional exitosa de la VPI.

En el primer trimestre de 2015, la OPS había recibido el compromiso formal de todos los países de ALC para la introducción de la VPI. La OPS formó una nueva Comisión Regional de Certificación (CRC), que se reunió por primera vez en junio de 2015.

Parte del éxito de los países dependió de la disponibilidad de material técnico y de comunicaciones en apoyo del proceso para la introducción de las vacunas. Para los países suele ser un desafío formular su propio material debido a limitaciones de tiempo y financieras y, algunas veces, la falta también de capacidad técnica en torno a cuestiones técnicas específicas.

A fin de ayudar a los países a superar este desafío y también a promover el uso de materiales y mensajes de comunicación uniformes en toda la región, la OPS formuló la Guía práctica: Introducción de la vacuna

inactivada contra la poliomielitis (IPV); adaptó y amplió gran cantidad de material formulado por el Grupo de Gestión de los Programas de Inmunización de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis, para apoyar a los países en la introducción de la vacuna VPI. El Grupo de Gestión está conformado por socios de la OMS, UNICEF, GAVI, CDC, Rotary, BMGF. La adaptación del material fue necesaria en gran medida debido al hecho de que la región había optado por una pauta de vacunación diferente con la VPI como la primera dosis. El material comprendía documentos técnicos, capacitación e información y herramientas de comunicación. Estos materiales se compartieron con los países en formatos que permitían realizar modificaciones (documentos en Word o diapositivas de Power Point) de manera que los países pudiesen adaptarlos según fuese necesario. Los puntos focales de comunicación de la OPS también participaron con las contrapartes en vacunación de la OPS en el país para permitir un enfoque integrado al uso de estos materiales en el país.

La OMS envió pautas para el cambio, que la OPS tradujo y compartió con los países. La OPS solicitó a los países que compartiesen los planes para el cambio antes de mediados de 2015. En septiembre de 2015, la OPS había recibido los planes para el cambio de todos los países, y analizaron los planes según la adaptación de una lista de verificación que había suministrado la IEMP. La OPS brindó cooperación técnica directa e importante, incluidas algunas visitas regionales a países específicos antes del cambio, a fin de garantizar la preparación y evitar las demoras en la región. Por otra parte, a fin de lograr una perspectiva general de la situación en la región, la OPS formuló un tablero para controlar la ejecución de las actividades principales. El tablero del cambio contenía 41 actividades seleccionadas de acuerdo con el período óptimo para su ejecución a fin de garantizar un cambio seguro. El tablero permitió una identificación rápida de actividades que estaban quedando a la zaga o que exigían más atención. De las 41 actividades, 18 fueron marcadas como "hitos". La realización de las actividades contribuyó a garantizar un cambio exitoso, mientras que el incumplimiento de los hitos puso en peligro la seguridad del cambio en el país y, en consecuencia, en la región. Esta herramienta fue útil para los miembros de la Comisión Regional para la Certificación (CRC) para el Plan de la Fase Final de la Poliomielitis en la Región de las Américas y los Comités Nacionales de Certificación (CNC), los directores y el personal de los programas de vacunación, así como la OPS para seguir el proceso y detectar dificultades y demoras.

Perspectivas de los países sobre la introducción de la vacuna antipoliomielítica con virus inactivados (VPI)

En la región de la OPS, 19 países, representativos del 70% de la cohorte de nacimiento en las Américas, ya estaban utilizando la vacuna VPI en su calendario nacional antes de 2015. Los 32 países restantes, representativos del 30% de la cohorte de nacimiento en las Américas (4.606.700) introdujeron la VPI como parte del Plan de la fase final, entre 2015 (22 países) y la primera mitad de 2016 (10 países).

En marzo de 2016, la OPS envió una encuesta a los 32 países de América Latina y el Caribe que habían introducido la VPI en 2015 o 2016, como parte del Plan de la fase final. En términos generales, de los 32 países, 31 respondieron a la encuesta. Cabe destacar que a más de la mitad de los países les llevó menos de tres meses tomar la decisión de introducir la VPI, y los facilitadores principales fueron el compromiso mundial y nacional con la eliminación de la poliomielitis. En relación con el proceso mismo de introducción de la VPI, el apoyo técnico y la capacitación del personal de la OPS fueron los facilitadores predominantes; la percepción negativa del cambio de "gotas a inyección" se consideró el desafío principal. En el tabla 1 se resumen los resultados de la encuesta.

Tabla 1. Resultados principales de la encuesta a los países sobre la introducción de la VPI

Resultados principales de la encuesta sobre la introducción de la VPI (N=31)				
			Número	Porcentaje %
Decisión de introducir la VPI	Plazo para decidir	Países que tomaron la decisión en seis meses o menos	26	86%
		Países que tomaron la decisión entre uno y tres meses	17	56%
	Facilitadores principales	Compromiso mundial	9	29%
		Apoyo y compromiso políticos nacionales	6	19%
		Presencia de una recomendación regional del GTA	5	16%
		Disponibilidad de datos de respaldo sobre la justificación de la introducción	4	13%
	Barreras principales	Sin dificultades en el proceso de toma de decisiones	21	68%
		Cuestiones financieras	4	13%
El proceso mismo de introducción de la VPI	Introducción nacional o por etapas	Países que introdujeron la VPI simultáneamente a nivel nacional	25	81%
		Países con introducción por etapas	6	19%
	Facilitadores principales	Apoyo de la OPS (cooperación técnica y pautas)	23	74%
		Capacitación del personal	19	61%
		Voluntad política y apoyo	17	55%
		Compromiso del personal	17	55%
		Compromiso internacional con la necesidad de introducir la VPI a nivel mundial a fin de erradicar la poliomielitis	14	45%
	Experiencia, preparación y planificación del PAI	13	42%	
	Barreras principales	Percepción negativa del cambio de gotas a inyecciones	19	61%
		Capacitación insuficiente o demorada	12	39%
		Limitaciones financieras	8	26%
		Control o supervisión insuficientes en el terreno	8	26%

Fuente: Encuesta de la OPS sobre la introducción de la VPI, 2016.

Perspectivas de los países sobre el cambio de la VtOP a la VbOP

En abril de 2016, 36 países de las Américas cambiaron de la VtOP a la VbOP en las Américas. En julio de 2016, la OPS administró una encuesta a estos 36 países y todos respondieron. Una vez más, el apoyo de la OPS y la capacitación del personal fueron los facilitadores principales para planear el cambio. El compromiso de los profesionales sanitarios fue el facilitador principal para la ejecución exitosa del cambio, y el apoyo de las partes interesadas al proceso de validación fue el principal factor positivo en la validación del cambio. En el cuadro 2 se resumen los resultados principales de la encuesta.

Tabla 2. Resultados principales de la encuesta a los países sobre el cambio

Key Findings Switch Survey (N=36)				
			Number	Percent %
Planificación del cambio	Facilitadores principales	Capacitación del personal	11	31%
		Dependencia del apoyo técnico y de los documentos de la OPS	11	31%
		Compromiso de los profesionales sanitarios	9	25%
		Participación de los profesionales sanitarios y los protagonistas nacionales centrales	9	25%
		Voluntad política	7	19%
	Barreras principales	Países que no enfrentaron obstáculos en el proceso de planificación	15	42%
		Acontecimientos concomitantes como factores que dificultaron más la planificación	11	31%
Ejecución del cambio	Facilitadores principales	Compromiso de los profesionales sanitarios	10	28%
		Actividades de control y supervisión	5	14%
		Capacitación del personal	4	11%
	Barreras principales	Países sin obstáculos en la ejecución del cambio	14	39%
		Cuestiones relacionadas con el transporte de las vacunas	7	19%
Validación del cambio	Facilitadores principales	Compromiso/apoyo de las partes interesadas del proceso de validación	12	33%
		Apoyo externo (técnico o financiero)	10	28%
	Barreras principales	Países sin obstáculos en el proceso de validación	11	31%
		Recursos financieros insuficientes para el cambio	5	14%
		Demoras en recibir los formularios de validación del nivel inferior	5	14%

Fuente: Encuesta de la OPS sobre el cambio de la VtOP a la VbOP, 2016.

Conclusiones

Uno de los puntos más importantes para el éxito de la introducción de la VPI y el cambio a la VbOP fue la estructura mundial para apoyar a las regiones. Muchas organizaciones internacionales colaboraron para respaldar a los 126 países del mundo que necesitaban introducir la VPI y realizar un cambio sincronizado. La OMS, UNICEF, CDC, *Task Force for Global Health*, Rotary Internacional y la Fundación de Bill y Melinda Gates colaboraron en el Grupo de Gestión de los Programas de Inmunización, con intercambio permanente y sustancial con las regiones. Los problemas con el abastecimiento mundial de vacunas y las demoras de las vacunas fueron obstáculos principales que debían abordarse en los niveles internacional, regional y nacional. El panamericanismo desempeñó una función importante cuando el déficit de vacunas a nivel mundial impidió a los países introducir más de una dosis de la VPI, de manera que la OPS debió recomendar la introducción de una dosis única en todos los países que aún no utilizaban la VPI. Esta experiencia, la intensificación más pronunciada en el uso de una vacuna a nivel mundial sin precedentes, y sus lecciones aprendidas conforman una prueba importante del Legado de la poliomiélitis en las Américas y a nivel mundial.

Referencias

1. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. XIII edición. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015: 297–310.
2. Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis. Reporting and Classification of Vaccine-Derived Poliovirus; julio de 2015.
3. Landaverde JM, Trumbo SP, Danovaro-Holliday MC, Cochi SE, Gandhi R, Ruiz-Matus C. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis in the Postelimination Era in Latin America and the Caribbean, 1992–2011. *Journal of Infectious Diseases* 2014; 209(9):1393–1402.
4. Andrus JK, Strebel PM, de Quadros CA, Olive JM. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989–1991. *Boletín de la OMS* 1995; 73(1):33–40.
5. Kaslow RA, Stanberry LR, Le Duc JW. *Viral infections of humans epidemiology and control*. Nueva York: Springer, 2014:305.
6. Organización Panamericana de la Salud. 31º Consejo Directivo. 37a Sesión del Comité Regional. Resolución CD31.R22. Washington D.C. Septiembre de 1985.
7. de Quadros CA, Andrus JK, Olive J-M, de Macedo CG y Henderson DA: Polio eradication from the Western Hemisphere. *Annu Rev Publ Health* 1992; 13:239–52.
8. Organización Mundial de la Salud, 65a Asamblea. Resolución WHA65.20. Mayo de 2012.
9. Junta de Seguimiento Independiente de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis. Informe. Londres: Junta de Seguimiento Independiente. Octubre de 2011.
10. Organización Mundial de la Salud. Reunión del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización, noviembre de 2011 – Conclusiones y recomendaciones. *Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire*. Ginebra, Suiza. 6 de enero de 2012, año 87, 2012, 87, 1–16.
11. Organización Mundial de la Salud. Reunión del grupo de expertos de asesoramiento estratégico sobre inmunización. Noviembre de 2012, conclusiones y recomendaciones. *Wkly Epidemiological Record* 2013; No. 1. 88: 1–16
12. Plan estratégico para la eliminación de la poliomielitis y la fase final 2013–2018. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 2013: 1–134.
13. Organización Mundial de la Salud. Reunión del grupo de expertos de asesoramiento estratégico sobre inmunización. Octubre de 2014, conclusiones y recomendaciones. *Wkly Epidemiological Record* 2014; No. 89.
14. Organización Mundial de la Salud. Reunión del grupo de expertos de asesoramiento estratégico sobre inmunización. Octubre de 2015, conclusiones y recomendaciones. *Wkly Epidemiological Record* 2015; No. 90. 50:681–700.
15. Organización Panamericana de la Salud Informe final del Grupo de trabajo sobre poliomielitis del GTA. Washington, D.C.: 2014: [19]
16. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la poliomielitis: documento de posición de la OMS, enero de 2014 (Vol. 28 Feb. de 2014, año 89) Ginebra, Suiza: 2014:1–92.
17. Organización Panamericana de la Salud. Informe final del Grupo de trabajo sobre poliomielitis del GTA. Washington D.C. Abril de 2014.
18. Organización Panamericana de la Salud. Informe de la reunión extraordinaria del GTA. Washington D.C. Abril de 2014.
19. O’Ryan M, Bandyopadhyay AS, Villena R y colaboradores. Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomised, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1273–82.
20. Organización Mundial de la Salud. Datos sobre PFA/polioimielitis al 13 de diciembre de 2016. WHO/OMS: Sistemas de extranet. <https://extranet.who.int/polis/public/CaseCount.aspx>. Consultado el 19 de diciembre de 2016.
21. Organización Mundial de la Salud. Novedades sobre la planificación de los países para la introducción de la VPI y el cambio de la VOP. http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/en/. Consultado el 31 de octubre de 2016.
22. Organización Mundial de la Salud. Year of vaccine introduction database. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/ Consultado el 31 de octubre de 2016.

Rotavirus

Lúcia Helena De Oliveira

Asesora de nuevas vacunas, Unidad de Inmunización/FGL, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Washington, DC

Maria Tereza da Costa Oliveira

Consultora, Unidad de Inmunización/FGL, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Washington, DC

Introducción

A nivel mundial, el rotavirus es la principal causa de diarrea grave deshidratante en niños menores de 5 años¹. Desde 2006 se cuenta con dos vacunas antirrotavíricas que, a enero de 2018, han sido introducidas en 93 países de todo el mundo². Varios países que han puesto en marcha vacunación infantil sistemática contra el rotavirus han documentado una incidencia tremenda en enfermedad por diarrea grave y rotavírica que requiere de hospitalización. Por otra parte, algunos países de la Región de las Américas, entre ellos México, Brasil y Panamá, han documentado disminuciones marcadas del 22% al 50% en la mortalidad por diarrea entre los niños menores de 5 años tras la introducción de la vacuna¹.

Agente Etiológico

Los rotavirus pertenecen a la familia *Reoviridae*, género *Rotavirus*. Las partículas virales fueron identificadas por primera vez por Bishop y colegas mediante visualización directa con microscopía electrónica en 1973, a partir de muestras de biopsia de mucosa intestinal duodenal^{3,4} y de heces^{4,5} de niños con diarrea aguda. Las partículas virales presentan una morfología típica, semejante a una rueda de carreta a partir de la cual investigadores propusieron la denominación de "rotavirus"⁶⁻⁸. Tienen un diámetro de 80nm a 100nm, estructura icosaédrica, cápside proteica de tres capas y carecen de envoltura viral, lo que las torna más resistentes a solventes lipídicos y otras condiciones ambientales adversas, gracias a lo cual son muy estables y pueden permanecer viables en el medio ambiente por semanas o meses de no mediar desinfección^{4,9}.

El genoma viral está constituido por 11 segmentos de ARN de doble cadena, los cuales están contenidos en una cápside nuclear. Los segmentos del genoma viral codifican seis proteínas estructurales: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7; y 6 proteínas no estructurales: NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 y NSP6; a excepción del segmento 11, el cual codifica dos proteínas (NSP5 y NSP6)^{4,8}.

La cápside intermedia está constituida por la proteína VP6, codificada por el segmento 6, la cual es la más abundante en el virión y es la base para la clasificación de los rotavirus en serogrupos, que oscilan entre A y H, y para la identificación serológica mediante prueba de ELISA^{4,10}. Los grupos A, B, C y H se han descrito en humanos y animales, mientras que los demás (D-G) se han encontrado solamente en animales (mamíferos

y aves)^{4,11}. El grupo A ha sido identificado como el de mayor importancia en salud pública ya que es causa significativa de diarrea grave en niños pequeños a nivel mundial^{4,11,12}.

Cada serogrupo se clasifica en varios genotipos, según está determinado por las proteínas VP4 (proteína P) y VP7 (proteína G) ubicadas en la cápside externa. Estas proteínas contienen múltiples epítomos antigénicos que inducen la síntesis de anticuerpos neutralizantes y, por lo tanto, pueden incidir en la eficacia de las vacunas antirrotavíricas^{4,8,9}. Se describieron 27 genotipos para la proteína G y 37, para la proteína P, entre los cuales las combinaciones G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] representan el mayor número de casos. Dado que la mayoría de los genotipos circulan de manera concomitante durante una estación, se facilita la presentación de redistribuciones virales (*reassortment*) que junto con las mutaciones y reorganizaciones del genoma son considerados los principales mecanismos de evolución de la diversidad genética de los rotavirus¹³⁻¹⁵.

Patogenia

El modelo de transmisión del rotavirus es poco conocido, aunque la diseminación se realiza a través del contacto entre las personas (transmisión oral y fecal), por fómites contaminados o a través de aerosoles respiratorios¹⁶⁻¹⁸. La replicación viral ocurre en el epitelio vellosos del intestino delgado, donde avanza de la parte proximal hacia la distal^{9,17}.

Se han descrito dos mecanismos principales para la presentación de diarrea: osmótico y secretorio. La infección por el rotavirus produce una necrosis extensa del epitelio entérico, lo que resulta en una disminución de la absorción intestinal de sodio, glucosa, agua, lactosa y sacarosa e induce una diarrea isotónica^{9,11,19}. Esto es seguido por la hiperplasia reactiva de las células de las criptas que se acompañan de un aumento de la secreción intestinal lo que también contribuye a la gravedad de la diarrea^{4,19}.

El mecanismo secretorio se produce a partir de la liberación de la proteína NSP4 que actúa como una enterotoxina vírica, además de cumplir su función en la replicación vírica y morfogénesis intracelular. Este efecto enterotóxico se produce en células no infectadas cuando interfieren con el metabolismo del ion Ca²⁺, incrementando su concentración intracelular y alterando la homeostasis electrolítica, lo que explica la diarrea intensa que se observa aún antes de cualquier cambio histopatológico en el epitelio e incluso en la ausencia de un daño muy extenso^{4,11,19}.

El sistema nervioso entérico también puede estar relacionado con la diarrea por rotavirus, ya que se ha observado que sustancias que bloquean este sistema alivian los síntomas diarreicos. Asimismo, si bien la viremia parece ser frecuente, la enfermedad sistémica es de presentación inusual, sugiriendo que la diseminación del rotavirus a otros órganos podría darse, de manera coincidente, con la enfermedad sistémica ocasionada por otros organismos^{4,19}. En síntesis, la diarrea producida por el rotavirus es un mecanismo complejo que implica mecanismos de malabsorción, hipersecreción y alteración de la permeabilidad y motilidad intestinal. La gravedad de la enfermedad guarda relación con características del virus y del hospedero^{4,11,19}.

La infección por rotavirus desencadena una respuesta inmunitaria local intestinal y sistémica, a pesar de ser una infección que afecta primordialmente a la mucosa intestinal²⁰. La primoinfección por rotavirus produce una inmunidad humoral específica, homotípica, la que usualmente no es permanente. Se ha observado que, al cabo de la primera infección natural, el 38% de los niños afectados presentaron protección frente a una infección subsecuente, el 77% estuvieron protegidos contra la presentación de diarrea y el 87% contra diarrea intensa. Las infecciones subsecuentes producen inmunidad homotípica y heterotípica, brindan mayor protección y son usualmente menos intensas que la primera^{9,21-23}.

Período de incubación y transmisibilidad

La transmisión es principalmente por vía fecal y oral^{9,24-25}. El período de incubación es relativamente corto, por lo general menos de 48 horas, y el inicio de la enfermedad es súbito^{9,11,19}. La transmisibilidad es alta ya que se requiere de un inóculo infeccioso bajo y el número de virus excretados en la diarrea es muy alto, alcanzando hasta 10^{11} partículas virales/mL de heces antes y después del inicio de los síntomas, durante la fase aguda de la enfermedad^{19,24}. La excreción vírica comienza antes del inicio de los síntomas y continúa aún después de la finalización de la diarrea; según estudios con inmunoensayos oscila entre 4 y 29 días, con una mediana de 7 días, mientras que con pruebas moleculares (PCR) se ha detectado la excreción vírica durante 4 a 57 días, con una mediana de 10 días⁴. La partícula vírica es muy resistente al medioambiente, donde puede ser viable hasta por 10 días en superficies secas y 4 horas en las manos humanas²⁵.

Características clínicas

La enfermedad por rotavirus es más frecuente y de mayor gravedad en los niños de 3 a 36 meses de vida²⁶. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de si es la primera infección o si se trata de una reinfección. La infección puede ser asintomática, causar diarrea acuosa autolimitante o producir un cuadro de diarrea intensa acompañada de fiebre y vómitos. Otros cuadros son bastante inusuales, como la afección del sistema nervioso central, hepatitis e infecciones crónicas. La primera infección, luego de los primeros tres meses de vida, suele ser la más grave^{9,16,23,26}. La diarrea usualmente dura de tres a ocho días, con 10 a 20 episodios diarios. La fiebre y los vómitos se presentan con mayor frecuencia durante los primeros días. La fiebre suele ser baja, aunque hasta un tercio de los niños podría alcanzar temperaturas mayores a 38.5°C y 39.0°C, con el consecuente riesgo de presentar convulsiones febriles. Los vómitos se presentan en el 80% a 90% de los casos de diarrea intensa; usualmente son fuertes y duran menos de un día^{9,16,23,27}. La diarrea por rotavirus suele estar más asociada con deshidratación y hospitalización que las producidas por otros agentes^{4,27}. La infección de personas inmunodeprimidas por trasplante de médula ósea o de otros órganos suele presentar excreción vírica prolongada, así como cuadros intensos y mayor riesgo de muerte^{4,9}.

La diarrea por rotavirus es semejante clínicamente a las diarreas producidas por otros agentes, por lo que la confirmación del caso requiere de pruebas de laboratorio, entre las que se destacan los inmunoensayos como la prueba ELISA o las pruebas rápidas a partir de pruebas de aglutinación, usualmente realizadas en muestras de heces^{9,19}. El tratamiento está principalmente orientado a la rehidratación del paciente, ya sea por vía oral o parenteral, al cual se recomienda agregar zinc ya que se ha demostrado que reduce la duración de la diarrea. Para la rehidratación oral se recomienda el uso sales de rehidratación oral de baja osmolaridad^{18,19}.

Epidemiología

La infección por rotavirus es la principal causa de diarrea en el mundo en menores de 5 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, lo que sugiere que para evitar la infección solamente el mejoramiento de los servicios de saneamiento no es suficiente, habida cuenta de que los virus afectan por igual diferentes áreas geográficas, grupos sociales o étnicos^{7,9,11,28}. En países de ingresos bajos, la mediana de edad para la infección primaria por rotavirus oscila entre los 6 y los 9 meses de vida (el 80% ocurre en lactantes <1 año de edad) mientras que en países de ingresos altos, si bien la mayoría aún ocurre durante la infancia (el 65% ocurre en lactantes <1 año de vida), el primer episodio se puede demorar ocasionalmente hasta los 2 a 5 años de edad^{18,29}.

A abril de 2016, la Organización Mundial de la Salud calcula que, a nivel mundial, en 2013, murieron 215.000 (197.000–233.000) niños debido a la infección por rotavirus, en comparación con 528.000 (465.000 – 591.000) en 2000, pero aún se trata de la causa más importante de mortalidad por diarrea.¹ Cerca del 90% de estas muertes ocurrieron en países de ingresos bajos, en particular en África y Asia¹⁸. Los cálculos nacionales de muertes atribuibles al rotavirus en niños menores de cinco años de edad oscilaron entre 47.100 (India) y menos de cinco muertes (79 países). Veintidós por ciento de todas las muertes por rotavirus en menores de cinco años de edad ocurrieron en la India. Cuatro países (India, Nigeria, Pakistán y la República Democrática del Congo) representaron cerca de la mitad (49%) de todas las muertes por rotavirus en menores de cinco años de edad en 2013. A nivel mundial, estas 215.000 muertes de niños por rotavirus representaron cerca del 3,4% de todas las muertes infantiles y la tasa de mortalidad por causas específicas (muertes por rotavirus de menores de cinco años de edad por 100.000 en la población menor de cinco años de edad) fue de 33.¹

Antes de que la vacuna estuviese disponible, se estimaba que uno de cada cinco niños recibía atención médica y que uno de cada 50 a 70 era hospitalizado en los primeros 5 años de vida por causa de la infección inducida por el rotavirus³⁰. Esto representaba un total de 114 millones de episodios de gastroenteritis que requerían de tratamiento domiciliario, 24 millones de consultas médicas y 2,4 millones de hospitalizaciones en menores de 5 años a nivel mundial³¹. Asimismo, se ha establecido que la enfermedad tiene un patrón estacional y se manifiesta con mayor frecuencia en los meses de invierno⁹.

A nivel mundial, los genotipos más prevalentes son G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8]. La distribución de los genotipos varía con las estaciones o años³². El G1P[8] es el genotipo aislado con mayor frecuencia sujeto a variación estacional y regional.³²

En América Latina y El Caribe, antes de la introducción de la vacuna antirrotavírica, ocurrían anualmente 15.000 muertes, 75.000 hospitalizaciones y 10 millones de casos de diarrea por rotavirus. Datos de vigilancia epidemiológica en 11 países y territorios mostraron que la mediana de positividad para rotavirus en los casos hospitalizados fue de 31,5% y 39,0% en 2006 y 2007, respectivamente³³. Un metanálisis realizado con estudios publicados entre 1990 y 2009 mostró que el porcentaje de positividad para rotavirus en pacientes hospitalizados fue del 29,7%¹². En 2011, la vigilancia epidemiológica mostró una mediana de positividad en 15 países de 19,0%, después de la introducción de la vacuna en varios países de la región³⁴.

La mortalidad por rotavirus estimada para el período 2005–2007 en América Latina para 10 países de la región mostró que uno de cada 2.874 menores de 5 años falleció por esta causa, con un total de 3.492 muertes y una tasa del 34,8 por 100.000 menores de 5 años, lo cual fue congruente con estimaciones publicadas por la Organización Mundial de la Salud en 2004^{28,33}. La tasa de mortalidad calculada en un metanálisis con datos de 22 países para el periodo 1977–2009 fue de 88,2 (79,3–97,1) por 100.000 menores de 5 años¹².

Así como se ha observado en otros países, se ha identificado un comportamiento estacional, con un mayor número de casos y porcentaje de positividad entre los meses de noviembre y marzo en los países del hemisferio norte, mientras que en los países del hemisferio sur la mayor frecuencia de casos se da entre los meses de mayo a setiembre³³.

Los genotipos de circulación más frecuente en América Latina y El Caribe para el período 2005–2007 fueron G1P[8] (32,0%), G9P[8] (20,9%) y G2P[4] (18,3%), según información del sistema de vigilancia⁵⁰. Información semejante a la publicada en un metanálisis del 2011 para el periodo anterior a 2010 mostró que los genotipos más frecuentes fueron G1P[8], 17,9% (12,2% –24,4%), G2P[4], 9,1% (4,9%–14,5%) y G9P[8], 8,8% (4,1%–15,0%)¹².

Disponibilidad de vacunas

Los esfuerzos para encontrar una vacuna contra el rotavirus comenzaron alrededor de 1970, impulsados por el reconocimiento de la OMS, en 1979, del rotavirus como una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil^{11,35}. No obstante, no fue sino hasta febrero de 1998 que se concedió la licencia a la primera vacuna tetravalente en los Estados Unidos (G1–G4) en un esquema de tres dosis (a los 2, 4 y 6 meses) para prevenir las diarreas por rotavirus³⁵. Sin embargo, la vacuna fue suspendida en julio de 1999 por recomendación de los Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos por la detección de casos de invaginación intestinal ocurridos después de la vacunación. No hubo nuevos casos luego de que se suspendiera la administración de la vacuna³⁶. Años después, se concedió la licencia a dos vacunas nuevas, las cuales han mantenido un perfil de toxicidad excelente¹⁸.

Vacuna contra el rotavirus del grupo A (RVA)

Las dos vacunas actualmente disponibles en el mercado internacional contra el RVA son: 1) una monovalente (G1P[8]), de virus atenuados, comercializada con el nombre de Rotarix™ (GlaxoSmithKline); y 2) otra pentavalente (G1–4 P[8]) de virus genéticamente modificado con el nombre de Rotateq™ (Merck). Otras dos vacunas (fabricada por el Instituto Lanzhou de Productos Biomédicos Lanzhou de China) y Rotavin-M1 (fabricada por Polyvac de Vietnam) no están disponibles en el mercado internacional¹⁸.

La vacuna monovalente (RV1)

La vacuna RV1 contiene una cepa de virus vivos humanos del genotipo G1P[8], el cual fue atenuado mediante 43 pasajes en cultivo histórico, resultando en la cepa atenuada RIX4414, la cual es replicada en células Vero. La vacuna se administra oralmente en un esquema de dos dosis, con la primera dosis aplicada entre las 6 y las 14 semanas de vida y la segunda, luego de un intervalo mínimo de cuatro semanas después de la primera dosis. De acuerdo con las recomendaciones del laboratorio productor, la segunda dosis de la vacuna se debe aplicar antes de las 24 semanas de vida^{18,37}.

Los primeros ensayos clínicos fueron realizados en Finlandia, con la participación de 63.225 niños. Tuvieron una eficacia del 42% (29,0%–53,0%) para reducir las hospitalizaciones por diarrea de cualquier etiología. En América Latina y en Asia la eficacia osciló entre el 70,0% y el 85,0% para diarrea por RVA y entre el 85,0% y el 93,0% para diarrea intensa por RVA. Asimismo, demostró ser una vacuna inocua, sin presentar riesgo excesivo de invaginación intestinal en los niños vacunados. La primera licencia para su uso se otorgó en México en 2004 y luego siguieron otros países de Europa y América^{9,37,38}.

La vacuna pentavalente (RV5)

La vacuna RV5 fue elaborada a partir de un virus atenuado bovino WC3, genotipo GXPY. Este genotipo fue genéticamente modificado en el laboratorio y se le incorporaron los genotipos G1–G4 y P[8] de origen humano. De esta manera, cuatro de las cepas incluidas expresan una de las proteínas humanas, VP7 G1–G4, y la proteína bovina VP4 P7[5], mientras que la quinta cepa expresa la proteína humana VP4 P1A[8] y la proteína bovina VP7 G6. Se mantienen en cultivos de células Vero^{18,39}.

La vacuna es de administración oral en un esquema de tres dosis. De acuerdo con las recomendaciones del productor, la primera dosis debe ser administrada entre las 6 y las 12 semanas de vida, y las dosis subsecuentes en intervalos de cuatro a diez semanas. Se recomienda la aplicación de las tres primeras dosis antes de las 32 semanas de vida^{18,40}.

Esta vacuna fue aprobada en ensayos clínicos en más de 70.000 niños, principalmente en los Estados Unidos y Finlandia, aunque también se realizaron estudios en América del Sur, Europa y Asia. Los ensayos clínicos mostraron una eficacia del 94,5% (92,2% – 96,6%) en la reducción de las hospitalizaciones y consultas a unidades de emergencias por diarreas inducidas por el RVA. Otros estudios mostraron eficacias del 74,0% (66,8% – 79,9%) para diarreas generales inducidas por el RVA y del 98,0% (88,3% – 100,0%) para casos de diarrea grave por RVA. El riesgo de invaginación intestinal fue similar entre los grupos de niños vacunados y no vacunados⁴⁰. La primera licencia se concedió en los Estados Unidos en febrero de 2006⁴¹.

Ambas vacunas, RV1 y RV5, han mostrado una elevada eficacia y un excelente perfil de toxicidad⁴², y fueron precalificadas por la OMS en enero de 2007 y agosto de 2008, respectivamente^{43,44}.

Recomendaciones de vacunas

La OMS recomienda la administración de cualquiera de las dos vacunas contra el RVA a partir de las 6 semanas de vida, antes de los 24 meses de vida, de manera concomitante con las demás vacunas de los esquemas nacionales de vacunación. La meta es que un mayor número de niños, especialmente en los países de ingresos bajos, tengan acceso a la vacunación. Un estudio de mortalidad incremental mostró que se podría prevenir entre un 21% y un 28% más de las muertes con el paso de un esquema restringido en cuanto a fecha de inicio de vacunación a uno más flexible. La RV1 debe ser aplicada en dos dosis separadas, con un espaciamiento de cuatro semanas entre dosis. La RV5 se debe administrar junto con la DPT1, DPT2 y DPT3, con 4 semanas de espaciamiento entre dosis¹⁸.

En octubre de 2012, la Organización Panamericana de la Salud, por conducto del Grupo Técnico Asesor (TAG), recomendó también el inicio de la vacunación de manera tardía con respecto a las recomendaciones de la OMS para aquellos niños que viven en zonas de difícil acceso y donde el riesgo de mortalidad es alto. En todos los casos, la vacuna debe ser aplicada lo antes posible⁴⁵. Los países que introduzcan la vacuna contra el RVA deben vigilar la ocurrencia de invaginación intestinal para garantizar la inocuidad de la vacuna en los programas de inmunización y se debe calcular la incidencia de referencia de esta enfermedad antes de la introducción de la vacuna^{18,46}.

Introducción de la vacuna contra el rotavirus en América Latina y el Caribe

Seis países de la región (Brasil, El Salvador, México, Nicaragua, Panamá y Venezuela) incluyeron en 2006 la vacuna contra el rotavirus en el calendario nacional de inmunizaciones, el mismo año del licenciamiento de la vacuna. Fue la primera vez en la historia que países en vías de desarrollo introdujeron una vacuna al mismo tiempo que países desarrollados⁴⁷. Sin embargo, la introducción se hizo antes de la implementación de la vigilancia contra el rotavirus, en contraposición a lo recomendado por la OPS-OMS^{34,48}. Otro tipo de factores debieron haber incidido en esta decisión, tales como publicaciones locales sobre rotavirus⁴⁹.

Hasta diciembre de 2016, 21 países y un territorio de América Latina y el Caribe habían incluido una vacuna contra el rotavirus, ámbito donde se estima que reside el 96% de la población objetivo. La vacuna más utilizada es la monovalente, la cual se utiliza en todos los países, salvo en México y las Islas Caimán.

Impacto de la vacuna contra el rotavirus en América Latina

Eficacia de la vacunación

Ambas vacunas han mostrado niveles altos de eficacia en los estudios publicados. Un metanálisis publicado en 2012 analizó estos datos⁵¹. Este estudio incluyó 29 ensayos clínicos (101.671 participantes) para analizar la RV1 y 12 ensayos clínicos (84.592 participantes) para analizar la RV5. En la tabla 1, se muestran los resultados para la RV1 y, en la tabla 2, los resultados para el estudio de la RV5.

Tabla 1. Eficacia de la RV1 en la prevención de diarreas

Edad/ámbito	Países con tasa de mortalidad baja	Países con tasa de mortalidad alta
Menores de 1 año	RV1 previene el 86% de los casos de diarrea grave (RR=0,14; IC 95%: 0,07–0,26) y el 40% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,60; IC 95%: 0,50–0,72).	RV1 previene el 63% de los casos de diarrea grave (RR=0,37; IC 95%: 0,18–0,75) y el 34% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,66; IC 95%: 0,44–0,98).
Niños hasta los dos años de edad	RV1 previene el 85% de los casos de diarrea grave (RR=0,15; IC 95%: 0,12–0,20) y el 37% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,63; IC 95%: 0,56–0,71).	RV1 previene el 42% de los casos de diarrea grave (RR=0,58; IC 95%: 0,42–0,79) y el 18% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,82; IC 95%: 0,71–0,95).

Tabla 2. Eficacia de la RV5 en la prevención de diarreas

Edad/ámbito	Países con tasa de mortalidad baja	Países con tasa de mortalidad alta
Menores de 1 año	RV5 previene el 87% de los casos de diarrea grave (RR=0,13; IC 95%: 0,04–0,45) y el 72% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,28; IC 95%: 0,16–0,48).	RV5 previene el 57% de los casos de diarrea grave (RR=0,43; IC 95%: 0,29–0,62). No hubo datos suficientes para evaluar los episodios de diarrea de cualquier gravedad.
Niños hasta los dos años de edad	RV5 previene el 82% de los casos de diarrea grave (RR=0,18; IC 95%: 0,07–0,50) y el 96% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,04; IC 95%: 0,00–0,70).	RV1 previene el 41% de los casos de diarrea grave (RR=0,59; IC 95%: 0,43–0,82) y el 15% de los episodios de diarrea de cualquier gravedad (RR=0,85; IC 95%: 0,75–0,98).

No hubo diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a reacciones adversas, ni en cuanto a la frecuencia de invaginación intestinal en particular. La eficacia fue semejante para ambas vacunas y fue mayor para la diarrea grave, en menores de 1 año de edad y en países con tasa de mortalidad baja⁵¹.

Eficacia en América Latina y el Caribe

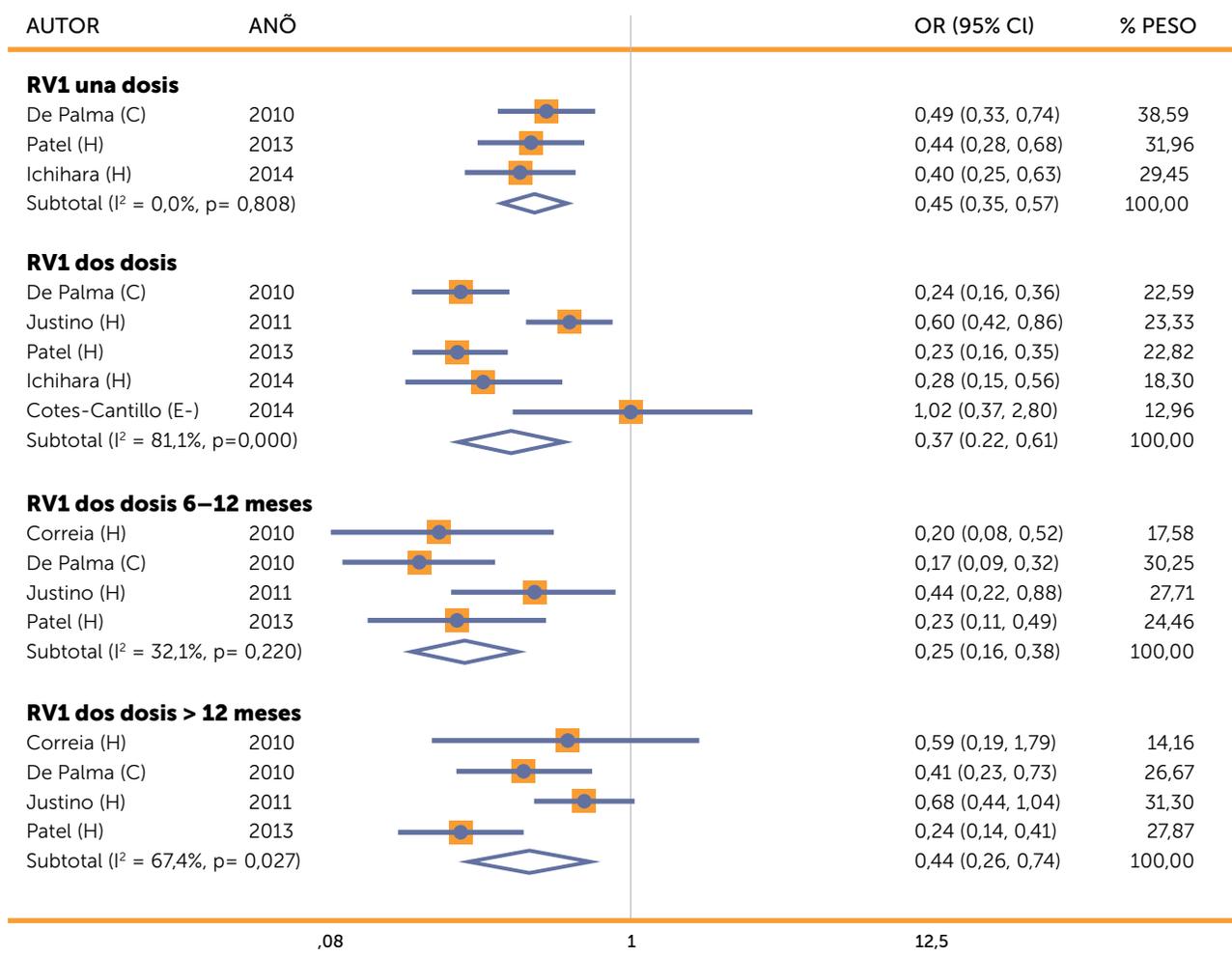
Un metanálisis publicado en 2015⁵², de estudios publicados con datos de la región, mostraron una buena eficacia de ambas vacunas contra las hospitalizaciones por diarreas inducidas por rotavirus. En esta investigación se incluyeron ocho estudios de casos y controles, con un total de 6.265 casos y 21.448 controles. Las estimaciones se calcularon usando diferentes tipos de controles lo que llevó a la identificación de diferentes niveles de efectividad.

Los resultados encontrados para RV1 fueron:

- La eficacia de dos dosis para prevenir la hospitalización por RVA osciló entre el 63,5% (IC 95%: 39,2%–78,0%) y el 72,2% (IC 95%: 60,9%–80,2%).
- La eficacia de dos dosis en menores de 1 año de edad para evitar hospitalización osciló entre el 75,4% (IC 95%: 64,6%–82,9%) y el 81,8% (IC 95%: 72,3%–88,1%).
- La eficacia de dos dosis en mayores de 1 año de edad para evitar hospitalización osciló entre el 56,5% (IC 95%: 26,2%–74,3%) y el 66,4% (IC 95%: 54,1%–75,5%).

En la figura 1 se muestran los resultados de la oportunidad relativa (OR) en cada estudio de la RV1 seleccionado para la metanálisis.

Figura 1. Eficacia de la vacuna antirrotavírica monovalente, según el número de dosis y la edad



NOTA: pesos son de análisis de efectos aleatorios

RV1: Vacuna Monovalente C: Controlar Comunidad H: Controlar Hospital E-: EIA Prueba Negativo

Fuente: De Oliveira et al. 2015⁵².

Los resultados para RV5 fueron:

- La eficacia para prevenir diarrea con una puntuación de Vesikari >11 en lactantes de 6 a 11 meses de vida osciló entre el 76,1% (IC 95%: 57,6%–86,6%) y el 88,8% (IC 95%: 78,3%–94,3%).
- La eficacia para prevenir casos de diarrea que requieren hospitalización por G2P[4] fue del 63,5% (IC 95%: 29,4%–82,6%).

En resumen, las vacunas contra el RVA brindaron protección constante contra la hospitalización por diarrea en América Latina y el Caribe. La eficacia fue significativa tanto para controles hospitalarios como comunitarios, aunque en éstos últimos fue mayor. Asimismo, la eficacia fue mayor en los menores de 12 meses de vida.

Finalmente, la OPS calcula que, a 2013, la vacunación contra el RVA ha evitado entre 6.903 y 8.621 muertes de menores de 5 años de edad.

Conclusión

En conclusión es importante tomar en consideración lo siguiente:

- La vacunación contra el RVA se debe administrar y completar dentro del calendario de vacunación lo antes posible. La RV1 requiere de dos dosis separadas al menos por cuatro semanas y la RV5 requiere de tres dosis, también con un separación de cuatro semanas.
- Los estudios de eficacia teórica y eficacia real han demostrado el impacto importante que esta vacuna tiene en la morbilidad por diarrea, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.
- La vigilancia epidemiológica es importante para vigilar las tendencias de la enfermedad, estudiar la distribución de los genotipos y caracterizar el perfil epidemiológico del RVA.
- En los estudios de eficiencia real es importante analizar el impacto para diferentes genotipos.
- Los estudios que analizan tendencias, demuestran una importante reducción de la morbilidad y de la mortalidad en los niños menores de 5 años a raíz de la administración de la vacuna contra el RVA.

Referencias

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD, World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network, Agocs M, Serhan F, de Oliveira L, Mwenda JM, Mihigo R, Ranjan Wijesinghe P. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children < 5 years of age, 2000–2013. *Clinical Infectious Diseases* 2016 Apr 7;62(suppl_2):S96-105.
2. WHO/IVB Database, as of 26 January 2018. Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization [cited 2018 May, 1st]; Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.
3. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309(2):72–6.
4. Estes M, Kapikian A. Rotaviruses. En: Fields B, Knipe D, Howley P, editors. *Fields Virology*. 5ta ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 1917–74.
5. Flewett TH, Bryden AS, H. D. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973;2(7844):1497.
6. Flewett TH WG. The rotaviruses. *Arch Virol* 1978;57(1):1–23.
7. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4):561–70.
8. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med* 2012;13(68):85–97.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 13 ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015.
10. Molinari B, Otonel R, Alfieri A, Alfieri A. Species H Rotavirus Detected in Piglets with Diarrhea, Brazil, 2012. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20(6).
11. Schael IP. Vacuna de rotavirus: una agenda global para su desarrollo y aplicación universal. Bogotá, Colombia: Editorial Medica Panamericana; 2012.
12. Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AE, Glujovsky D, Aruj PK, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2011;21(2):89–109.
13. de Sá AC. Detecção e caracterização genotípica de rotavirus da espécie A e norovirus em amostras fecais humanas de Fortaleza, Ceara.: Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz; 2012.
14. Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U, Gray J. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol* 2001;75(8):3696–705.
15. Payne DC, Szilagyi PG, Staat MA, Edwards KM, Gentsch JR, Weinberg GA, et al. Secular variation in United States rotavirus disease rates and serotypes: implications for assessing the rotavirus vaccination program. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(11):948–53.
16. Clark FH, Offit PA, Parashar UD. Rotavirus vaccine. In: Plotkin SA, Oreste W, Offit PA, editors. *Vaccines* 6th ed. London, UK: Elsevier Saunders; 2013. p. 669–87.
17. Pérez-Vargas J, Isa P, López S, Arias CF. Rotavirus vaccine: early introduction in Latin America—risk and benefits. *Arch Med Res* 2006;37(1):1–10.
18. World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2013 88:49–64;88:49–64.
19. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomara M, Gray J. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull* 2009;90(1):37–51.
20. Ward R. Mechanisms of protection against rotavirus in human and mice. *J Infect Dis* [supplement]. 1996;174:51–8.
21. Bányai K, László B, Duque J, Steele AD, Nelson EAS, Gentsch JR, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: Insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine* 2012;30:A122-A30.
22. Velazquez FR, Matson DO, Calva J, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull* [article] 2009:37–51.

23. Staat MA AP, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, Pickering LK, Matson DO. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):221–7.
24. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 1998;351(9119):1844–8.
25. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis* 1991;13(3):448–61.
26. Anderson E, Weber S. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004;4(2):91–9.
27. Grimwood K CR, Barnes GL, Bishop RF. Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol* 1995;33(1):131–6.
28. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005 Sep 1;192(Suppl 1):S160–6.
29. World-Bank. Country and lending groups 2014 [cited 2014 May, 31st]; Available from: http://data.worldbank.org/about/country-classifications/country-and-lending-groups#Low_income.
30. O’Ryan M, Matson DO. New rotavirus vaccines: Renewed optimism. *J Pediatr* 2006;149(4):448–51.
31. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565–72.
32. World Health Organization. Global rotavirus information and surveillance bulletin. Vol. 6: Report from January to December 2011. 2012 [cited 2013 May 16]; Available from: http://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/RV_bulletin_Jan_Dec_2011_FINAL.pdf?ua=1.
33. de Oliveira L, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Fillipsis AM, Gentsch J, Matus CR, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in Latin American and Caribbean countries. *J Infect Dis* 2009; 200 (Suppl 1):S131–S9.
34. Organización Panamericana de la Salud. Inmunización en las Américas: resumen 2012. Washington, DC: OPS; 2012 [cited 2014 Jun 16]. Available from: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19048&Itemid=.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [serial on the Internet]. 1999; 48(RR-2): Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056669.htm#top>.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception—United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(34):786–9.
37. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006 Jan 5;354(1):11–22.
38. Eisenberg S. The case of the pyrogenic platelet product. *ONS Connect* 2013 Dec;28(4):45.
39. Hsieh Y, Wu F, Hsiung C, Wu H, Chang K, Huang Y. Comparison of virus shedding after lived attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine* 2014;32(10):1199–204.
40. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354(1):23–33.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among Infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [serial on the Internet]. 2006 55: Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5512a1.htm>.
42. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368(9532):323–32.
43. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PLoS One* 2013;8(7):e68482.
44. World Health Organization. Rotavirus vaccine pre-qualification. 2009 [31 de Maio de 2014]; Available from: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/.
45. Organización Panamericana de la Salud. Marcando el rumbo en inmunización: reunión XX del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre enfermedades prevenibles por vacunación: informe final. Washington DC: OPS; 2012.

46. World Health Organization. Grading of scientific evidence: tables 1–4: does RV1 and RV5 induce protection against rotavirus morbidity and mortality in young children both in low and high mortality settings? 2013 [31 Mai 2014]; Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/rotavirus_grad_rv1_rv5_protection.pdf.
47. de Oliveira L, Danovaro-Holliday MC, Matus CR, Andrus JK. Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned. *Expert Rev Vaccines* [article]. 2008;7(3):345–58.
48. World Health Organization. Generic protocols: hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Field test version. Geneva: WHO; 2002 [cited 2014 Jun 16]. Available from: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_VB_02.15/en/index.html.
49. de Oliveira LH, Toscano CM, Sanwogou NJ, Ruiz-Matus C, Tambini G, Roses-Periago M, et al. Systematic documentation of new vaccine introduction in selected countries of the Latin American Region. *Vaccine* 2013 Jul 2;31 Suppl 3:C114-22.
50. Pan American Health Organization. Country reports to PAHO: data and statistics (IM. 2014 [cited 2014 Jun 10]; Available from: www.paho.org/immunization/data.
51. Soares-Weiser K, . Rotavirus vaccines schedules: a systematic review of safety and efficacy from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. Washington DC: WHO; 2012; Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf.
52. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Ruiz-Matus C, Leite JP. Rotavirus vaccine effectiveness in Latin American and Caribbean countries: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2015;33 Suppl 1:A248-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.060.

Nuevas Percepciones sobre el Diseño Racional de Vacunas Contra el Virus Sincicial Respiratorio Humano: Desde la Biología Molecular Hasta los Ensayos Clínicos

Pablo F. Céspedes

Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile

Claudia A. Rivera

Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile

Rodrigo A. Díaz

Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile

Alexis M. Kalergis

Millennium Institute on Immunology and Immunotherapy, Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile; Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; and INSERM U1064, Nantes, France

Introducción

El virus sincicial respiratorio humano (VSRH), originalmente denominado virus de coriza del chimpancé (VCC), fue identificado por primera vez en 1956 como virus causante de rinitis en una colonia de chimpancés¹. En 1957, brevemente después de la identificación del VCC se aisló el mismo virus en las secreciones respiratorias de niños que padecían de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores². Dado que el VCC provocaba la formación de grandes sincicios en cultivos de estirpes celulares, fue rebautizado virus sincicial respiratorio humano (VSRH)². Por otra parte, se determinó que el VSRH era el principal agente etiológico de la bronquiolitis en niños de corta edad^{2,3}. Otros estudios epidemiológicos confirmaron que el VSRH es el agente patógeno más importante causante de bronquiolitis en lactantes, niños de corta edad y adultos que padecen afecciones médicas subyacentes⁴⁻¹³. En realidad, la seroprevalencia del VSRH es del 70% en lactantes, lo cual indica que la mayoría de los niños adquieren la infección durante su primer año de vida. Cabe destacar que la seroprevalencia alcanza el 100% a los dos años de edad y la mayoría de los adultos jóvenes mantienen anticuerpos circulantes específicos frente al VSRH, lo cual implica que el VSRH circula de manera ininterrumpida en la comunidad¹².

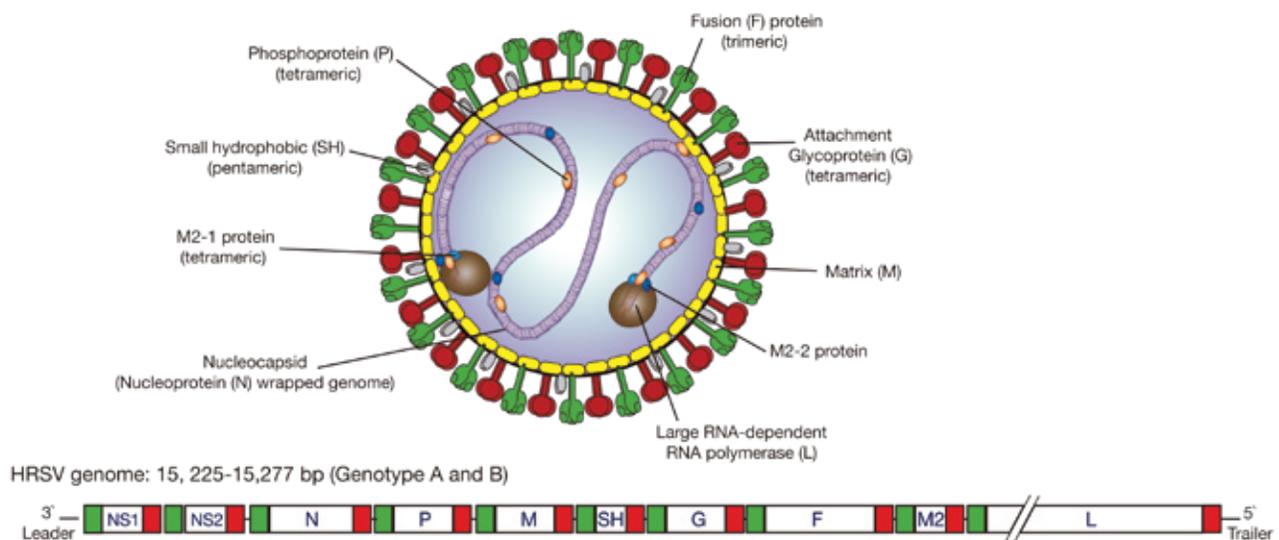
El VSRH afecta por igual a niños de países en desarrollo y desarrollados. No son profundos los cambios en la morbilidad y la gravedad de la enfermedad en diferentes entornos socioeconómicos¹⁴. Por otra parte, a nivel mundial, las infecciones por el VSRH resultan en aumentos pronunciados de los gastos gubernamentales y privados

en salud, con costos aún inconmensurables a raíz del ausentismo laboral de los padres, la conversión de camas nosocomiales y los gastos sanitarios de pacientes ambulatorios^{15,16}. A pesar de su carga marcada, a la fecha no existe una vacuna antivírica rentable ni una vacuna inocua única aprobada para la inmunización de individuos susceptibles. La investigación actual en el campo del VSRH ha producido un alto número de vacunas experimentales que se encuentran en etapa de prueba en modelos animales o en evaluación clínica en cuanto a su inocuidad e inmunogenia en los seres humanos. En la presente monografía resumimos los aspectos importantes de la biología del VSRH en relación con la virulencia y el diseño racional de vacunas contra el virus. Asimismo, abordamos las dos metas principales de la formulación de vacunas contra el VSRH, que se proponen 1) vacunar a madres embarazadas a fin de conferir inmunidad pasiva a los recién nacidos de menos de 6 meses de vida y 2) generar directamente inmunidad adquirida en los lactantes por medio de repertorios de linfocitos T y B de memoria¹⁷.

Las proteínas del VSRH como determinantes de la virulencia y antígenos para la formulación de vacunas

El VSRH se clasifica dentro del Orden *Mononegavirales*, pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y el género *Pneumovirus*^{18,19}. El genoma del pneumovirus está constituido por ARN monocatenario, no segmentado, de polaridad negativa y una longitud variable de aproximadamente 15.2 Kb^{20,21}. El genoma viral está conformado por diez genes individuales, dispuestos de la siguiente manera: 3´-NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L-5´ (figura 1). Tras la transcripción del genoma viral se sintetizan 10 ARNm, que son traducidos por ribosomas del hospedero en once proteínas víricas diferentes. En la tabla 1 se resume la función así como la variabilidad genética de las proteínas estructurales y no estructurales en los dos linajes genéticos conocidos del VSRH (A y B). Con esta información a su disposición el lector comprenderá la justificación de las estrategias utilizadas en la formulación de las vacunas más nuevas contra el VSRH.

Figura 1. Estructura del virión y composición del genoma del VSRH



Notas: *Sección superior*—representación esquemática de la partícula infecciosa del virus del VSRH (virión) que muestra la interacción de las distintas proteínas víricas dentro de la envoltura vírica (glicoproteínas F [verde oscuro], SH [verde claro] y G [rojo]), y en el interior del núcleo del virus. La nucleoproteína forma una estructural helicoidal (verde amarillento) con el genoma del ARN vírico, que se asocia con las proteínas L (marrón), P (naranja) y M2-1 (celeste) para formar el complejo de replicasa y transcriptasa (RT). El nucleocápsido se fija a la membrana plasmática mediante interacciones con la proteína de la matriz (M, amarillo) ubicada en el foliolo interior de la bicapa lipídica que forma la envoltura. Tras la fusión del VSRH y las membranas celulares del hospedero, el complejo de RT inicia la transcripción de los ARNm víricos en el citosol de las células infectadas. *Sección inferior*—representación esquemática del genoma del ARN monocatenario, no segmentado del VSRH que muestra cada uno de los 10 genes víricos rodeados por las secuencias de comienzo (recuadros verdes) y final (recuadros rojos) de los genes. La figura del genoma no se dibujó a escala.

Tabla 1. Función y variabilidad genética* de las proteínas del VSRH

Proteína	Función	Variabilidad genética VSRH A ¹¹⁵	Variabilidad genética VSRH A y VSRH B ^{115,116}
Proteína no estructural 1 (NS1)	Inhibición de la producción de interferón de tipo ^{27,30,31}	6%	0–3%
Proteína no estructural 2 (NS2)	Inhibición de la producción de interferón tipo I e inhibición de la citotoxicidad de los linfocitos T CD8 ⁺ ^{117,118}	7–9%	0–2%
Nucleoproteína (N)	Participe de la encapsidación del genoma y la interferencia en la formación de la sinapsis inmunológica ^{41,119}	7–8%	0–1%
Fosfoproteína (P)	Participa en el complejo vírico de replicasa y transcriptasa (RT) que actúa como un cofactor para el ARN-polimerasa dependiente del ARN largo (L) ³¹⁻³³	5–6%	1–3%
Proteína de la matriz (M)	La proteína M participa del ensamblaje del virión. Inhibe también la actividad de la transcriptasa vírica ¹²⁰	6%	0–3%
Proteína pequeña hidrofóbica (SH)	Interfiere con la permeabilidad de las células infectadas mediante la formación de canales iónicos para el paso selectivo de cationes ¹²¹	8–10%	0–5%
Glicoproteína (G)	Glicoproteína transmembranaria que facilita la fijación del VSRH a los glicosaminoglicanos como el sulfato de heparano ^{122,123}	10–18%	2–12%
Proteína de fusión (F)	Glicoproteína transmembranaria que media la fusión entre el VSRH y las membranas citoplásmicas. Media la penetración del virus y la formación de sincicios ⁴⁷	6–9%	1%
Proteína de la matriz M2-1 (M2-1)	M2-1 es un antiterminador de la traslación (como factor elongador de la traslación). Participa en la asociación con las proteínas M y N en el ensamblaje y gemación del VSRH ^{23-25,34,124}	5–6%	1–3%
Proteína de la matriz M2-2 (M2-2)	Modula de forma negativa la síntesis de ARNm vírico ³⁵	9–20%	0–5%

Notas: *Variabilidad genética (VG) se refiere al grado de diferencias encontradas en el código genético (o en las secuencias genéticas) de diferentes cepas víricas o linajes genéticos (A y B). La VG se puede expresar como el porcentaje de aminoácidos (en proteínas) o nucleósidos (en ADN/ARN) que difiere de una secuencia consenso establecida anteriormente. Un concepto similar, denominado *identidad*, se usa para reflejar el grado de conservación en las secuencias de proteínas y ácido nucleico.

La genética inversa es el enfoque metodológico para investigar la función de las proteínas víricas mediante la modificación de las secuencias de ADN/ARN en un gen a fin de generar proteínas con funcionalidad reducida o mediante la eliminación de un gen completo para generar virus que carecen de la proteína de interés²². Esta tecnología propició tanto el entendimiento de la función de las proteínas del VSRH como la formulación de vacunas originales de inocuidad e inmunogenia aceptables. Por ejemplo, los enfoques de la vacunología con genética inversa han suprimido o suboptimizado los codones de los genes de las proteínas no estructurales NS1 y NS2, que cumplen funciones clave en el ciclo de replicación vírica y en la modulación de la inmunidad adquirida por el hospedero y la expresión de interferones²³⁻³⁰. Estas cepas altamente atenuadas del VSRH confieren inmunidad protectora adquirida en chimpancés y ratones^{31,32}. Cabe destacar que se demostró que la eliminación simultánea de las proteínas NS1 y NS2 es inmunogénicamente defectuosa debido a la atenuación exacerbada y la replicación imperfecta del VSRH en las vías respiratorias³³, lo cual destaca la pertinencia de incluir la biología vírica en el diseño racional de las vacunas contra el VSRH. Asimismo se han generado cepas que carecen del antiterminador de la transcripción M2-1, promotor de la síntesis de ARN extensos, de polaridad positiva³⁴ o el regulador de la transcripción M2-2³⁵, como ocurre con las proteínas no estructurales. Estos mutantes confirmaron las funciones individuales de las proteínas M2 en el ciclo de replicación del virus y llevaron al desarrollo de cepas atenuadas del VSRH con reducción de la cinética infecciosa y la virulencia en modelos animales de la infección^{36,37} (véase también "Vacunas novedosas contra el VSRH: principios teóricos para su aplicación en seres humanos").

Una característica interesante de las proteínas estructurales N, P y M2 es 1) la función esencial en la formación del complejo de transcriptasa y replicasa y el nucleocápside vírico³⁸⁻⁴¹ y 2) el alto grado de conservación genética que las convierte en blancos atractivos para la formulación de vacunas que procuran generar inmunidad de linfocitos T (véase la figura 1, sección superior; y el cuadro 1). Para tal fin, una buena estrategia de inmunización contra el VSRH, así como contra su pariente cercano, el metapneumovirus humano de la familia de los paramixovirus (hMPV), es el uso de las proteínas N, P y M2 como antígenos⁴²⁻⁴⁴. A fin de lograr una mejor expresión de los antígenos del VSRH/hMPV a las células que presentan el antígeno profesional (CPAP) e inducir su activación, se han formulado bacterias del bacilo de Calmette y Guérin (BCG) recombinantes que expresan los antígenos N del VSRH, M2-1 del VSRH o P del hMPV. Las células que presentan el antígeno profesional son fagocitos que inician la inmunidad adquirida en los tejidos linfáticos secundarios mediante la expresión de antígenos tomados de la periferia a los linfocitos T y B. Como es de esperar, en los ratones estas vacunas son inductoras potentes de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ de memoria secretores de IFN- γ y capaces de prevenir la diseminación vírica en las vías respiratorias inferiores y la aparición de daño pulmonar debido a infecciones por estos virus⁴²⁻⁴⁴. La inmunización con otros prototipos vacunales basados en el virus del sarampión recombinante (VS) con expresión de las proteínas N o M2-1 del VSRH, al igual que con las vacunas BCG recombinantes, también suscitó una respuesta T_H1 en el modelo de ratas algodóneras, como queda probado por la inducción de los linfocitos T CD8⁺ secretores de IFN- γ ⁴⁵. Cabe destacar la prevención de la patología pulmonar y la eliminación eficiente del VSRH de los pulmones a pesar de la inducción insuficiente de anticuerpos neutralizantes por cualquiera de los dos enfoques recombinantes, lo cual sugiere una función instrumental de los linfocitos T en la inmunidad generada por estas vacunas BCG y antisarampionosa⁴⁵.

El reconocimiento de las células diana para el VSRH ocurre mediante la función concertada de la glicoproteína (G) de fijación y la proteína de fusión (F), que se fijan a los glucosaminoglicanos, como el sulfato de heparano, ubicados en la superficie apical de las células epiteliales⁴⁶⁻⁴⁹. La proteína F se fija también a la nucleolina durante el contacto inicial con la superficie de las células epiteliales⁵⁰, y así se considera una diana atractiva para la generación de anticuerpos neutralizantes. Por otra parte, en comparación con las otras dos glicoproteínas víricas, G y SH, los ectodominios de las proteínas F del VSRH tienen un alto grado de conservación, con < 9% de variabilidad en la mayoría de sus puntos funcionales y antigénicos⁵¹. A pesar de esta característica, la infección

por el VSRH en ratones no induce una respuesta humoral de alta calidad contra F y G, con la generación de anticuerpos con actividad neutralizante limitada y sin efecto protector contra las exposiciones secundarias al virus. Sin embargo, prototipos diferentes de vacunas han demostrado la inducción de los anticuerpos neutralizantes protectores contra los antígenos F y G en animales^{45,52-63} (analizado en detalle en la referencia⁶⁴). La proteína pequeña hidrofóbica (SH) es la tercera glicoproteína de la superficie del VSRH y forma viroporinas de función desconocida en el ciclo de replicación vírica⁶⁵. Si bien en comparación con las proteínas F y G a la fecha ninguna prueba *in vivo* demuestra la generación de anticuerpos neutralizantes específicos para la SH, dos estudios recientes han demostrado que la inmunización con el ectodominio de la SH (SHe) induce una respuesta humoral protectora, no neutralizante, que se considera mediadora de protección mediante la activación de la destrucción de las células infectadas por el VSRH^{66,67}.

La infección por el VSRH induce una respuesta inmunitaria desregulada que provoca una patología pulmonar

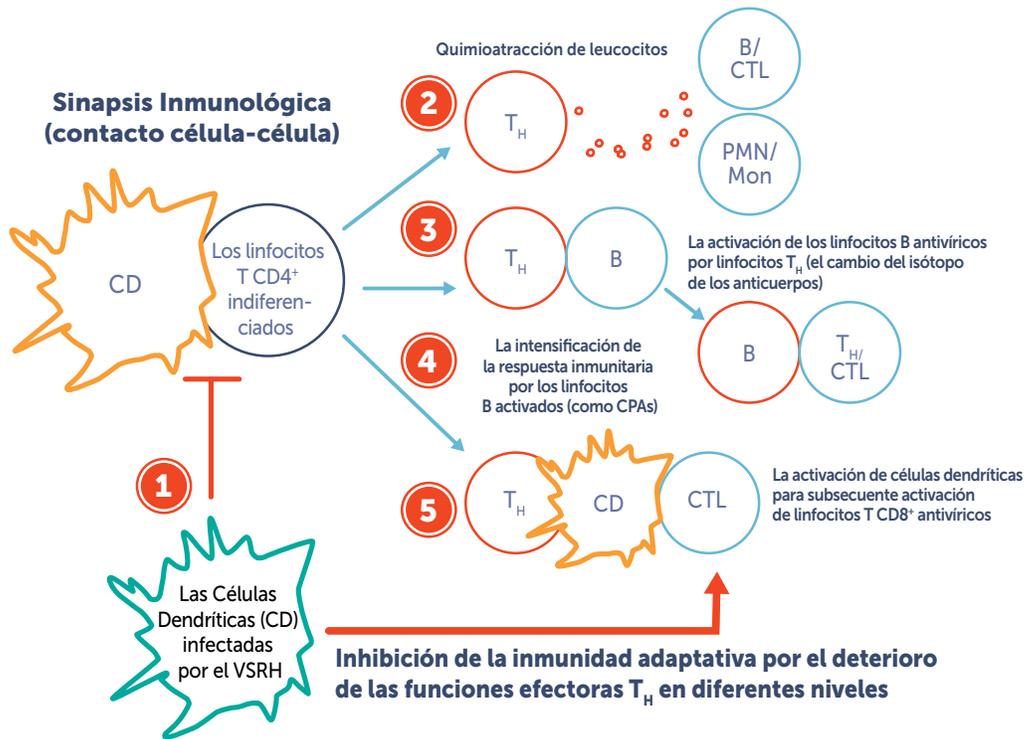
La comprensión de los mecanismos patológicos que llevan a la enfermedad pulmonar inducida por el VSRH es fundamental para la formulación de vacunas inocuas. Los estudios en modelos animales para la enfermedad por el VSRH habían suministrado pruebas contundentes de que el fenómeno principal que lleva al daño de las vías respiratorias es la inflamación excesiva del parénquima pulmonar debido a la activación secuencial de las inmunidades innata y adquirida^{68,69}. Si bien la respuesta antivírica suscitada por el VSRH elimina el virus de las vías respiratorias, se desarrolla lentamente y a expensas de una respuesta inflamatoria exacerbada que menoscaba la función respiratoria del pulmón infectado⁷⁰⁻⁷².

La patogenia de la inflamación pulmonar comienza en la fase aguda de la infección después de que el VSRH infectó las células epiteliales de las vías respiratorias inferiores. Las células epiteliales ciliadas ubicadas en la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los sacos alveolares son los blancos principales de infección por el VSRH. Por otra parte, el VSRH infecta las células basales p63⁺ menoscabando la rotación adecuada de las células epiteliales ciliadas y aumentando la proporción de células productoras de mucosidad⁷³. La infección por el VSRH de las células epiteliales de las vías respiratorias es fundamental en la patogenia inflamatoria pulmonar debido a la secreción epitelial de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP)^{74,75}. La TSLP es una citocina que activa y modifica el fenotipo de las células dendríticas respiratorias que adquieren un fenotipo de sensibilización con predisposición a T_H2, lo cual suscita la expansión de los linfocitos T cooperadores secretores de citocinas evocadoras de una respuesta inmunológica antivírica de tipo alérgica insuficiente pero afianzada^{74,75}. Estas citocinas incorporan algunos leucocitos en el intersticio pulmonar y en los espacios alveolares, los neutrófilos, los eosinófilos, los monocitos, los linfocitos T y las células dendríticas inflamatorias⁷⁶⁻⁷⁹. Cabe destacar que los linfocitos T han sido propuestos como mediadores clave de la patología pulmonar y, simultáneamente, esenciales para la eliminación del virus⁷⁹. De igual manera, el daño pulmonar provocado por el VSRH se ha vinculado con la precipitación (debido a la menor eliminación) de complejos inmunes de anticuerpos y antígenos en el parénquima pulmonar⁸⁰, y con la generación de anticuerpos de baja afinidad, semivida reducida y capacidad neutralizante deficiente^{81,82}. Estos antecedentes sugieren que una respuesta inmunitaria altamente regulada inducida por vacunación, como la inducción de linfocitos T antivíricos y anticuerpos altamente neutralizantes, sería beneficiosa para la prevención de las infecciones de las vías respiratorias inferiores por el VSRH.

Deficiencia de la inmunidad adquirida por el hospedero como mecanismo clave del VSRH para evitar la inmunidad colectiva

Más importante aún, la memoria de los repertorios de linfocitos B y T se forma de manera deficiente durante la resolución de las infecciones experimentales en seres humanos⁸¹ y animales⁸³. En consecuencia, se considera que los seres humanos desarrollan inmunidad adquirida insuficiente a las infecciones naturales⁸⁴, lo cual limita la inmunidad colectiva y favorece las reinfecciones durante la vida. Datos persuasivos sugieren que los determinantes de la virulencia del VSRH se concentran en las células dendríticas, como un mecanismo más general para inhibir la adquisición de las inmunidades celulares y humorales adecuadas⁸⁵ (figura 2). La infección por el VSRH resulta en la alteración de la capacidad de sensibilización de los linfocitos T que presentan el antígeno de las células dendríticas, así como una afectación menor de la capacidad de las células dendríticas para activar los linfocitos T de memoria^{86,87}. La menor activación de los linfocitos T CD4⁺ indiferenciados conlleva una disminución de los números de linfocitos T cooperadores (T_H) efectores y de memoria y así los datos indican que se trata de un mecanismo clave para alterar la organización de la inmunidad antivírica adquirida al VSRH^{41,69}. Los T_H, entre otros, intensifican la respuesta inmunitaria antivírica mediante la activación secundaria de células dendríticas, los linfocitos T CD8⁺ indiferenciados/en reposo y los fagocitos indiferenciados (mediante la secreción de IFN- γ). Además, los T_H inducen cambio de los isótopos en los linfocitos B que comparten especificidades para el mismo agente patógeno (pero no necesariamente para el mismo antígeno del patógeno), y eliminan las células infectadas mediante la secreción de perforina⁸⁸. Juntos estos antecedentes sugieren que las infecciones por el VSRH alteran la inmunidad de los linfocitos T CD4⁺ y, en consecuencia, menoscaban la activación correcta de los linfocitos B específicos del virus, lo cual lleva a una disminución de la respuesta humoral ineficiente para controlar las reinfecciones por el VSRH. En apoyo de estos datos, un estudio reciente que analizó la frecuencia de los linfocitos B de memoria circulantes productores de anticuerpos altamente neutralizantes contra las proteínas F del VSRH y el hVMP, concluyó que la frecuencia de este repertorio es baja, con presencia en sólo 7 de los 200 donantes estudiados⁸⁹.

Figura 2. Modelo de la manera en que la infección de las células dendríticas (CD) por el VSRH provoca la insuficiencia de la inmunidad adquirida por el hospedero



Notas: (1) La infección de células dendríticas por el VSRH provoca la insuficiencia de la sensibilización de los linfocitos T indiferenciados y la generación de respuestas de la memoria de los linfocitos T CD4⁺ de memoria insuficientes a procesos inmunológicos clave, como: (2) la inclusión de los linfocitos T efectoras antivíricos en puntos de replicación del virus; (3) la activación y el cambio del isótopo de los anticuerpos en los linfocitos B antivíricos; (4) la intensificación de la respuesta inmunitaria de los linfocitos B antivíricos que actúan como células que presentan el antígeno profesional (CPA) para los linfocitos T que comparten especificidad para el VSRH; y (5) activación de linfocitos T CD8⁺ antivíricos mediante células dendríticas previamente activadas por linfocitos T_H.

El camino sinuoso hacia vacunas inocuas e inmunogénicas contra el VSRH: Lecciones aprendidas del incidente de inmunización con VSRH inactivado con formalina

En 1966, se estudiaron prototipos de vacunación basados en la inactivación del VSRH con formalina (FI-VSRH) en cuatro ensayos clínicos a fin de determinar su inmunogenia en niños <2 años de edad⁹⁰⁻⁹³. Se aceptó la observación directa de las vacunas FI, al igual que con las vacunas antipoliomielíticas, sin requisitos éticos adicionales, como el establecimiento previo de la inocuidad en modelos animales de la infección. Sin embargo, contrario a lo previsto, la inmunización con la vacuna FI-VSRH no logró prevenir la neumonía vírica en los vacunados, la mayoría de quienes padecieron la intensificación de la enfermedad pulmonar inflamatoria, definida como una inflamación monocítica peribronquial con eosinofilia, en comparación con los individuos

no vacunados tras la infección por el VSRH extrahospitalaria⁹⁴. El ochenta por ciento de los niños vacunados fueron hospitalizados debido a infecciones graves de las vías respiratorias inferiores y dos fallecieron debido a insuficiencia respiratoria⁹⁴. Este incidente, entre otros, llevó a la acuñación de una nueva afección patológica promovida por la vacunación y conocida como enfermedad agudizada por la vacuna (VED, por sus siglas en inglés) o enfermedad agudizada por el VSR (ERD, por sus siglas en inglés), la cual generó inquietudes arraigadas sobre la inocuidad de los prototipos de las nuevas vacunas contra el VSRH y llevó a la elaboración de políticas regulatorias nuevas para el análisis de las vacunas contra el VSRH en los seres humanos. A partir de esta observación, la VED originó preguntas científicas complejas sobre los mecanismos inmunológicos que producen un aumento de la morbilidad y exacerban el daño pulmonar en los vacunados con la FI-VSRH.

Estudios en ratones han generado mecanismos clave que median la VED debido a la inmunización con FI-VSRH, incluso la generación de: 1) anticuerpos de baja avidéz y neutralización deficiente que supuestamente se fijan en especial a epítomos modificados por la formalina en la proteína F^{95,96}; 2) eliminación de los complejos inmunes de anticuerpos del VSRH en el parénquima pulmonar debido a la menor eliminación por el sistema inmunitario⁸⁰; y 3) activación de linfocitos T con un fenotipo más patogénico que produce una respuesta inflamatoria similar a T_H2 desregulada del tipo alérgico en los pulmones^{97,98}. Además, en los ratones la VED puede ser suscitada también por una inmunidad mixta de T_H2/T_H1 y con menor la participación de los eosinófilos⁹⁹. Aún más importante, la VED no se limita a las formulaciones de vacunas FI, conforme se comprueba con la enfermedad respiratoria agudizada en animales inmunizados con la proteína F recombinante administrada como proteína purificada o codificada en el virus de la variolovacuna Ankara (esta última indujo una VED por T_H1)^{100,101}. La última advierte sobre posibles efectos adversos para formulaciones vacunales diferentes y aborda la necesidad de describir la inocuidad de la vacuna empíricamente teniendo en cuenta la funcionalidad de los subconjuntos de linfocitos T cooperadores efectores así como su respuesta relacionada con la inmunoglobulina en cuanto a la afinidad y la capacidad neutralizante del virus.

Vacunas novedosas contra el VSRH: principios teóricos para su aplicación en seres humanos

La comprensión de los mecanismos inmunitarios que median la VED ha sido un paradigma fundamental en el diseño racional de las vacunas contra el VSRH de nueva generación, la mayoría de las cuales son inocuas en animales, y se están probando actualmente en muchos ensayos clínicos en diferentes fases¹⁷. Conforme se muestra en el cuadro 2, se ha elaborado un total de 11 vacunas experimentales que aprovechan diferentes estrategias de vacunación y se encuentran en evaluación clínica. Por otra parte, estas 11 formulaciones abarcan combinaciones de antígenos diferentes (con formatos distintos) y aditivos de inocuidad probada, protectores y efectivos en animales (tabla 2). Gran parte de estas estrategias están pensadas para inducir la inmunidad adquirida en los vacunados, incluso lactantes y adultos mayores, como las poblaciones destinatarias principales⁶⁴. La vacunación de embarazadas se formuló como una estrategia secundaria para la inmunización pasiva del neonato por medio de la transferencia natural de los anticuerpos neutralizantes por conducto de la placenta o la leche materna. Ambas estrategias probaron ser satisfactorias en modelos animales de la infección por el VSRH y algunos de los prototipos estudiados en el entorno clínico han suministrado información contundente que avala aún más estas estrategias.

Tabla 2. Vacunas experimentales contra el VSRH analizadas en ensayos clínicos, 2016

Estrategia vacunal	Nombre de la vacuna	Compañía/fabricante	Fase clínica	Efectos posvacunales	Identificador de ClinicalTrials.gov
Atenuada de virus vivos	Δ NS2/ Δ 1313/1314L	NIAID/NIH	Fase I	Generación de anticuerpos neutralizantes	NCT01893554
	RSV cps2 ¹²⁵	MedImmune/NIAID/NIH	Fase I	Investigación en curso	NCT01968083 NCT01852266
	MEDI-559	MedImmune	Fase I/IIa	Generación de anticuerpos neutralizantes	NCT00767416
	RSV MedI Δ M2-2	MedImmune/NIAID/NIH	Fase I	Generación de anticuerpos neutralizantes	NA
	RSV MedI Δ M2-2	NIAID/NIH	Fase I	Investigación en curso	NA
Proteína F diana	MEDI-7510 ¹²⁶	MedImmune	Phase Ib/II	Ongoing research	NCT02115815 NCT02289820 NCT02508194
	MedImmune	Fase Ib/II	Investigación en curso	NCT02115815 NCT02289820 NCT02508194	NCT01704365 NCT02266628 NCT02247726 NCT01960686
	RSV F Nanoparticle	Novavax	Fase II	Reducción de título vírico pulmonar Generación de anticuerpos neutralizantes semejantes al palivizumab	NCT01704365 NCT02266628 NCT02247726 NCT01960686
	DPX-RSV127	GlaxoSmithKline	Phase II	Ongoing research	NCT01905215 NCT02360475
Adenovirus	Ad35.RSV.FA2	Janssen Pharmaceutical	Fase I	Investigación en curso	NCT02561871 NCT02440035
	GSK3389245A	GlaxoSmithKline	Fase I	Investigación en curso	NCT02491463

En relación con la inducción directa de la inmunidad adquirida en vacunados, una estrategia útil que se aplica de manera generalizada en la profilaxis de los paramixovirus es el uso de cepas atenuadas de virus, que por lo general exhiben inmunogenia constante e inocuidad aceptable¹⁰². Dado que la atenuación se correlaciona sólidamente con la inocuidad y la inmunogenia, la identificación de proteínas clave que inciden levemente en el crecimiento del virus y afectan principalmente la virulencia es un paso esencial para la formulación de vacunas inactivadas efectivas. La eliminación de genes completos (desactivación), la sustitución de codones a fin de generar proteínas con residuos de aminoácidos no funcionales o cepas víricas con codones utilizados de manera deficiente por la maquinaria ribosómica humana, conocida también como la suboptimización de codones, son las estrategias más utilizadas en la generación de vacunas novedosas³². Por ejemplo, la eliminación del gen NS2 que contiene una cepa atenuada del VSRH y tanto la eliminación del residuo en la posición 1313 como la sustitución de un residuo de isoleucina por una leucina en la posición 1314 del gen L, denominado Δ NS2/ Δ 1313/1314L, demostraron ser inocuos en chimpancés¹⁰³ y actualmente se están estudiando en un ensayo de fase I (NCT01893554) (véase el cuadro 2). Otra cepa del VSRH, llamada rA2cp248/404/1030 Δ SH, es bien tolerada en adultos y niños seropositivos, pero suscita una respuesta limitada a una dosis de refuerzo que provoca un aumento de los anticuerpos IgG y IgA contra el VSRH en menos del 50% de los lactantes de entre 1 y 2 meses de vida¹⁰⁴ (cuadro 2). Aún más importante, un prototipo secundario con el agregado de sustituciones de 39 aminoácidos inactivados a la cepa rA2cp248/404/1030 Δ SH, denominada MEDI-559, ha demostrado suscitara una respuesta humoral neutralizante marcada y conservar la atenuación en ratas algodóneras y niños seronegativos (cuadro 2)¹⁰⁵. Sin embargo, un leve aumento en la presentación de las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores en los vacunados en comparación con los lactantes tratados con el placebo sugiere una VED potencial en niños vacunados con MEDI-559 que se debe analizar en más profundidad¹⁰⁶.

En busca de la inducción de inmunidad de adaptación contra el VSRH, otros han formulado vacunas sobre la base de subunidades de proteínas. Para tal fin, MEDI 7510, por ejemplo, una vacuna de subunidades proteicas que usa la conformación posfusión de F, contrarresta las propiedades polarizantes de T_H2 del VSRH mediante el uso de un complemento polarizante de T_H1 llamado lípido de glucopiranosilo A (GLA)¹⁰⁷, que se está analizando en adultos mayores de >60 años de edad en ensayos clínicos de fases Ib y II (NCT02289820, NCT02508194). Se ha realizado un ensayo clínico con una vacuna de nanopartículas que usa la proteína F expresada por células de insectos⁵⁵. Este prototipo vacunal fue tolerado bien por adultos sanos de entre 18 y 49 años de edad, sin efectos secundarios importantes y con la inducción de un aumento constante en los IgG contra F en la mayoría de los vacunados⁵⁵. Dicho prototipo está en estudio actualmente en niños seropositivos, adultos mayores de >60 de edad y mujeres que cursan el tercer trimestre del embarazo (NCT02266628, NCT01704365, NCT01709019, NCT02247726, NCT01960686 y NCT02296463 en la tabla 2).

En relación con los prototipos centrados en la inducción de respuestas de linfocitos T específicos para el VSRH, los autores han trabajado en una vacuna recombinante sobre la base del BCG que expresa la proteína N del VSRH fabricada según las pautas de las CGMP. En poco tiempo será analizada en adultos sanos a fin de determinar su inocuidad, tolerabilidad e inmunogenia. Dado que esta vacuna fue formulada con el BCG como vector, se prevé que suscitara una respuesta adquirida bivalente de los linfocitos T capaz de evitar las infecciones agudas por el VSRH de las vías respiratorias inferiores e inmunidad antimicobacteriana comparable a la inducida por las vacunas BCG convencionales, conforme fue demostrado en el modelo de infección BALB/c (Céspedes, resultados inéditos). El antígeno vírico que se usa en el prototipo de BCG es la nucleoproteína del VSRH, con lo cual no se espera interferencia con los anticuerpos maternos ni efectos negativos en cuanto a la respuesta de los anticuerpos del lactante. Por otra parte, la protección de esta vacuna rBCG-N se logró con una dosis única baja de 3×10^5 unidades formadoras de colonias por animal (Céspedes, resultados inéditos). Esta característica sugiere que la rBCG-N es altamente inmunogénica.

La estrategia de vacunar a las madres

Con la estrategia de vacunar a las madres en el tercer trimestre del embarazo se busca imitar la protección conferida por un anticuerpo monoclonal contra F conocido como palivizumab. Actualmente, palivizumab (Synagis®) es la única herramienta profiláctica que se usa en lactantes de alto riesgo <6 meses de vida para evitar la enfermedad por VSRH grave¹⁰⁸. Sin embargo, tiene varias desventajas como costo alto y escasa protección probada en niños de >1 año de edad¹⁰⁹. La vacunación de embarazadas busca aprovechar la transferencia transplacentaria natural de anticuerpos neutralizantes de la madre al feto a fin de inmunizar de manera pasiva al neonato durante los primeros 6 meses de vida. La vacunación materna es apoyada además por los buenos resultados obtenidos para otras vacunas que generan inmunización a través de la madre, como la antigripal o contra *Bordetella pertussis*¹¹⁰, y se prevé que contribuya a reducir la carga económica generada por la aplicación repetida de inyecciones de palivizumab en lactantes de alto riesgo. La capacidad protectora de los anticuerpos derivados de la madre está avalada además por el hecho que la gravedad de la enfermedad por el VSRH se correlaciona inversamente con la cantidad de anticuerpos neutralizantes en circulación en los lactantes¹¹¹. Sin embargo, esta estrategia de inmunización conlleva algunas dificultades. Por ejemplo, a fin de afianzar la capacidad protectora de los anticuerpos maternos, las políticas de vacunación deben considerar el carácter estacional del VSRH en un país en particular¹⁰⁸. Del mismo modo, títulos altos de anticuerpos específicos frente a F y G transferidos tienen un efecto inmunosupresor en lactantes y, de este modo, pueden mitigar la adquisición de la inmunidad a estas glicoproteínas del VSRH en el caso de una infección extrahospitalaria¹¹²⁻¹¹⁴. Finalmente, a la luz del riesgo en el embarazo de reacciones inflamatorias sistemáticas, las vacunas experimentales para inmunización materna deben tener reactogenia limitada¹¹⁰.

Conclusión

Los avances en virología molecular y la comprensión de la inmunidad a las infecciones por el VSRH han dado lugar a avances tecnológicos y científicos que allanan el terreno para una vacuna inocua, estable e inmunogénica contra el VSRH. En los próximos años, se prevé la formulación de políticas de vacunación novedosas dirigidas a lograr un calendario de vacunación óptimo contra el VSRH. Seguramente el mejor calendario de vacunación surgirá de la integración de las dos estrategias vacunales principales: la inmunización de las madres y su prole. Los desafíos residirán en mitigar el riesgo de enfermedad agudizada por la vacuna. Sin lugar a dudas, una estrategia de vacunación integrada ayudará a controlar la morbilidad, mortalidad y la carga económica del VSRH. Cabe destacar que muchas otras vacunas están siendo formuladas, lo cual puede aportar también herramientas nuevas para los sistemas de salud pública y la profilaxis de las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores asociadas al VSRH, en especial en los adultos mayores y las personas con enfermedades pulmonares crónicas altamente susceptibles de padecer enfermedad respiratoria grave.

Referencias

1. Blount RE, Jr., Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Acta de la Sociedad de Biología y Medicina Experimental. Sociedad para la Biología y Medicina Experimental* 1956;92(3):544-549.
2. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *American Journal of Hygiene* 1957;66(3):281-290.
3. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *American Journal of Hygiene* 1957;66(3):291-300.
4. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, Dehner LP, Vercellotti GM, Balfour HH, Jr. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Anales de Medicina Interna* 1988;109(3):203-208.
5. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus infections in children and adults. *The Journal of Infection* 2002;45(1):10-17.
6. Devincenzo JP. Natural infection of infants with respiratory syncytial virus subgroups A and B: a study of frequency, disease severity, and viral load. *Pediatric Research* 2004;56(6):914-917.
7. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Kobayashi K. Comparison of the seroprevalence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus. *Journal of Medical Virology* 2004;72(2):304-306.
8. Ebbert JO, Limper AH. Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 2005;72(3):263-269.
9. Corsello G, Di Carlo P, Salsa L, y colegas. Respiratory syncytial virus infection in a Sicilian pediatric population: risk factors, epidemiology, and severity. *Actas de Alergia y Asma: Publicación Oficial de las Sociedades Regionales y Estadales de Alergia*. 2008;29(2):205-210.
10. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, y colegas. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9725):1545-1555.
11. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, y colegas. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *Jornal de Pediatria* 2011;87(4):307-313.
12. Lu G, González R, Guo L, y colegas. Large-scale seroprevalence analysis of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus infections in Beijing, China. *Virology Journal* 2011;8:62.
13. Ogra PL, Patel J. Respiratory syncytial virus infection and the immunocompromised host. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1988;7(4):246-249.
14. Somech R, Tal G, Gilad E, Mandelberg A, Tal A, Dalal I. Epidemiologic, socioeconomic, and clinical factors associated with severity of respiratory syncytial virus infection in previously healthy infants. *Clinical Pediatrics* 2006;45(7):621-627.
15. Miedema CJ, Kors AW, Tjon ATWE, Kimpen JL. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in The Netherlands. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2001;20(2):160-163.
16. Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infectious Disorders Drug Targets* 2012;12(2):92-97.
17. Karron RA. Update on RSV Vaccine Development. Monografía presentada en: PDVAC2015.
18. Collins PL, Dickens LE, Buckler-White A, y colegas. Nucleotide sequences for the gene junctions of human respiratory syncytial virus reveal distinctive features of intergenic structure and gene order. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 1986;83(13):4594-4598.
19. Collins PL, Wertz GW. cDNA cloning and transcriptional mapping of nine polyadenylated RNAs encoded by the genome of human respiratory syncytial virus. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 1983;80(11):3208-3212.
20. Lee WJ, Kim YJ, Kim DW, Lee HS, Lee HY, Kim K. Complete genome sequence of human respiratory syncytial virus genotype A with a 72-nucleotide duplication in the attachment protein G gene. *Journal of Virology* 2012;86(24):13810-13811.
21. Barik S. Transcription of human respiratory syncytial virus genome RNA in vitro: requirement of cellular factor(s). *Journal of Virology* 1992;66(11):6813-6818.

22. Bruno L, Cortese M, Rappuoli R, Merola M. Lessons from Reverse Vaccinology for viral vaccine design. *Curr Opin Virol* 2015;11:89-97.
23. Asenjo A, Villanueva N. Regulated but not constitutive human respiratory syncytial virus (HRSV) P protein phosphorylation is essential for oligomerization. *Febs Letters* 2000;467(2-3):279-284.
24. Asenjo A, Calvo E, Villanueva N. Phosphorylation of human respiratory syncytial virus P protein at threonine 108 controls its interaction with the M2-1 protein in the viral RNA polymerase complex. *The Journal of General Virology* 2006;87(Pt 12):3637-3642.
25. Asenjo A, González-Armas JC, Villanueva N. Phosphorylation of human respiratory syncytial virus P protein at serine 54 regulates viral uncoating. *Virology* 2008;380(1):26-33.
26. Asenjo A, Cuesta I, Vivo A, Villanueva N. Phosphorylation of the human respiratory syncytial virus N protein provokes a decrease in viral RNA synthesis. *Virus Research* 2012;163(1):396-400.
27. Atreya PL, Peebles ME, Collins PL. The NS1 protein of human respiratory syncytial virus is a potent inhibitor of minigenome transcription and RNA replication. *Journal of Virology* 1998;72(2):1452-1461.
28. Hastie ML, Headlam MJ, Patel NB, y colegas. The human respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 regulates type I and type II interferon pathways. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP* 2012;11(5):108-127.
29. Munir S, Le Nouen C, Luongo C, Buchholz UJ, Collins PL, Bukreyev A. Nonstructural proteins 1 and 2 of respiratory syncytial virus suppress maturation of human dendritic cells. *Journal of Virology* 2008;82(17):8780-8796.
30. Spann KM, Tran KC, Chi B, Rabin RL, Collins PL. Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages [corregido]. *Journal of Virology* 2004;78(8):4363-4369.
31. Teng MN, Whitehead SS, Bermingham A, y colegas. Recombinant respiratory syncytial virus that does not express the NS1 or M2-2 protein is highly attenuated and immunogenic in chimpanzees. *Journal of Virology* 2000;74(19):9317-9321.
32. Meng J, Lee S, Hotard AL, Moore ML. Refining the balance of attenuation and immunogenicity of respiratory syncytial virus by targeted codon deoptimization of virulence genes. *mBio* 2014;5(5):e01704-01714.
33. Jin H, Cheng X, Traina-Dorge VL, y colegas. Evaluation of recombinant respiratory syncytial virus gene deletion mutants in African green monkeys for their potential as live attenuated vaccine candidates. *Vaccine* 2003;21(25-26):3647-3652.
34. Fearn R, Collins PL. Role of the M2-1 transcription antitermination protein of respiratory syncytial virus in sequential transcription. *Journal of Virology* 1999;73(7):5852-5864.
35. Collins PL, Hill MG, Cristina J, Grosfeld H. Transcription elongation factor of respiratory syncytial virus, a nonsegmented negative-strand RNA virus. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 1996;93(1):81-85.
36. Collins PL, Hill MG, Camargo E, Grosfeld H, Chanock RM, Murphy BR. Production of infectious human respiratory syncytial virus from cloned cDNA confirms an essential role for the transcription elongation factor from the 5' proximal open reading frame of the M2 mRNA in gene expression and provides a capability for vaccine development. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 1995;92(25):11563-11567.
37. Biacchesi S, Pham QN, Skiadopoulou MH, Murphy BR, Collins PL, Buchholz UJ. Infection of nonhuman primates with recombinant human metapneumovirus lacking the SH, G, or M2-2 protein categorizes each as a nonessential accessory protein and identifies vaccine candidates. *Journal of Virology* 2005;79(19):12608-12613.
38. Tawar RG, Duquerroy S, Vornrhein C, y colegas. Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science* 2009;326(5957):1279-1283.
39. Tran TL, Castagne N, Bhella D, y colegas. The nine C-terminal amino acids of the respiratory syncytial virus protein P are necessary and sufficient for binding to ribonucleoprotein complexes in which six ribonucleotides are contacted per N protein protomer. *The Journal of General Virology* 2007;88(Pt 1):196-206.
40. Radhakrishnan A, Yeo D, Brown G, y colegas. Protein analysis of purified respiratory syncytial virus particles reveals an important role for heat shock protein 90 in virus particle assembly. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP* 2010;9(9):1829-1848.
41. Céspedes PF, Bueno SM, Ramirez BA, y colegas. Surface expression of the hRSV nucleoprotein impairs immunological synapse formation with T cells. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 2014;111(31):E3214-3223.
42. Palavecino CE, Céspedes PF, Gómez RS, Kalergis AM, Bueno SM. Immunization with a recombinant bacillus Calmette-Guerin strain confers protective Th1 immunity against the human metapneumovirus. *Journal of Immunology* 2014;192(1):214-223.

43. Cautivo KM, Bueno SM, Cortés CM, Wozniak A, Riedel CA, Kalergis AM. Efficient lung recruitment of respiratory syncytial virus-specific Th1 cells induced by recombinant bacillus Calmette-Guerin promotes virus clearance and protects from infection. *Journal of Immunology* 2010;185(12):7633-7645.
44. Bueno SM, González PA, Cautivo KM, y colegas. Protective T cell immunity against respiratory syncytial virus is efficiently induced by recombinant BCG. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 2008;105(52):20822-20827.
45. Yamaji Y, Nakayama T. Recombinant measles viruses expressing respiratory syncytial virus proteins induced virus-specific CTL responses in cotton rats. *Vaccine* 2014;32(35):4529-4536.
46. Donalizio M, Rusnati M, Cagno V, y colegas. Inhibition of human respiratory syncytial virus infectivity by a dendrimeric heparan sulfate-binding peptide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56(10):5278-5288.
47. Feldman SA, Audet S, Beeler JA. The fusion glycoprotein of human respiratory syncytial virus facilitates virus attachment and infectivity via an interaction with cellular heparan sulfate. *Journal of Virology* 2000;74(14):6442-6447.
48. Karger A, Schmidt U, Buchholz UJ. Recombinant bovine respiratory syncytial virus with deletions of the G or SH genes: G and F proteins bind heparin. *The Journal of General Virology* 2001;82(Pt 3):631-640.
49. Crim RL, Audet SA, Feldman SA, Mostowski HS, Beeler JA. Identification of linear heparin-binding peptides derived from human respiratory syncytial virus fusion glycoprotein that inhibit infectivity. *Journal of Virology* 2007;81(1):261-271.
50. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, Duan W, Mastrangelo P, Hegele RG. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nature Medicine* 2011;17(9):1132-1135.
51. Tapia LI, Shaw CA, Aideyan LO, y colegas. Gene sequence variability of the three surface proteins of human respiratory syncytial virus (HRSV) in Texas. *PLoS One* 2014;9(3):e90786.
52. Zhan X, Hurwitz JL, Krishnamurthy S, y colegas. Respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein expressed by recombinant Sendai virus elicits B-cell and T-cell responses in cotton rats and confers protection against RSV subtypes A and B. *Vaccine* 2007;25(52):8782-8793.
53. Smith G, Raghunandan R, Wu Y, y colegas. Respiratory syncytial virus fusion glycoprotein expressed in insect cells form protein nanoparticles that induce protective immunity in cotton rats. *PLoS One* 2012;7(11):e50852.
54. Jones BG, Sealy RE, Rudraraju R, y colegas. Sendai virus-based RSV vaccine protects African green monkeys from RSV infection. *Vaccine* 2012;30(5):959-968.
55. Glenn GM, Smith G, Fries L, y colegas. Safety and immunogenicity of a Sf9 insect cell-derived respiratory syncytial virus fusion protein nanoparticle vaccine. *Vaccine* 2013;31(3):524-532.
56. Jorquera PA, Choi Y, Oakley KE, y colegas. Nanoparticle vaccines encompassing the respiratory syncytial virus (RSV) G protein CX3C chemokine motif induce robust immunity protecting from challenge and disease. *PLoS One* 2013;8(9):e74905.
57. Raghunandan R, Lu H, Zhou B, y colegas. An insect cell derived respiratory syncytial virus (RSV) F nanoparticle vaccine induces antigenic site II antibodies and protects against RSV challenge in cotton rats by active and passive immunization. *Vaccine* 2014;32(48):6485-6492.
58. Cheon IS, Shim BS, Park SM, y colegas. Development of safe and effective RSV vaccine by modified CD4 epitope in G protein core fragment (Gcf). *PLoS One* 2014;9(4):e94269.
59. Garg R, Latimer L, Simko E, Gerdtts V, Potter A, van den Hurk S. Induction of mucosal immunity and protection by intranasal immunization with a respiratory syncytial virus subunit vaccine formulation. *The Journal of General Virology* 2014;95(Pt 2):301-306.
60. Jones BG, Sealy RE, Surman SL, y colegas. Sendai virus-based RSV vaccine protects against RSV challenge in an in vivo maternal antibody model. *Vaccine* 2014;32(26):3264-3273.
61. Garg R, Latimer L, Gerdtts V, Potter A, van Drunen Littel-van den Hurk S. The respiratory syncytial virus fusion protein formulated with a novel combination adjuvant induces balanced immune responses in lambs with maternal antibodies. *Vaccine* 2015;33(11):1338-1344.
62. Lambert SL, Aslam S, Stillman E, y colegas. A novel respiratory syncytial virus (RSV) F subunit vaccine adjuvanted with GLA-SE elicits robust protective TH1-type humoral and cellular immunity in rodent models. *PLoS One* 2015;10(3):e0119509.
63. Lee YN, Hwang HS, Kim MC, y colegas. Recombinant influenza virus carrying the conserved domain of respiratory syncytial virus (RSV) G protein confers protection against RSV without inflammatory disease. *Virology* 2015;476:217-225.

64. Rivera CA, Gomez RS, Diaz RA, y colegas. Novel therapies and vaccines against the human respiratory syncytial virus. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24(12):1613-1630.
65. Olmsted RA, Elango N, Prince GA, y colegas. Expression of the F glycoprotein of respiratory syncytial virus by a recombinant vaccinia virus: comparison of the individual contributions of the F and G glycoproteins to host immunity. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 1986;83(19):7462-7466.
66. Schepens B, Schotsaert M, Saelens X. Small hydrophobic protein of respiratory syncytial virus as a novel vaccine antigen. *Immunotherapy* 2015;7(3):203-206.
67. Schepens B, Sedeyn K, Vande Ginste L, y colegas. Protection and mechanism of action of a novel human respiratory syncytial virus vaccine candidate based on the extracellular domain of small hydrophobic protein. *EMBO Mol Med* 2014;6(11):1436-1454.
68. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2013;372:3-38.
69. Lay MK, González PA, Leon MA, y colegas. Advances in understanding respiratory syncytial virus infection in airway epithelial cells and consequential effects on the immune response. *Microbes and Infection/Institut Pasteur* 2013;15(3):230-242.
70. Graham BS, Bunton LA, Wright PF, Karzon DT. Role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of primary infection and rechallenge with respiratory syncytial virus in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 1991;88(3):1026-1033.
71. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159(4 Pt 1):1115-1118.
72. Walsh KB, Tejaro JR, Brock LG, y colegas. Animal model of respiratory syncytial virus: CD8⁺ T cells cause a cytokine storm that is chemically tractable by sphingosine-1-phosphate 1 receptor agonist therapy. *Journal of Virology* 2014;88(11):6281-6293.
73. Persson BD, Jaffe AB, Fearn R, Danahay H. Respiratory syncytial virus can infect basal cells and alter human airway epithelial differentiation. *PLoS One* 2014;9(7):e102368.
74. Lee HC, Headley MB, Loo YM, y colegas. Thymic stromal lymphopoietin is induced by respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells and promotes a type 2 response to infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(5):1187-1196 e1185.
75. Miazgowicz MM, Elliott MS, Debley JS, Ziegler SF. Respiratory syncytial virus induces functional thymic stromal lymphopoietin receptor in airway epithelial cells. *Journal of Inflammation Research*. 2013;6:53-61.
76. Guerrero-Plata A, Casola A, Suarez G, y colegas. Differential response of dendritic cells to human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2006;34(3):320-329.
77. Guerrero-Plata A, Kolli D, Hong C, Casola A, Garofalo RP. Subversion of pulmonary dendritic cell function by paramyxovirus infections. *Journal of Immunology* 2009;182(5):3072-3083.
78. Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB. Respiratory syncytial virus-induced chemokine expression in the lower airways: eosinophil recruitment and degranulation. *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159(6):1918-1924.
79. Herd KA, Nelson M, Mahalingam S, Tindle RW. Pulmonary infection of mice with human metapneumovirus induces local cytotoxic T-cell and immunoregulatory cytokine responses similar to those seen with human respiratory syncytial virus. *The Journal of General Virology* 2010;91(Pt 5):1302-1310.
80. Polack FP, Teng MN, Collins PL, y colegas. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *The Journal of Experimental Medicine* 2002;196(6):859-865.
81. Habibi MS, Jozwik A, Makris S, y colegas. Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015.
82. Williams JV, Weitkamp JH, Blum DL, LaFleur BJ, Crowe JE, Jr. The human neonatal B cell response to respiratory syncytial virus uses a biased antibody variable gene repertoire that lacks somatic mutations. *Mol Immunol* 2009;47(2-3):407-414.
83. DiNapoli JM, Murphy BR, Collins PL, Bukreyev A. Impairment of the CD8⁺ T cell response in lungs following infection with human respiratory syncytial virus is specific to the anatomical site rather than the virus, antigen, or route of infection. *Virology Journal* 2008;5:105.
84. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, y colegas. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;195(8):1126-1136.

85. González PA, Bueno SM, Riedel CA, Kalergis AM. Impairment of T cell immunity by the respiratory syncytial virus: targeting virulence mechanisms for therapy and prophylaxis. *Current Medicinal Chemistry* 2009;16(34):4609-4625.
86. Rothoef T, Fischer K, Zawatzki S, Schulz V, Schauer U, Korner Rettberg C. Differential response of human naive and memory/effector T cells to dendritic cells infected by respiratory syncytial virus. *Clinical and Experimental Immunology* 2007;150(2):263-273.
87. González PA, Prado CE, Leiva ED, y colegas. Respiratory syncytial virus impairs T cell activation by preventing synapse assembly with dendritic cells. *Acta de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América* 2008;105(39):14999-15004.
88. McKinstry KK, Strutt TM, Kuang Y, y colegas. Memory CD4⁺ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanisms. *The Journal of Clinical Investigation* 2012;122(8):2847-2856.
89. Corti D, Bianchi S, Vanzetta F, y colegas. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. *Nature* 2013;501(7467):439-443.
90. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *American Journal of Epidemiology* 1969;89(4):449-463.
91. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *American Journal of Epidemiology* 1969;89(4):435-448.
92. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *American Journal of Epidemiology* 1969;89(4):405-421.
93. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, y colegas. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *American Journal of Epidemiology* 1969;89(4):422-434.
94. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol* 2015.
95. Shaw CA, Otten G, Wack A, y colegas. Antibody affinity maturation and respiratory syncytial virus disease. *Nature Medicine* 2009;15(7):725; respuesta del autor 725-726.
96. Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, y colegas. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nature Medicine* 2009;15(1):34-41.
97. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Zaki SR, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice previously immunized with formalin-inactivated virus induces enhanced pulmonary inflammatory response with a predominant Th2-like cytokine pattern. *Journal of Virology* 1996;70(5):2852-2860.
98. De Swart RL, Kuiken T, Timmerman HH, y colegas. Immunization of macaques with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) induces interleukin-13-associated hypersensitivity to subsequent RSV infection. *Journal of Virology* 2002;76(22):11561-11569.
99. Knudson CJ, Hartwig SM, Meyerholz DK, Varga SM. RSV vaccine-enhanced disease is orchestrated by the combined actions of distinct CD4 T cell subsets. *PLoS Pathogens* 2015;11(3):e1004757.
100. Murphy BR, Sotnikov AV, Lawrence LA, Banks SM, Prince GA. Enhanced pulmonary histopathology is observed in cotton rats immunized with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) or purified F glycoprotein and challenged with RSV 3-6 months after immunization. *Vaccine* 1990;8(5):497-502.
101. Olszewska W, Suezer Y, Sutter G, Openshaw PJ. Protective and disease-enhancing immune responses induced by recombinant modified vaccinia Ankara (MVA) expressing respiratory syncytial virus proteins. *Vaccine* 2004;23(2):215-221.
102. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology* 2015;479-480:379-392.
103. Luongo C, Winter CC, Collins PL, Buchholz UJ. Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature. *Journal of Virology* 2013;87(4):1985-1996.
104. Karron RA, Wright PF, Belshe RB, y colegas. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;191(7):1093-1104.
105. Schickli JH, Kaur J, Tang RS. Nonclinical phenotypic and genotypic analyses of a Phase 1 pediatric respiratory syncytial virus vaccine candidate MEDI-559 (rA2cp248/404/1030DeltaSH) at permissive and non-permissive temperatures. *Virus Research* 2012;169(1):38-47.

106. Malkin E, Yogev R, Abughali N, y colegas. Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age. *PLoS One* 2013;8(10):e77104.
107. Broadbent L, Groves H, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus, an ongoing medical dilemma: an expert commentary on respiratory syncytial virus prophylactic and therapeutic pharmaceuticals currently in clinical trials. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2015;9(4):169-178.
108. Kaaijk P, Luytjes W, Rots NY. Vaccination against RSV: is maternal vaccination a good alternative to other approaches? *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(6):1263-1267.
109. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2):415-420.
110. Munoz FM. Respiratory syncytial virus in infants: is maternal vaccination a realistic strategy? *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(3):221-224.
111. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 2009;154(2):296-298.
112. Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, y colegas. Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection. *Journal of Clinical Microbiology* 1986;24(5):894-898.
113. Murphy BR, Olmsted RA, Collins PL, Chanock RM, Prince GA. Passive transfer of respiratory syncytial virus (RSV) antiserum suppresses the immune response to the RSV fusion (F) and large (G) glycoproteins expressed by recombinant vaccinia viruses. *Journal of Virology* 1988;62(10):3907-3910.
114. Shinoff JJ, O'Brien KL, Thumar B, y colegas. Young infants can develop protective levels of neutralizing antibody after infection with respiratory syncytial virus. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;198(7):1007-1015.
115. Tan L, Lemey P, Houspie L, y colegas. Genetic variability among complete human respiratory syncytial virus subgroup A genomes: bridging molecular evolutionary dynamics and epidemiology. *PLoS One* 2012;7(12):e51439.
116. Tan L, Coenjaerts FE, Houspie L, y colegas. The comparative genomics of human respiratory syncytial virus subgroups A and B: genetic variability and molecular evolutionary dynamics. *Journal of Virology* 2013;87(14):8213-8226.
117. Kotelkin A, Belyakov IM, Yang L, Berzofsky JA, Collins PL, Bukreyev A. The NS2 protein of human respiratory syncytial virus suppresses the cytotoxic T-cell response as a consequence of suppressing the type I interferon response. *Journal of Virology* 2006;80(12):5958-5967.
118. Wright PF, Karron RA, Madhi SA, y colegas. The interferon antagonist NS2 protein of respiratory syncytial virus is an important virulence determinant for humans. *The Journal of Infectious Diseases* 2006;193(4):573-581.
119. Fearn R, Peebles ME, Collins PL. Increased expression of the N protein of respiratory syncytial virus stimulates minigenome replication but does not alter the balance between the synthesis of mRNA and antigenome. *Virology* 1997;236(1):188-201.
120. Ghildyal R, Mills J, Murray M, Vardaxis N, Meanger J. Respiratory syncytial virus matrix protein associates with nucleocapsids in infected cells. *The Journal of General Virology* 2002;83(Pt 4):753-757.
121. Gan SW, Tan E, Lin X, y colegas. The small hydrophobic protein of the human respiratory syncytial virus forms pentameric ion channels. *The Journal of Biological Chemistry* 2012;287(29):24671-24689.
122. Batonick M, Wertz GW. Requirements for Human Respiratory Syncytial Virus Glycoproteins in Assembly and Egress from Infected Cells. *Adv Virol* 2011;2011.
123. Feldman SA, Hendry RM, Beeler JA. Identification of a linear heparin binding domain for human respiratory syncytial virus attachment glycoprotein G. *Journal of Virology* 1999;73(8):6610-6617.
124. Hardy RW, Wertz GW. The product of the respiratory syncytial virus M2 gene ORF1 enhances readthrough of intergenic junctions during viral transcription. *Journal of Virology* 1998;72(1):520-526.
125. Coleen K, Cunningham UB, Petronella Muresan, Elizabeth Mcfarland, Cindy Luongo, Peter Collins, Bhagvanji Thumar, Elizabeth Schappell, Devasena Gnanashanmugam, George Siberry, Vivian Rexroad, and Ruth Karron. 1922. Safety and immunogenicity of the recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine RSV cps2 in RSV-seronegative infants and children. *IDWeek* 2015; 2015.
126. Karron RA, Luongo C, Thumar B, y colegas. A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children. *Sci Transl Med* 2015;7(312):312ra175.
127. Immunovaccine Inc. I. 2015; <http://www.marketwired.com/press-release/immunovaccines-vaccine-candidate-respiratory-syncytial-virus-is-well-tolerated-volunteers-tsx-immv-2068291.htm>. Consultado el 18 de enero de 2015.

Vacunas Para Evitar la Fiebre Tifoidea

Myron M. Levine, M.D., D.T.P.H

Profesor Distinguido de la Cátedra Simon y Bessie Grollman; Decano Adjunto de Salud Mundial, Vacunología y Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, MD 21201, EE, UU

Raphael Simon, Ph.D.

Profesor Asistente, Departamento de Medicina; Jefe, Laboratorio de Purificación de Antígenos, Centro para el Desarrollo de Vacunas, Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, MD 21201, EE, UU

Introducción

En el siglo XX, las fiebres tifoidea y paratifoidea fueron altamente endémicas en muchos países de América Latina. En este capítulo se analiza la fiebre tifoidea y las vacunas en el mercado para prevenirla.

Agentes etiológicos

Las fiebres tifoidea y paratifoidea, las "fiebres tifoideas", son infecciones agudas generalizadas del sistema reticuloendotelial, el tejido linfático intestinal y la vesícula. La *Salmonella enterica* serovariedad *Typhi* (*Salmonella Typhi*) es el agente etiológico de la fiebre tifoidea, mientras que la *Salmonella Paratyphi A* o la *Salmonella Paratyphi B* (o inusualmente, la *Salmonella Paratyphi C*) son los agentes etiológicos de la fiebre paratifoidea.

Epidemiología

La transmisión superficial de los agentes que producen las fiebres tifoidea y paratifoidea ocurre en zonas en que las poblaciones tienen deficiencias de saneamiento y falta de acceso a agua potable. De este modo, estas infecciones son endémicas en muchos países en desarrollo, pero de transmisión infrecuente en los países industrializados. En regiones del sur y sudeste asiático, el Oriente Medio, el noreste de África, África Subsahariana y algunas islas del Pacífico la endemicidad es alta. En las zonas endémicas, la fiebre tifoidea por lo general comprende entre ~70 y 80% de las fiebres tifoideas, y la fiebre paratifoidea, el resto¹, pero en algunas zonas del sur de Asia, *S. Paratyphi A* es prácticamente tan común como *S. Typhi*^{2,3}. A partir de inicios de la década de los 90, la carga de las fiebres tifoideas disminuyó marcadamente en América Latina, pero focos endémicos aún persisten en América Central, el Caribe y algunas regiones de América del Sur. Cuando las fiebres tifoideas eran altamente endémicas en América del Sur, *S. Paratyphi* (principalmente B) fue causante de ~ un tercio de los casos⁴.

La fiebre tifoidea endémica suele ser estacional. En Chile, Ecuador y Perú, donde la fiebre tifoidea era altamente endémica entre la década de los 60 y los 80, hubo un pico estival⁵.

Los portadores vesiculares crónicos constituyen el reservorio a largo plazo de *S. Typhi* y *S. Paratyphi A* y B^{6,7}. En zonas endémicas, en especial durante la "temporada de la fiebre tifoidea", las personas con infección asintomática e infección clínica excretoras a corto plazo constituyen otro reservorio importante del que se transmite la enfermedad a los que tienen propensión. En casos en que las infecciones por *Schistosoma haematobium* o *Schistosoma mansoni* de las vías urinarias son coendémicas con la fiebre tifoidea, los portadores crónicos de *S. Typhi* en la vejiga urinaria actúan como reservorio⁸.

La infección por las fiebres tifoidea y paratifoidea casi siempre se adquiere por ingestión de vectores alimenticios o del agua contaminados por excrementos humanos que contienen *S. Typhi* o *S. Paratyphi A* o B. A finales del siglo XIX y principios del XX, en la mayoría de las grandes ciudades de América del Norte y Europa, el tratamiento del abastecimiento de agua por cloración o filtración con arena (o ambos) interrumpieron el ciclo de endemidad y disminuyeron la incidencia de la fiebre tifoidea, si bien la prevalencia de los portadores crónicos en las poblaciones continuó siendo alta durante décadas a partir de entonces^{9,10}. Una excepción a este patrón en América del Sur fue Santiago de Chile, donde la endemidad alta persistió a pesar de que el 96% de la población tiene acceso a agua potable y el 80% está conectado a un sistema cloacal. En Santiago, las aguas cloacales no se trataban y durante el verano (cuando no llovía) se usaban en la irrigación de cultivos (en particular, verduras para ensaladas) que se llevaban a los mercados de la ciudad, comercializaban y consumían sin cocinar^{11,12}.

Las fiebres tifoideas se transmiten por la vía fecal-oral de ciclo corto o largo. El ciclo corto comprende un portador individual que contamina los vectores alimenticios consumidos en proximidad por miembros de una familia o los asistentes a una reunión comunal (por ejemplo, una boda), o por manipuladores de alimentos en un restaurante¹³. Los ejemplos de casos y brotes esporádicos de ciclo corto incluyen a familias atendidas por el reconocido chef, "Typhoid Mary"¹⁴, y los brotes en restaurantes de Texas¹⁵, Maryland¹³ y Nueva York¹⁶. Ejemplos de la transmisión por medio del ciclo largo son la contaminación del suministro de agua por aguas cloacales¹⁷, la irrigación de los cultivos con aguas servidas sin tratamiento¹¹, la contaminación de agua municipal distribuida ampliamente por cañerías^{17,18}, y la diseminación de la salmonela tífica en alimentos procesados que se transportan grandes distancias¹⁹. Los microbiólogos clínicos han aumentado la exposición potencial a *Salmonella Typhi* en el entorno laboral y constituyen así también un grupo especial de alto riesgo^{20,21}.

La enfermedad

Las manifestaciones clínicas de la fiebre tifoidea aguda varían de alguna manera según el hospedero, la cepa específica, el tamaño del inóculo y el vector de transmisión. El niño mayor o el adulto con fiebre tifoidea clínica grave presentan temperatura alta persistente, malestar general, molestias abdominales y cefalea frontal. En la era previa a los antibióticos, la enfermedad clínica avanzaba en el curso de varias semanas y culminaba con una tasa de letalidad del ~10 a 20%^{22,23}. La confusión mental o el delirio acompañan la naturaleza prolongada y debilitante de esta enfermedad febril en casos no tratados (o tratados indebidamente).

En pacientes individuales es imposible diferenciar sobre una base clínica si las fiebres tifoideas son causadas por *S. Typhi* o *S. Paratyphi*^{24,25}. Los casos avanzados comienzan con malestar general, anorexia, fiebre (que aumenta paulatinamente hasta alcanzar 39° o 40° C), molestia abdominal y cefaleas^{23,26,27}. Sin los antimicrobianos apropiados, la temperatura elevada persiste durante al menos 10 a 14 días (y algunas veces durante semanas, si el paciente sobrevive). Los antibióticos apropiados disminuyen la fiebre gradualmente en el lapso de varios días. Durante el período de fiebre constante, ~20% de la población caucásica manifiesta "manchas rosadas", exantema observado en el tórax, el abdomen y la espalda que se manifiesta como máculas sutiles de color rosa

salmón, de 2 a 4 mm de diámetro, que palidecen con la aplicación de presión y a partir de las cuales se puede cultivar *S. Typhi*²⁸. En niños de edad más avanzada y en adultos es posible que se manifieste constipación o diarrea y, en niños de corta edad con fiebre tifoidea, la diarrea ocurre en ~20% de los casos. Si bien los lactantes pueden manifestar formas clínicas graves de fiebre tifoidea, la infección bacteriémica por *S. Typhi* en menores de 2 años de edad puede ser con frecuencia notablemente leve y no reconocerse clínicamente como una de las fiebres tifoideas sino, más bien, como síndrome febril indefinido^{29,30}. La tos bronquítica es común al comienzo de la enfermedad en todas las edades. Ocasionalmente una forma especialmente grave de fiebre tifoidea se manifiesta con disfunción cerebral, incluso con obnubilación, delirio o coma, y choque, que requiere tratamiento complementario con corticoesteroides más antibióticos adecuados para evitar una tasa de letalidad que exceda el 20%³¹.

En los tiempos que precedieron la administración de antibióticos se observaron recidivas en aproximadamente el 8% de los pacientes con fiebre tifoidea. La tasa de recidiva en pacientes tratados con antibióticos de primera (cloranfenicol) y segunda (ampicilina, amoxicilina y trimetoprima/sulfametoxazol) generación utilizados para el tratamiento antitifoideo osciló entre el 10% y el 25%. La salmonela tífica se puede recuperar de la bilis y la médula ósea muchas semanas después de que la recuperación total de los síntomas por parte del paciente. Por lo general, las recidivas ocurren aproximadamente tres semanas después del último día con fiebre o dos semanas después de la interrupción de los antibióticos y son clínicamente más moderadas, de menor duración que la enfermedad inicial y responden de inmediato a los antibióticos adecuados. Al cabo del tratamiento de la fiebre tifoidea aguda que responde a los medicamentos con fluoroquinolonas o azitromicina de administración oral o después de la administración de ceftriaxona por vía parenteral, la recidiva es poco común.

Dos complicaciones temidas de la fiebre tifoidea, la perforación y la hemorragia intestinales, ocurren en ~0,5 a 1,0% de los casos, en especial los que han estado enfermos durante varias semanas sin el tratamiento adecuado con antibióticos³². Estas complicaciones son resultado de las lesiones prominentes en el tejido linfático intestinal. La fiebre tifoidea puede provocar complicaciones en cualquier sistema de órganos²³. Las complicaciones inusuales comprenden hepatitis, empiema, osteomielitis, psicosis, artritis infecciosa, meningitis, miocarditis y empiema de la vesícula^{22,23}.

Aproximadamente entre el 1% y el 5% de los pacientes con una de las fiebres tifoideas, dependiendo de la edad y el sexo, se torna portador crónico del organismo en la vesícula (definido como excreción del agente patógeno durante >12 meses tras la infección aguda)^{33,34}.

Patogenia e inmunidad

S. Typhi y *S. Paratyphi A* y *B* son bacterias invasivas que se transfieren eficientemente de la luz intestinal por la mucosa, hasta llegar finalmente al sistema reticuloendotelial, en el que tras una incubación de entre 8 y 14 días, inician la enfermedad sistémica. *S. Typhi* y *S. Paratyphi A* y *B* son agentes patógenos altamente adaptados al hospedero, dado que los seres humanos constituyen el único hospedero y reservorio natural de la infección.

En el ayuno, el ácido gástrico estomacal normoclorídrico mata la salmonela tífica que se ingiere, pero algunos alimentos amortiguan efectivamente esta barrera ácida. Tras atravesar el píloro y llegar al intestino delgado, la salmonela tífica penetra la mucosa hasta llegar a la lámina propia. *S. Typhi* se centra en las células M (micropliegue) superpuestas a las placas de Peyer y otro tejido linfático intestinal³⁵ y que luego son ingeridas por las células dendríticas y los macrófagos subyacentes a las células M. Los bacilos pueden invadir también los

enterocitos (células absorbentes) del intestino delgado e ingresar a las vacuolas endocíticas que transitan las bacterias para liberarse a la lámina propia sin destruir el enterocito³⁶; la salmonela también se puede transferir paracelularmente entre los enterocitos³⁷.

Tras llegar a la lámina propia en el hospedero no inmune, la salmonela tífica suscita la entrada de macrófagos y células dendríticas que ingieren los organismos pero que, normalmente, no los pueden matar. Algunos bacilos permanecen aparentemente dentro de los macrófagos del tejido linfático del intestino delgado, mientras que otros drenan a los ganglios linfáticos mesentéricos donde tienen lugar la multiplicación y la ingestión adicionales.

Las autopsias han documentado las respuestas inflamatorias que ocurren en las placas de Peyer del íleon distal y otras colectividades linfáticas organizadas. Más adelante en el curso de la enfermedad, estas lesiones pueden producir hemorragia. La hemorragia marcada se suscita en vasos erosionados en las manchas de Peyer o en sus proximidades. La perforación de la pared intestinal ocurre en las mismas secciones del intestino que las hemorragias.

Brevemente después de la invasión de la mucosa intestinal, se manifiesta bacteriemia primaria por la que *S. Typhi* es filtrada desde la circulación por fagocitos fijos del sistema reticuloendotelial. Tras lograr la protección intracelular en todos los órganos del sistema reticuloendotelial, el microbio patógeno reside allí durante el período de incubación (por lo general, entre 8 y 14 días) hasta el comienzo de la fiebre tifoidea. La enfermedad clínica se manifiesta con un nivel bastante constante, si bien bajo, (1–10 organismos/ml), de bacteriemia "secundaria". Durante la bacteriemia, el polisacárido capsular Vi protege las bacterias de los efectos líticos del anticuerpo O (de estar presente) y complemento³⁸. Las cepas de *S. Typhi* que carecen Vi son inusuales³⁹, en cierto modo, menos virulentas que las cepas que expresan Vi⁴⁰. La bacteriemia de la fiebre tifoidea puede persistir durante varias semanas de no administrarse tratamiento antibiótico. Los síntomas e indicios de fiebre tifoidea no se deben a la endotoxina circulante.

Durante la bacteriemia primaria, la fiebre tifoidea llega también a la vesícula, órgano por el cual la *S. Typhi* tiene una predilección notoria^{41,42} y *S. Typhi* se puede cultivar fácilmente a partir de la bilis o el líquido duodenal teñido por la bilis en pacientes con fiebre tifoidea aguda⁴³⁻⁴⁵. En ~2 a 5% de los pacientes, la infección de la vesícula biliar se torna crónica. La propensión a tornarse un portador crónico es mayor en las mujeres y aumenta con la edad al momento de la infección aguda por *S. Typhi*, con lo cual se asemeja a la epidemiología de la colecistopatía. La infección se torna crónica en individuos que tienen patología vesicular preexistente al momento de la infección aguda por *S. Typhi*. Los portadores eliminan hasta 10⁹ organismos/g de heces pero estos organismos recorren la longitud del tubo gastrointestinal sin penetrar ni provocar la enfermedad⁴⁶.

Tras la infección aguda por *S. Typhi*, surgen los anticuerpos séricos a antígenos O somáticos (lipopolisacárido) y H flagelar pero, curiosamente, la mayoría de los pacientes con fiebre tifoidea aguda no manifiesta aumentos en el anticuerpo sérico anti Vi^{47,48}. En cambio el anticuerpo Vi sérico es altamente elevado en los portadores crónicos vesiculares^{47,48}. También se pueden detectar las respuestas a *S. Typhi* de los anticuerpos IgA intestinales secretores.

Las mediciones de la inmunidad celular (CMI) en pacientes con infección del tipo natural han sido limitadas en los tiempos modernos pero las respuestas de la inmunidad celular se han analizado extensamente en sujetos vacunados con cepas atenuadas administradas en vacunas orales, lo cual demuestra la aparición de linfocitos T citotóxicos restringidos por moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad y linfocitos T que secretan citocinas tras la exposición a los antígenos de *S. Typhi*⁴⁹.

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico de fiebre tifoidea suele exigir la recuperación de *S. Typhi* o *S. Paratyphi* en un espécimen clínico adecuado. Son necesarios múltiples hemocultivos en pacientes en quienes se sospecha el diagnóstico clínicamente. La tasa de aislamiento de *S. Typhi* o *S. Paratyphi* en hemocultivos depende de muchos factores, como el volumen del hemocultivo, la relación del volumen de sangre a volumen de caldo de cultivo (idealmente, la relación debería ser > 1:8), la inclusión de sustancias anticomplementarias en el caldo (por ejemplo, polianetol sulfonato de sodio o bilis), y si el paciente ya fue tratado con antibióticos a los que responde *S. Typhi*. De obtenerse tres hemocultivos de 5 ml, se puede recuperar *S. Typhi* de la sangre en aproximadamente el 65% al 70% de los casos sospechosos no tratados.

El criterio de referencia de la confirmación bacteriológica para la fiebre tifoidea es el cultivo de la médula ósea, que es positivo en un 85% a 95% de los casos, incluso cuando se administraron antibióticos al paciente^{28,43,44,50}. El empleo de dispositivos de cuerda en el duodeno para obtener líquido duodenal teñido por la bilis para cultivo también es bastante útil⁴³. La combinación de una cuerda duodenal y dos hemocultivos, por lo general, brinda una sensibilidad de confirmación bacteriológica equivalente a la alcanzada con cultivos de la médula ósea, pero sin el carácter invasivo de la segunda⁴³. El cultivo de secciones cutáneas tomadas de las manchas de color rosado también tiene un alto rendimiento²⁸. Los cultivos de heces suelen ser positivos en sólo el 45% al 65% de los casos (porcentaje un tanto mayor en los niños). La confirmación bacteriológica de cepas aisladas de *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* y *S. Paratyphi B* se puede realizar por aglutinación de la cepa aislada con serotipia o el análisis de su ADN por reacción múltiple en cadena de la polimerasa (RCP)⁵¹.

Con el transcurso de los años se realizaron muchos intentos por formular pruebas para la detección de los antígenos de *S. Typhi* en sangre, orina o humores corporales, a manera de prueba diagnóstica rápida de la fiebre tifoidea. Con contadas excepciones, estas pruebas han sido decepcionantes y no justificaron el entusiasmo plasmado en informes iniciales. Con los métodos de RCP se procuró realizar varias copias de los genes de *S. Typhi* provenientes de la sangre⁵²⁻⁵⁶. Sin embargo, incluso estos ensayos sensibles están limitados por el nivel bajo de bacteriemia en la fiebre tifoidea (~1 a 10 organismos por ml de sangre). Hasta este momento, estos métodos son aptos sólo para laboratorios de investigación y, en la actualidad, no están disponibles para el uso sistemático en laboratorios clínicos en países en desarrollo o en transición. Se deberán superar obstáculos importantes para adaptar estas pruebas a fin de que se conviertan en pruebas prácticas para la atención clínica en países industrializados para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en los viajeros.

En 1896, Widal y Sicard⁵⁷ describieron el serodiagnóstico de la fiebre tifoidea e informaron que el suero de los pacientes con fiebre tifoidea aglutinaba salmonela Typhi. Las pruebas de Widal se usan en la actualidad en muchos países en desarrollo para medir aglutininas en el suero del paciente sospechado de padecer fiebre tifoidea. La prueba es más precisa cuando se realiza con antígeno en tubos más que en portaobjetos. Al escoger minuciosamente el antígeno, tanto los anticuerpos O como H se pueden medir de manera selectiva. Con el uso de la cepa O901 de *S. Typhi* (que carece de antígenos flagelares y Vi), el anticuerpo O de *S. Typhi* se puede medir selectivamente. Una cepa como *Salmonella* Virginia, que posee el antígeno flagelar H:d en la fase 1 idéntico a *S. Typhi* pero que no comparte antígenos somáticos O con la serovariedad Typhi, se puede usar para medir las aglutininas H⁵⁸. La mayoría de los pacientes con fiebre tifoidea tiene niveles elevados de los anticuerpos O y H al inicio de la enfermedad clínica⁵⁸. En términos generales, la prevalencia de los anticuerpos H en los adultos que residen en zonas endémicas es demasiado elevada para que el análisis sea útil en ese grupo etario pero puede ser útil como prueba diagnóstica en niños <10 años de edad en zonas endémicas y en personas de cualquier edad provenientes de zonas no endémicas^{58,59}. En un estudio realizado en Indonesia se respaldó el uso del análisis en portaobjetos para las aglutininas O de *S. Typhi*, incluso para adultos en esa zona endémica⁶⁰.

Tratamiento

El primer antibiótico para tratamiento de la fiebre tifoidea, cloranfenicol, notificado en 1948⁶¹, se utilizó satisfactoriamente durante un cuarto de siglo a partir de entonces y continúa siendo útil en lugares en que las cepas de *S. Typhi* son sistemáticamente susceptibles. Sin embargo, la epidemia a gran escala de fiebre tifoidea resistente al cloranfenicol ocurrió repentinamente, primero en México (1972)^{62,63}, luego en el sudeste asiático (1974)⁶⁴ y posteriormente en el Perú⁶⁵ (1979–1980). Los genes de resistencia a los antibióticos se codificaron en plásmidos del grupo de incompatibilidad HI1^{62,65}. Tras ~2 años las cepas resistentes en México y Perú fueron reemplazadas por *S. Typhi* que responde al cloranfenicol. A partir de finales de la década de los 80, las cepas de *S. Typhi* resistentes al cloranfenicol, la amoxicilina y la trimetoprima–sulfametoxazol se diseminaron ampliamente en toda Asia⁶⁶⁻⁶⁸. Inicialmente, los antibióticos efectivos alternativos comprendían la ciprofloxacina y la ceftriaxona administrada por vía parenteral pero el uso generalizado de ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas, con frecuencia en dosis y duraciones inadecuadas, propiciaron el surgimiento de cepas resistentes a las fluoroquinolonas.

El tratamiento de las fiebres tifoidea y paratifoidea es complicado, en especial cuando la carga de morbilidad es alta, son escasas las instalaciones de microbiología clínica para confirmar el diagnóstico y brindar susceptibilidad antimicrobiana y es alta la prevalencia de cepas multirresistentes⁶⁹⁻⁷⁴. Las fiebres tifoidea y paratifoidea sin complicaciones, susceptibles a los antibióticos se pueden tratar de forma ambulatoria con cloranfenicol, amoxicilina, ciprofloxacina u ofloxacina. La ciprofloxacina tiene la ventaja de una dosificación más apropiada y tasas más bajas de recidiva clínica^{70,75}.

La OMS recomienda el uso de cefixima como opción⁷⁶ para el tratamiento de la fiebre tifoidea multirresistente pero informes de tasas altas de ineficacia en Nepal y Vietnam despiertan preocupación^{77,78}. La azitromicina oral es otro tratamiento de primera línea que se emplea cada vez más en zonas de fiebre tifoidea altamente multirresistente⁷⁹. De ser posible, la fiebre tifoidea grave o complicada se debe tratar en hospitales con antibióticos administrados por vía parenteral (preferentemente ceftriaxona por vía intravenosa) y controlar minuciosamente para garantizar resultados clínicos buenos. El cambio a un agente oral al que sea susceptible la cepa (o cuya susceptibilidad se presume) se puede realizar una vez que el paciente deja de tener fiebre. La administración rápida de dexametasona en dosis altas reduce la letalidad en pacientes con fiebre tifoidea grave sin aumentar la manifestación de complicaciones o la recidiva entre los sobrevivientes^{31,80}.

Vacunas contra las fiebres tifoidea y para tifoidea

Vacuna oral Ty21a elaborada con virus vivos. La Ty21a, cepa atenuada de *S. Typhi* que es inocua y confiere protección como una vacuna oral elaborada con virus vivos, fue creada a principios de la década de los 70 por mutagénesis química de la cepa patogénica Ty2⁸¹. Las mutaciones en esta cepa incluyen la incapacidad para expresar el polisacárido vi y la inactivación del gen *gale* (codificación de una enzima que participa en la síntesis de LPS), junto con aproximadamente dos decenas de mutaciones adicionales. En ensayos en el terreno a gran escala con Ty21a en aproximadamente 465.000 niños en edad escolar en Chile y 32.000 en Egipto, y cerca de 20.000 sujetos cuyas edades oscilaban entre los 3 años hasta la edad adulta en Indonesia, la vigilancia pasiva no logró identificar reacciones adversas atribuibles a la vacuna u otras cuestiones de inocuidad⁸²⁻⁸⁷.

Los ensayos comparativos en el terreno de la eficacia de Ty21a destacan que la formulación de la vacuna, el número de dosis administradas y el espaciamento entre dosis repercutieron marcadamente en el nivel de protección que se puede alcanzar^{83-86,88,89}. Se autorizaron dos formulaciones, comprimidos gastrorresistentes

y una formulación líquida (en la cual la vacuna liofilizada se reconstituye con una solución amortiguadora en una mezcla de la vacuna); pero en los últimos años sólo se ha elaborado la formulación de los comprimidos gastrorresistentes. De conformidad con un ensayo en el terreno realizado en Chile que demostró que tres dosis de Ty21a en cápsulas gastrorresistentes administradas día de por medio confirieron una eficacia del 67% al cabo de tres años de seguimiento y el 62% de protección al cabo de siete años de seguimiento^{83,90}, esta formulación y régimen se usan en todo el mundo (excepto para los EE. UU. y Canadá donde se emplea un régimen con cuatro dosis). Esto se basó en resultados de un ensayo aleatorizado a gran escala realizado en Santiago de Chile, donde los receptores de cuatro dosis de comprimidos gastrorresistentes de Ty21a (régimen día de por medio) tuvieron una incidencia marcadamente inferior de la fiebre tifoidea que los que fueron asignados a recibir dos o tres dosis⁸⁹. Ty21a confiere protección cruzada marcada contra *S. Paratyphi B*⁸⁶ pero no contra *S. Paratyphi A*⁸⁶.

A mediados de la década de los 80, una formulación del tipo "suspensión líquida" de Ty21a que podía fabricarse a gran escala se preparó en dos sobres, uno con la vacuna liofilizada y otro con la solución amortiguadora⁸⁵, a fin de mezclarlas en un recipiente que contenía 100 ml de agua para ingestión. Ensayos en el terreno con placebo aleatorizados en Santiago de Chile⁸⁵ y Plaju, Indonesia⁸⁶, probaron que la formulación líquida de Ty21a confería más protección (marcadamente en el ensayo realizado en Santiago) que la formulación en cápsulas gastrorresistentes^{85,86}, y protegía tanto a niños de corta edad como a niños mayores. En un ensayo en el terreno aleatorizado que se realizó en el Área Suroriente de Santiago, la formulación líquida de Ty21a confirió una eficacia vacunal del 78% al cabo de cinco años de seguimiento⁹¹. Lamentablemente, esta formulación eficiente de Ty21a, que también se presta para la vacunación de lactantes mayores y niños en edad preescolar⁹², ya no se fabrica.

Vacuna de polisacárido Vi por vía parenteral. En la década de los 70 y comienzos de la década de los 80, se fabricó polisacárido capsular Vi purificado que estaba libre en un 99,8% de LPS contaminante y no estaba desnaturalizado^{38,93-96}. Este fue un descubrimiento importante porque tan solo un 5% de impurezas con LPS puede provocar reacciones adversas sistémicas en cierto porcentaje de los vacunados⁹⁴. Por el contrario, la vacuna de Vi altamente purificada se tolera bien y sólo en un 1 a 2% de los sujetos se observan reacciones febriles. En ensayos clínicos, dosis únicas bien toleradas de 25 mcg y 50 mcg administradas por vía parenteral de Vi purificada estimularon incrementos en los anticuerpos Vi séricos en la gran mayoría de los adultos y los niños en edad escolar vacunados⁹⁴⁻⁹⁶. La administración de las dosis subsiguientes por vía parenteral no reforzó las concentraciones de anticuerpos⁹⁷. Esto se debe a que el polisacárido Vi, al igual que otras vacunas de polisacáridos no conjugadas (por ejemplo, las vacunas antineumocócica y antimeningocócica) no estimulan los linfocitos T cooperadores que llevan a la memoria inmunológica y la capacidad de aumentar las concentraciones de anticuerpos aún más mediante la administración de dosis de refuerzo. La vigilancia pasiva realizada durante los ensayos en el terreno mostró que la vacuna de Vi era tan bien tolerada como la vacuna (antimeningocócica y antineumocócica) de polisacáridos autorizada que se utilizó como preparaciones de control en estos ensayos^{95,96}.

En Nepal y Sudáfrica se realizaron dos ensayos en el terreno con doble enmascaramiento aleatorizados a fin de evaluar la eficacia de una dosis única de 25 mcg de la vacuna de Vi purificada sin desnaturalizar. En el lapso de 17 meses de vigilancia en Nepal, la vacuna de Vi confirió una eficacia del 72%⁹⁶. En Sudáfrica, la vacuna de Vi brindó 64% de protección tras 21 meses de seguimiento⁹⁵ y 55% de protección en el curso de 3 años⁹⁸. El ensayo en Nepal incluyó desde participantes en edad preescolar hasta adultos, mientras que el ensayo en Sudáfrica se realizó en niños en edad escolar. Un tercer ensayo comparativo en el terreno se realizó en sujetos cuyas edades oscilaron entre los 3 y los 50 años en Guangxi, China, en el que se evaluó la eficacia protectora de una dosis única de 30 mcg de una vacuna de polisacáridos Vi fabricada en China⁹⁹. La vacuna confirió una eficacia del 69% (IC del 95%, 28%–87%) tras 19 meses de seguimiento.

Si bien la vacuna de Vi confiere protección tras una dosis única, los valores contra Vi no se pueden reforzar y la eficacia no parece persistir más de tres años. Se profundizó la preocupación en torno a la duración relativamente breve de la protección de Vi tras la investigación epidemiológica de un brote de fiebre tifoidea que ocurrió entre soldados franceses vacunados con Vi que se encontraban en la Costa de Marfil¹⁰⁰. Antes del brote, el procedimiento de operación estándar había sido inmunizar a los soldados franceses con la vacuna de Vi cada cinco años. La investigación del brote reveló que la administración de Vi más de tres años antes guardó relación con el aumento marcado del riesgo de padecer fiebre tifoidea durante el brote¹⁰⁰.

Las observaciones epidemiológicas que la eficacia de Vi perdura sólo ~3 años se condice con un informe en el que se controló la duración de los anticuerpos Vi séricos al cabo de una inoculación única de adultos en una zona no endémica. El porcentaje de sujetos con un supuesto nivel de protección (1,0 mcg/ml) del anticuerpo Vi cayó de 87% un mes después de la vacunación a 46% al cabo de 2 años y a sólo 35% al cabo de 3 años de la vacunación¹⁰¹.

En un ensayo de la eficacia aleatorizado por conglomerados en Kolkata, Vi confirió protección indirecta a sujetos no vacunados¹⁰², pero la misma vacuna de Vi evaluada en Karachi en un ensayo de diseño similar no suministró protección indirecta. En la tabla 1 se resumen las características sobresalientes de Ty21a, vacunas de Vi no conjugadas y dos vacunas de Vi conjugadas autorizadas (en la India).

Tabla 1. Características sobresalientes de la vacuna antitifoidea Ty21a oral elaborada con virus vivos autorizada y la vacuna antitifoidea de polisacárido Vi para administración por vía parenteral y de polisacárido Vi conjugada

Parámetro de comparación	Ty21a	Polisacárido Vi	Vi conjugado con un vector proteico
Vía de administración	oral	parenteral	parenteral
N.º de dosis	3 (4 en EE. UU. y Canadá)	1	1–2
Intervalo entre dosis	~ 48 horas	–	1–2 meses
Buena tolerancia	sí	sí	sí
Eficacia	~ 65%	~ 65%	89–100%
Duración de la eficacia	7 años	máximo de 3 años	4 años
Inmunidad colectiva	sí	sí	desconocida
IgG sérica contra Vi	no	sí	sí
Respuestas inmunitarias reforzables	sí	no	sí
CMI (incluso linfocitos citotóxicos)	sí	no	sin notificar
Apta para vacunación infantil	no ^a	no ^b	sí
Protege de cepas negativas a Vi	presuntamente	no	no
Protege de <i>S. Paratyphi</i> .	<i>S. Paratyphi</i> B exclusivamente	no ^c	no ^c
Recomendada para embarazadas	no	sí	seguramente
Vacunación escolar a gran escala	sí	sí	sí
Eficaz en población endémica	sí	sí	sí
Eficaz para viajeros	sí	sí	no se evaluó

^a No es posible administrar comprimidos gastroresistentes a lactantes.

^b El polisacárido Vi es un antígeno independiente de T con inmunogenia deficiente en lactantes.

^c *S. Paratyphi* A y B no expresan Vi.

Vacunas antitifoideas de nueva generación

Conjugados de Vi. El polisacárido Vi se ha conjugado para transportar proteínas como exotoxina A recombinada de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA)^{103,104}, toxina diftérica CRM₁₉₇^{105,106} y toxoide tetánico,¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ para aumentar la inmunogenia de estas vacunas administradas por vía parenteral que confieren propiedades dependientes de los linfocitos T al antígeno, como la inducción de la memoria inmunológica. Los ensayos previos a la autorización han demostrado diferencias en los patrones de las respuestas contra Vi de las distintas vacunas experimentales de Vi conjugadas, lo cual sugiere que las diferencias entre las vacunas en la proteína portadora y el método de conjugación utilizado, la cantidad de polisacáridos y otros factores pueden repercutir en la inmunogenia. Las dosis de refuerzo por vía parenteral de algunas vacunas conjugadas de Vi que se administran a adultos y niños en zonas endémicas han aumentado las concentraciones de anticuerpos en relación con las suscitadas por una primovacuna, lo cual sugiere la inducción de memoria inmunológica^{104,110,111}.

Se cuenta con datos de eficacia tomados de evaluaciones en el terreno para dos conjugados de Vi. Un ensayo en el terreno aleatorizado, previo a la autorización, de un régimen de dos dosis (con un intervalo de 6 semanas) de Vi-rEPA en niños de entre 2 y 4 años de edad en el Delta del río Mekong de Vietnam demostró una eficacia vacunal del 91,5% (IC del 95%, 77,1–96,6%) al cabo de 27 meses de vigilancia activa¹¹⁰ y 82% de eficacia (IC del 95%, 22,3–99,1%) durante otros 19 meses de seguimiento en los que se utilizó un sistema de vigilancia pasiva¹¹¹. También hubo una evaluación de la eficacia tras la autorización de Pedatyph™ Vi-TT¹¹² conjugada. El diseño del segundo ensayo no fue riguroso y se omitieron muchos detalles. Sin embargo, en esta comparación, no se confirmaron casos de fiebre tifoidea durante 12 meses de vigilancia entre 765 vacunados con 2 dosis de la vacuna (con un intervalo de 6 semanas), mientras que se registraron 11 casos confirmados de fiebre tifoidea en 860 niños no vacunados en edad escolar.

Dos conjugados de Vi que comprenden Vi vinculado al toxoide tetánico, Pedatyph™ y Typbar-TCV®, producidos en la India, han sido autorizados por el organismo regulador nacional. Para ambas vacunas se cuenta con datos de inmunogenia¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ y para Pedatyph™, algunos datos de eficacia¹¹². El Comité Asesor sobre Vacunas y Prácticas de Inmunización de la Academia de Pediatría de la India ha recomendado el uso del conjugado Typbar-TCV en niños de tan solo seis meses de vida¹¹³.

Los datos extensos de inmunogenicidad de los ensayos clínicos con Typbar-TCV documentan la inmunogenicidad de este conjugado en los lactantes de hasta seis meses de edad, su capacidad de provocar títulos de anticuerpos anti-Vi significativamente más altos, duraderos y de mayor avidéz que los registrados en vacunados de virus no conjugados de Vi polisacárido.¹⁰⁹ Typbar-TCV confirió también a voluntarios adultos de Oxford una protección notablemente superior (87,1% EV) frente a la exposición experimental con *S. Typhi* virulenta que la protección conferida por polisacárido Vi no conjugado (EV 52,3%) en un ensayo aleatorio controlado con placebo cuando la lectura de salida fue fiebre (38°C) seguida de un hemocultivo positivo.¹¹⁴ Se presentó una solicitud de precalificación de Typbar-TCV a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2017. También en 2017, el Grupo de Expertos Científicos Asesores de la OMS (SAGE) comité votó que la vacuna conjugada Vi se debe administrar a los lactantes de tan solo seis meses de edad como una dosis única y que el se deben alentar, cuando sea factible, las “campañas de puesta al día” en niños de 6 meses a la edad escolar. En la tabla 2 se resumen las poblaciones beneficiarias por edad y las estrategias y regímenes de vacunación para vacunar a esas subpoblaciones mediante la armonización de la administración del conjugado de Vi con las visitas o campañas actuales del PAI.

Tabla 2. Estrategias para la vacunación de subpoblaciones con carga de morbilidad alta con vacunas conjugadas de Vi y regímenes de inmunización

Carga de morbilidad y población destinataria	Estrategia de inmunización para administrar la vacuna conjugada de Vi	Cronograma de vacunación
Incidencia alta en lactantes mayores y niños en edad preescolar (de 12 a 59 meses de edad)	Programa Ampliado sobre Inmunización.(PAI)	<p>Opción 1. Dos dosis: la primera administrada a ~9 meses de vida junto con la vacuna que contiene el sarampión 1 (MCV1) y la segunda a los 15 a 18 meses de vida junto con MCV2</p> <p>Opción 2. Dos o tres dosis a lactantes de corta edad junto con la vacuna pentavalente^a</p> <hr/> <p>Opción 3^b. Dos dosis: una administrada junto con la pentavalente 2 o la pentavalente 3 y la segunda junto con MCV1</p>
Incidencia alta en niños de edad escolar	Vacunación escolar o combinada con campañas de vacunación antisarampionosa	Dosis única
Incidencia alta en adultos jóvenes	Campañas de vacunación colectiva junto con otras vacunas ^c	Dosis única

^aLa vacuna pentavalente (o DPT en lugares en los que no se usa la pentavalente) se administra a las 6, 10 y 14 semanas en África Subsahariana y a los 2, 4 y 6 meses de vida en muchos países del sur de Asia y en América Latina.

^bSi bien esta opción es viable para ciertas poblaciones pediátricas donde la incidencia de la enfermedad es alta entre los lactantes mayores y los niños de corta edad en etapa preescolar, no se notificó ningún ensayo clínico en el que se ponga a prueba este régimen.

^cPor ejemplo, junto con las campañas de vacunación contra el virus de la encefalitis japonesa en Asia o con las campañas de MenAfrivac en África.

Vacunas orales de dosis única. Se demostró que las cepas recombinadas genotecnológicas de *S. Typhi* que contienen mutaciones atenuantes precisas son bien toleradas e inmunogénicas tras la ingestión de una dosis oral única en ensayos clínicos de fase 1 y 2. Las vacunas experimentales orales elaboradas con virus vivos incluyen las cepas M01ZH09¹¹⁵⁻¹¹⁷, Ty800¹¹⁸, CVD 908-*htrA*^{119,120} y CVD 909^{121,122}.

Prevención y control

Agua potable y alimentos. Dado que los patógenos de la fiebre tifoidea suelen adquirirse por medio de la ingestión de agua o alimentos contaminados, se deben tomar precauciones entéricas cuando se reside en zonas endémicas o se viaja a ellas. Sólo se debe consumir agua tratada (ya sea hervida o tratada con sustancias químicas) y se deben evitar alimentos que podrían estar contaminados con heces (por ejemplo, verduras sin cocinar en ensaladas).

Conclusión

Tanto para la prevención de enfermedades en poblaciones de países con tifoidea endémica como para viajeros de países industrializados a regiones del mundo donde la fiebre tifoidea es endémica o epidémica, actualmente existen vacunas parenterales (incluida una nueva vacuna conjugada Vi) y oral para proteger contra la fiebre tifoidea. El uso generalizado de estas vacunas puede disminuir la carga de la fiebre tifoidea en todo el mundo. Los conjugados Vi adicionales y las nuevas vacunas orales vivas para prevenir la fiebre tifoidea se encuentran en desarrollo clínico. Además, los conjugados parenterales y las vacunas orales vivas para prevenir la fiebre paratifoidea también están en desarrollo clínico.

Referencias

1. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004;82:346–353.
2. Ochiai RL, Wang X, von SL y colegas. *Salmonella paratyphi* A rates, Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1764–1766.
3. Karkey A, Aryjal A, Basnyat B, Baker S. Kathmandu, Nepal: still an enteric fever capital of the world. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:461–465.
4. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Lagos R, San MO, Blackwelder WC. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 1:S24–S28.
5. Medina E, Yrarrazaval M. Fiebre tifoidea en Chile: Consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 1983;111:609–615.
6. Levine MM, Black RE, Lanata C. Precise estimation of the numbers of chronic carriers of *Salmonella typhi* in Santiago, Chile, an endemic area. *J Infect Dis* 1982;146:724–726.
7. Khatri NS, Maskey P, Poudel S y colegas. Gallbladder carriage of *Salmonella paratyphi* A may be an important factor in the increasing incidence of this infection in South Asia. *Ann Intern Med* 2009;150:567–568.
8. Farid Z. Chronic urinary salmonella carriers with intermittent bacteraemia. *J Egypt Public Health Assoc* 1970;45:157–160.
9. Wolman A, Gorman A. *The significance of waterborne typhoid fever outbreaks*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1931.
10. Anonymous. Typhoid in the large cities of the United States in 1919. *JAMA* 1920;672–675.
11. Sears SD, Ferreccio C, Levine MM y colegas. The use of Moore swabs for isolation of *Salmonella typhi* from irrigation water in Santiago, Chile. *J Infect Dis* 1984;149:640–642.
12. Sears SD, Ferreccio C, Levine MM. Sensitivity of Moore sewer swabs for isolating *Salmonella typhi*. *Appl Environ Microbiol* 1986;51:425–426.
13. Lin FY, Becke JM, Groves C y colegas. Restaurant-associated outbreak of typhoid fever in Maryland: identification of carrier facilitated by measurement of serum Vi antibodies. *J Clin Microbiol* 1988;26:1194–1197.
14. Soper GA. The curious career of Typhoid Mary. *Bull N Y Acad Med* 1939;15:698–712.
15. Taylor JP, Shandera WX, Betz TG y colegas. Typhoid fever in San Antonio, Texas: an outbreak traced to a continuing source. *J Infect Dis* 1984;149:553–557.
16. Birkhead GS, Morse DL, Levine WC y colegas. Typhoid fever at a resort hotel in New York: a large outbreak with an unusual vehicle. *J Infect Dis* 1993;167:1228–1232.
17. Mermin JH, Villar R, Carpenter J y colegas. A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. *J Infect Dis* 1999;179:1416–1422.
18. Egoz N, Shihab S, Leitner L, Lucian M. An outbreak of typhoid fever due to contamination of the municipal water supply in northern Israel. *Isr J Med Sci* 1988;24:640–643.

19. Walker WEd. The Aberdeen typhoid outbreak of 1964. *Scott Med J* 1965;10:466–479.
20. Blaser MJ, Hickman FW, Farmer JJ, Brenner DJ, Ballows A, Feldman RA. *Salmonella typhi*: The laboratory as a reservoir of infection. *J Infect Dis* 1980;142:934–938.
21. Blaser MJ, Lofgren JP. Fatal salmonellosis originating in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1981;13:855–858.
22. Stuart BM, Pullen RL. Typhoid. *Arch Int Med* 1946;78:629–661.
23. Osler W. Typhoid Fever. In: Osler W, ed. *The Principles and Practice of Medicine*. New York: D Appleton; 1892;2–43.
24. Vollaard AM, Ali S, Widjaja S y colegas. Identification of typhoid fever and paratyphoid fever cases at presentation in outpatient clinics in Jakarta, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:440–450.
25. Maskey AP, Day JN, Phung QT y colegas. *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A and *S. enterica* serovar Typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. *Clin Infect Dis* 2006;42:1247–1253.
26. Huckstep R. *Typhoid fever and the other Salmonella infections*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1962.
27. Hoffman T, Ruiz C, Counts G, Sachs J, Nitzkin H. Waterborne typhoid fever in Dade County, Florida. *Am J Med* 1975;59:481–487.
28. Gilman R, Termino M, Levine M, Hernandez-Mendoza P, Hornick R. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet* 1975;1:1211–1213.
29. Ferreccio C, Levine MM, Manterola A y colegas. Benign bacteremia caused by *Salmonella typhi* and *paratyphi* in children younger than 2 years. *J Pediatr* 1984;104:899–901.
30. Mahle WT, Levine MM. *Salmonella typhi* infection in children younger than five years of age. *J Pediatr* 1993;124:627–631.
31. Hoffman S, Punjabi N, Kumala S, y colegas. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984;310:82–88.
32. Neil KP, Sodha SV, Lukwago L y colegas. A large outbreak of typhoid fever associated with a high rate of intestinal perforation in Kasere District, Uganda, 2008–2009. *Clin Infect Dis* 2012;54:1091–1099.
33. Ames W, Robins M. Age and sex as factors in the development of the typhoid carrier state and a method of estimating carrier prevalence. *Am J Public Health* 1943;33:221–230.
34. Ledingham J, Arkwright J. *The Carrier Problem in Infectious Diseases*. London: Arnold, 1912.
35. Kohbata S, Yokoyama H, Yabuchi E. Cytopathogenic effect of *Salmonella typhi* GIFU 10007 on M cells of murine ileal Peyer's patches in ligated ileal loops: an ultrastructural study. *Microbiol Immunol* 1986;30:1225–1237.
36. Takeuchi A. Electron microscope studies of experimental *Salmonella* infection. I. Penetrations into the intestinal epithelium by *Salmonella typhimurium*. *Am J Pathol* 1967;50:109–136.
37. Kops SK, Lowe DK, Bement WM, West AB. Migration of *Salmonella typhi* through intestinal epithelial monolayers: an in vitro study. *Microbiol Immunol* 1996;40:799–811.
38. Robbins J, Robbins J. Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide Vi antigen of *Salmonella typhi*. *J Infect Dis* 1984;150:436–449.
39. Baker S, Sarwar Y, Aziz H y colegas. Detection of Vi-negative *Salmonella enterica* serovar typhi in the peripheral blood of patients with typhoid fever in the Faisalabad region of Pakistan. *J Clin Microbiol* 2005;43:4418–4425.
40. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, DuPont HL, Dawkins AT, Snyder MJ. Typhoid fever; pathogenesis and immunologic control. *N Eng J Med* 1970;283:686–691, 739–746.
41. Gaines S, Sprinz H, Tully J, Tigertt W. Studies on infection and immunity in experimental typhoid fever. VII. The distribution of *Salmonella typhi* in chimpanzee tissue following oral challenge and the relationship between the numbers of bacilli and morphologic lesions. *J Infect Dis* 1968;118:293–306.
42. Gilman RH, Young C, Bulger R, Hornick RB, Greenberg B. Anatomical and immunological responses of rabbit gallbladders to bacterial infections. *Infect Immun* 1982;36:407–416.
43. Avendano A, Herrera P, Horwitz I y colegas. Duodenal string cultures; Practicality and sensitivity for diagnosing enteric fever in children. *J Infect Dis* 1986;153:359–362.

44. Hoffman S, Punjabi N, Rockhill R, y colegas. Duodenal string-capsule culture compared with bone-marrow, blood and rectal swab cultures for diagnosing typhoid and paratyphoid fever. *J Infect Dis* 1984;149:157–161.
45. Benavente L, Gotuzzo E, Guerra J, Grados O, Guerra H, Bravo N. Diagnosis of typhoid fever using a string capsule device. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78:404–406.
46. Merselis JG, Jr., Kaye D, Connolly CS, Hook WE. Quantitative bacteriology of the typhoid carrier state. *Am J Trop Med Hyg* 1964;13:425–429.
47. Losonsky GA, Ferreccio C, Kotloff KL, Kaintuck S, Robbins JB, Levine MM. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for serum Vi antibodies for detection of chronic *Salmonella typhi* carriers. *J Clin Microbiol* 1987;25:2266–2269.
48. Lanata CF, Levine MM, Ristori C y colegas. Vi serology in detection of chronic *Salmonella typhi* carriers in an endemic area. *Lancet* 1983;2:441–443.
49. Szein MB. Cell-mediated immunity and antibody responses elicited by attenuated *Salmonella enterica* Serovar Typhi strains used as live oral vaccines in humans. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 1:S15–S19.
50. Guerra-Caceres J, Gotuzzo-Herencia E, Crosby-Dagnino E, Miro-Quesada M, Carill-Paredi C. Diagnostic value of bone marrow culture in typhoid fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979;73:680–683.
51. Levy H, Diallo S, Tennant SM y colegas. A PCR Method to Identify *Salmonella enterica* serovars Typhi, Paratyphi A and Paratyphi B Among *Salmonella* Isolates from the Blood of Patients with Clinical Enteric Fever. *J Clin Microbiol* 2008;46:1861–1866.
52. Song JH, Cho H, Park MY, Na DS, Moon HB. Detection of *Salmonella typhi* in the blood of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:1439–1443.
53. Ali A, Haque A, Haque A y colegas. Multiplex PCR for differential diagnosis of emerging typhoidal pathogens directly from blood samples. *Epidemiol Infect* 2009;137:102–107.
54. Zhu Q, Lim CK, Chan YN. Detection of *Salmonella typhi* by polymerase chain reaction. *J Appl Bacteriol* 1996;80:244–251.
55. Tennant SM, Toema D, Qamar F y colegas. Detection of Typhoidal and Paratyphoidal Salmonella in Blood by Real-time Polymerase Chain Reaction. *Clin Infect Dis* 2015;61 Suppl 4:S241–50. doi: 10.1093/cid/civ726.:S241-S250.
56. Al-Emran HM, Hahn A, Baum J y colegas. Diagnosing *Salmonella enterica* Serovar Typhi Infections by Polymerase Chain Reaction Using EDTA Blood Samples of Febrile Patients From Burkina Faso. *Clin Infect Dis* 2016;62 Suppl 1:S37–41. doi: 10.1093/cid/civ770.:S37-S41.
57. Widal G, Sicard A. Recherches de la reaction agglutinate dans le sang et le serum desseches des typhiques et dans la serosite des vesications. *Bull Soc Med Paris (3rd ser)* 1896;13:681–682.
58. Levine MM, Grados O, Gilman RH, Woodward WE, Solis Plaza R, Waldman W. Diagnostic value of the Widal test in areas endemic for typhoid fever. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:795–800.
59. Levine MM, Black RE, Ferreccio C y colegas. Interventions to control endemic typhoid fever: Field studies in Santiago, Chile. Washington, D.C.: PAHO Copublication Series No. 1; 1986;37–53.
60. Hoffman S, Flanigan TP, Klaucke D, y colegas. The Widal slide agglutination test, a valuable rapid diagnostic test in typhoid fever patients at the infectious diseases hospital of Jakarta. *Am J Epidemiol* 1986;123:869–875.
61. Woodward TE, Smadel JE, Ley HL, Green R, Mankakan DS. Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med* 1948;29:131–134.
62. Anderson ES. The problem and implications of chloramphenicol resistance in the typhoid bacillus. *J Hyg (Lond)* 1975;74:289–299.
63. Gilman RH, Termino M, Levine MM y colegas. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and amoxicillin in therapy of chloramphenicol-resistant and chloramphenicol-sensitive typhoid fever. *J Infect Dis* 1975;132:630–636.
64. Butler T, Linh NN, Arnold K, Pollack M. Chloramphenicol-resistant typhoid fever in Vietnam associated with R factor. *Lancet* 1973;2:983–985.
65. Goldstein FW, Chumpitaz JC, Guevara JM, Papadopoulou B, Acar JF, Vieu JF. Plasmid-mediated resistance to multiple antibiotics in *Salmonella typhi*. *J Infect Dis* 1986;153:261–266.
66. Gupta A. Multidrug-resistant typhoid fever in children: epidemiology and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:124–140.

67. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Spread of multiresistant *Salmonella typhi*. *Lancet* 1990;336:1065–1066.
68. Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Arch Dis Child* 1996;75:214–217.
69. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347:1770–1782.
70. Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, Azmatullah A, Madni SA, Bhutta ZA. A comparison of fluoroquinolones versus other antibiotics for treating enteric fever: meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1865.
71. Parry CM, Beeching NJ. Treatment of enteric fever. *BMJ* 2009;338:b1159. doi: 10.1136/bmj.b1159.:b1159.
72. Threlfall EJ, Fisher IS, Berghold C y colegas. Trends in antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A isolated in Europe, 1999–2001. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:487–491.
73. Parry CM, Ho VA, Phuong IT y colegas. Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:819–825.
74. Dolecek C, Tran TP, Nguyen NR y colegas. A multi-center randomised controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam. *PLoS ONE* 2008;3:e2188.
75. Thaver D, Zaidi AK, Critchley JA, Azmatullah A, Madni SA, Bhutta ZA. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004530.
76. Department of Vaccines & Biologicals, Acosta C, Albert MJ, Bhan MK, Bhutta Z, Breiman B y colegas. Background Document: The diagnosis, treatment, and prevention of typhoid fever. 1–38. 2003. Geneva, World Health Organization. Ref Type: Report
77. Pandit A, Arjyal A, Day JN y colegas. An open randomized comparison of gatifloxacin versus cefixime for the treatment of uncomplicated enteric fever. *PLoS ONE* 2007;2:e542.
78. Cao XT, Kneen R, Nguyen TA, Truong DL, White NJ, Parry CM. A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. The Dong Nai Pediatric Center Typhoid Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:245–248.
79. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006083.
80. Punjabi NH, Hoffman SL, Edman DC y colegas. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:598–600.
81. Germanier R, Furer E. Isolation and characterization of gal E mutant Ty21a of *Salmonella typhi*: A candidate strain for a live oral typhoid vaccine. *J Infect Dis* 1975;141:553–558.
82. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 3:S552-S567.
83. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Germanier R, Chilean Typhoid Committee. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet* 1987;1:1049–1052.
84. Black RE, Levine MM, Ferreccio C y colegas. Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. Chilean Typhoid Committee. *Vaccine* 1990;8:81–84.
85. Levine MM, Ferreccio C, Cryz S, Ortiz E. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomised controlled field trial. *Lancet* 1990;336:891–894.
86. Simanjuntak C, Paleologo F, Punjabi N y colegas. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet* 1991;338:1055–1059.
87. Wahdan MH, Serie C, Germanier R, y colegas. A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty21a. *Bull WHO* 1980;58:469–474.
88. Wahdan MH, Serie C, Cerisier Y, Sallam S, Germanier R. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid: Three year results. *J Infect Dis* 1982;145:292–296.
89. Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R. Comparative efficacy of two, three, or four doses of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: a field trial in an endemic area. *J Infect Dis* 1989;159:766–769.
90. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of ty21a, attenuated *salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine* 1999;17 Suppl 2:S22-S27.

91. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine* 1999;17 Suppl 2:S22-S27.
92. Bhuiyan TR, Choudhury FK, Khanam F y colegas. Evaluation of immune responses to an oral typhoid vaccine, Ty21a, in children from 2 to 5 years of age in Bangladesh. *Vaccine* 2014;32:1055-1060.
93. Wong KH, Feeley JC, Northrup RS, Forlines ME. Vi antigen from *Salmonella typhosa* and immunity against typhoid fever. I. Isolation and immunologic properties in animals. *Infect Immun* 1974;9:348-353.
94. Tacket CO, Ferreccio C, Robbins JB y colegas. Safety and immunogenicity of two *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1986;154:342-345.
95. Klugman K, Gilbertson IT, Kornhoff HJ y colegas. Protective activity of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet* 1987;2:1165-1169.
96. Acharya VI, Lowe CU, Thapa R y colegas. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. A preliminary report. *N Engl J Med* 1987;317:1101-1104.
97. Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JM, Cramton TA, Robbins JB. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *Vaccine* 1994;12:195-199.
98. Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Le Cam NN. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996;14:435-438.
99. Yang HH, Wu CG, Xie GZ y colegas. Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China. *Bull World Health Organ* 2001;79:625-631.
100. Michel R, Garnotel E, Spiegel A, Morillon M, Saliou P, Boutin JP. Outbreak of typhoid fever in vaccinated members of the French Armed Forces in the Ivory Coast. *Eur J Epidemiol* 2005;20:635-642.
101. Froeschle JE, Decker MD. Duration of Vi antibodies in participants vaccinated with Typhim Vi (Typhoid Vi polysaccharide vaccine) in an area not endemic for typhoid fever. *Vaccine* 2009;28:1451-1453.
102. Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK y colegas. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Eng J Med* 2009;361:335-344.
103. Szu SC. Development of Vi conjugate — a new generation of typhoid vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1273-1286.
104. Kossaczka Z, Lin FY, Ho VA y colegas. Safety and immunogenicity of Vi conjugate vaccines for typhoid fever in adults, teenagers, and 2- to 4-year-old children in Vietnam. *Infect Immun* 1999;67:5806-5810.
105. Van DP, Kafaja F, Anemona A y colegas. Safety, immunogenicity and dose ranging of a new Vi-CRM(1)(9)(7) conjugate vaccine against typhoid fever: randomized clinical testing in healthy adults. *PLoS ONE* 2011;6:e25398.
106. Bhutta ZA, Capeding MR, Bavdekar A y colegas. Immunogenicity and safety of the Vi-CRM₁₉₇ conjugate vaccine against typhoid fever in adults, children, and infants in south and southeast Asia: results from two randomised, observer-blind, age de-escalation, phase 2 trials. *Lancet Infect Dis* 2014;14:119-129.
107. Chinnasami B, Mangayarkarasi V, Prema A, Sadasivam K, Davis MJ. Safety and immunogenicity of *Salmonella Typhi* Vi conjugate vaccine (Peda Typh™) in children up to 5 years. *International Journal of Scientific and Research Publications* 2013;3:1-5.
108. Chinnasami B, Sadasivam K, Vivekanandhan A, Arunachalam P, Pasupathy S. A Study on Longevity of Immune Response after Vaccination with *Salmonella Typhi* Vi Conjugate Vaccine (Pedatyph) in Children. *J Clin Diagn Res* 2015;9:SC01-SC03.
109. Mohan VK, Varanasi V, Singh A y colegas. Safety and Immunogenicity of a Vi Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (Typbar-TCV) in Healthy Infants, Children, and Adults in Typhoid Endemic Areas: A Multicenter, 2-Cohort, Open-Label, Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 2015;61:393-402.
110. Lin FYC, Ho VA, Khiem HB y colegas. The efficacy of a *Salmonella Typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Eng J Med* 2001;344:1263-1268.
111. Mai NL, Phan VB, Vo AH y colegas. Persistent efficacy of Vi conjugate vaccine against typhoid fever in young children. *N Engl J Med* 2003;349:1390-1391.
112. Mitra M, Shah N, Ghosh A y colegas. Efficacy and Safety of Vi-Tetanus Toxoid conjugated Typhoid vaccine (PedaTyph) in Indian Children: School Based Cluster Randomized Study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;0.

113. Vashishtha VM, Choudhury P, Kalra A y colegas. Indian Academy of Pediatrics (IAP) recommended immunization schedule for children aged 0 through 18 years—India, 2014 and updates on immunization. *Indian Pediatr* 2014;51:785–800.
114. Jin C, Gibani MM, Moore M et al. Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella Typhi*: a randomised controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2017;10–6736.
115. Hindle Z, Chatfield SN, Phillimore J y colegas. Characterization of *Salmonella enterica* derivatives harboring defined *aroC* and *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system (*ssaV*) mutations by immunization of healthy volunteers. *Infect Immun* 2002;70:3457–3467.
116. Kirkpatrick BD, McKenzie R, O'Neill JP y colegas. Evaluation of *Salmonella enterica* serovar Typhi (Ty2 *aroC-ssaV-*) M01ZH09, with a defined mutation in the *Salmonella* pathogenicity island 2, as a live, oral typhoid vaccine in human volunteers. *Vaccine* 2006;24:116–123.
117. Kirkpatrick BD, Tenney KM, Larsson CJ y colegas. The novel oral typhoid vaccine M01ZH09 is well tolerated and highly immunogenic in 2 vaccine presentations. *J Infect Dis* 2005;192:360–366.
118. Hohmann EL, Oletta CA, Killeen KP, Miller SI. *phoP/phoQ*-deleted *Salmonella typhi* (Ty800) is a safe and immunogenic single-dose typhoid fever vaccine in volunteers. *J Infect Dis* 1996;173:1408–1414.
119. Tacket CO, Sztein MB, Losonsky GA y colegas. Safety of live oral *Salmonella typhi* vaccine strains with deletions in *htrA* and *aroC aroD* and immune response in humans. *Infect Immun* 1997;65:452–456.
120. Tacket CO, Sztein MB, Wasserman SS y colegas. Phase 2 clinical trial of attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhi oral live vector vaccine CVD 908-*htrA* in U.S. volunteers. *Infect Immun* 2000;68:1196–1201.
121. Tacket CO, Pasetti MF, Sztein MB, Livio S, Levine MM. Immune responses to an oral typhoid vaccine strain that is modified to constitutively express Vi capsular polysaccharide. *J Infect Dis* 2004;190:565–570.
122. Wang JY, Noriega FR, Galen JE, Barry E, Levine MM. Constitutive expression of the Vi polysaccharide capsular antigen in attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhi oral vaccine strain CVD 909. *Infect Immun* 2000;4647–4652.

La Varicela y las Vacunas Contra la Varicela

María Catalina Pérez, MD

Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay

Introducción

Las enfermedades causadas por la infección por el virus de la varicela zóster (VVZ) tienen un amplio espectro clínico, desde la típica varicela hasta manifestaciones graves por VVZ o sobreinfección bacteriana. Personas inmunodeficientes, embarazadas, neonatos y ancianos pueden padecer formas graves de varicela o herpes zóster. La infección es endemo-epidémica y provoca brotes en guarderías, escuelas, instituciones de residencia permanente y hospitales¹⁻².

Existen vacunas eficaces para prevenir estas enfermedades. La incidencia y las tasas de hospitalizaciones por varicela han cambiado drásticamente en países con vacunación universal contra la varicela así como la vacunación de personas con riesgo elevado de enfermedad grave. La vacunación universal contra la varicela disminuye en forma marcada la frecuencia de enfermedades por el VVZ en vacunados y en no vacunados. Algunas personas vacunadas contraen la enfermedad, en especial si recibieron una dosis, pero la presentación clínica es leve (menos de 50 lesiones y sin fiebre)¹⁻².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alienta a los países a poner en marcha la vacunación universal contra la varicela toda vez que la infección por VVZ se considere problema de salud pública o según el impacto socioeconómico. La cobertura vacunal sostenida $\geq 80\%$ es posible con una vacuna asequible. En América Latina (AL) la vacuna contra la varicela está incorporada en los programas nacionales de inmunizaciones (PNI) de Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Paraguay, Panamá y Uruguay¹⁻².

Etiología y Patogenia

El VVZ pertenece a la familia *Herpesviridae*, en la subfamilia *Alphaherpesviridae*, junto a herpes simple tipo 1 y 2. La varicela, es la manifestación de la infección primaria por VVZ. Al cabo de la infección primaria por VVZ, el virus permanece latente en los ganglios nerviosos sensoriales y se puede reactivar más adelante en la vida y provocar el herpes zóster³⁻⁴.

La estructura del virus comprende un núcleo central constituido por ADN (lineal de doble cadena), contenido en una cápsula icosaédrica. Tiene una membrana lipídica, que adquiere al desprenderse de la célula infectada. La membrana contiene espículas constituidas por proteínas y glicoproteínas que son necesarias para la fijación a la célula infectada. Es termolábil a temperatura ambiente y se inactiva fuera de la célula⁴.

El VVZ ingresa al organismo fundamentalmente por las vías respiratorias superiores, por inhalación de gotículas en suspensión en el aire provenientes de la vía respiratoria de pacientes infectados con varicela. Asimismo, puede ingresar por la conjuntiva ocular. Las vesículas, contienen gran cantidad de virus. El contacto directo con estas vesículas o gotículas en suspensión en el aire del líquido vesicular puede producir la infección. Después de multiplicarse en la mucosa de las vías respiratorias superiores, se disemina rápidamente a los tejidos linfáticos regionales; entre los 4 y 6 días se manifiesta una segunda ronda de multiplicación vírica en el hígado y el bazo, seguida por una viremia secundaria entre 14 y 16 días después del inicio de la infección. Esta segunda viremia invade células endoteliales capilares y la epidermis, produciendo edema intercelular e intracelular que lleva a la formación de las vesículas. El período de incubación, es decir desde que el virus ingresó al organismo hasta la aparición de las vesículas en la piel (exantema) y en la membrana mucosal (enantema), oscila mayormente entre los 14 y los 16 días, con un mínimo de 10 días y un máximo de 21 días. El período de incubación puede prolongarse hasta 28 días si la persona recibió profilaxis después de la exposición con gammaglobulina. Las personas infectadas son contagiosas entre uno y dos días antes de la aparición del exantema y hasta que todas las lesiones hayan formado costra¹⁻⁶.

El VVZ permanece latente en neuronas o células satelitales de los ganglios sensoriales, sin ser reconocidas por el sistema inmunológico. Aparentemente esta "evasión inmunitaria" les permite permanecer indemnes^{3,6}.

La inmunidad adquirida después de padecer varicela dura toda la vida en individuos inmunocompetentes; la enfermedad clínica después de reexposición al VVZ es excepcional, pero no evita la infección latente. La inmunidad celular y humoral se adquiere pocos días después del inicio; la inmunidad celular limita la infección primaria y evita la reactivación. Los anticuerpos (inmunoglobulinas A, M y G) alcanzan un pico máximo 4 u 8 semanas después de padecer la infección por varicela o herpes zóster y se mantienen altos durante 6 meses. Los anticuerpos IgG permanecen detectables durante décadas en individuos inmunocompetentes¹⁻⁶.

Las madres inmunes confieren protección a sus hijos recién nacidos en los primeros meses de vida por el pasaje pasivo de anticuerpos a través de la placenta. La alteración de la inmunidad celular predispone a los individuos a la infección por herpes zóster pero no compromete completamente la respuesta inmunológica al VVZ.

Por ejemplo, los adultos mayores con escasa respuesta inmunitaria celular no presentan varicela recurrente. Por otro lado, los niños más pequeños pueden padecer varicela aun con niveles detectables de anticuerpos transplacentarios y ocurren casos de varicela modificada o intercurrente en niños vacunados previamente que padecen leucemia, a pesar de tener una respuesta inmunitaria humoral o celular detectable para el VVZ⁴.

Epidemiología

La varicela es una enfermedad de distribución mundial y epidemiología variable dependiente del clima, la densidad poblacional y el riesgo de exposición vinculado con la vacunación universal contra la varicela. En países con clima templado, sin vacunación universal contra la varicela, casi todos los individuos contraen la infección antes del comienzo de la edad adulta (10% permanecen susceptibles); la incidencia es mayor en menores 15 años, principalmente entre 1 y 4 años de edad; la incidencia alcanza el pico en invierno y primavera. En los países con clima tropical, la enfermedad se contrae a edades más avanzadas; entre los menores de 15 años, especialmente entre los 5 y 9 años de edad. Los adolescentes y adultos son sumamente susceptibles. El pico de la incidencia es en los meses secos. La seroprevalencia en adultos es menor para poblaciones que residen en islas o zonas rurales^{1,2,7}.

El hombre es el reservorio exclusivo del VVZ y el virus es sumamente contagioso. Después de la exposición infecta a persona que no padecieron la enfermedad o que no fueron vacunadas. Los individuos infectados por varicela o herpes zóster transmiten la enfermedad a otras personas; no existe propagación por fómites¹⁻⁴.

La infección en embarazadas no es frecuente debido a que habitualmente son seropositivas por varicela previa o por vacunación. El cuadro clínico es más grave en las embarazadas si contraen la infección en el tercer trimestre, debido a la frecuencia de neumonía por VVZ y diseminación visceral. La infección fetal es resultado del pasaje transplacentario o hematógeno del virus durante la fase virémica de la infección materna, y es más probable si la infección ocurre antes de las 20 semanas de gestación¹⁻⁴.

Los pacientes con varicela son altamente contagiosos en el entorno familiar, en instituciones educativas, recreativas, residenciales, cárceles, batallones u hospitales. La tasa de ataque en personas susceptibles que comparten el lugar de residencia oscila entre el 80 y el 90% y, en estos casos, el número de vesículas es mayor. Sin vacunación universal, el 10 % de los individuos siguen siendo susceptibles al comienzo de la vida adulta, muchos pueden tener un riesgo mayor de exposición o de contraer una forma grave de la infección, como son los que trabajan con niños (educadores), personal de salud, mujeres embarazadas, personas con afecciones crónicas graves o inmunodeficientes^{1,2,4-6}.

En países con vacunación universal contra la varicela, se puede manifestar un cambio en la infección y afectar a niños mayores de entre 9 y 11 años. La varicela en individuos vacunados, especialmente si recibieron una dosis, suele ser leve con menos de 50 lesiones, la mayoría de las veces sin vesículas ni fiebre. Estos casos tienen un tercio únicamente del nivel de contagio que los individuos infectados con varicela típica, pero se ha documentado que transmiten la enfermedad. Con frecuencia el caso índice no se identifica. Esta situación puede generar brotes de varicela en las escuelas. La varicela leve se denomina también varicela modificada o intercurrente: es la presentación clínica más frecuente del fallo vacunal, aunque la varicela típica puede presentarse aún^{3,4,7,8}.

La carga de la enfermedad en América Latina

Las estimaciones más conservadoras calculan que en el mundo ocurren anualmente 1.420.000 casos de varicela: 4,2 millones son casos graves y se producen cerca de 4.200 defunciones². En 2012, se publicó un metanálisis para calcular la carga de enfermedad en América Latina y el Caribe. La incidencia fue de 42,9 por 1.000 individuos por año (con un intervalo de confianza de 95%: 26,9–58,9), en la población menor 5 años. La tasa de hospitalizaciones fue de 3,5 por 100.000 habitantes en menores de 15 años (IC 95%: 2,9–4,1) y la media de la duración de las hospitalizaciones fue de 5 a 9 días. Las complicaciones más frecuentes fueron: infección cutánea (3 a 61%), infección de las vías respiratorias (0 a 15%) y afecciones neurológicas (1 a 5%)^{1,9}.

En los últimos tiempos, se publicaron datos nuevos sobre la carga enfermedad de la varicela en América Latina. En su análisis se debe considerar si la enfermedad es de declaración obligatoria (EDO) y si la vigilancia es pasiva o por sitios centinela¹.

Entre 2008 y 2013, en Argentina, el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) registró de 150.000 a 180.000 casos anuales de varicela; la tasa aproximada fue de 250–450 casos/100.000 habitantes. VVZ es una enfermedad de declaración obligatoria pero la subnotificación es importante entre pacientes ambulatorios. Los

menores de 10 años son los más afectados: la incidencia específica por edad, es mayor entre los 12 y los 48 meses. Entre 1997 y 2012 se notificaron alrededor de 17 muertes por año, y aproximadamente el 60% de las defunciones fueron de menores de 10 años. Se estima que en Argentina ocurrirían entre 350.000 y 400.000 casos anuales. En 2015, el Programa Nacional de Inmunizaciones introdujo la vacuna para su administración en una dosis a los 15 meses de vida^{1,5}.

En Brasil, la varicela no es de declaración obligatoria, por lo que la notificación es pasiva. Faltan datos congruentes para calcular la incidencia. Entre 2000 y 2013, el número de casos notificados por el Ministerio de Salud fue de 7.113, con 3.444 hospitalizaciones y 1.503 muertes (39% en niños de entre 1 y 4 años de edad). Sin embargo, se estima que ocurren 3.000.000 de casos al año. En 2013, Brasil introdujo la vacuna tetravalente (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela) en el Programa Nacional de Inmunizaciones para niños de entre 15 meses y 2 años de vida siempre que hubieran recibido previamente (a los 12 meses) una dosis de la vacuna triple viral (SRP). En 2017 el plazo para recibir la vacuna tetravalente vírica se extendió hasta los 5 años de vida¹⁰⁻¹². En 2002, la ciudad de Florianópolis, en Brasil, puso en marcha la vacunación para menores de 2 años. Se observó una reducción del 75% en la incidencia de varicela en el grupo etario de entre 1 y 4 años. En 2015 en el Congreso de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica, se presentó un estudio de casos y controles llevado a cabo en Goiânia y São Paulo, con una cobertura vacunal de 74% y 78% respectivamente. El grupo de niños con varicela tenían una proporción menor de vacunados (18,8%) en comparación con el grupo que no contrajo la infección (controles) con un 54% de vacunados. La eficacia vacunal fue del 86,5% (IC 95%: 70,2%–94,1%) para casos moderados a graves¹³.

En Chile, son 21 los sitios centinela en todas las regiones del país. Entre 2008 y 2012, el promedio de casos notificados fue 2.135 y de 1.661, en 2013. La varicela alcanzó tasas de 16 a 39 por 10.000 habitantes entre 2007 y 2013; en 2011, la tasa fue de 39,4. Los niños entre 1 y 9 años fueron los más afectados y representaron el 70% de los casos¹⁴.

En Colombia se notificó una incidencia de 140/100.000 habitantes entre 2005 y 2009, y aumentó a 213/100.000 habitantes entre 2010 y 2015. La mayor incidencia ocurrió en el grupo de 1 a 9 años (representando el 67,4% de los casos). Entre 2012 y 2015, se notificaron 2.126 casos de varicela en gestantes, representativo del 0,3% al 0,8% de los casos notificados anualmente. Entre 2012 y 2015, se notificaron 5.488 hospitalizaciones (promedio de 1.372 casos/año), equivalente a entre el 1% y el 2% del total de casos; los menores de 5 años fueron los más afectados, seguidos del grupo de entre 15 y 24 años y los mayores de 60 años. En el mismo período hubo 114 muertes por varicela. En julio de 2015, se introdujo la vacuna contra la varicela al Programa Nacional de Inmunizaciones, como parte de un esquema de dos dosis (12 meses y 5 años)¹.

En Costa Rica, la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria. En el período entre 1991 y 2006, las tasas anuales oscilaron entre 400 y 800 casos/100.000 habitantes. En 2007, la vacuna contra la varicela se incluyó en el Programa Nacional de Inmunizaciones para niños de 15 meses de vida. Durante 8 años, en el período prevacunal, el Servicio de Infectología del Hospital Nacional de Niños registró 432 egresos de casos complicados de varicela, entre ellos el 58% eran entre niños menores de 2 años. La estancia hospitalaria promedio fue de cinco días (con un rango de entre 1 y 44 días) y la mortalidad fue del 2,8%. Ocho años después de la introducción de la vacunación universal contra la varicela y tras alcanzar una cobertura media del 84,3% (rango de entre 76 y 95%) en la población beneficiaria, la reducción de la incidencia fue del 73,8% para la población total y del 79,1% para los niños menores de 5 años. La reducción de las hospitalizaciones fue del 85,9% en la población general y del 87% en los menores de 5 años. Estos datos demuestran una importante inmunidad colectiva^{1,15,16}.

En México la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria pero se cree que los casos están subnotificados. La incidencia de la varicela es cíclica, con picos cada 4 a 5 años. Entre 1995 y 2010, se notificó una incidencia total que fluctuó entre 2,33 y 3,81/100.000 habitantes, con una media de 2,98. La mayoría de los afectados eran menores de 10 años. El Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud informó que el 4,6% de los casos de varicela hospitalizados presentaban meningoencefalitis, el 2,5% neumonía, y el 18% otras complicaciones. La vacuna contra la varicela no forma parte del Programa Nacional de Vacunación de México; sin embargo, está indicada para poblaciones de riesgo: niños que asisten a guarderías, individuos inmunodeficientes, pacientes oncológicos pediátricos (de acuerdo con los criterios de inocuidad establecidos para su aplicación) y personal que trabaja en guarderías y asilos, que no hayan padecido la enfermedad o tengan seroprotección¹. En 2017, se publicó un trabajo con datos sobre la hospitalización para casos de varicela, tomados del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SNAVE), para el período 2000–2013. Los casos anuales medios de varicela fueron 296.733, la mayoría de ellos en niños menores de 9 años de edad (57%) entre los meses de marzo y mayo. Entre 2004 y 2012, la tasa de alta hospitalaria de casos de varicela fue de 17.398 casos, de los cuales el 4,6% tenía meningoencefalitis, el 2,5% neumonía y el 18%, otras complicaciones¹⁷.

En Paraguay la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria. En el período 2007–2012 antes de la introducción de la vacuna, el promedio anual de casos era de 3.500 con un rango de 2.000 a 4.200. En 2013 se introdujo la vacunación universal contra la varicela con una dosis a los 15 meses⁶.

En Perú, la varicela no era una enfermedad de notificación obligatoria hasta el año 2016. Antes de 2016, las Direcciones Regionales de Salud (DIRESAS) informaron un promedio anual de 4.000 casos entre 2009 y 2015 y 36.296 atenciones médicas entre 2009 y 2014. El 79% de los atendidos fueron menores de 11 años. En 2016, se notificaron 9.977 casos y brotes de varicela grave^{1,18,19}. En un estudio retrospectivo de 1.073 pacientes hospitalizados por varicela complicada en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) se observó que el 72% presentaron sobreinfección cutánea y de tejidos blandos y complicaciones neurológicas (18%) y oculares (8%). Sesenta y nueve casos (6%) presentaron varicela grave con complicaciones. La mayoría de los casos fueron de niños de entre 2 y 5 años (46%). La letalidad fue del 1,2% por varicela necrotizante y neumonía. Perú tiene datos también del costo asistencial para los pacientes hospitalizados^{20,21}.

En Uruguay, la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria. Fue el primer país de América Latina en incorporar la vacunación contra la varicela al Programa Nacional de Vacunaciones en 1999, con una dosis a los 12 meses de vida. A partir de 2014, se administran dos dosis (a los 12 meses y los 5 años). Las coberturas han oscilado entre el 95% y el 97%. En el período prevacunacional, ocurrían brotes cada 2 a 3 años. Hasta 2007 los afectados eran no vacunados. A partir de 2010 el 70% de los casos se notificaron entre vacunados por aumento de cohortes vacunadas, la mayoría en forma de brotes en escuelas. En el período vacunal, la mayoría de los infectados tuvieron menos de 50 lesiones, no requirieron de hospitalización y no se notificaron defunciones. En el período prevacunacional, la notificación anual alcanzó cerca de 5.000 casos. En 2009, se notificaron 1.000 casos. Entre 1989 y 1998, la incidencia en la población general promedió 148/100.000 habitantes (IC 95%: 136–144), disminuyó a 39 (IC 95%: 36–40) en 2000–2012, con una reducción del 73%. La tasa siguió disminuyendo, en 2009, a 20/100.000 habitantes, y permaneció prácticamente igual en los próximos años hasta que, en 2013, la tasa llegó a 58/100.000. Este ascenso se relacionó a brotes de varicela leves (intercurrente) en niños vacunados durante brotes en las escuelas. En 2014, se agregó la segunda dosis. Las tasas en 2014 y 2015 fueron de 40 y 41 por 100.000 respectivamente^{1,7,22}. Las hospitalizaciones (incluyendo cuidado intensivo) disminuyeron marcadamente en un 81% en menores de 15 años y en 94% entre niños de 1 a 4 años. Hubo una reducción profunda de las asistencias ambulatorias (-87%). No se ha descrito la asociación entre la varicela y las infecciones graves por *S. pyogenes* o *S. aureus* en vacunados en el período vacunal. La vacunación con una dosis redujo significativamente la morbilidad, las hospitalizaciones y la mortalidad. La incorporación de una segunda dosis contribuirá a controlar los brotes y aumentará la protección individual y la inmunidad colectiva ya obtenida^{1,7,8}.

En Venezuela, la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria. Entre 2007 y 2014 se notificaron 267.282 casos. El grupo más afectado fue el de 12 meses a 14 años (59% de los casos). La varicela ocupa el noveno lugar entre las causas más frecuentes de consulta médica. En el período 1989–2011, se atribuyeron 1.072 muertes a la varicela. En 2014 y 2015, la tasa de incidencia fue de 146,17/100,000 habitantes (44.153 casos) y 146,69/100.000 habitantes (44.922 casos en la semana 40), respectivamente. El promedio de muertes anual fue de 30 en todos los grupos etarios. Sin embargo, durante los años 1994, 2001 y 2008, se notificaron 90 muertes anualmente¹.

Brotos

En los países de América Latina con vacunación universal contra la varicela, predominan claramente los brotes leves en las escuelas. En países sin vacunación universal contra la varicela, los brotes siguen ocurriendo cada 3 a 4 años con acumulación de casos en ciudades o regiones con cuadros clínicos graves y defunciones^{7,8,15,17,18}.

Presentación clínica

Varicela

El período de incubación es de 14 a 16 días y es asintomático. El cuadro clínico típico comienza con fiebre moderada y malestar general durante 24 a 48 horas antes del inicio del exantema y enantema. Las vesículas se presentan en brotes sucesivos separados con un espaciamiento de 6 a 24 horas y son muy pruriginosas. Las lesiones inicialmente son máculas o pápulas eritematosas; en el lapso de horas forman una vesícula central evolucionan hasta formar costras. El exantema polimorfo progresa desde el tronco hacia las extremidades y el cuero cabelludo. Los tres tipos de lesiones coexisten en un mismo sector. Los individuos no vacunados presentan entre 250 y 500 vesículas. Unos siete a catorce días después del inicio del exantema, la costra se desprende la mayoría de las veces sin dejar cicatriz. Generalmente, es una enfermedad benigna y autolimitante, en ocasiones puede dejar secuelas o ser letal. La infección primaria asintomática es muy inusual. La reinfección sintomática es infrecuente en individuos inmunocompetentes¹⁻⁵.

La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana (impétigo o celulitis). Puede derivar en fascitis, celulitis necrotizante, miositis, neumonía bacteriana o sepsis. Los gérmenes principalmente incluidos son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. El síndrome del choque tóxico es una complicación inusual pero muy grave. En cuanto a la frecuencia, le siguen la afectación del sistema nervioso central: ataxia cerebelosa aguda (1/4.000 casos) y encefalitis (1,7/100.000 casos). El 10% de los casos queda con secuelas y la mortalidad oscila entre el 5% y el 20%¹⁻⁴.

Otras complicaciones infrecuentes comprenden: meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, púrpura trombocitopénica (en general 1 a 2 semanas luego del inicio del cuadro), Síndrome de Reye, artritis, glomerulonefritis, miocarditis, pericarditis, hepatitis, orquitis y neutropenia^{1,2,4,5}.

En general, las siguientes personas tienen un riesgo alto de presentar síntomas graves: individuos inmunodeficientes, embarazadas susceptibles, neonatos hijos de madres que contrajeron la varicela en el período perinatal y adolescentes o adultos sanos^{2,4,5}.

En pacientes con inmunosupresión caracterizada por la afectación de la inmunidad celular (personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida [VIH/sida], pacientes con leucemia o tumores sólidos, pacientes con trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas, pacientes bajo tratamiento ampliado con corticoesteroides o inmunodepresores), la varicela tiene tasas más altas de morbimortalidad; un alto número de vesículas y fiebre persistente; diseminación visceral del VVZ (neumonitis, hepatitis, compromiso del sistema nervioso central); varicela hemorrágica (vesículas con contenido hemorrágico) y herpes zóster recurrente son los más frecuentes. Las complicaciones afectan al 40% de estos casos^{4,5}.

El síndrome de varicela congénita (SVC) y la varicela perinatal son potencialmente muy graves. El SVC tiene una incidencia en embarazadas de 1-5/10.000 gestaciones aproximadamente según el riesgo de exposición. El riesgo de infección fetal es de cerca del 25%; del 1% al 2% de individuos infectados durante las primeras 20 semanas de gestación pueden sufrir malformaciones congénitas. Este es el período de mayor riesgo. El SVC está caracterizado por bajo peso al nacer, hipoplasia/aplasia y paresia en las extremidades, dedos rudimentarios y cicatrices cutáneas. Las características neurosensoriales comprenden: microcefalia, atrofia cortical y cerebelosa, retraso psicomotor, convulsiones, coriorretinitis, atrofia óptica, ceguera, cataratas, nistagmus, microftalmia e hipoacusia. Estos casos sumamente graves pueden producir una alta incidencia de zóster en la infancia, así como muerte fetal e infantil^{1,2,4,5}.

En relación con la varicela perinatal, cuando la enfermedad materna ocurre entre los 5 y 21 días previos al parto, la infección neonatal se manifiesta en los primeros cuatro días de vida; el pronóstico generalmente es bueno, con pasaje transplacentario de anticuerpos. Cuando el diagnóstico de varicela materna ocurre dentro de los cinco días previos y hasta 48 horas después del parto, el neonato tiene alto riesgo de padecer varicela grave con neumonitis, hepatitis o encefalitis; debido a la falta del pasaje de anticuerpos al neonato e inmadurez inmunológica. La mortalidad puede llegar al 30%^{1,2,4,5}.

La varicela en adolescentes y adultos puede tener fiebre más elevada, mayor compromiso general y mayor número de lesiones. Un 10% de estos casos dejan cicatrices, o complicaciones graves como neumonía. El riesgo es nueve veces mayor de internación y siete veces más alto de padecer encefalitis que en los niños. La letalidad en adultos sanos es 30 veces superior que en los niños. Las embarazadas susceptibles presentan riesgo aún mayor de enfermedad grave y complicaciones^{1,4,5}.

Herpes zóster

Entre el 10% y el 30% de los individuos que contrajeron varicela pueden sufrir herpes zóster cerca de los 50 años de edad. Los individuos infectados presentan exantema vesicular eritematoso doloroso con lesiones agrupadas, tras dermatomas sensoriales. El VVZ se trasmite por; el contacto directo con las vesículas y puede causar varicela en contactos susceptibles. Un 15% de los pacientes padecen dolor o parestesia en el dermatoma afectado durante varias semanas o meses (neuralgia posherpética). El herpes zóster en los niños suele ser más leve que en los adultos; es más frecuente en pacientes con VIH/SIDA. En individuos inmunodeficientes puede afectar a varios dermatomas, diseminarse a la piel más allá de los dermatomas primarios (el páncreas, pulmón, hígado y el sistema nervioso central) y puede ser letal^{2,4}. En México, entre 2000 y 2013, se notificaron 7.042 altas hospitalarias debidas al herpes zóster, el cual afectó principalmente a pacientes de 65 años de edad y mayores, con una relación de 1,3:1 entre mujeres y hombres. Las complicaciones más frecuentes fueron: neuralgia (11%), afectación ocular (7%), meningoencefalitis (5,4%) y enfermedad generalizada (2,8%)¹⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y difícil de establecer en individuos vacunados o inmunodeficientes. La presencia del virus se puede confirmar en muestras de vesículas, tejidos o líquidos corporales por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) que detectan el ADN o cultivo vírico. La RCP puede distinguir el virus natural del virus vacunal, dado que es muy sensible. El cultivo vírico es menos sensible pero puede distinguir el VVZ del virus de herpes simple; pero es costoso y el resultado lleva semanas. Se pueden detectar antígenos víricos en material de lesiones por inmunofluorescencia directa (anticuerpos marcados). La observación de células gigantes multinucleadas (cuerpos de inclusión) es un método menos sensible que la detección de antígenos y no es específico para VVZ¹⁻⁴.

La detección de IgG en suero en etapa aguda y convaleciente es un método específico de baja sensibilidad. La detección de IgM en la etapa aguda es un método específico pero no es el más confiables para confirmar o descartar la infección³⁻⁴.

La serología para evaluar infección anterior o respuesta a la vacunación es difícil de interpretar. La ausencia de anticuerpos no implica susceptibilidad dado que la inmunidad celular controla la multiplicación vírica. Alrededor del 20% de los mayores de 55 a 65 años no muestran inmunidad celular mensurable, a pesar de tener anticuerpos y antecedente de haber padecido varicela³⁻⁵.

Tratamiento

El tratamiento de la varicela con aciclovir o valaciclovir por vía oral reduce la duración y la gravedad de manifestaciones cutáneas y sistémicas. No se recomienda su administración en niños sanos. Está indicado para administración en las primeras 24 horas de la enfermedad (72 horas como máximo) en: mayores de 12 años, portadores enfermedades mucocutáneas y pulmonares crónicas, individuos inmunodeficientes con tratamiento con corticoides durante períodos prolongados (en forma crónica o intermitente) e individuos tratados con ácido acetilsalicílico (AAS). Algunos expertos recomiendan tratar los casos secundarios intrafamiliares. El tratamiento intravenoso está indicado para pacientes con inmunosupresión. El valaciclovir está aprobado para el tratamiento de la varicela entre los 2 y 17 años. El tratamiento del herpes zóster se debe iniciar rápidamente (antes de las 72 horas) en individuos inmunocompetentes. Los individuos inmunocomprometidos o los pacientes que requieren hospitalización deben ser tratados con aciclovir por vía intravenosa²⁻⁴.

Prevención

La prevención primaria de la infección por VVZ puede ser activa por vacunación o pasiva mediante la administración de anticuerpos específicos contra el VVZ (inmunogenia).

Vacuna contra la varicela

La vacuna atenuada elaborada con microbios vivos está preparada con cepa natural Oka, propagada en cultivos celulares y atenuada. En 1970 fue elaborada en el Japón por el profesor Michiaki Takahashi. Contiene gelatina y cantidades residuales de neomicina. La vacuna monovalente está aprobada para personas inmunocompetentes a partir de los 12 meses de vida. La vacuna tetravalente (SRPV) fue aprobada hace más de 10 años para niños de entre 12 meses y 12 años de edad. De acuerdo con la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), en algunos países de América Latina esta vacuna está aprobada para administración a partir de los 9 meses de vida.

A partir de 2006, la disponibilidad de vacunas en América Latina comprende: Varivax (Merck & co.), Varilrix (GSK), Priorix Tetra (GSK) y la vacuna contra la varicela (Biken) con cepa Oka y Suduvax (Green Cross) con la cepa MAV/06 de Corea. La OMS no especifica el número mínimo de unidades formadoras de placas (UFP) requeridas. Las vacunas contra la varicela que cuentan con una licencia garantizan un contenido que oscila entre las 1.000 y las 17.000 UFP. En diversos estudios aleatorizados, se ha demostrado que la eficacia de una dosis vacunal oscila entre el 90% y el 100% con 10.000 a 17.000 UFP. Las vacunas administran por vía subcutánea. Luego de reconstituir el liofilizado se debe administrar la vacuna dentro de los 30 minutos. La vacuna liofilizada se conserva refrigerada (2–8°C), protegida de la luz para garantizar la estabilización durante los dos años de validez^{1,23,24}.

Inmunogenia

Entre el 76% y el 85 % de los niños sanos vacunados con una dosis desarrollan una respuesta inmunitaria humoral al VVZ a niveles considerados protectores: ≥ 5 unidades/ml en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas de glicoproteínas (gpELISA) o pruebas de anticuerpos fluorescentes directos contra el antígeno de membrana (FAMA) $\geq 1:4$. Los individuos que recibieron dos dosis alcanzaron índices de seroprotección marcadamente más altos (aproximándose al 100% para ≥ 5 unidades/ml gpELISA). La respuesta inmunitaria mediada por células también es más alta en individuos que reciben dos dosis^{3,4}.

La eficacia del calendario de vacunación con una dosis oscila entre el 70% y el 90 % para la infección de todo tipo y llega al 95% para la enfermedad grave. La eficacia, poscertificación, para prevenir cualquier tipo de infección es de alrededor del 85% para las vacunas con cepas Oka, con pocos estudios con valores más bajos o más altos. En un estudio de casos y controles, la eficacia de una dosis única de la vacuna universal contra la varicela en Corea del Sur, donde la vacuna más común contiene la cepa MAV/06 de Corea, fue del 54%²⁵.

El calendario con dos dosis tiene 3,3 veces menos probabilidades de resultar en varicela por fallo secundario de la vacunación (varicela intercurrente), en comparación con el calendario de una dosis durante los diez primeros años después de la vacunación. Este calendario demostró un 98% de eficacia para todos los tipos de infecciones y gravedad de la enfermedad¹⁻³.

La vacuna se puede administrar simultáneamente con otras vacunas de la infancia. Si no se administra simultáneamente, el espaciamiento entre las vacunas SRP y contra la varicela es de 28 días. El virus vacunal es susceptible a aciclovir, valaciclovir o farmaciclovir, por lo que la administración de estos productos se debe evitar entre los días 1 y 21 días después de la vacunación³.

La vacuna tiene buena tolerancia y es inocua. Los efectos adversos generalmente son leves y ocurren en el 5% al 35% de los niños sanos y en el 20% al 30% de los adultos. Los efectos secundarios más comunes son eritema local, tumefacción y dolor en el curso de los tres días después de la vacunación.

Entre el 1% y el 3% de los individuos vacunados presentan vesículas localizadas durante la primera semana después de la vacunación, y entre el 3% y el 5% presenta un exantema variceliforme con escasas lesiones entre los 7 y los 28 días después de la vacunación. El virus vacunal se transmite solamente si el vacunado desarrolla exantema. Cabe destacar que una erupción del tipo sarampionosa afecta 2% o 3% de los vacunados con la SRPV o con la vacuna monovalente + SRP. En el 22 % de los niños de 12 a 23 meses de vida se presenta fiebre al cabo de una dosis de la vacuna tetravalente SRPV y en el 15% de los que reciben las vacunas contra la varicela + SRP separadas. Entre los 5 y 12 días después de la vacunación se presentan fiebre y erupción. Son generalmente de corta duración y no dejan secuelas. Existe un riesgo levemente mayor de convulsiones febriles y mayor probabilidad de padecer fiebre después de la primera dosis de la vacuna SRPV, en comparación con SRP + vacuna contra la varicela monovalente. Después de una dosis de la vacuna SRPV, se prevé que ocurra una convulsión febril adicional por cada 2.300 a 2.600 niños pequeños vacunados, en comparación con la SRP + vacuna contra la varicela monovalente. Al administrar la segunda dosis a niños mayores de 4 a 6 años no hubo diferencia en la incidencia de fiebre, erupción o convulsiones febriles entre los vacunados con la SRPV y la SRP + varicela¹⁻³.

En individuos inmunodeficientes, las reacciones adversas pueden ser más graves; entre el 20% y el 40% pueden manifestar erupción variceliforme. La diseminación visceral del virus atenuado es inusual¹⁻³.

La vigilancia posterior a la certificación muestra que los niños sanos vacunados tienen menor riesgo que los no vacunados de padecer herpes zóster²⁻⁴.

Vacuna contra herpes zóster

En 2006 se concedió la licencia a una vacuna contra el herpes zóster preparada con la cepa Oka con 19.400 PFU para administrar a individuos \geq 50 años en un calendario con una sola dosis^{2,4}.

Contraindicaciones

La vacuna contra la varicela no se debe administrar de forma sistemática a niños que padecen de inmunodeficiencia congénita o adquirida de linfocitos T, incluidas las personas con leucemia, linfoma y otras neoplasias malignas que afectan a la médula ósea o el sistema linfático, así como también a niños que reciben medicación inmunosupresora a largo plazo. Las excepciones comprenden a determinados niños infectados por el VIH (niños sin indicios de enfermedad previa y con recuento de linfocitos T CD4 de 15% o más). Está contraindicada en las embarazadas y se debe evitar el embarazo al menos un mes después de la vacunación^{3,4}.

Las vacunas monovalentes no tienen proteínas de huevo. Las vacunas contra el sarampión y la parotiditis incluidas en la SRPV se producen en cultivos de embriones de pollo. Las cantidades de proteína de huevo para reacciones cruzadas son insignificantes. Los niños con alergia al huevo pueden recibir la SRPV sin prueba cutánea previa^{3,4}.

Otras estrategias para el control de brotes y para evitar enfermedad en individuos expuestos

Evitar infección de personas susceptibles expuestas al VVZ

- Sólo la vacunación garantiza protección a largo plazo; vacunar ≥ 12 meses en los primeros tres días y no más de los 5 días después de la exposición. Se recomienda una segunda dosis (intervalo mínimo 3 meses).
- Administración de anticuerpos contra el VVZ (inmunoglobulina purificada a partir de plasma humano, con alto contenido de anticuerpos específicos contra el VVZ), durante las primeras 96 horas después de la exposición. Una alternativa a considerar es inmunoglobulina común.
- La administración de aciclovir por vía oral, dentro de los primeros siete días después de exposición puede ser útil para prevenir o atenuar la enfermedad en individuos sanos.

Instituciones educativas o instituciones residenciales donde conviven niños, adolescentes y adultos

- Los individuos afectados por la varicela deben dejar de asistir a la institución educativa o serán aislados en la institución en la que residen. Serán asistidos por personas no susceptibles. Se reintegrarán cuando el exantema esté en etapa de formación de costras.
- La misma recomendación se aplica al herpes zóster.

Protección de pacientes, personal sanitario y visitas de la exposición nosocomial a la varicela

- Vacunar a las personas que no tuvieron varicela o no recibieron dos dosis de la vacuna. Si se administró una dosis (situación frecuente en América Latina), administrar la segunda dosis (si la anterior se aplicó al menos hace 3 meses). No retrasar la profilaxis para realizar estudios serológicos a fin de confirmar inmunidad por vacunación o infección natural (se harán si son fácilmente accesibles).
- Dar el alta a todo individuo susceptible que esté expuesto lo antes posible tras realizar prevención activa o pasiva o con fármacos antivíricos, según corresponda.
- Los casos susceptibles a los que no es posible dar el alta se deben aislar desde el octavo día de la exposición (pasado el periodo de incubación) hasta los 21 días después de la exposición^{3,4}.

Conclusiones

La infección por VVZ es prevalente en niños y potencialmente grave en algunos grupos con situaciones clínicas especiales. Existen estrategias de tratamiento y prevención de la varicela que han modificado la epidemiología y la clínica de esta enfermedad y se deben tomar en consideración para implantar medidas sanitarias a nivel poblacional e individual.

Referencias

- Deseda C, Avila-Aguero ML, Beltran S. Varicella task force. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; 2016.
- Vacunas contra la varicela y el herpes zóster: Documento de posición de la OMS, junio de 2014. No. 25, 2014, 89, 265–288 http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/Varicella_Herpes_zoster_Vaccine_PP_ES_2014.pdf.
- Academia Estadounidense de Pediatría [Infección por Varicela] En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas. 30° ed. Elk Grove, IL: American Academy Pediatrics; 2015:846–860.
- Gershon AA. Varicella-Zoster Virus. Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Ha, Kaplan ShL, Steinbach WJ, Hotez J, editors. Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious disease. Vol 2. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
- Fundamentos de la introducción de la vacuna contra varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015. Lineamientos Técnicos. Argentina 2014. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000774cnt-2015-04_lineamientos-varicela.pdf.
- Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus de la varicela zóster. Vacuna de virus vivo atenuado varicela (cepa OKA). Vacuna contra el virus varicela Zóster. Febrero 2013. Disponible en: http://vigisalud.gov.py/documentos/30_06_2016_20_30_31_manual_varicela.pdf.
- Giachetto G. Varicela: situación epidemiológica y actualización de las medidas de prevención. *Arch de Pediatr Urug* 2013; 84 (4):301–302.
- Canziani C, Martínez L, Amorín B, Gibara G, Venturino C, Reyes M, Pérez MC Estudio clínico epidemiológico de varicela en niños en el departamento de Paysandú. Año 2013 *Rev Méd Urug* 2015; 31(3):18–26.
- Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, Gibbons L, Ruvinsky S. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1263–1268.
- Blog de la Salud. Fecha de creación: 27 de marzo de 2014. <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/varicela-herpes-zoster/11497-situacao-epidemiologica-dados>.
- Aline Czezacki al Blog de Salud. Veja o que muda no calendário de vacinação em 2017 <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/52392-veja-o-que-muda-no-calendario-de-vacinacao-em-2017>. Consultado 2 junio 2017.
- Aspectos clínicos y laboratoriales. <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/varicela-herpes-zoster/11494-informacoes-tecnicas>. 27 de marzo de 2014. Varicela.
- Maki Hirose, Alfredo Elias Gilio, Angela Esposito Ferronato, Selma Lopes Betta Ragazzi. The impact of varicella vaccination on varicella-related hospitalization rates: global data review. *Rev Paul Pediatr* 2016;34(3):359–366.
- Varicela (CIE 10: B01) SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CHILE 2007–2013. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud. Chile.
- Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Camacho-Badilla K, Soriano-Fallas A, Arroba-Tijerino R and Morice-Tejeros A. Varicella prevention in Costa Rica: impact of a one-dose Schedule universal vaccination. *Expert Review of Vaccines* 2016. doi: 10.1080/14760584.2017.1247700.
- Ministerio de Salud. Dirección de Vigilancia de la Salud Análisis de situación de Salud de Costa Rica. Año 2014 <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/2618-analisis-de-situacion-de-salud-en-costarica/file>. Consultado 2 junio de 2017. Consultado 2 junio de 2017.
- Vázquez M, Cravioto P, Galván F, Guarneros D, Pastor VH. Varicella and herpes zoster: challenges for public health. *Salud Publica Mex* 2017;59:650–656.
- Casos de Varicela por DRESAS notificantes y años 2008–2017. <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2017/SE09/varicela.pdf>.
- Tendencia de casos de varicela por día de inicio de síntomas. Departamento La Libertad 2016. Al 20/10/2016 <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2016/SE41/varicela.pdf>.
- Miranda-Choque E, Candela-Herrera J, Díaz-Pera J, Farfán-Ramos S, Muñoz-Junes EM, Escalante-Santivañez IR. Varicela complicada en un hospital pediátrico de referencia, Perú, 2001–2011. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2013;30(1):45–8.
- Castillo ME, Del-Aguila O. Direct costs and clinical-epidemiological characteristics of hospitalized patients with chickenpox in 2013. En el Instituto Nacional de Salud del Niño. Publicación Peruana. *Pediatr* 2016: 68(2). ISSN 1993–6826 (versión impresa), ISSN 1993–6834 (versión en línea).

22. División de Epidemiología. Dirección General de la Salud. Boletín Epidemiológico. Agosto de 2016. Pdf. Disponible en www.msp.gub.uy. Consultado el 6 de julio de 2017.
23. Salleras L, Salleras M, Soldevila N, Prat A, Garrido P y Domínguez A. Vacunas frente al virus de la varicela zóster. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(6):411–423.
24. Kim JI, Jung GS, Kim YY, Ji GY, Kim HS, Wang WD, Park HS, Park SY, Kim GH, Kwon SN, Lee KM, Ahn JH, Yoon Y and Lee CH. Sequencing and characterization of Varicella-zoster virus vaccine strain SuduVax. *Virology* 2011 Dic. 16; 8:547.
25. Oh SH, Choi EH, Shin SH, Kim YK, Chang JK, Choi KM, Hur JK, Kim KH, Kim JY, Chung EH, Lee SY, Park SE, Cha S, Kim KN, Ma SH, Eun BW, Kim NH, Jo DS, Choi BY and Kim SA, Varicella and varicella vaccination in South Korea. *Clin Vaccine Immunol* 2014 Mayo; 21(5):762–8.

Fiebre Amarilla

José Ignacio Santos Preciado, M.Sc., MD

Profesor titular, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Introducción

La fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica aguda de rápida evolución causada por un arbovirus de ARN monocatenario de la familia *Flaviviridae*. El virus es transmitido por picadura de mosquitos infectados.

Según historiadores, la primera epidemia confirmada de fiebre amarilla en las Américas fue la de 1647 en Barbados¹. Sin embargo, existen registros de brotes de fiebre amarilla en las Américas que datan por lo menos dos siglos anteriores en la época clásica de los Mayas. El *Popol-Vuh*, libro sagrado de los Mayas Quichés, relata la epidemia de una enfermedad llamada "xekik" (vómito negro, o vomito de sangre) ocurrida antes de la llegada de los españoles, entre los años de 1480 a 1485 que afectaba a los monos y posteriormente a los seres humanos quienes desarrollaban una coloración amarillenta de la piel. El libro narra claramente el modo de transmisión de la enfermedad de los monos al hombre: "*por medio de un mosquito creado por los dioses*"².

A finales del siglo XIX, en 1881, un médico e investigador clínico cubano, Carlos Juan Finlay y Barrés, descubrió y describió la importancia de un vector biológico, el mosquito *Aedes aegypti* (entonces conocido como *Stegomyia fasciata*) en la transmisión de fiebre amarilla. Su teoría de la transmisión de la fiebre amarilla por un agente intermediario no fue bien recibida por la comunidad salubrista. No obstante, logró publicarla en la revista *New Orleans Medical and Surgical Journal*³.

Ese mismo año, Finlay comprobó su hipótesis mediante investigaciones clínicas con voluntarios y descubrió que el individuo picado una vez por un mosquito infectado quedaba protegido contra futuros ataques de fiebre amarilla trabajo que presentó ante la Academia de Ciencias Médicas de La Habana⁴. Poco después, la Comisión de Fiebre Amarilla liderada por el Médico militar, Walter Reed documentó que la fiebre amarilla era una enfermedad vírica. William Gorgas aplicó los mismos principios sobre el control vectorial indicados por Finlay lo cual le permitió sanear el Istmo de Panamá, en donde se construiría el Canal de Panamá.

Vale la pena recordar que en la primera conferencia de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP), la agencia de salud internacional más antigua del mundo (antecesora de la Organización Panamericana de la Salud [OPS]), fue celebrada en Washington D.C., en noviembre de 1902. Un punto de acuerdo importante durante este evento fue el reconocer que la fiebre amarilla es transmitida por la picadura de un mosquito infectado⁵.

El agente

La fiebre amarilla es causada por un arbovirus RNA monocatenario que pertenece a la familia *Togoviridae*, género *Flavivirus*, de serotipo único con cinco genotipos. Este virus está relacionado con los virus del Oeste del Nilo, Encefalitis de San Luis y Encefalitis Japonesa. Se replica en el citoplasma de células infectadas. Los viriones miden 40nm y la envoltura viral consiste de una bicapa lipídica derivada del hospedero. La proteína E en la superficie es responsable de las fases iniciales de la infección en las células del hospedero y es también un objetivo principal para la respuesta inmune del hospedero⁶.

Epidemiología y Transmisión

La fiebre amarilla es endémica en 10 países de América Latina y en más de 30 países de África subsahariana. Según los últimos informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que cada año se producen en el mundo entre 130.000 y 200.000 casos de fiebre amarilla que causan unas 44.000 muertes en países endémicos africanos, donde se presentan el 90% de los casos^{6,7}.

Existen tres ciclos de transmisión: un ciclo selvático que involucra a primates no humanos como reservorio y especies de mosquitos *Haemagogus* y un ciclo de transmisión urbana de persona a persona que es transmitido por picadura de mosquitos *Aedes aegypti*. En África existe un ciclo intermedio (o de sabana) que se produce cuando el virus se transmite del mono al hombre y de hombre a hombre por la picadura de mosquitos *Aedes simpsoni* y *Aedes bromeliae* y da lugar a pequeños brotes en las aldeas^{6,7}.

Aunque de menor magnitud que en el continente africano, la fiebre amarilla sigue siendo un problema de salud pública en las Américas en donde el riesgo de la transmisión de fiebre amarilla está presente. De acuerdo a la definición de la OMS, son países o áreas en donde "fiebre amarilla se ha reportado recientemente o en el pasado y donde existe el vector o reservorio animal". Entre el año 2000 a 2013, se reportaron más de 1.100 casos confirmados por laboratorio. El 95% de los casos se concentraron en 4 países: Perú (54% de los casos), Bolivia (18%), Brasil (16%) y Colombia (7%). Estos países no son holoendémicos. Sólo algunas áreas del país presentan el riesgo de transmisión de fiebre amarilla.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es ingresar a cualquier región de enzootias sin haber sido inmunizado previamente contra el virus de la fiebre amarilla. Quienes trabajan en labores de tala de bosques tienen mayor riesgo, debido a que el corte de los árboles hace que los mosquitos bajen al nivel del suelo. La enfermedad suele ocurrir con mayor frecuencia al final de la época de lluvias cuando la densidad de los vectores es alta y la gente está cortando los bosques para preparar las tierras para la siembra o la ganadería. Esto explica por qué la mayoría de los casos son adultos jóvenes con edad comprendida entre 15 y 40 años y por qué los hombres son afectados cuatro veces más que las mujeres^{6,7}.

Los factores que actualmente condicionan la urbanización de la fiebre amarilla, se relacionan con cambios en el uso del suelo, el cambio climático y el alto grado de infestación en las zonas urbanas por *Aedes aegypti*. Un individuo que sale de la selva con viremia puede ser picado por el vector urbano e iniciar la cadena de transmisión. Las migraciones de la población inducidas por los conflictos sociopolíticos y económicos que afectan a cualquier país endémico determinan la aparición de asentamientos transitorios de poblaciones no vacunadas en áreas selváticas.

El cambio climático, aunado al incremento de lluvias, está afectando y afectará de forma directa e indirecta, la dispersión de enfermedades transmitidas por vector⁸. Dado de que *A. aegypti* es el principal vector urbano para la transmisión de dengue, chikungunya, zika y fiebre amarilla, hay mucho interés sobre el impacto potencial del cambio climático sobre la bionómica y transmisión de agentes patógenos por este mosquito. La distribución del vector está limitada por las bajas temperaturas que matan larvas y huevos del mosquito, pero *Aedes (Stegomyia) aegypti* tiene una amplia distribución en zonas tropicales y subtropicales de las Américas. Está bien establecido que el calentamiento del agua acorta el tiempo de maduración de las larvas e incrementa la capacidad de producir una mayor cantidad de progenie del mosquito durante los periodos de transmisión de varias enfermedades transmitidas por vector⁸⁻¹⁰.

El período extrínseco de incubación de los virus del dengue y la fiebre amarilla también depende de la temperatura: entre más alta la temperatura, más se recorta el periodo de incubación entre el momento en el que el mosquito ingiere la sangre infectada hasta que puede transmitir por medio de la picadura. La implicación es que la temperatura más cálida no solamente implicaría una distribución más amplia del *Ae.aegypti* y una más rápida metamorfosis del mosquito sino también los virus del dengue, la fiebre amarilla y otros tendrían un periodo extrínseco de incubación más breve, un ciclo más rápido hasta convertirse en mosquito y, por ende, aumentaría el ritmo de dispersión epidémica⁹.

Brotos recientes de fiebre amarilla en las Américas

Desde la década de 1970, la zona de manifestación de casos de fiebre amarilla selvática ha estado restringida a la región norte del continente sudamericano. En el período comprendido entre 1985 y diciembre de 2007 se han notificado un total de 3.837 casos de fiebre amarilla selvática seres humanos y 2.229 defunciones. Durante 2007 y principios de 2008, se registró en Brasil una intensa y extensa epizootia de fiebre amarilla selvática en una zona que abarca seis estados (Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Tocantins y São Paulo). Las epizootias fueron confirmadas por laboratorio o por criterios clínicos epidemiológicos a través de las Secretarías de Salud Estatales. Durante enero y febrero de 2008, se notificaron casos humanos en tres estados (Goiás, Mato Grosso do Sul y Distrito Federal); 26 fueron confirmados y hubo 13 defunciones. Las áreas afectadas poseen una elevada cobertura de vacunación. No obstante, como parte de las medidas de control, las autoridades de salud intensificaron las actividades de vacunación para individuos a partir de los seis meses de vida, quienes no habían sido inmunizados previamente, que residen o viajan a las zonas afectadas^{11,12}.

Resurgimiento de la fiebre amarilla urbana en Paraguay en 2008

En 2008, se documentaron casos de fiebre amarilla selvática en los departamentos de San Isidro y San Pedro de Paraguay. Pocas semanas después se confirmaron 24 casos de fiebre amarilla con 8 decesos (aunque se presume que muchos más individuos fueron infectados) en los distritos de San Pedro, Caaguazú, distrito de Laureltty y el área metropolitana de la ciudad capital de Asunción. Este ha sido el primer brote de fiebre amarilla urbana en Paraguay desde 1942¹³.

El ciclo de transmisión urbano y rural pudo haber sido afectado por cambios ambientales y demográficos. Se comprobó la presencia y transmisión del virus en municipios urbano y rurales; estudios entomológicos no detectaron *Haemagogus*; se asumió transmisión urbana. La letalidad del brote fue del 33%. Gracias al apoyo de la OPS/OMS, se movilizaron 850.000 vacunas de Brasil, 144.000l de Perú y se gestionó el envío de 2 millones de dosis procedentes del Fondo Global de la OMS. Con el apoyo de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) y la Oficina de Asistencia al Exterior en Casos de Desastre de los Estados Unidos de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (OFDA/USAID), la OPS/OMS pudo ejecutar proyectos de emergencia para intensificar la vigilancia epidemiológica, el control de vectores, el diagnóstico de laboratorio, la comunicación de riesgo y completar la vacunación en zonas de riesgo¹⁴. Después de la ejecución de medidas de control de vectores aunadas con una campaña de vacunación colectiva, no se han registrado más casos.

Cuadro clínico de la enfermedad

Una vez contraído el virus y pasado el período de incubación de 3 a 6 días, la infección puede cursar en una de dos fases: en la fase aguda la infección presenta un espectro variable de enfermedad desde un cuadro febril leve inespecífico con mialgias, mialgias con dolor de espalda intenso, cefaleas, escalofríos, pérdida del apetito y náuseas o vómitos. Puede confundirse con el paludismo grave, el dengue hemorrágico, la leptospirosis, la hepatitis vírica (especialmente las formas fulminantes de hepatitis B y D). Posteriormente, la mayoría de los pacientes mejoran y los síntomas desaparecen en 3 o 4 días. En la segunda fase, conocida como la forma clásica, el 15% de las personas infectadas ingresa a una fase más tóxica dentro de las 24 horas de la remisión inicial. El paciente se vuelve icterico rápidamente y se queja de dolor abdominal con vómitos. Puede haber hemorragias orales, nasales, oculares o gástricas, con sangre en los vómitos o las heces. La función renal se deteriora. La mitad de los pacientes que ingresan a la fase tóxica muere en un plazo de 10 a 14 días, y los demás se recuperan sin lesiones orgánicas importantes¹⁵.

Patogenia e inmunidad

El conocimiento de la patogenia de la fiebre amarilla se deriva de estudios experimentales de enfermedad inducidos en primates no humanos que suelen expresar la manifestación vicerotrópica de la infección, incluida la replicación del virus en los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el corazón y los riñones. También están presentes cambios patológicos en el hígado y los riñones con cambios apoptóticos en los cuerpos de Councilman. Estudios vacunales han constatado un aumento de TNF α , IL-1 e IL6¹⁵.

La infección por el virus de la fiebre amarilla va seguida de una respuesta inmunitaria rápida. Durante la primera semana de la enfermedad, aparecen los anticuerpos IgM que alcanzan su nivel máximo durante la segunda semana y disminuyen en 1 a 2 meses. Al final de la primera semana aparecen anticuerpos neutralizantes específicos, que son los principales mediadores de la protección y que persisten durante muchos años. Estos anticuerpos se unen a las proteínas de la envoltura vírica e interfieren, tanto en la fijación como en la penetración del virus de la fiebre amarilla a la membrana de la célula del hospedero. Algunas proteínas estructurales del virus (NS1 y NS2) están asociadas a la membrana de la célula del hospedero infectada y a ellas está dirigida la eliminación por el sistema inmunitario^{6,15}.

Diagnóstico

El diagnóstico de fiebre amarilla en zonas tropicales es difícil y puede confundirse con otras fiebres hemorrágicas (la fiebre hemorrágica boliviana, argentina y venezolana y otros Flavivirus, como el virus del Nilo Occidental, y el virus de Zika) y otras enfermedades. El diagnóstico de la fiebre amarilla suele establecerse a partir de datos clínicos.

La detección de anticuerpos neutralizantes es la única prueba útil para determinar la inmunidad frente a la fiebre amarilla. Los análisis de sangre detectan anticuerpos específicos frente al virus y la confirmación del diagnóstico requiere la demostración de un ascenso al cuádruple en el título de anticuerpos neutralizantes en pacientes sin historial reciente de vacunación contra la fiebre amarilla, y la exclusión de reacciones cruzadas frente a otros flavivirus. De otro modo, la demostración de la presencia del virus de la fiebre amarilla, sus antígenos o genoma en tejidos, sangre o líquidos biológicos es difícil, sobre todo en las fases tempranas. También se utilizan otras técnicas para identificar el virus en muestras de sangre o en tejido hepático obtenido en una autopsia. Estas pruebas requieren personal de laboratorio con gran capacitación, y materiales y equipos especializados¹⁶.

Tratamiento y pronóstico

No hay tratamiento específico ni curativo para personas con fiebre amarilla, lo cual destaca la importancia de la vacunación. En casos graves se indica el tratamiento de los síntomas, dirigido a reducir los síntomas particularmente mediante la rehidratación y el control de posible hipotensión. La mortalidad mundial es del 5% en poblaciones indígenas que residen en regiones endémicas, aunque en los casos graves, en epidemias o entre poblaciones no indígenas, hasta el 50% de los pacientes pueden fallecer. Ciertos casos resultan en insuficiencia renal aguda por lo que la diálisis se convierte en un tratamiento importante. Los casos graves deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos. Independientemente de la intensidad, una vez contraída la enfermedad, las personas infectadas adquieren inmunidad de por vida^{6,7,15}.

Prevención

La fiebre amarilla es una enfermedad vacunoprevenible y la vacunación es la medida más eficaz para evitar el contagio. La vacuna fue elaborada por Max Theiler y colaboradores en 1936¹⁷ y su contribución lo hizo merecedor del Premio Nobel en 1950. La vacuna se considera eficaz e inocua, y se ha utilizado durante más de 70 años para la inmunización activa de niños y adultos contra la infección por el virus de la fiebre amarilla.

Desde su creación, se han administrado más de 600 millones de dosis de la vacuna en todo el mundo. Las vacunas 17D o 17DD elaboradas con virus vivos atenuados obtenidos de tejido embrionario de pollo son inocuas y confieren inmunidad efectiva con anticuerpos neutralizantes al 90% de las personas vacunadas en un plazo de 10 días y al 99%, a los treinta días con sólo una dosis. Una dosis proporciona inmunidad durante diez años a partir del décimo día de administración¹⁵.

Otras medidas preventivas comprenden la reducción de la exposición humana a las picaduras de mosquitos y el control de la reproducción de los mosquitos. Algunas medidas comprenden: control físico asociado con la protección de reservorios hídricos, la eliminación de los sitios de reproducción de los mosquitos mediante la gestión ambiental y la recolección de residuos, y el control químico (es decir, la aplicación de insecticidas y larvicidas para controlar focos y control biológico para centrarse en la eliminación de larvas).

Prevención vacunal

La estrategia de prevención vacunal en regiones con riesgo de transmisión del virus de la fiebre amarilla comprende dos componentes. El primero es la inclusión de la vacuna contra la fiebre amarilla en los calendarios nacionales de vacunación a los doce meses de vida. La vacuna se debe aplicar por vía subcutánea en una sola dosis de 0,5 mL, en la parte superior del brazo. Se puede administrar simultáneamente con cualquier otra vacuna, incluso con otras vacunas inyectables elaboradas con virus vivos, tales como las vacunas contra el sarampión, SRP (sarampión, rubéola y parotiditis), SR (sarampión, rubéola) y varicela, siempre y cuando se apliquen con una jeringa distinta en sitios de inyección diferentes. La única excepción es la vacuna contra el cólera, que no se debe administrar simultáneamente con la vacuna contra la fiebre amarilla; o ninguna otra vacuna elaborada con virus atenuados como la triple viral (SRP) o la vacuna contra la varicela o herpes zóster). Estas vacunas se deben aplicar con un intervalo mínimo de tres semanas, para que generen una respuesta inmunitaria adecuada. Si la vacuna contra la fiebre amarilla NO se administra simultáneamente con otras vacunas inyectables elaboradas con virus vivo (sarampión, SRP, SR y varicela), se respetará un espaciamiento mínimo de cuatro semanas entre las aplicaciones. La vacuna está contraindicada durante el embarazo, en personas alérgicas al huevo, en personas con inmunodeficiencia y en niños menores de nueve meses^{6,17,18}.

El segundo componente de la prevención por vacunas es la realización de campañas de vacunación colectiva para proteger a los grupos susceptibles de mayor edad en zonas de riesgo. La evaluación del grado de riesgo puede ayudar a establecer zonas prioritarias para las campañas de vacunación colectiva. La vacuna no es recomendada en menores de nueve meses y en adultos mayores de 60 años, personas alérgicas al huevo, embarazadas, mujeres que estén lactando y personas con inmunodeficiencias primarias y HIV por la posibilidad de reacciones adversas^{6,18}.

De igual manera, la introducción de la vacuna contra la fiebre amarilla en el calendario de vacunación, como parte del Programa Nacional de Inmunizaciones se recomienda para países con zonas de enzooticidad. Actualmente, 13 países en América Latina con zonas de enzooticidad ya habían incorporado la vacuna antiamarilica en su esquema de vacunación como parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). (Figura 1) . En Argentina, Brasil y Surinam, la vacuna se administra solamente en zonas de riesgo potencial. La cobertura de vacunación de los niños de 1 año de edad en los países endémicos para fiebre amarilla ha sido de aproximadamente 70% en el periodo de 2007 a 2011, y ha sido afectada significativamente por insuficiencia de la vacuna.

Figura 1. Países con riesgo de transmisión de la fiebre amarilla y las estrategias de vacunación utilizadas en la Región de las Américas, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Sources: World Health Organization
Yellow Fever Working Group



Eventos adversos serios provocados por la vacuna contra la fiebre amarilla

La vacuna contra fiebre amarilla es considerada una de las vacunas de virus atenuados más inocuas. Se han notificado eventos adversos, como dolor en el lugar de administración, dolor muscular o dolores de cabeza, y posiblemente estado febril. Vasconcelos y colaboradores¹⁹ reportaron dos muertes asociadas a la aplicación de la vacuna elaborada con la cepa 17D y recomendaron estudiar la inocuidad de esta vacuna^{6,16,18}. Dichos eventos son sumamente inusuales y necesitan ser estudiados en mayor profundidad dado que los autores observaron que “factores en el vacunado, como reacciones probablemente idiosincráticas, podrían haber contribuido sustancialmente al desenlace insperado¹⁹”.

Con la finalidad de determinar la incidencia de eventos adversos asociados con la vacuna contra fiebre amarilla derivada de 17D o 17DD, Thomas y colegas realizaron una revisión sistemática de seis estudios de campañas de vacunación con poblaciones abiertas que incluyeron 94.500.528 individuos, con mayor peso a datos de Brasil (99%) dando como resultado un estimado de 0,51 eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación (ESAVI) serios /millón de dosis aplicadas²⁰.

En cinco revisiones retrospectivas de las historias clínicas de 60.698 personas, no se pudo comprobar ningún ESAVI serio. Los datos con mayor peso (96%) provinieron del Hospital para Enfermedades Tropicales de Londres: dos estudios con 35.723 niños; cuatro estudios con 138 embarazadas; seis estudios con 191 individuos infectados por el VIH y una revisión de pacientes VIH+, sin ESAVI serios reportados²⁰.

Las bases de datos de cada país utilizan diferentes definiciones, protocolos y mecanismos de vigilancia para identificar y reportar casos y eventos adversos, así como estrategias para el seguimiento clínico de los casos. La farmacovigilancia desde bases de datos brinda tres estimaciones: estimación baja para los datos de Brasil y Australia; estimación intermedia para los datos del Sistema de notificación de eventos adversos vacunales (VAER) de Estados Unidos, y una estimación alta para los datos del Reino Unido y Suiza. Las estimaciones de vigilancia activa son más bajas (sugieren los autores que fueron influenciadas por los datos de Brasil) mientras que las estimaciones de vigilancia pasiva son más bajas (y fuertemente influenciadas por los datos del Hospital para Enfermedades Tropicales de Londres que se remontan a 1950)²⁰.

Enfermedad neurotrópica y viscerotrópica

Los eventos adversos asociados serios comprenden la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla y la enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna contra la fiebre amarilla, conocidas como YF-AVD e YF-AND por sus siglas en inglés, respectivamente. La reacción neurotrópica se ha reportado en 26 casos (generalmente con recuperación completa) y la enfermedad viscerotrópica, en 10 casos desde 1990 (7 desde 1996), con ocho defunciones (seis habían sido vacunados como requisito de viaje a una zona endémica y cuatro se presentaron en habitantes de zonas endémicas). Se identificaron indicios de una respuesta inmunitaria causada por la vacuna 17D en tejido de personas fallecidas. El inicio es súbito entre los 3 y los 5 días después de la vacunación, con falla multiorgánica y resultados patológicos típicos. No se ha identificado ningún factor de riesgo^{20,21}. Estos casos han subrayado la importancia de orientar las campañas de vacunación exclusivamente a las poblaciones expuestas al riesgo de contraer la enfermedad y la necesidad de seguir promoviendo la elaboración de vacunas nuevas contra la fiebre amarilla²².

La fiebre amarilla y el Reglamento Sanitario Internacional

La OMS la recomienda la aplicación de la vacuna para los viajeros fuera de zonas urbanas en países situados en zonas de América Central y del Sur y parte del África Subsahariana. La fiebre amarilla es la única enfermedad respecto de la cual el Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) requiere la prueba de vacunación contra fiebre amarilla para las personas que viajan desde países específicos o hacia algunos países donde la fiebre amarilla es endémica.

El Reglamento Sanitario Internacional indica expresamente que se puede exigir a los viajeros prueba de haber recibido la vacuna antiamarílica, como condición para ingresar a un país que así lo requiera. A los viajeros sin prueba de vacunación se les podría aplicar la vacuna cuando entran al país o se les podría detener hasta por seis días para asegurar que no estén infectados. La vacuna contra la fiebre amarilla sólo se aplica en centros de vacunación designados que después de vacunar otorgan a la persona un "Certificado Internacional de Vacunación o Profilaxis" (tarjeta amarilla) sellado y firmado. Este certificado tiene validez durante 10 años después de la fecha de vacunación¹⁸.

Anteriormente, se requería una dosis de refuerzo cada 10 años. En 2014, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS aprobó la recomendación de suspender el requisito de aplicar un refuerzo a los diez años de la vacunación a personas en riesgo de exposición a la transmisión como establece el Reglamento Sanitario Internacional a partir de junio del 2016¹⁸.

Estrategias de respuesta de la OPS/OMS ante brotes de fiebre amarilla en la Región de las Américas

La OPS/OMS ha elaborado un mapa detallado de las zonas de riesgo de fiebre amarilla en las Américas (figura 1) y permite a los países realizar campañas de vacunación colectiva preventiva en períodos interepidémicos. Se han formulado planes basados en datos científicos para proporcionar apoyo y orientación técnica a todos los países que se enfrentan a brotes con el fin de que soliciten apoyo, como la movilización de vacunas a través del Fondo Rotatorio de la OPS.

Conclusión

La fiebre amarilla es causa importante de enfermedad hemorrágica en varios países de África en donde provoca 30.000 muertes anualmente y, de forma esporádica, en algunos países de América del Sur. Dado el surgimiento de otras enfermedades transmitidas por el mismo vector, *Aedes aegyptii*, como el dengue y recientemente el virus del Zika, hay mucho interés en el impacto que pueda tener el calentamiento global y el riesgo de la reurbanización de la fiebre amarilla no solo en zonas tropicales, sino también en zonas con climas más templados.

La vacuna contra la fiebre amarilla es la medida más eficaz para prevenir el contagio. La OMS recomienda la aplicación de la vacuna para cualquier viaje fuera de áreas urbanas en países enzoóticos situados en regiones de América Central y del Sur y partes del África Subsahariana. Asimismo, se recomienda la incorporación de la vacuna antiamarílica en el esquema de vacunación como parte del Programa Ampliado de Inmunización en los países que presentan zonas de enzooticidad.

Referencias

1. McNeill, J. R. (2010). *Mosquito Empires: Ecology and war in the greater Caribbean, 1620–1914*. NY: Cambridge University Press. págs. 44–45
2. Anonymous (2012) [2008]. *Popol Vuh. Relato maya del origen del mundo y de la vida*. Collection: Paradigmas. Hardcover (II edición) (Madrid: Editorial Trotta). ISBN 978-84-8164-965-9
3. Charles Finlay, con Rudolph Matas, traductor (1881) "The mosquito hypothetically considered as an agent in the transmission of yellow fever poison," *New Orleans Medical and Surgical Journal* 9: 601–616
4. Del Regato, J A (2001). "Carlos Juan Finlay (1833–1915)". (*Journal of Public Health Policy*, 22 (1): 98–104.)
5. Bolivar J. Lloyd, M. D The Pan American Sanitary Bureau. 1930 *The American Journal of Public Health and The Nation's Health* VOL XX No. 9 págs. 925–926.
6. Monath T, Gershman M, Staples JE, Barrett A. Yellow fever vaccine. En: *Vaccines*. VI edición. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Saunders Elsevier Inc.; 2013.
7. Gershman Mark D., Staples J. Erin . Yellow Fever (in Chapter 3 Viral hemorrhagic fevers) CDC Health Information for International Travel Oxford University Press. ISBN# 978-0-19-937915-6
8. Watson RT et al., eds. Climate change 1995; impacts, adaptations and mitigation of climate change: scientific-technical analysis. Contribution of Working Group II to the Second Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge, Cambridge University Press, 1996.
9. Rueda LM et al. Temperature-dependent development and survival rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology* 1990; 27: 892–898.
10. Shope RE. Global climate change and infectious diseases. *Environmental Health Perspectives* 1991; 96: 171–74.
11. Dickerson JL Yellow fever A deadly disease poised to kill again. *Clin Invest* 2006 Oct 2; 116(10): 2566.
12. Romano APM, Costa ZGA, Ramos DG, Andrade MA, Jayme VdS, Almeida MABd, et al. (2014) Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008–2009. *PLoS Negl Trop Dis* 8(3): e2740. doi:10.1371/journal.pntd.0002740
13. Boletín de la OPS: Brote de fiebre amarilla en Paraguay, 6 de noviembre de 2008 14:46.
14. Boletín de noticias de la OPS: Movilización de ayuda por fiebre amarilla en Paraguay 2, 28 de febrero de 2008 07:34
15. Monath T. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res* 2003; 60:343–95.
16. Gershman Mark D., Staples J. Erin . Yellow Fever (in Chapter 3 Viral hemorrhagic fevers). CDC Health Information for International Travel 2016 Oxford University Press. ISBN# 978-0-19-937915-6
17. Theiler M, Smith HH. Use of yellow fever virus modified by in vivo cultivation for human immunization. *J Exp Med* 1937;65:787–800
18. Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades. Dosis de refuerzo para la vacuna contra la fiebre amarilla: Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización. *MMWR* 2015;64(23);647–650.
19. Vasconcelos PF and the Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001 Jul 14; 358(9276):91–7.
20. Thomas RE et al. Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. *Vaccine* 2011; 29(28): 4544–4555. Washington, D.C.: OPS; 2008
21. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* 2012;11(4):427–48.
22. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, et al, Is it time for a new yellow fever vaccine? *Vaccine* 2010;29;28.

Virus de Zika

Marco Aurélio Palazzi Sáfdi, MD, PhD

Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

Flavia J. Almeida, MD, PhD

Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

Introducción

Los datos científicos recabados y las lecciones aprendidas tras la introducción del virus de Zika (VZIK) en el Hemisferio Occidental, primero en Brasil y luego con una muy rápida diseminación en las Américas, suministraron una gran cantidad de información inesperada y han sido cruciales para comprender mejor varios aspectos relacionados con la transmisión del virus, sus manifestaciones clínicas, complicaciones neurológicas y especialmente el riesgo de microcefalia y otras malformaciones neurológicas en fetos cuyas madres contraen la infección por el VZIK durante el embarazo¹. En este contexto, la formulación de intervenciones terapéuticas potenciales y estrategias preventivas, como vacunas, son de suma importancia.

En este capítulo se resume el conocimiento actual sobre la infección por el VZIK en los seres humanos y se brinda una perspectiva sobre las cuestiones y los desafíos relacionados con la fabricación de una vacuna inocua y eficaz contra el VZIK.

Etiología

El VZIK es un virus de ARN monocatenario emergente que portan los antrópodos, miembro del serocomplejo *Spondweni* (género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*) y relacionado con otros virus transmitidos por los mosquitos que provocan la fiebre amarilla, el dengue, la enfermedad del Nilo Occidental, la encefalitis de San Luis y la encefalitis japonesa. Por medio de análisis filogenéticos se han identificado dos linajes principales, el africano y el asiático².

Epidemiología

Tras la identificación inicial en 1947 en un mono rhesus centinela (es decir, monos mantenidos en cautiverio con el fin de identificar la actividad de la fiebre amarilla) en una selva de Uganda³, el ZIKV se asoció solamente con pocos casos esporádicos en seres humanos en África y Asia en el curso de los próximos 60 años⁴. Sin embargo, desde 2007, momento en el que se notificó el primer brote del VZIK fuera de África y Asia en los Estados Federados de Micronesia (Yap), se identificó en brotes posteriores en la Polinesia Francesa y en otras Islas del Pacífico⁴. En mayo de 2015, el Ministerio de Salud confirmó la transmisión autóctona del VZIK en relación con un brote de "síndrome de pseudodengue" en el noreste del Brasil. El brote de VZIK siguió evolucionando y se

diseminó geográficamente de manera muy rápida⁵. Desde entonces, en las Américas, 49 países y territorios informaron transmisión local, 24 países y territorios han notificado casos de microcefalia o malformación del sistema nervioso central (SNC) relacionados potencialmente con la infección por el VZIK, y 15 países y territorios han notificado el síndrome de Guillain-Barré (SGB) potencialmente asociado con la infección por el VZIK. Al 14 de abril de 2018, Uruguay es el único país de las Américas con pruebas de un vector competente establecido, pero sin transmisión anterior o actual documentada conocida del VZIK (figura 1)⁵.

Figura 1. Áreas con riesgo de Zika en América Latina y el Caribe



Brasil fue al país más afectado en las Américas, con la notificación de 216.207 casos probables en 2016, 17.594 casos en 2017 y sólo 1.174 casos hasta la décima semana de 2018⁶. Desde 2015, el Ministerio de Salud de Brasil confirmó 3.071 casos de microcefalia o malformación del SNC a raíz de la infección por el VZIK, con la mayoría (60%) de los casos en la región del Noreste, seguido por el Sudeste (24%) y Occidental Central (7%)⁷.

En 2018, se ha notificado una caída sustancial en los casos de infección por el virus de Zika en los países más afectados de las Américas, probablemente por la "inmunidad colectiva" de la población que se tornó inmune después de haberse infectado en años anteriores, reduciendo el número de sujetos susceptibles, sin tratamiento previo y así, limitando la transmisión del virus en la comunidad.

Transmisión y período de incubación

El VZIK es transmitido a los seres humanos por los mosquitos *Aedes aegypti* (y menos comúnmente por otras especies de *Aedes*, como *Aedes polynesiensis*, *Aedes hensilli*, *Aedes africana* y *Aedes albopicta*), el mismo vector que puede transmitir los virus del dengue, chicungunya y fiebre amarilla⁸. El VZIKV ya ha sido aislado en otros mosquitos fuera del género *Aedes*. No obstante, es importante destacar que el aislamiento del VZIK de un mosquito no se considera prueba de que la transmisión es viable por este mosquito. Los seres humanos y otros primates son los reservorios principales del virus, con los seres humanos como los hospederos primarios.

Por otra parte, se han identificado modalidades de transmisión sin vectores, como: perinatal, intrauterina, sexual, por transfusión sanguínea y exposición en el laboratorio⁸. Si bien se ha detectado el ARN del VZIK en la leche materna, aún no se ha demostrado la transmisión por medio de la lactancia, lo cual refuerza las recomendaciones actuales que las madres infectadas por el VZIK deben seguir amamantando a sus bebés⁸.

La transmisión intrauterina del VZIK fue confirmada en Brasil por la detección del genoma del virus, mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), en muestras de líquido amniótico de mujeres con síntomas de infección por el VZIK durante el primer trimestre del embarazo cuyos fetos habían sido diagnosticados con microcefalia, en tejidos de la placenta de abortos espontáneos, y también en la sangre y tejido cerebral de lactantes con anomalías neurológicas congénitas, como la microcefalia^{8,9}.

En Brasil se están investigando informes de casos con el VZIK transmitidos posiblemente por transfusión sanguínea. De manera interesante, durante el brote en la Polinesia Francesa, el 2,8% de los donantes de sangre tuvieron resultado positivo por RT-PCR para el VZIK, todos ellos asintomáticos al momento de la donación de sangre¹⁰.

Se cree que el período de incubación en los seres humanos antes del comienzo de los síntomas oscila entre 3 y 14 días después de la picadura de un mosquito infectado. Las personas infectadas, tanto sintomáticas como asintomáticas, pueden transmitir el VZIK a los mosquitos durante todo el período virémico que, por lo general, oscila entre unos cuantos días y una semana⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico está limitado por los signos y síntomas no específicos de la infección por el VZIK que son similares a los de otras infecciones por arbovirus (por ejemplo, chicungunya y dengue) comunes en zonas endémicas. En pacientes sintomáticos se han observado datos de laboratorio, como trombocitopenia

moderada, leucopenia y elevaciones en los marcadores de la fase aguda de la inflamación, lactato dehidrogenasa sérico o transaminasas hepáticas⁸.

El diagnóstico específico del VZIK en individuos sintomáticos no gestantes se basa principalmente en la detección del ARN del VZIK por RT-PCR realizado en especímenes de suero u orina recogidos <14 días después del comienzo de los síntomas⁸. La inmunoglobulina específica del VZIK M (IgM) y los anticuerpos neutralizantes pueden ser detectados por ensayos de inmunoabsorción enzimática (ELISA) en especímenes de suero recogidos al finalizar la primera semana de la enfermedad y hasta 12 semanas después del comienzo de los síntomas. Con la formación de la respuesta inmunitaria, las concentraciones de IgM aumentan en la sangre periférica y el nivel de ARN vírico, por lo general, se reduce. Se deben realizar análisis de los anticuerpos contra IgM en el suero si el resultado de RT-PCR es negativo o cuando han transcurrido ≥ 14 días desde el comienzo de la enfermedad. Los anticuerpos contra IgG se desarrollan en el curso de días después de IgM y se pueden detectar durante meses o años. Sin embargo, se observan frecuentemente resultados positivos falsos debido a la reacción cruzada con flavivirus relacionados (por ejemplo, los virus del dengue y la fiebre amarilla). Durante el brote de la infección por el VZIK en el estado de Yap de la Micronesia, la presencia de niveles bajos de IgM reactivo cruzado fue demostrado en todos los pacientes con infección secundaria por *flavivirus*¹¹.

Los resultados positivos en infecciones primarias por *flavivirus* se deben confirmar con una cuatuplicación de los valores de anticuerpos neutralizantes contra el VZIK con pruebas de neutralización por reducción de placa (PRNT). En zonas endémicas, donde una gran proporción de la población podría haber estado anteriormente infectada con otros flavivirus o vacunada contra un *flavivirus* relacionado (es decir, infección secundaria por *flavivirus*), los anticuerpos neutralizantes podrían aún generar resultados reactivos cruzados en estos individuos⁸.

Manifestaciones clínicas

Se calcula que cerca del 80% de las personas infectadas por el VZIK son asintomáticas. En casos sintomáticos, se considera que la infección está asociada con una enfermedad moderada, autolimitante que dura pocos días y está caracterizada por fiebre de grado bajo, erupción pruriginosa, edema de las extremidades, conjuntivitis, dolor de cabeza y mialgia. Manifestaciones menos comunes comprenden síntomas gastrointestinales, dolor retroorbitario y linfadenopatía^{1,8,12}. Las manifestaciones clínicas en lactantes y niños con infección adquirida son similares a los datos observados en adultos con la infección por el VZIK. La presencia de artralgia en lactantes y niños de corta edad es difícil de detectar y se puede manifestar en forma de irritabilidad, movimiento limitado o negativa a mover una extremidad. Durante los brotes del VZIK, se notificaron casos en todos los grupos etarios con tasas de incidencia más altas en adultos, en comparación con los niños^{1,8,12}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló definiciones provisionales de casos con el fin de suministrar estandarización mundial para la clasificación y notificación de casos por el virus de Zika: paciente con erupción o fiebre con al menos uno de los signos y síntomas a continuación: artralgia; artritis o conjuntivitis (hiperemia conjuntival no purulenta). Un caso confirmado es un caso sospechoso con una confirmación de laboratorio de infección reciente por el virus de Zika: presencia del ARN o antígeno del virus de Zika en muestras de suero o de otro tipo (por ejemplo, saliva, tejidos, orina o sangre) o anticuerpos IgM contra el VZIK positivo y PRNT₉₀ para VZIK con valores ≥ 20 y PRNT₉₀ para VZIK con valores ≥ 4 en comparación con otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus¹³.

Complicaciones neurológicas y autoinmunitarias

Tras la infección por el VZIK, principalmente en adultos, se han notificado complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré (SGB), meningitis, encefalomielitis diseminada aguda y mielitis. La Polinesia Francesa, Brasil, Colombia, Venezuela y varios otros países de América Central y el Caribe notificaron un aumento en las tasas de SGB durante el último brote del VZIK¹⁴. La incidencia notificada del SGB fue superior entre los varones y aumentó constantemente con la edad, con la presentación de las tasas más altas en los varones mayores de 60 años, conclusiones que concuerdan con informes anteriores sobre la epidemiología del SGB. Esta situación epidemiológica refuerza la hipótesis de un vínculo entre la infección por el VZIK y la incidencia del SGB, destacando que el VZIK se debe incluir ahora en la lista de posibles patógenos infecciosos que pueden desencadenar el SGB¹⁴⁻¹⁶.

Síndrome congénito

Sin embargo, la observación más llamativa durante el brote del VZIK en Brasil fueron los datos acumulados que ofrecieron la base para establecer una relación entre la infección por el VZIK durante el embarazo y las deformidades congénitas. Se describió una amplia gama de deformidades congénitas, caracterizadas predominantemente por alteraciones del SNC y síntomas conexos: microcefalia (con desproporción craneofacial importante), espasticidad, convulsiones, irritabilidad marcada y disfunción del tronco encefálico, inclusive problemas de la alimentación. Los resultados de estudios de neuroimagenología sugieren que la infección intrauterina por el VZIK se relaciona con deformidades cerebrales graves, como calcificaciones cerebrales, hidrocefalia, lisencefalia con agenesia del cuerpo calloso, paquigiria, displasia cerebelar y anomalías de la materia blanca^{1,8,16-18}. La gravedad de las modificaciones neurológicas parece guardar relación con el período de gestación al momento en el que las mujeres adquieren la infección, es decir cuanto antes ocurre la infección durante el embarazo, más grave es el desenlace neurológico para el feto. También se describieron artrogriposis, microftalmia, modificaciones oftalmoscópicas en la región macular, así como anomalías del nervio óptico en lactantes con sospecha de síndrome congénito del VZIK^{1,8,16-18}.

La verdadera carga de la enfermedad congénita por el VZIK está probablemente subestimada al asumir que seguramente una proporción importante de los recién nacidos afectados tienen manifestaciones subclínicas al momento del nacimiento, sin microcefalia, lo cual evita que estos lactantes sean diagnosticados con los métodos de evaluación, al menos hasta las etapas posteriores de la infancia y la adolescencia, cuando se pueden detectar las limitaciones cognitivas, del desarrollo o visuales.

Las características singulares del brote del VZIK en Brasil, donde la población era completamente susceptible (sin tratamiento anterior) al virus, afectando a zonas urbanas densamente pobladas con *Aedes aegypti*, y el sistema establecido de notificación de la vigilancia, son motivos posibles para explicar por qué la función del VZIK como una causa potencial de enfermedad congénita sólo se ha reconocido después de la circulación en Brasil. Además, si la infección por el VZIK guarda relación con la inmunidad durante toda la vida, se prevé que en lugares endémicos de África y Asia, donde el virus ha circulado durante años, una proporción de las mujeres en edad reproductiva seguramente estará infectada con antelación, lo cual limita el número de mujeres susceptibles.

Asimismo es posible que los desenlaces más graves de la infección por el VZIK observados en Brasil y otros países puedan guardar relación con la mutación en las características de la virulencia de la cepa circulante del VZIK o incluso la interacción inmunitaria entre infecciones consecutivas por *flavivirus*. De manera interesante, después de que los informes de Brasil¹⁷⁻¹⁹ hicieran alusión a una relación causal entre la infección por el VZIK en el embarazo y la microcefalia y otras anomalías congénitas, en un estudio retrospectivo realizado en la Polinesia Francesa se estableció una asociación entre el VZIK y la microcefalia²⁰.

Tratamiento

Actualmente no contamos con ningún tratamiento antivírico específico para pacientes con la enfermedad del VZIK. Únicamente se indica la atención de apoyo, descanso, líquidos y tratamiento sintomático (acetaminofeno para aliviar la fiebre y antihistamínicos para tratar el prurito). Se deben evitar la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un estudio reciente demostró que la cloroquina manifiesta actividad antivírica contra el VZIK en células VERO, células endoteliales microvasculares del cerebro humano y células madre neuronales. En este estudio, los autores estuvieron en condiciones de demostrar que la cloroquina redujo, *in vitro*, el número de células infectadas por el VZIK, la producción de virus y la muerte celular promovidas por la infección por el VZIK sin efectos citotóxicos²¹.

Vacunas

En los estudios preliminares se identificó un serotipo único del VZIK y se sugirió que la respuesta inmunitaria después de la infección induce anticuerpos ampliamente neutralizantes contra múltiples cepas (cepas del VZIK de América del Sur, Asia y las primeras cepas de África probaron ser igualmente sensibles a la neutralización por suero de seres humanos convalecientes con el VZIK), lo cual preparó el terreno para la formulación de una vacuna eficiente²². De manera similar a otros flavivirus, los anticuerpos neutralizantes parecen desempeñar una función central en la protección de la infección.

Varias vacunas experimentales contra el VZIK, con el empleo de diferentes tecnologías, basadas en ADN de plásmidos, ARNm modificado, virus inactivados purificados, vacunas atenuadas elaboradas con virus recombinantes vivos y vacunas con virus como vector, mostraron resultados promisorios en estudios realizados en ratones y primates y están ahora avanzando a ensayos clínicos en seres humanos^{23,24}. Tomando en consideración la necesidad de proteger a la mujer en edad reproductiva, se deben priorizar las estrategias de vacunación dirigidas a individuos de ambos sexos en edad reproductiva (a fin de evitar la transmisión sexual), a partir de los nueve años de edad. Los últimos resultados con la vacuna quimérica atenuada elaborada con virus vivos contra el dengue, que revela mayor riesgo de dengue grave entre sujetos sin tratamiento previo contra el dengue vacunados, en comparación con el grupo de referencia no vacunado²⁵, destaca la importancia de vigilar la inocuidad a largo plazo para evaluar la duración de las respuestas inmunitarias protectoras de las vacunas experimentales actuales contra el VZIK²⁶. Asimismo, resultará esencial, al planear ensayos de vacunas futuras, tener un mejor conocimiento de las respuestas inmunitarias después de infecciones subsiguientes con estos flavivirus. Aún se desconoce si una infección previa por otros flavivirus, como el dengue, o la presencia de anticuerpos contra la fiebre amarilla en poblaciones en las que la vacunación se recomienda sistemáticamente, aumentará el riesgo de enfermedad grave, complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré o enfermedad congénita en embarazadas.

Inovio Pharmaceuticals está formulando una vacuna de plásmido de ADN sintético contra el virus de Zika, la cual codifica las regiones de la premembrana-membrana y la envoltura del virus, actualmente en ensayos de fase I, para evaluar la inocuidad, tolerabilidad e inmunogenia de la vacuna experimental en adultos de 18 a 65 años de edad²⁷.

El Instituto Nacional de Investigación sobre la Alergia y las Enfermedades Infecciosas (NIAID) tiene una vacuna de ADN contra el VZIK que se encuentra actualmente en ensayos de fase II. Estudios anteriores demostraron que la vacuna era inocua y suscitaba una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de Zika²⁸. El ensayo actual en fase II/IIb, iniciado en 2016, se divide en dos partes: un estudio de inocuidad e inmunogenia y un estudio de eficacia, en el que participan al menos 2.490 individuos sanos en zonas de infección confirmada o potencial por Zika transmitida por mosquitos, entre ellas: los Estados Unidos y Puerto Rico, Brasil, Costa Rica, México, Panamá y Perú. Los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) tienen también una asociación con el Instituto Butantán de Brasil para formular una vacuna atenuada elaborada con virus vivos contra el Zika, actualmente en ensayos de fase inicial.

Si bien las vacunas de ADN, así como las vacunas de subunidades, son inocuas y potencialmente fáciles de fabricar, su inmunogenia es limitada en comparación con otros tipos de vacunas, como las atenuadas elaborada con virus vivos²⁹.

La prevención y el control actualmente dependen de estrategias personales para evitar las picaduras de mosquitos y programas comunitarios para reducir las densidades de vectores en zonas endémicas. Las medidas personales comprenden el uso de repelente de mosquitos que contiene DEET, picaridina, aceite de eucalipto de limón o IR3535. La indumentaria y los equipos tratados con permetrina pueden repeler los mosquitos⁸.

Investigación y desafíos futuros

A pesar de los avances que fueron logrados recientemente en la comprensión de varios aspectos relacionados con la infección por el VZIK, es importante reconocer que aún tenemos muchas brechas en la investigación e interrogantes sin responder sobre el VZIK. Ámbitos cruciales de investigación futura comprenden la necesidad de entender mejor el espectro completo de los desenlaces en el feto a partir de la infección fetal por el VZIK; la evaluación de factores de riesgos potenciales para la transmisión vertical (carga vírica, coinfecciones, momento oportuno, virulencia de la cepa circulante); formulación de pruebas diagnósticas más específicas; la función, de haber alguna, de los mosquitos no *Aedes* en la transmisión, así como otras modalidades potenciales de transmisión no por vector; la patogenia de complicaciones neurológicas y autoinmunitarias tras infecciones por el VZIK.

Finalmente, los métodos novedosos para el control de vectores y la formulación de vacunas y fármacos antivíricos específicos serán sumamente importantes en el control de la enfermedad y la disminución de la carga de la infección por el VZIK.

Declaración sobre conflicto de intereses

Los autores no tienen financiación ni conflicto de interés alguno para comunicar.

Referencias

1. Sáfadi MAP & Nascimento-Carvalho C. Update on Zika: What You Need to Know. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 3:333–35.
2. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, et al. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol* 1998; 72: 73–83.
3. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509–520.
4. Iloos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect Vol*, 2014; 44(7):302–307.
5. OMS. Zika situation report. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/10-march-2017/en/>. Consultado: 14 de abril de 2018.
6. Secretaría de Vigilancia Sanitaria. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico. Control de los casos de dengue, fiebre de chikungunya y fiebre por el virus de Zika hasta la Semana Epidemiológica 10 de 2018. Volumen 49. Abr. 2018. Disponible en: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/06/2018-012.pdf>. Consultado: 14 de abril de 2018.
7. Secretaría de Vigilancia Sanitaria. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico. Control integrado de las alteraciones en el crecimiento y el desarrollo relacionadas con la infección por el virus de Zika y otras etiologías infecciosas, hasta la Semana Epidemiológica 52 de 2017. Volumen 49. No 6. 2018. Disponible en: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/20/2018-003-Final.pdf>. Consultado: 14 de abril de 2018.
8. CDC. Zika virus. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, CDC; 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/>. Consultado: 14 de abril de 2018.
9. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159–60.
10. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20761.
11. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1232–9.
12. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Ver* 2016; 29:487–524.
13. Organización Mundial de la Salud. (2016) Zika virus disease: interim case definitions. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/iris/handle/10665/204381>
14. Santos T, Rodriguez A, Almiron M. et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med* 2016; 375:1598–1601.
15. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case control study. *Lancet* 2016; 387:1531–9.
16. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. 2016. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. ECDC, Estocolmo, Suecia. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>.
17. França GA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016;388:891–7.
18. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951–958.
19. Brasil P, Pereira Jr JP, Gabaglia C et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro — Preliminary report. *N Engl J Med* 2016; 16:742–52.
20. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* 2016;387:2125–32.
21. Delvecchio R, Higa L, Pezzuto P et al. Chloroquine inhibits Zika Virus infection in different cellular models. *Viruses* 2016 Nov 29;8(12).
22. Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, et al. Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Rep* 2016 Aug 9;16(6):1485–1491.

23. Abbink P, Larocca R, De La Barrera R, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* 2016 Sept. 9;353(6304):1129–32.
24. Poland G, Kennedy R, Ovsyannikova I et al. Development of vaccines against Zika virus. *Lancet Infect Dis* 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30063-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30063-X).
25. OMS. Global Vaccine Safety. Dengue vaccine safety update. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/dengue/Dec_2017/en/. Consultado: 14 de abril de 2018.
26. Halstead S. Achieving safe, effective, and durable Zika virus vaccines: lessons from dengue. *Lancet Infect Dis* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30362-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30362-6).
27. Griffin BD, Muthumani K, Warner BM, et al. DNA vaccination protects mice against Zika virus-induced damage to the testes. *Nat Commun* 2017 Jun 7; 8:15743.
28. Gaudinski MR, Houser KV, Morabito KM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomised, open-label, phase 1 clinical trials. *Lancet* 2018 Feb. 10;391(10120):552–562.
29. Durbin A, Wilder-Smith A. An update on Zika vaccine developments. *Expert Rev Vaccines* 2017 Aug.;16(8):781–787.

Módulo 2:
La Toma de Decisiones
Sobre vacunas nuevas

El Proceso Decisorio para la Introducción de Nuevas Vacunas en América Latina y el Caribe

Lucia Helena De Oliveira

Asesora de nuevas vacunas, Unidad de Inmunización/FGL, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud

Barbara Jauregui

Consultora internacional, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud

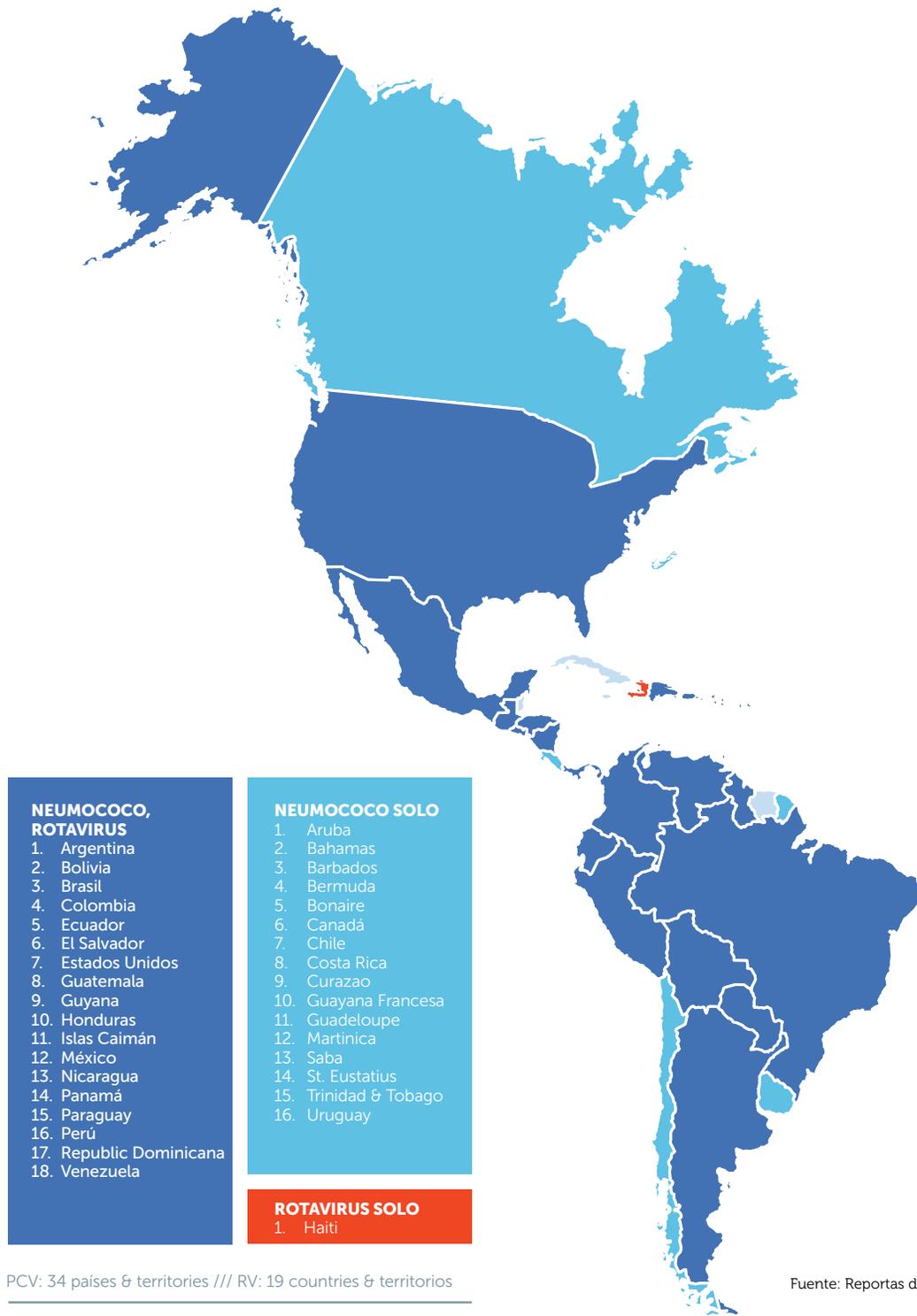
Introducción

Los adelantos biotecnológicos de las últimas décadas han resultado en la proliferación de nuevas vacunas a un ritmo sin precedentes. La región de las Américas se ha mantenido a la vanguardia en la introducción de nuevas vacunas en los calendarios nacionales de inmunización, particularmente con respecto a la introducción de las vacunas contra el rotavirus, el neumococo y el virus del papiloma humano (VPH)^{1,2}.

Las vacunas nuevas en general han requerido más años de investigación para su desarrollo y frecuentemente han requerido el uso de tecnologías nuevas y más complejas, por lo que resultan más costosas³. Para minimizar las inequidades producidas por la falta de acceso a las vacunas en los países en desarrollo, es necesario apoyar el proceso decisorio con una base de evidencia más amplia y sólida, para así poder justificar la inversión⁴.

Como consecuencia, los ministerios de salud de América Latina y el Caribe (ALC) aprobaron una resolución de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la que se hace un llamado para la obtención de evidencia más amplia para la toma de decisiones fundamentadas sobre la introducción de vacunas con el apoyo técnico de la OPS. Se exhorta a los Estados Miembros a movilizar recursos adicionales con el fin de respaldar los análisis para introducir nuevas vacunas⁵.

Figura 1. Introducción universal de las vacunas de RVA y PCA en el PAI, Región de las Américas, 2016



Criterios a considerar en el proceso decisorio

El proceso decisorio para la introducción de una nueva vacuna es complejo y debe ser llevado a cabo con absoluta cautela y seriedad para asegurar que la introducción sea exitosa y sostenible en el tiempo. Después de todo, una vez que una vacuna ha sido introducida al calendario nacional de vacunación, retirarla del mismo no es una buena práctica a la luz de sus implicancias éticas, políticas y sociales.

Los expertos han identificado tres factores esenciales para que la introducción de vacunas logre el mayor impacto posible en forma sostenible⁶.

- 1. Las decisiones deben ser nacionales** dado que los países tienen cargas de enfermedad, infraestructura y presupuesto diferentes.
- 2. La evidencia científica para apoyar esas decisiones debe ser amplia**, con medidas de costo-efectividad y sostenibilidad financiera.
- 3. El país debe contar con la infraestructura necesaria para apoyar los procesos decisorios nacionales**, incluyendo un Comité Asesor Nacional de Prácticas de Inmunización (NITAG) u otro órgano asesor independiente.

Además, sobre la base de una guía de introducción de vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la OPS formuló la Guía Práctica sobre la Introducción e Implementación de Nuevas Vacunas, en la cual se describen los diversos criterios a tomar en cuenta a la hora de considerar la introducción de una vacuna nueva al calendario nacional³⁷. Estos pueden desglosarse en factores políticos y técnicos, y factores programáticos y de factibilidad.

Aspectos políticos y técnicos

Los factores políticos y técnicos establecen el apoyo de base y los datos científicos de los que emanará la recomendación para introducir o no una estrategia sanitaria. Más allá de los factores políticos que son responsabilidad de autoridades de alto nivel, todos los aspectos técnicos suelen ser analizados y conversados en el seno del Comité Asesor Nacional de Prácticas de Inmunización (NITAG) o un comité nacional similar. Este importante órgano asesor independiente formula recomendaciones técnicas al Ministerio de Salud sobre las mejores medidas de control para la enfermedad a prevenir.

Prioridad de salud pública. En primer lugar, los ministerios de salud evalúan si la enfermedad que la vacuna previene es una prioridad de salud pública en su país. En consecuencia, se debe establecer la opinión de varias partes interesadas clave y documentar mediante evaluaciones cualitativas. Cuanta mayor percepción haya sobre el problema, más aceptada será la introducción de la vacuna, y las estrategias para la concientización suelen ser el primer paso en el proceso para la formulación de políticas. Cabe destacar que la concientización exige de datos complementarios y pruebas de la magnitud del problema y es aquí donde entra en juego la carga de la enfermedad.

Carga de enfermedad. Para poder tomar una decisión fundamentada, resulta fundamental ser consciente de la magnitud de la enfermedad que se procura reducir. Esto requiere de estudios nacionales de incidencia, prevalencia, discapacidad, hospitalizaciones y mortalidad. Idealmente, esta información se puede obtener mediante datos de vigilancia o estudios especiales. Toda vez que se cuenta con datos de la investigación y la

vigilancia a nivel de los países, la carga de la enfermedad se reconoce fácilmente. Por otra parte, cuando los datos son insuficientes a nivel nacional, la carga de la enfermedad resulta difícil de calcular y los encargados de formular las políticas sólo poseen cálculos de países vecinos o incluso cálculos regionales o internacionales amplios para utilizar en el proceso decisorio.

Eficacia e inocuidad vacunal. La eficacia e inocuidad de las vacunas se establecen en ensayos clínicos realizados en condiciones ideales antes del otorgamiento de la licencia a una vacuna y durante la etapa de poscomercialización. La información esencial es considerada por los ministerios de salud para determinar el posible valor agregado de la intervención como una estrategia de salud pública efectiva e inocua.

Comparación con otras intervenciones (inclusive otras vacunas). Para algunas enfermedades se cuenta con algunas opciones vacunales y otras intervenciones no vacunales. La comparación de las diferentes intervenciones de control requiere del nivel de análisis apropiado para cada una de ellas. Los aspectos clave a considerar en un análisis comparativo son la carga de la enfermedad, la efectividad, los costos de cada intervención y los resultados de costo-efectividad^{8,9}. Las comparaciones entre intervenciones requieren del uso de datos a nivel nacional en la medida de lo posible dado que hay gran variabilidad en la carga de la enfermedad, el programa de vacunación y los costos de la atención sanitaria, e incluso en los datos de eficacia vacunal, toda vez que se cuenta con ellos.

Criterios económicos y financieros. La evaluación de las implicaciones económicas y financieras de las vacunas nuevas proporciona información valiosa para el proceso de toma de decisiones que realizan los gobiernos y sus aliados. Las intervenciones sanitarias se evalúan con diferentes tipos de análisis económicos, entre ellos: análisis de costos, análisis para la minimización de los costos, análisis de costo-beneficio, análisis de la eficacia en función de los costos y análisis del rendimiento de la inversión. Estos tipos de análisis se describen en mayor detalle en el capítulo *Una política más sólida en materia de vacunación en América Latina y el Caribe: Datos sobre la incidencia de las vacunas, los costos y la rentabilidad*.

Aspectos programáticos y de factibilidad

Los aspectos programáticos y de factibilidad se relacionan con las características del producto que se desea introducir. Deben ser evaluados por expertos del nivel técnico dado que implican un análisis de la funcionalidad, logística, oferta, desempeño y entrega de la vacuna por el programa de vacunación. Estos factores suelen ser determinantes en el proceso de toma de decisiones dado que, algunas veces, recomendaciones técnicamente racionales no se pueden poner en práctica en las condiciones imperfectas del mundo real.

Características y oferta de la vacuna. Los países deben determinar si las características, la vía de administración y formulación de la vacuna que está disponible en el mercado son adecuadas para el programa nacional o si se prevén problemas con la logística o la funcionalidad del programa, entre ellos requisitos de capacidad adicional de la cadena de frío o la necesidad de modificar la estrategia de entrega, entre otros. Asimismo, se debe considerar la oferta vacunal a fin de garantizar la provisión ininterrumpida del producto a la población del país.

Desempeño del programa de inmunización. La introducción de una vacuna nueva puede aumentar la demanda de la comunidad o debilitar el programa de vacunación. Por ello, antes de la introducción de una vacuna nueva, es importante evaluar el desempeño actual del programa y trabajar en los aspectos que se deben fortalecer o preparar con antelación para una introducción exitosa.

El proceso de toma de decisiones

Los criterios anteriormente mencionados constituyen los elementos necesarios a ser tomados en consideración por el gerente del programa nacional de inmunización para justificar una decisión preliminar de tipo técnico. Esta decisión también debe considerar las discusiones de los grupos interdisciplinarios de los ministerios de salud que son pertinentes para los problemas sanitarios que se abordan. Esto comprende a los equipos que realizan estudios de eficacia en función de los costos. Este análisis suele concluir con una decisión de dos vías: recomendar la introducción de la nueva vacuna o posponer su introducción. Sin embargo, con frecuencia se toman también decisiones de intensificar o cambiar una estrategia de vacunación con la meta de mejorar la cobertura de la vacunación y el rendimiento del programa.

Evaluación regional de la introducción de nuevas vacunas en América Latina

Un estudio regional realizado en 2009 analizó la existencia y el funcionamiento de los comités nacionales asesores de inmunización en las Américas como componentes del proceso decisorio para la introducción de nuevas vacunas¹⁰. De los 29 países que respondieron al cuestionario, 17 informaron poseer un NITAG. Los países participantes subrayaron la necesidad de fortalecer el proceso de toma de decisión en inmunización mediante:

- La creación o el fortalecimiento del NITAG actual;
- El mejoramiento de la coordinación entre actores clave del proceso decisorio;
- La intensificación del compromiso político con la inmunización;
- El fortalecimiento de los sistemas nacionales de recolección de datos;
- La obtención de financiamiento para las vacunas; y
- La generación de evaluaciones económicas.

Desde entonces, los países de las Américas han avanzado en forma constante pero variable en estas dimensiones. Estas condiciones permiten a los gobiernos nacionales tomar mejores decisiones técnicas con respecto a los programas de inmunización, responsabilizarse por contribuir al pago y la distribución de vacunas, reducir la brecha entre los países desarrollados y los países en desarrollo en cuanto a la prevención de casos y muertes por enfermedades vacunoprevenibles¹¹.

A fin de mejorar el conocimiento y promover la comprensión del proceso de introducción de nuevas vacunas en la Región de América Latina, en 2012, se realizó una evaluación cualitativa sistemática con particular énfasis en la vacuna contra el rotavirus (RV) y la vacuna conjugada contra el neumococo (PCV)¹. Se evaluaron el proceso de toma de decisiones, la estructura programática establecida y los factores clave que incidieron en la introducción de nuevas vacunas, inclusive datos nacionales de morbilidad y mortalidad disponibles y considerados antes de la introducción de vacunas, fuentes de financiamiento y mecanismos para la introducción de vacunas, desafíos en la implementación y evaluación del impacto de las vacunas.

Los países incluidos fueron Bolivia, Brasil, Nicaragua, Perú y Venezuela. El proceso de toma de decisiones en estos países fue objeto de evaluación mediante entrevistas con informantes clave en cada país y una revisión sistemática de datos publicados, literatura gris, documentos técnicos oficiales e indicadores de salud específicos al país.

Los resultados del estudio mostraron que el potencial de las nuevas vacunas para reducir la mortalidad, según lo establecido por el Objetivo de Desarrollo del Milenio número 4, fue una consideración importante que conllevó a la introducción de vacunas en todos los países evaluados. Además, otros componentes esenciales del proceso de toma de decisión en estos países comprendieron la disponibilidad de fondos, la existencia de evidencia suficiente para la introducción de vacunas, y la factibilidad de un financiamiento sostenible.

El estudio concluyó que el proceso de toma de decisiones en los países evaluados no sigue un enfoque sistemático. No obstante, la evidencia disponible sobre la eficacia, el impacto potencial y la eficacia en función de los costos, incluso sin datos locales, son elementos importantes en el proceso de toma de decisiones para la introducción de vacunas en Latinoamérica.

Conclusiones

A fin de que la introducción de nuevas vacunas sea exitosa se deben tomar en consideración varios criterios que deben ser consensuados entre diversos actores. Los países de América Latina y el Caribe han introducido vacunas nuevas muy rápidamente y, en el proceso, algunos países han seguido los criterios descritos en este capítulo más rigurosa y exhaustivamente que otros. A medida que sigan surgiendo vacunas nuevas y más costosas, y los programas nacionales de inmunización requieran de un presupuesto cada vez mayor, se tornará importante contar con la base de datos científicos para lograr introducciones exitosas y sostenibles de nuevas vacunas.

La creación y el fortalecimiento de los NITAG permite una evaluación amplia e independiente de toda la evidencia relevante a la vacuna en consideración. Finalmente, los datos de buena calidad a nivel nacional sobre enfermedades vacunoprevenibles constituyen un componente fundamental a fin de respaldar el proceso decisorio dentro del contexto nacional.

Referencias

1. Oliveira L, Toscano C, Sanwogou N, et al. Documentación sistemática de la introducción de nuevas vacunas en países seleccionados de la Región de América Latina. *Vaccine* 2013; 31S: C118-127.
2. Oliveira L, Danovaro-Holliday C, Ruiz Matus C and Andrus JK. Rotavirus vaccine introduction in the Americas: progress and lessons learned. *Expert Rev. Vaccines* 2008; 7(3), 345–353.
3. Organización Mundial de la Salud: *Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de vacunación. De la decisión a la implementación y el monitoreo*. Ginebra, Suiza: OMS; 2005.
4. Andrus J, Dietz V, Fitzsimmons J, et al. Accelerating Policy, Deployment and Access to New and Underutilized Vaccines in Developing Countries. *Harvard Health Policy Review* 2006; 7(2): 91–101.
5. Resolución de la OPS sobre la Estrategia regional para mantener los programas nacionales de vacunación en las Américas, 58.ª Sesión del Comité Regional celebrada en Washington DC, septiembre de 2006.
6. Andrus J, Toscano C, Lewis M, et al. A Model for Enhancing Evidence-based Capacity to Make Informed Policy Decisions on the Introduction of New Vaccines in the Americas: PAHO's Provac Initiative. *International Observer* 2007; 122; 811–15.
7. OPS. *Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus: Guía práctica*. Washington DC: OPS; 2007.
8. Jauregui B, Sinha A, Clark A, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction. *Vaccine* 2011; 29 (5):1099–1106.
9. Janusz C, Jauregui B, Sinha A, et al. Performing Country-led Economic Evaluations to Inform Immunization Policy. *Value in Health Regional Issues* 2012; 1(248): 53.
10. Burns JE, Mitrovich RC, Jauregui B, et al. Descriptive analysis of immunization policy decision making in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 26(5): 398–404.
11. Andrus J, Jauregui B, Oliviera L, Matus C. Challenges to Building Capacity for Evidence-Based New Vaccine Policy in Developing Countries. *Health Affairs* 2011; 26(30): 1–8.

La Medición del Impacto y la Eficacia en la Introducción de Nuevas Vacunas en América Latina y el Caribe

Lucia Helena De Oliveira

Asesora de nuevas vacunas, Unidad de Inmunización/FGL, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud

Barbara Jauregui

Consultora internacional, Unidad de Inmunización Integral de la Familia, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud

Justificación para un sistema de vigilancia de nuevas vacunas

Todas las enfermedades prevenibles por vacunación requieren de un sistema de vigilancia epidemiológica¹. A fin de estimar de manera más confiable el impacto de una nueva vacuna, el sistema nacional de vigilancia debe incluir la enfermedad a prevenir con la vacuna antes de su introducción en el calendario nacional. Si esto no se hizo con anterioridad, será esencial incluir la enfermedad en el sistema de vigilancia como parte del plan de acción antes de la introducción de la nueva vacuna².

La vigilancia es una herramienta fundamental para apoyar el proceso de la introducción de una nueva vacuna. El sistema de vigilancia brinda un apoyo importante antes de la introducción de la nueva vacuna mediante la recabación de información de forma sistematizada y estandarizada para estimar la carga de enfermedad (vigilancia de base poblacional) y la magnitud del problema. Asimismo, ayuda a conocer mejor la epidemiología de la enfermedad y generar datos útiles para estudios que contribuyen al proceso decisorio en torno a la introducción de la vacuna, como los estudios de eficacia en función de los costos. En la etapa posterior a la introducción de una vacuna, el sistema de vigilancia permite controlar los cambios en la epidemiología de la enfermedad, vigila los cambios en la circulación de los serotipos y genera datos para analizar las tendencias temporales u otros estudios que miden el impacto de la vacuna².

Medición del impacto de una nueva vacuna

Es importante distinguir entre el impacto y la eficacia de una vacuna. La eficacia (directa) de una vacuna se puede estimar al comparar individuos vacunados y no vacunados dentro del mismo programa de vacunación. En cambio, el impacto de un programa de vacunación se mide al comparar poblaciones con el programa de vacunación y sin éste. En general, se usa la misma población antes y después de la implementación del programa³.

El impacto de una vacuna se mide con diferentes métodos, dependiendo de las características de la enfermedad a prevenir y del sistema de vigilancia actual en el país. Entre los métodos para evaluar el impacto después de la introducción de una vacuna, se debe considerar lo siguiente:

- Evaluar la concordancia entre la cobertura de vacunación y la incidencia de la enfermedad.
- Estimar la eficacia de la vacuna mediante la evaluación de los antecedentes de vacunación para todos los casos de enfermedad, a fin de determinar la proporción vacunada. Los datos se interpretarán con cautela debido a factores compuestos (por ejemplo, si las personas vacunadas tienen más acceso a los servicios sanitarios en general, es posible que se diagnostiquen más casos de enfermedad que en los no vacunados)⁴.
- Realizar estudios especiales, por ejemplo, en el caso de la vacuna contra la hepatitis B, cuyo impacto no se podrá evidenciar hasta décadas después de su introducción. En este caso se puede realizar una encuesta serológica para estimar la prevalencia de enfermedad crónica.

El caso de la vacuna antirrotavírica en América Latina

A modo ilustrativo, a continuación se describen diferentes métodos utilizados por países de América Latina para la estimación del impacto y la eficacia de la vacuna antirrotavírica.

Estimación del impacto en Bolivia. Bolivia realizó estimaciones del porcentaje de muestras positivas de rotavirus entre niños menores de 5 años hospitalizados por diarrea en seis hospitales centinela del país⁵. Bolivia introdujo una vacuna antirrotavírica en agosto de 2008 y, con el fin de evaluar el impacto del programa, se comparó el porcentaje de muestras positivas para rotavirus en los dos años previos con los dos años posteriores a la introducción de la vacuna. La tabla 1 muestra una tendencia alcista de muestras positivas antes de la introducción de la vacuna antirrotavírica, seguida por una tendencia a la baja de muestras positivas en los dos años posteriores a la introducción de la vacuna. A pesar de no poder determinar causalidad con este tipo de estimación, estos datos sugieren que la vacuna antirrotavírica en Bolivia posiblemente haya incidido en la disminución del número de hospitalizaciones por rotavirus en niños menores de 5 años.

Tabla 1. Número de hospitalizaciones por diarreas entre niños de < 5 años de edad y porcentaje de muestras de rotavirus positivas, en seis hospitales de la vigilancia centinela, Bolivia, 2006–2010

Estimación	2006	2007	2008*	2009	2010
Hospitalización por todas las causas	11.119	11.377	11.080	10.827	12.408
Hospitalización por diarreas	2.296	2.139	2.015	1.848	1.885
Aptos para la vigilancia de rotavirus	1.856	1.782	1.645	1.579	1.685
Casos investigados	1.272	1.585	1.379	1.393	1.509
Casos positivos de rotavirus	492	637	678	498	422
% de casos positivos de rotavirus	39%	40%	49%	36%	27%

*Año de introducción de la vacuna antirrotavírica, en el mes de agosto.

Fuente: Datos del Ministerio de Salud de Bolivia.

Estimación de la eficacia en El Salvador. El Salvador llevó a cabo un estudio de casos y controles para evaluar la eficacia de la vacuna monovalente contra la enfermedad por rotavirus⁶. El país introdujo la vacuna en octubre de 2006. Para realizar el estudio, el Ministerio de Salud seleccionó siete hospitales centinela, representativos de aproximadamente el 48% de las hospitalizaciones por diarrea de niños menores de 5 años. Desde enero de 2007 hasta junio de 2009, se identificaron 323 niños menores de 2 años hospitalizados con diarrea por rotavirus confirmada por laboratorio, y se agregaron 969 controles sanos de la misma edad y vecindario, con características demográficas similares. En el estudio se evaluó el estado vacunal de los casos y de los controles, para estimar la eficacia de la vacuna en la prevención de la diarrea y la enfermedad grave por rotavirus. De acuerdo a este estudio, la eficacia de dos dosis de la vacuna monovalente para prevenir diarreas que requieren hospitalización en El Salvador fue del 76%.

Un estudio posterior evaluó el impacto del programa en El Salvador para las diarreas por todas las causas⁷. El estudio comparó las tasas de hospitalización debido a diarreas por todas las causas y diarreas por rotavirus confirmadas durante el año 2006, previo a la introducción de la vacuna, con las tasas en el período 2008–2009 posterior a la introducción de la vacuna. Los datos fueron suministrados por siete hospitales centinela. Los resultados mostraron una reducción del 81% en la hospitalización por rotavirus en estos hospitales centinela en niños menores de 5 años en el período posterior a la introducción. Adicionalmente, las diarreas disminuyeron el 48% (IC 95%: 47%–48%) durante el período estacional de rotavirus en 2008 y el 35% (IC 95%:34%–35%) en 2009 en comparación con la tasa media para 2005 y 2006.

Estimación del impacto con el uso de series temporales interrumpidas. La OPS realizó un estudio de series temporales interrumpidas para evaluar el impacto de la vacuna contra rotavirus en las hospitalizaciones y muertes por diarrea por todas las causas en Bolivia, El Salvador, Honduras y Venezuela². El estudio comparó la tendencia de las hospitalizaciones y muertes a raíz de diarrea por todas las causas en estos países, todos los cuales habían introducido la vacuna contra rotavirus, con la tendencia observada en Argentina, país que no había introducido la vacuna al momento del estudio y era considerado un país de control. El período de análisis abarcó entre 2002 y 2010, e incluyó 2 a 4 años después de la introducción de la vacuna dependiendo del país. Los resultados del estudio mostraron una tendencia a la baja de las hospitalizaciones y una tendencia con una declinación aún más marcada del número de muertes en todos los países que habían introducido la vacuna, en comparación con la tendencia observada en Argentina como el país de control. Las figuras 1 a 4 muestran la proporción de casos de diarrea por rotavirus contra el número total de diarreas (eje Y), para cada año incluido en el estudio (eje X).

Figura 1. Tasa anual de hospitalizaciones y muertes por diarreas provocadas por el rotavirus sobre el número total de casos de diarrea, Bolivia, 2006–2010²

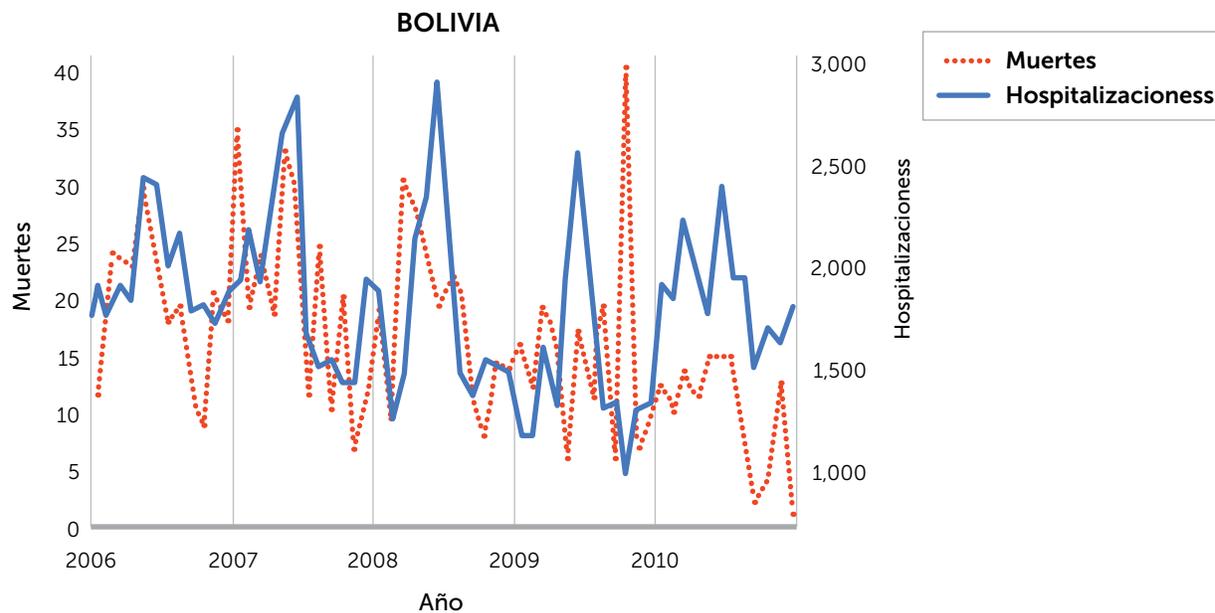


Figura 2. Tasa anual de hospitalizaciones y muertes por diarreas provocadas por el rotavirus sobre el número total de casos de diarrea, Honduras, 2004–2010²

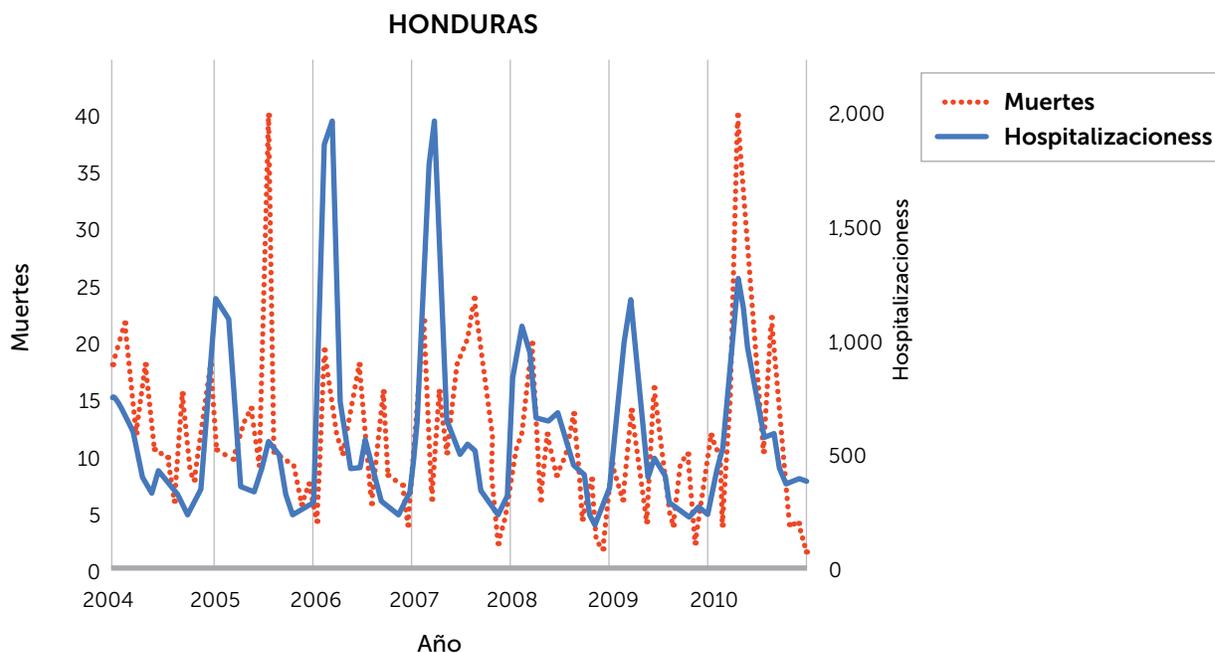


Figura 3. Tasa anual de hospitalizaciones y muertes por diarreas provocadas por el rotavirus sobre el número total de casos de diarrea, El Salvador, 2002–2010²

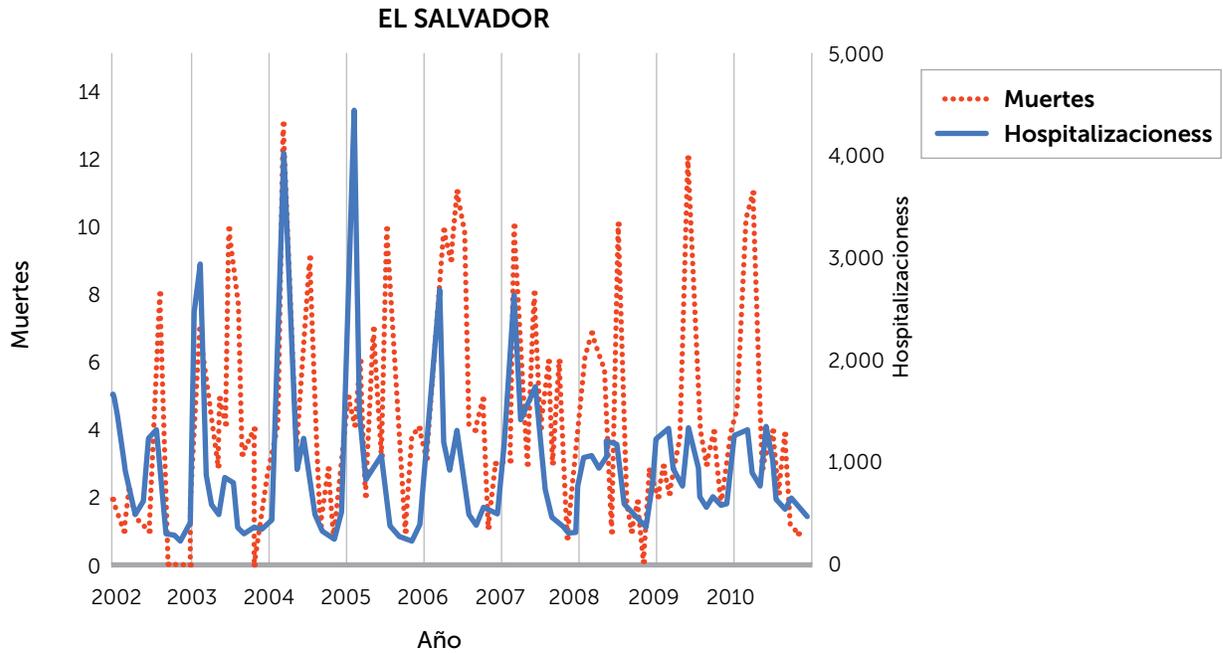
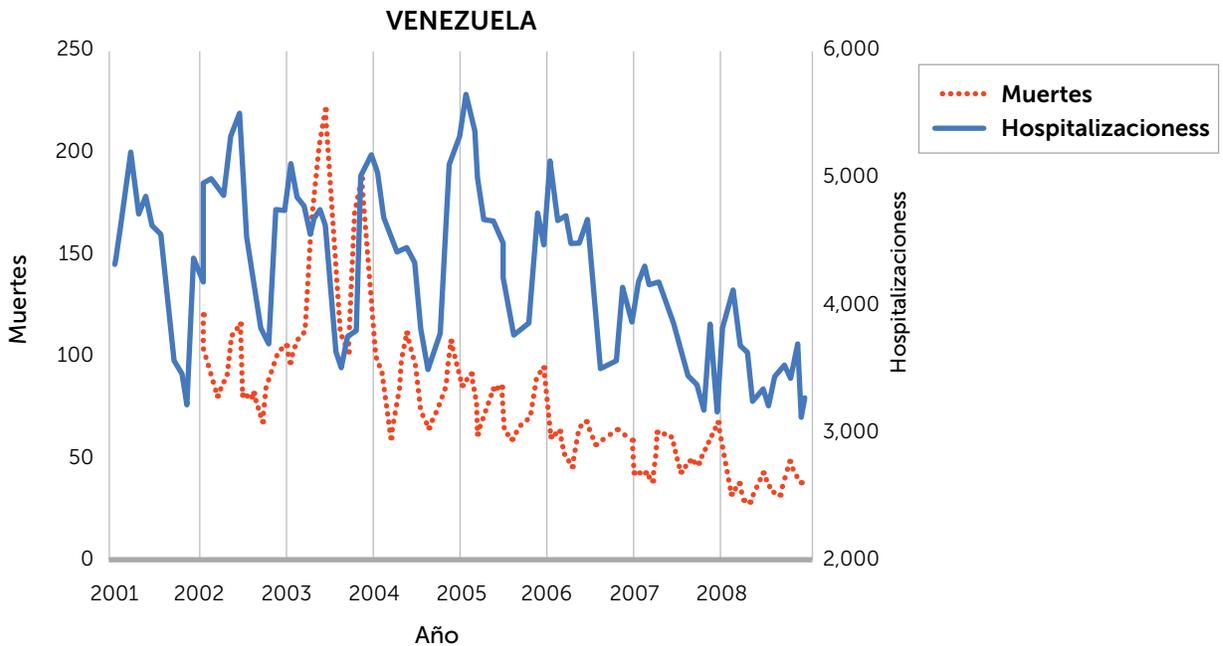


Figura 4. Tasa anual de hospitalizaciones y muertes por diarreas provocadas por el rotavirus sobre el número total de casos de diarrea, Venezuela, 2001–2008²



El caso de la vacuna antineumocócica conjugada en América Latina

Nuevamente, a modo ilustrativo, se describen a continuación diferentes métodos utilizados por países de América Latina para estimar el impacto de la vacuna antineumocócica conjugada.

Estimación de la eficacia en Brasil. En marzo de 2010, Brasil introdujo la vacuna antineumocócica conjugada de 10 valencias (PCV-10) a su calendario nacional de inmunización. Se realizó un estudio de casos y controles en el que se comparó el estado vacunal de 316 niños que padecían enfermedad neumológica invasiva, confirmada por laboratorio, con el estado vacunal de 1.219 controles de la misma edad y el vecindario⁸. La eficacia de la vacuna fue del 83,8% contra los serotipos vacunales, y del 77,9% contra los serotipos relacionados con la vacuna. No se observó protección contra los serotipos no vacunales. En consecuencia, se llegó a la conclusión que la vacuna PCV-10 es eficiente para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos vacunales, y que puede brindar protección cruzada contra algunos de los serotipos vacunales.

Estimación del impacto en Brasil. Posteriormente, Brasil realizó un estudio comparativo de la tendencia en las hospitalizaciones por neumonía en niños menores de 5 años, durante los diez años anteriores y los dos años posteriores a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en 2010⁹. La incidencia de las hospitalizaciones por neumonía se comparó con la incidencia de las hospitalizaciones por causas no respiratorias. Los resultados mostraron que las tasas de hospitalización por neumonía disminuyeron de manera constante en un 12,6%, en el periodo entre 2010 y 2012, en comparación con el período entre 2002 y 2009, mientras que las hospitalizaciones por causas no respiratorias se mantuvieron estables.

Estimación del impacto en Argentina. En 2012, Argentina introdujo la vacuna antineumocócica conjugada de 13 valencias (PCV-13). Posteriormente, para evaluar el impacto de la misma, se compararon los periodos anterior y posterior a la introducción de la vacuna con las tasas de neumonías por todas las causas, neumonía neumocócica y meningitis neumocócica confirmadas, así como las tasas de hospitalizaciones por neumonía en niños menores de 5 años¹⁰. Los datos se obtuvieron del sistema nacional de notificación de neumonías y meningitis, los hospitales de vigilancia centinela y la vigilancia laboratorial del Sistema de redes de vigilancia de los agentes responsables de neumonías y meningitis bacterianas (SIREVA). Los resultados pusieron de manifiesto una reducción en las tasas de neumonía del 28% en niños menores de un año y del 30% en menores de 5 años, una reducción en los casos confirmados de neumonía neumocócica del 47%, una reducción de las meningitis neumocócicas confirmadas del 39%, y una disminución de las hospitalizaciones por neumonía del 41% para este grupo etario.

Conclusiones

La medición del impacto y la eficacia de una nueva vacuna es fundamental para justificar la inversión y realizar cambios a la estrategia o el calendario de vacunación, según sean necesarios. Los países deben realizar vigilancia epidemiológica, estudios de series temporales, estudios de eficacia y otros tipos de estudios para evaluar el impacto de la vacuna.

Los gobiernos nacionales están haciendo más énfasis progresivamente en la importancia de generar y contar con datos pertinentes, objetivos y de buena calidad para tomar decisiones de salud fundamentadas. Esta es la oportunidad perfecta para fortalecer las capacidades técnicas en los países en relación con la generación y obtención de datos nacionales. Una vez que los equipos técnicos, los políticos y la sociedad se acostumbran a tomar decisiones sobre la base de datos sólidos, no hay vuelta atrás. Esta es precisamente la manera de promover un cambio duradero en la cultura para la toma de decisiones en el sector de la salud pública.

Referencias

1. Andrus J, Solorzano C, Oliviera L, Holliday M, Quadros C. Strengthening surveillance: Confronting Infectious diseases in developing countries. *Vaccine* 2011;29S:D120-D130.
2. Oliveira L, Giglio N, Ciapponi A, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and death in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine* 2013; 31S: C99-108.
3. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moen, A. Vaccine effects and impacts programmes in post-licensure studies. *Vaccine* 2013.
4. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993; 22(4):742–746.
5. OPS/ Inmunización/Vacunas nuevas. Curso de Vacinas em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Organización Panamericana de la Salud, Instituto de Vacinas Sabin, Rio de Janeiro, 27 a 31 de julio de 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1552&Itemid=1602&lang=en (acceso en 7 de Julio de 2016)
6. Palma O, Cruz L, Ramos H, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010; 341: 1–7.
7. Yen, C, Guardado J, Alberto P, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *The Ped Inf Dis J* 2011; 30(1):S6-S10.
8. Domingues C, Verani J, Renainer E, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2014 Jun;2(6):464–71.
9. Scotta M, Veras T, Klein P, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine* 2014; 32: 4495–99.
10. Gaiano A, Rancano C, Sagradini S, et al. Notificación de neumonías y meningitis en niños después de la introducción de la Vacuna antineumocócica conjugada al calendario nacional de vacunación. *Rev Argent Salud Pública* 2013; (4)17: 45–48.

Estudio de Caso: La Política para la Introducción de Vacunas Nuevas en Brasil

Carla Magda Allan Santos Domingues

Programa Nacional de Inmunización — Ministerio de Salud de Brasil

Antônia Maria Teixeira

Programa Nacional de Inmunización — Ministerio de Salud de Brasil

Sandra Maria Deotti Carvalho

Programa Nacional de Inmunización — Ministerio de Salud de Brasil

Introducción

El Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Ministerio de Salud de Brasil fue creado en 1973, y el primer calendario nacional de vacunación fue publicado en 1977 con cuatro vacunas obligatorias durante el primer año de vida (tuberculosis, poliomielitis, sarampión y DTPw [difteria, tétanos y tos ferina])¹.

Durante ese tiempo, la producción de vacunas en el país avanzaba lentamente. El sector privado consideraba que el mercado nacional de vacunas era limitado, a diferencia de otros ámbitos dentro del sector farmacéutico, a la luz de su rentabilidad baja en relación con otros rubros comerciales rentables dentro del sector. Esto desanimó el ingreso de fabricantes privados de vacunas al mercado nacional de vacunas².

A pesar del esfuerzo institucional por mantener el flujo de insumos ofrecidos por el PNI, estalló una crisis importante en relación con la falta de productos inmunobiológicos como producto del cierre de Sintex de Brasil, que era una empresa privada de capital extranjero que respondía a la demanda de productos, como sueros y la vacuna DTP. De este modo, en 1985, la necesidad de estos productos exigía la creación del Programa de Autosuficiencia Nacional en Inmunobiológicos (PASNI).

Con PASNI, el Ministerio de Salud procuró establecer acciones coordinadas mediante la estimulación de las inversiones y la mejora de la calidad de la producción entre los fabricantes nacionales de vacunas: Instituto Butantán (São Paulo), Instituto de Tecnología en Inmunobiológicos Bio-Manguinhos/Fiocruz e Instituto Vital Brasil (Río de Janeiro), Instituto de Tecnología del Paraná (TECPAR) (Paraná) y Fundación Ezequiel Dias (Minas Gerais).

El PASNI propició la expansión de la producción de sueros y vacunas en el mercado brasileño con el objetivo de satisfacer las demandas del PNI¹ y permitir un mayor abastecimiento de vacunas para otros segmentos de la población, no sólo los lactantes menores de un año de edad³.

La situación actual

Actualmente, Brasil es uno de los países que ofrece el número más alto de vacunas distribuidas gratuitamente como parte de un calendario definido que abarca a todos los grupos etarios. El calendario de vacunación para los niños comprende 14 vacunas; para adolescentes y adultos incluye vacunas y para adultos mayores, cuatro (tabla 1).

Table 1. Calendario Nacional de Vacunación, 2018

<p>NIÑOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BCG 2. Vacuna contra la hepatitis B 3. Vacuna pentavalente (DTP/Hib/Hep B) 4. VPI (vacuna antipoliomielítica inactivada) 5. VOP (vacuna oral contra la poliomielitis) 6. RV (vacuna antirrotavírica oral con cepas humanas atenuadas) 7. PCV-10 (vacuna antineumocócica de 10 valencias) 8. Vacuna contra la fiebre amarilla 9. Triple vírica (sarampión, parotiditis y rubéola) 10. DTP (vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina) 11. MenC (vacuna antimeningocócica conjugada tipo C) 12. Vacuna antigripal 13. SPRV (sarampión, parotiditis, rubéola y varicela) 14. Vacuna contra la hepatitis A 	<p>ADOLESCENTES Y ADULTOS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacuna contra la hepatitis B 2. Td (tétanos, difteria) 3. Vacuna contra la fiebre amarilla 4. Triple vírica (sarampión, parotiditis y rubéola) 5. Tdap (embarazadas) 6. Vacuna antigripal 7. VPH (vacuna contra el virus del papiloma humano) 8. MenC (vacuna antimeningocócica conjugada tipo C)
	<p>ADULTOS MAYORES</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacuna antigripal 2. PCV-23 (vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 valencias) 3. Td (tétanos, difteria) 4. Vacuna contra la fiebre amarilla 5. Vacuna contra la hepatitis B

Para las poblaciones indígenas y para grupos en condiciones especiales como inmunodeficiencias se cuenta con calendarios de vacunación personalizados en los Centros de Referencia para Inmunobiológicos Especiales (CRIE). En total, el PNI compra 45 tipos de productos inmunobiológicos (inclusive vacunas, sueros e inmunoglobulinas) y cada año se distribuyen unos 300 millones de dosis.

Habida cuenta de que crece a diario la solicitud para expansión del calendario de vacunación, el Ministerio de Salud ha incorporado criterios para la introducción de vacunas nuevas. La aplicación de la política ha garantizado una expansión eficiente y rápida aún en observancia de las normas para las medidas de vacunación en todo el país.

De este modo, la introducción de vacunas nuevas depende de un criterio epidemiológico que considera las necesidades de la población para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad para una enfermedad en particular. Por otra parte, se consideran otros aspectos como la vacuna misma (factores inmunobiológicos) así como los factores operacionales, socioeconómicos, tecnológicos, financieros y legales⁴.

Sostenibilidad de la producción nacional

La política de sostenibilidad del Ministerio de Salud se basa en el fortalecimiento del parque industrial nacional en materia de salud, donde los principales insumos estratégicos deben ser producidos por los laboratorios públicos. Esta medida garantiza la autosuficiencia de la producción nacional, evita escasez de productos y toda restricción debido a las fuerzas de mercado más allá del mantenimiento de coberturas de vacunación altas en todos los municipios brasileños. Se aprobaron dos mecanismos principales para propiciar la producción nacional: la incentivación de la formulación de productos nacionales y la identificación de alianzas (fabricantes privados) con el fin de transferir tecnología a los fabricantes públicos del Brasil. Estas medidas han facilitado la producción nacional de todos los insumos estratégicos principales.

En este contexto, la introducción de vacunas nuevas favorece y pone en marcha la política de respaldar las inversiones financieras en los fabricantes públicos de vacunas, fortalece el mercado nacional, disminuye los costos de las importaciones y beneficia la balanza comercial nacional en el Brasil. Este proceso complejo implica varios participantes sociales de otros muchos sectores más allá del Ministerio de Salud. Esta política ha garantizado la provisión de insumos estratégicos esenciales y así el PNI aporta eficiencia al control, la eliminación y la erradicación de enfermedades vacunoprevenibles.

De ser imposible adquirir inmunobiológicos de los productores nacionales, la adquisición de estos insumos se realiza por el Fondo Rotatorio para Suministros Estratégicos de Salud Pública que fue creado en 2000, por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a solicitud de los Estados Miembros. La iniciativa tuvo como meta facilitar la compra y el acceso a medicamentos e insumos estratégicos, así como la coordinación de la adquisición a costos bajos en nombre de los Estados Miembros. La posibilidad de adquirir inmunobiológicos por el Fondo Rotatorio ha posibilitado garantizar el abastecimiento de los insumos necesarios por medio del PNI, en especial los insumos en los que no se han establecido alianzas para la transferencia de tecnología o en situaciones en las que la producción nacional no satisface la demanda del país⁵.

La introducción de vacunas nuevas exige de recursos adicionales, lo cual requiere de una propuesta presupuestaria y la aprobación del Congreso Nacional. Los Estados y las municipalidades también necesitan asignar recursos para garantizar el pago de los recursos humanos, la logística del almacenamiento y la distribución de inmunobiológicos así como la adquisición de insumos de agujas y jeringas. Una vez que se aprueba este presupuesto adicional, se realiza una asignación de fondos garantizada anualmente (Ley 12.919 de 24/12/2013) como una medida obligatoria, que no permite la contingencia de esta medida.

Además, la inclusión de una vacuna nueva en el calendario nacional de vacunación requiere tener en cuenta la capacidad de las redes de la cadena de frío en los tres niveles del gobierno (nacional, estadual y municipal). Para ello, una red estructurada de cadena de frío es esencial entre el fabricante y la sala de vacunación, con responsabilidades definidas por la recepción, el almacenamiento y la distribución de inmunobiológicos. El Ministerio de Salud mantiene el Centro Nacional de Almacenamiento y Distribución de Inmunobiológicos (CENADI), responsable de recibir todos los productos nacionales e internacionales adquiridos por el PNI y distribuirlos a los estados y el Distrito Federal, donde se almacenan en las cadenas centrales de frío para redistribución a centros regionales o municipales y de allí a las salas de vacunación.

El Ministerio de Salud ha estado incorporando a su plan de inversión la reestructuración de esta red como una medida prioritaria. Sin embargo, se trata de un proceso sumamente costoso y complejo que exige esfuerzo y recursos financieros.

Entre 2006 y 2015, se introdujeron otras ocho vacunas nuevas en el calendario nacional de vacunación e incluso algunas vacunas conjugadas ya incluidas en el calendario. Tales incorporaciones de vacunas han reducido el número total de vacunas en el calendario nacional sin incidir en el número de enfermedades prevenibles, como la vacuna pentavalente (vacuna contra la difteria, tétanos, tos ferina, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B).

En el mismo período, se introdujeron las vacunas a continuación al calendario nacional de vacunación infantil: vacuna antirrotavírica oral (2006)⁶; vacuna antineumocócica de 10 valencias (2010); vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C (2010)⁷; vacuna DTP/Hib/HB (2012); vacuna antipoliomielítica inactivada (2012) como parte del calendario secuencial con la vacuna antipoliomielítica oral (VOP)⁸; vacuna tetravalente contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola, la varicela (MMRV) (2013), y la vacuna contra la hepatitis A (2014). En 2014, la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (HPV4) se agregó para las adolescentes de entre 11 y 13 años así como la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (dTpa) para embarazadas⁹.

A pesar del avance en la aplicación de estas vacunas nuevas, el PNI se enfrenta al desafío de alcanzar y mantener coberturas altas de vacunación para todas las vacunas incluidas en el calendario. La cobertura de vacunación desempeña una función importante en la modificación del perfil de morbilidad y mortalidad del país, permitiendo el control y, por encima de todo, la eliminación de la transmisión de las enfermedades, como la eliminación de la transmisión del virus del sarampión autóctono.

Conclusiones

Las estrategias de vacunación en campañas o calendarios sistemáticos han aumentado la oferta de vacunas y han llegado a las poblaciones beneficiarias establecidas en los calendarios nacionales de vacunación.

En Brasil, el impacto comprobado del programa de vacunación (como la erradicación de la poliomielitis, la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita así como la contribución a la reducción drástica de las enfermedades vacunoprevenibles) ha priorizado las metas de vacunación entre las políticas de salud pública. En consecuencia, los estudios epidemiológicos en curso son necesarios para medir la incidencia de las nuevas vacunas en la carga de la enfermedad. La documentación adecuada para cada enfermedad y vacuna nueva introducida en el calendario tiene importancia crítica.

La garantía del mantenimiento del parque industrial nacional para la salud ha sido esencial en el éxito alcanzado, como beneficio sanitario importante para la población, así como para el sector económico del país, dado que la continuidad de la producción nacional garantiza la sostenibilidad del abastecimiento de las 36.000 salas de vacunación en el país, con la reducción de los costos de adquisición de inmunobiológicos y el fortalecimiento del sector productivo nacional.

Sin embargo, a la luz de las complejidades que rodean la introducción de vacunas nuevas en el calendario nacional de vacunación, se debe tener en cuenta no sólo la incidencia de las vacunas en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades sino también la eficacia en función de los costos de la vacuna (es decir, si produce beneficios para la salud y reduce los costos del tratamiento relacionados con la enfermedad, la hospitalización y los días laborales y de escolaridad perdidos por el paciente o sus familiares, más su supervivencia) así como los aspectos operacionales que garantizan la sostenibilidad y la calidad del producto que se ofrece en la red de servicios del país.

Las políticas para introducir vacunas necesitan ser estandarizadas para garantizar la eficiencia, permitir la incorporación de vacunas nuevas al calendario nacional de vacunación y estar disponibles para otros grupos poblacionales a la luz de los datos científicos.

Referencias

1. Ministerio de Salud. Secretaría de Vigilancia Sanitaria. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Coordinación General del Programa Nacional de Inmunización. 40 años del PNI. Brasília (DF), 2013.
2. Risi Jr JB. A produção de vacinas é estratégica para o Brasil. *Hist Ciênc Saúde – Manguinhos* [serie en internet] 2003 [citado el 15 de enero de 2013]; 10 (supl. 2): 771–83. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a15v10s2.pdf>.
3. Gadelha C, Azevedo N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. *Hist Ciênc Saúde – Manguinhos* [publicación en internet] 2003 [citada el 12 de diciembre de 2012]; 10 (supl. 2): 697–724. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a12v10s2.pdf>.
4. Programa nacional de imunização: a política de introdução de novas vacinas *Carla Magda Allan Santos Domingues, Jeanine Rocha Woycicki, Kellen Santos Rezende, Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques*. <http://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/22110>.
5. Horst MMLL, Soler O. Fundo estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde: mecanismo facilitador para melhorar o acesso aos medicamentos. *Pan Am J Public Health* 2010; 7(1):43–8.
6. Brasil. Ministerio de Salud. Gabinete del Ministerio. Regulación N.º 1607 que pone en práctica los calendarios de vacunación para niños, adolescentes, adultos y adultos mayores en todo el territorio nacional. Brasília, DF. 2006.
7. Brasil. Ministerio de Salud. Gabinete del Ministerio. Regulación N.º 3.318, del 28 de octubre de 2010, que pone en práctica los calendarios de vacunación para niños, adolescentes, adultos y adultos mayores en todo el territorio nacional. Brasília, DF. 2010.
8. Brasil. Ministerio de Salud. Gabinete del Ministerio. Regulación N.º 1.498, de fecha 19 de julio de 2013, por la que se redefine el Calendario nacional de vacunación, o el Calendario nacional de vacunación para los pueblos indígenas y las Campañas nacionales de vacunación, dentro del campo del Programa Nacional de Inmunización (PNI), en todo el territorio nacional. Brasília, DF. 2013.
9. Ministerio de Salud. Secretaría de Vigilancia Sanitaria. Boletín epidemiológico. Volumen 46 - nº 30 – 2015. Programa Nacional de Inmunización: aspectos históricos de los calendarios de vacunación y avances de los indicadores de cobertura vacunal, en el período de 1980 a 2013.

Estudios Clínicos de Fase III para la Evaluación de Vacunas

M. Teresa Valenzuela B., MD, MSc, MSP

Profesora titular, Vicedecana de Investigación y Postgrado, Directora de Magister en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Chile

Introducción

El siguiente capítulo aborda la forma en que un investigador o un profesional responsable de la calidad de un ensayo clínico puede responder acerca de la eficacia y la inocuidad de una vacuna experimental. El diseño por excelencia es el ensayo clínico controlado aleatorizado, con doble enmascaramiento, en que un grupo del estudio recibe la vacuna experimental y el otro grupo recibe el placebo o grupo de control. Se analizan varios aspectos metodológicos, cómo estructurar una hipótesis nula, cómo seleccionar la población de estudio, la importancia y los métodos de aleatorización para evitar sesgos.

Dado que es muy difícil incorporar en el experimento toda la población objetivo del estudio, se explica cómo calcular un tamaño de muestra y la función importante del investigador para definir la magnitud del efecto previsto con la vacuna en estudio, el nivel de significación y la potencia. Se presenta la forma de medir los resultados, cómo analizarlos y cómo interpretarlos ya sea por intención de tratamiento (ITT) o por análisis de acuerdo a protocolo (APP). Uno de los pilares fundamentales de un estudio clínico es la ética de la Investigación en seres humanos, por lo que se incluye un acápite especial para explicar los principios generales para conducir una investigación y la importancia del consentimiento fundamentado. Por último, se exponen las pautas para diseñar estudios clínicos y las pautas para evaluar la calidad de éstos.

Generalidades

Según la asignación de la exposición, los estudios epidemiológicos se clasifican en dos tipos: observacionales y experimentales. Dentro de los primeros se encuentran los estudios descriptivos y los analíticos; éstos últimos, son los que se realizan para comprobar una hipótesis y establecer comparaciones entre distintos grupos¹.

Los estudios experimentales son aquellos en que el factor de estudio es controlado por el equipo investigador y tienen por objetivo evaluar la inocuidad, la eficacia, la dosis óptima de uno o más fármacos, dispositivos médicos o técnicas con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, de acuerdo a criterios de elegibilidad, cuyos efectos pueden evidenciar efectos favorables y no favorables para los individuos. Este diseño implica que los requisitos éticos de la investigación en seres humanos cumplen un rol trascendental en la ejecución de éstos.

Dentro de los estudios experimentales, el diseño más importante, es el ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Las fases de un estudio clínico van de I a IV. La fase I constituye la primera etapa de un estudio experimental en seres humanos y evalúa la dosis, la inmunogenia y la vía de administración. Se realiza en sujetos sanos y se requiere de alrededor de 100 sujetos. La fase II también se realiza en voluntarios, alrededor de 300 a 500 sujetos, y se estudia en ellos la respuesta inmunitaria y la inocuidad del producto.

Los estudios clínicos de fase III presentan características comunes:

1. Son prospectivos,
2. Cerrados, es decir que utilizan técnicas de ciego o enmascaramiento,
3. El investigador se plantea una hipótesis de investigación con un objetivo bien definido,
4. El desenlace de un ensayo para demostrar la eficacia protectora de una vacuna depende de la definición del caso y de la sensibilidad y especificidad para la detección de casos y los métodos de confirmación de ellos²;
5. Se realizan para evaluar la eficacia y la inocuidad de la intervención,
6. Son estudios controlados y aleatorizados,
7. Constituyen la última fase de la investigación clínica antes de que el producto sea registrado por la Autoridad Regulatoria y autorizado para su comercialización; por lo tanto, las condiciones en las cuales se realizan deben intentar reproducir las condiciones de uso habitual del medicamento o producto en estudio,
8. Se realizan en una muestra cuyo tamaño es calculado para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre la terapia en estudio y el placebo³.

Los estudios de fase IV se ejecutan después de que las Autoridades Farmacéuticas Regulatorias (PRA, por sus siglas en inglés) nacionales hayan aprobado su distribución o comercialización. Toda vez que una vacuna ha sido registrada y se encuentra en uso, la farmacovigilancia es fundamental para mantener permanentemente información sobre su inocuidad para la población. También estos estudios se realizan cuando se quiere establecer una nueva indicación clínica.

Consideraciones metodológicas

Todo ensayo clínico se inicia para responder a una pregunta acerca de la eficacia y la inocuidad de una vacuna y requiere de una planificación minuciosa, monitoreo permanente de la ejecución y seguimiento de sujetos para poder garantizar que esté libre de sesgos y que los resultados obtenidos sean válidos.

La pregunta de investigación es el paso más importante en el proceso de diseño y desarrollo de la investigación. Ésta debe ser:

- **Factible:** número adecuado de individuos, experiencia técnica, abordable en tiempo y financiamiento.
- **Interesante:** que permita conocer el efecto y seguridad de una vacuna que requiere ser utilizada posteriormente para solucionar un problema de salud pública.
- **Novedosa (original):** confirma o refuta hallazgos previos, proporciona nuevos resultados.
- **Ética:** los beneficios superan los perjuicios y se respetan los principios fundamentales de la investigación en humanos.
- **Relevante:** para el conocimiento científico, líneas de investigación futura o políticas clínicas y sanitarias.

A continuación se dará una explicación del significado de cada una de las características antes señaladas.

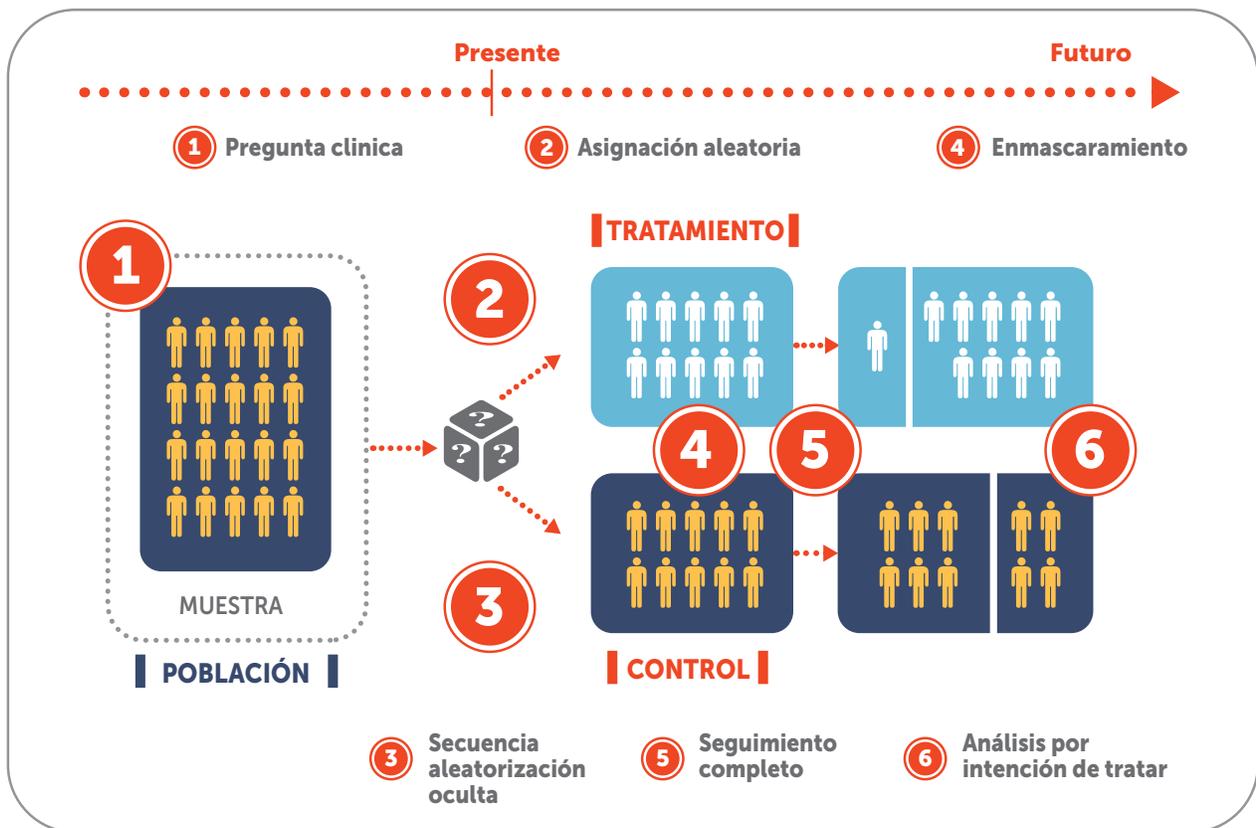
1. **Hipótesis de estudio y objetivo:** detectar a través de la investigación si la vacuna experimental es más eficaz que el placebo. La hipótesis nula planteará que el efecto de la vacuna experimental es similar al placebo.
2. **Población de estudio:** se extrae de la población frente a la cual se definen los criterios de inclusión y de exclusión. Los criterios de inclusión definen qué población podrá ser incorporada al estudio. Los estudios en vacunas preventivas deben realizarse en población sana en el grupo de edad, sexo y lugar de procedencia para el cual se indicará la vacuna, previa comprensión y firma del consentimiento fundamentado por el participante del estudio o su representante legal en el caso que sea menor de edad. Los criterios de exclusión no son la negación de los de inclusión, en general se excluyen de los estudios experimentales quienes padecen de una patología de base, embarazadas, población vulnerable, población que no podrá asistir a los controles periódicos, contraindicaciones de recibir la vacuna ya sea porque tiene antecedentes de alergia a algunos de los componentes de ésta.
3. **Estudios controlados y aleatorizados:** se refiere a que las condiciones bajo las que se realiza el estudio son controladas en todos sus ámbitos: selección de los sujetos, forma de almacenar y administrar el medicamento, los registros de todas las variables y parámetros que pueden influir en el estudio, la forma de medir los resultados. Al menos cuentan con dos grupos o ramas de investigación, el grupo en estudio (vacuna experimental) y un grupo control (placebo, se le otorgará la mejor terapia demostrada disponible, puede ser una vacuna cuya eficacia ya ha sido demostrada)⁴. La aleatorización en ambos grupos busca que cada sujeto que ingresa al estudio se distribuya al azar en uno u otro brazo, de manera de lograr una distribución equilibrada de las características demográficas de la población en estudio; la aleatorización busca que los grupos sean lo más homogéneos posibles y que sólo difieran en la intervención que se va a estudiar, evitando así los sesgos de selección.

Existen técnicas estadísticas de aleatorización:

- **Asignación aleatoria simple:** es la manera más simple de realizar la asignación aleatoria a la intervención; utiliza como herramienta base la tabla o serie de números aleatorios que para evitar cualquier tipo de sesgo en esta maniobra, cuando sea posible, debe ser generada con ayuda de un computador y la persona a cargo de realizarla, debe ser ajeno al equipo que realiza el reclutamiento y seguimiento de los participantes en el estudio. En muestras pequeñas, el empleo de este método puede generar desbalances en el número de sujetos asignado a cada grupo. Otro inconveniente que debe tenerse en cuenta, es que en ocasiones pueden producirse secuencias repetidas de una misma intervención⁵.
- **Asignación por bloques:** este método surge para contrarrestar los inconvenientes que pueden ocurrir con la asignación aleatoria simple. Consiste en una serie de bloques formados por celdas en las que están incluidas en número balanceado las alternativas de intervención; el número de bloques a utilizar depende del número de pacientes que se asignarán a una intervención, así, número de bloques=número de pacientes/número de celdas por bloque. El número de uso de cada bloque, está determinado por la tabla de números aleatorios y la asignación se va haciendo paciente a paciente, siguiendo el orden obtenido. El inconveniente de este método es que no permite equilibrar las posibles variables modificadoras del efecto o factores de confusión.
- **Asignación en conglomerados:** es un método de aleatorización simple o en bloques, en el que la unidad de asignación es el grupo y no el individuo. Es importante hacer en este método, el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (ρ) para medir el grado de similitud de respuesta de los integrantes del grupo; un ρ positivo indica que la variación en las observaciones entre distintos grupos excede a la variación dentro de los mismos.

- 4. Enmascaramiento o ciego:** procedimientos realizados con el fin de que los sujetos que forman parte del estudio, no conozcan el tratamiento que reciben, para evitar así el sesgo del observador y por ende no puedan influir en la respuesta. Los tipos de ciego son:
- *Enmascaramiento simple:* cuando los participantes desconocen que intervención es la que recibe cada individuo.
 - *Enmascaramiento doble:* cuando los pacientes y los investigadores desconocen la intervención.
 - *Enmascaramiento triple:* hay otras personas que desconocen el tratamiento que recibe cada sujeto, como por ejemplo el estadístico.

Figura 1. Diseño de estudio clínico de fase III



5. Cálculo del tamaño de muestra: cuyo objetivo es poder determinar el efecto deseado (respuesta a la pregunta de investigación) con un nivel de significación estadística y potencia adecuada^{6,7}. A partir de la hipótesis el investigador deberá pronunciarse acerca de:

- La magnitud del efecto de la vacuna experimental, que se refiere a cuanto logrará disminuir la incidencia de la enfermedad respecto del grupo control o cuanto logrará disminuir las muertes (dependiendo del desenlace del estudio). Para ello es necesario disponer de información basal aportada, ya sea a través de la vigilancia epidemiológica o a través de los registros oficiales de morbilidad o mortalidad, que permitan estimar la incidencia en la población antes de hacer el estudio.
- El nivel de significación se refiere al error de tipo I (α); es el error que podemos cometer al afirmar que la diferencia entre los resultados obtenidos en el grupo experimental y el control es significativa en circunstancias que ella se debe al azar. En general este error se especifica como 0,05, o existe un 5% de probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera, es decir, no existe diferencia entre ambos grupos de tratamiento.
- Otra forma de entender el tamaño del error tipo I, es interpretando su complemento ($1-\alpha$), como el nivel de evidencia alcanzado que permite rechazar la hipótesis nula. Es decir, este complemento, es el nivel de certeza con el cual se rechaza la hipótesis nula.
- Potencia, ésta se obtiene de la diferencia de $1-\beta$; rechazar la hipótesis nula, cuando ésta es falsa. Su complemento, β es el error tipo II, es la probabilidad de afirmar que no hay diferencias entre los grupos del estudio en circunstancias que si las hay. Es la capacidad del estudio para poder detectar una mínima diferencia que tenga significación clínica, rechazando así la hipótesis nula cuando ésta es falsa.

Tabla 1. Errores de tipo I y tipo II

	H_0 es verdadera	H_0 es falsa
NO RECHAZAR H_0	Decisión correcta Nivel de confianza Probabilidad $p=1-\alpha$	Error tipo II Probabilidad $p=\beta$ <i>No rechazo H_0 aunque esta es falsa (-)</i>
RECHAZAR H_0	Error tipo I Nivel de significación Probabilidad $p= \alpha$ <i>Rechazo la H_0 aunque esta es verdadera</i>	Decisión correcta Poder de prueba Probabilidad $p=1-\beta$

Fuente: Adaptación de Biostatistics 2013⁸.

En la tabla 2 se sugiere que siempre que el investigador procure obtener potencia alta, el error II es el más bajo. En los estudios para determinar la eficacia vacunal, la potencia de trabajo es de 90%.

Tabla 2. Poder estadístico y errores

Potencia	Error tipo II	Interpretación
1,0	0,0	Si hay diferencias entre el grupo que recibió la vacuna experimental y el control, el 100% de las veces será detectado
0,8	0,2	Si hay efecto de la vacuna, se detectará el 80% de las veces
0,5	0,5	Si hay efecto de la vacuna, se detectará el 50% de las veces

El tamaño de muestra es importante pues implica que ésta será representativa de la población objetivo de la vacunación y por lo tanto los resultados que obtenga de la investigación podrán ser extrapolados a ella (validez externa). Existen múltiples formas de calcular un tamaño de muestra y ello va a depender de la variable del desenlace que se quiera medir. Una de ellas es el cálculo por diferencia de proporciones:

Fórmula 1. Cálculo del tamaño de muestra

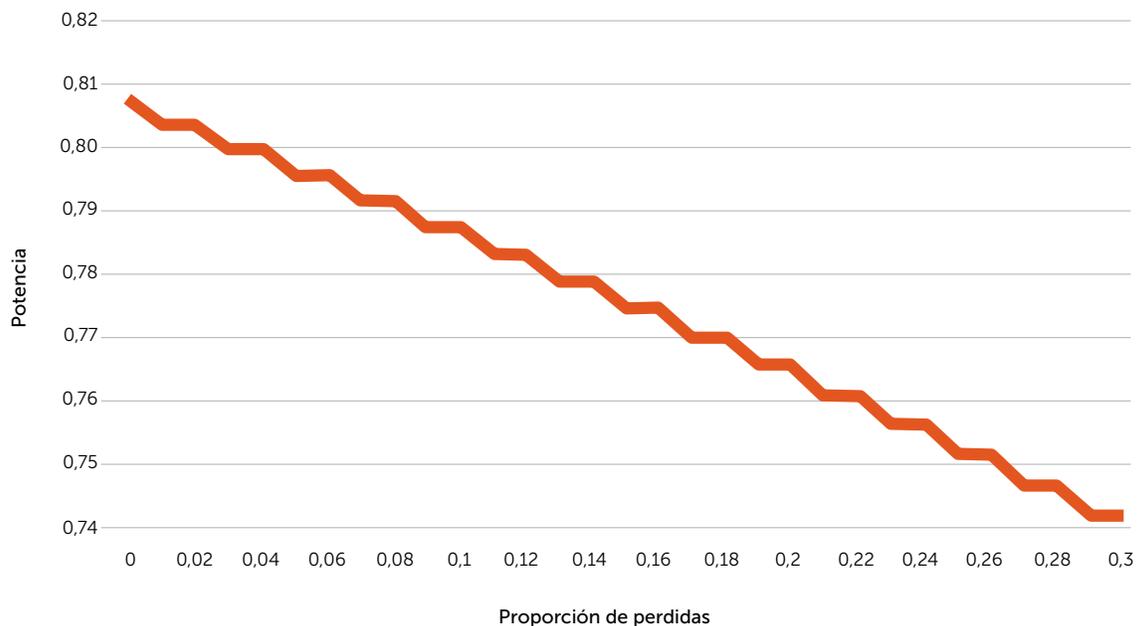
$$N = \frac{(p_1 \cdot q_1) + (p_2 \cdot q_2) \cdot f(\alpha, \beta)}{(p_2 - p_1)^2}$$

Observar que p_1 es la incidencia que se espera obtener en el grupo experimental y p_2 es la incidencia en el grupo de control.

Una vez iniciado el estudio y asignados los sujetos al grupo que indica la aleatorización, comienza el seguimiento de éste. El protocolo incluirá las estrategias de adherencia al estudio dado que los abandonos pueden significar un sesgo importante del estudio y pérdida de la potencia de la muestra, más aún si la pérdida no ocurre al azar y no se distribuye en forma homogénea en ambos grupos.

El seguimiento será por un tiempo suficiente el que considere la historia natural de la enfermedad y los antecedentes de los que se disponga acerca de la seguridad de la vacuna. El protocolo debe plantear estrategias de seguimiento para evitar las pérdidas.

En estudios poblacionales no debiese haber una pérdida mayor al 10%. Para compensar una pérdida del 10%, la muestra debiese aumentar en un 23% y si la pérdida fuese de un 20% la muestra debiese aumentar en un 56%, número que se sumará al tamaño de ésta.

Gráfico 1. Potencia contra pérdidas

Al aceptar una pérdida no superior al 5% de la potencia inicial (80%), se observa que la pérdida aceptable fluctúa entre un 10% y un 20% (Simulación propia de G Cavada y M Teresa Valenzuela). Por ello es que se considera aceptable una pérdida de hasta el 20%, bajo el supuesto que las pérdidas deben ser aleatorias respecto a las ramas de tratamiento.

Análisis de resultados

El primer análisis que se efectuará será una descripción que permita caracterizar ambas poblaciones, las que recibieron la vacuna experimental y las que recibieron placebo, de modo de asegurar la similitud de ambos grupos. A continuación se analizan los resultados que permitirán rechazar o no la hipótesis nula.

Para ello se realizan dos tipos de análisis:

- 1. Por intención de tratamiento:** en que los sujetos aleatorizados son analizados de acuerdo al tratamiento originalmente asignado. Si se excluyen sujetos después de la aleatorización se corre el riesgo de introducir sesgos. Adicionalmente se registrarán los sujetos que hayan salido del estudio y las razones de su salida; excluirlos del análisis limita la generalización de los resultados.
- 2. Análisis por protocolo:** en que los sujetos son analizados por quienes cumplieron el tratamiento, independientemente de la asignación original.

Cómo se mide la eficacia de la vacuna experimental versus la del grupo control:

Mediante la tasa de incidencia o densidad de incidencia de la enfermedad en ambos grupos. Los años sujeto se calculan sumando los años en que cada sujeto estuvo libre de la enfermedad desde que fue enrolado hasta el momento en que se enfermó dentro del período de seguimiento, así como también todo el tiempo de seguimiento de todos aquellos que no enfermaron. En base a ello se determina la tasa de incidencia en ambos grupos y se establece el porcentaje de reducción de la tasa.

El Riesgo Relativo (RR) expresa la fuerza de la asociación entre la vacunación y la disminución de la enfermedad, cuanto más se aleja el valor de RR por debajo de 1, significa que la eficacia de la vacuna es más alta⁹.

Fórmula 2. Cálculo de la eficacia vacunal

$$\text{Eficacia vacunal} = \frac{\text{Tasa de incidencia en grupo control} - \text{Tasa de incidencia en grupo vacunado}}{\text{Tasa de incidencia en grupo control}} \times 100$$

Fórmula 3. Cálculo del riesgo relativo

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Riesgo en los expuestos a la vacuna experimental}}{\text{Riesgo en los no expuestos (control)}}$$

Si la vacuna es protectora, el valor obtenido de Riesgo Relativo será inferior a 1.

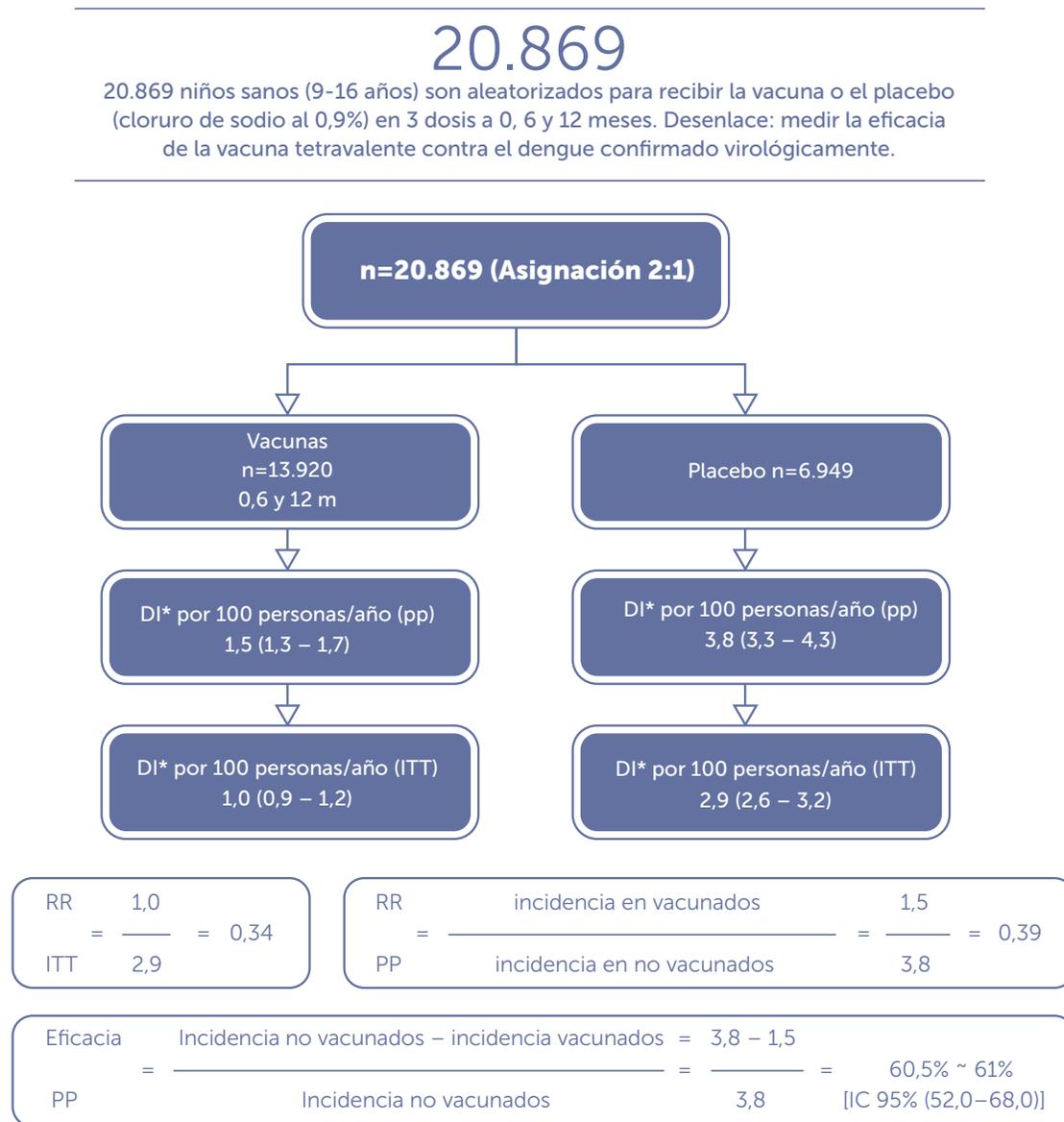
$$\text{Eficacia vacunal} = 1 - \text{RR}$$

Los valores que se obtienen son simplemente puntuales por ello se calcularán los Intervalos de Confianza 95%, (IC 95%), con ello se tendrá una medida de precisión de la estimación puntual. Los valores que caen entre el límite inferior y el superior del IC 95% incluyen el valor puntual el 95% de las veces.

Si este IC incluye uno (1), los resultados concordarían con la hipótesis nula, es decir no existe diferencia entre los grupos estudiados, lo que se traduce en que la diferencia entre los grupos no tienen significancia estadística a un valor de α de 0,05¹⁰. A modo de ejemplo, los resultados de la eficacia de una vacuna experimental, expresada como RR es de 0,62 (IC 95%: 0,4–1,3), se interpreta que si bien el RR es inferior a 1, es decir es protector, sin embargo el rango superior del IC 95% supera 1, por lo que los hallazgos no son *estadísticamente significativos*.

A continuación se muestra un ejemplo de un Ensayo Fase III:

Ejemplo 1. Eficacia de la vacuna tetravalente contra el dengue en América Latina¹¹



Eficacia vacunal en el grupo PP: $1 - RR (PP) = 61\%$

En último lugar, se debe calcular el IC 95% para el valor específico como determinante de la precisión del valor puntual. Valores que se ubican entre los límites inferiores y superiores del intervalo de confianza comprenden el valor puntual el 95% de las veces.

Fuente: Adaptación de NEJM 2015; 372:113.

Notas: DI: Densidad de incidencia o tasa de incidencia; PP: análisis por protocolo e ITT: análisis por intención de tratamiento.

Aspectos éticos

En la planificación de un estudio clínico, uno de los componentes esenciales son los principios éticos esenciales con los que se debe cumplir. Ellos son:

1. Respeto por las personas
2. Principio de beneficencia
3. Principio de justicia

El respeto por las personas significa reconocer la autonomía de ellas en la decisión a tomar respecto de su participación voluntaria en el estudio y la protección de aquellas personas con autonomía disminuida.

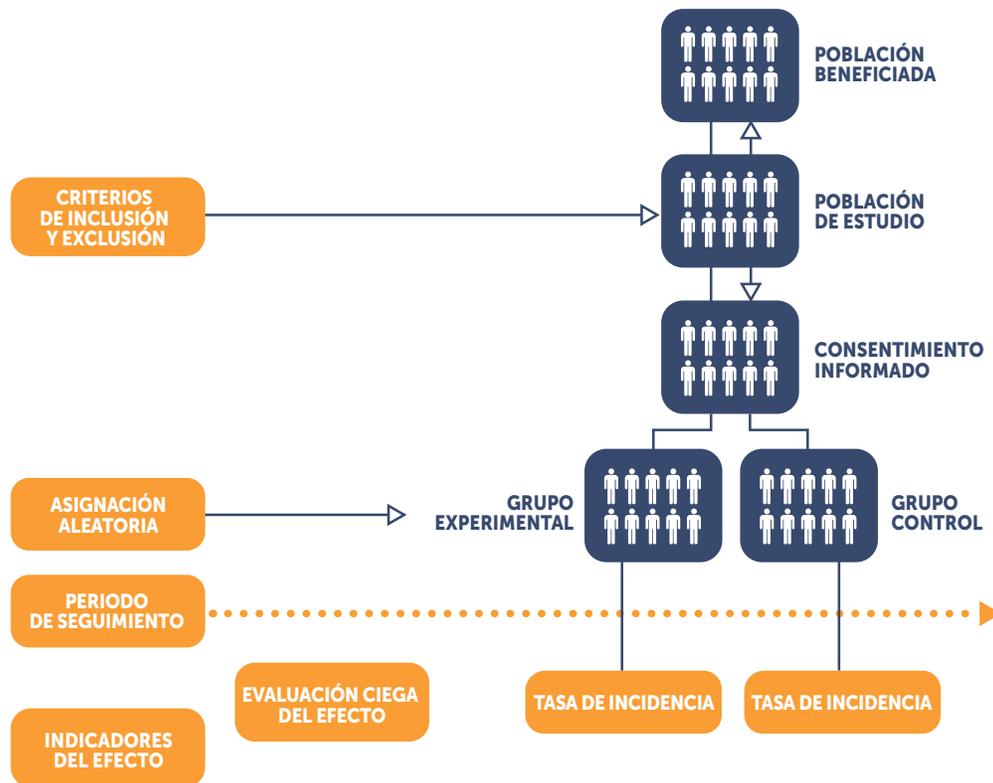
El principio de beneficencia se refiere a no dañar y a maximizar los posibles beneficios y minimizar los posibles daños.¹²

El principio de justicia implica que para la realización de un estudio no se puede elegir sistemáticamente sujetos más vulnerables, por ejemplo sujetos privados de libertad, ancianos, o que se manipule el ingreso de ellos a una investigación.

La aplicación de los principios generales para conducir una investigación exige que cada participante en un estudio de su autorización libremente mediante un consentimiento informado por escrito. Este documento contendrá en forma clara, sencilla y fácil de comprender, información acerca de los objetivos del estudio, los posibles riesgos y beneficios que se espera obtener, las vacunas que recibirá, el número de visitas que se realizarán, el tipo y número de muestras que se le tomarán.

El consentimiento informado será escrito y explicado a cada participante del estudio o a su representante legal en un lenguaje adaptado a las capacidades de comprensión de ellos, en forma tranquila, con tiempo suficiente para asegurarse que hubo comprensión y que la persona pudo hacer todas las preguntas que consideró necesarias.

El sujeto o su representante legal aceptará voluntariamente participar, sin presiones ni influencias indebidas¹³.

Figura 2. Resumen de procesos de un estudio clínico de fase III

Evaluación de ensayos clínicos

A fin de formular un ensayo clínico controlado de fase III⁶, se deben seguir las pautas a continuación (CONSORT):

1. **Título y resumen:** debe contener el método de selección de los pacientes "aleatorizado".
2. **Antecedentes científicos y razones del estudio.**
3. **Métodos:** participantes, intervenciones, objetivos, resultados, tamaño muestral, aleatorización, cegado, métodos estadísticos.
4. **Resultados:** flujo de participantes, reclutamiento, datos basales, números analizados, resultados y estimación, análisis complementarios, eventos adversos.
5. **Discusión:** interpretación, generalización, evidencia global.

Además, se recomienda analizar de forma crítica la validez de los resultados de un ensayo clínico. A fin de evaluar un ensayo clínico, se deben tener en cuenta tres preguntas principales:

1. ¿Son válidos los resultados del ensayo?
2. ¿Cuáles son los resultados?
3. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

Para más información, el Programa de Aptitudes Evaluatorias Críticas (CASP) ofrece una lista de verificación para analizar un ensayo controlado aleatorizado: <http://www.casp-uk.net/casp-tools-checklists>.

Referencias

1. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet* 2002;359(9300):57–61.
2. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM. Study Designs for Evaluating Different Efficacy and Effectiveness Aspects of Vaccines. *Am J Epidemiol* 1997;146(10):789–803.
3. García AG, Juan LG. *El Ensayo Clínico En España*. Farmaindustria; 2001. http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1031.pdf. Consultado el 7 de enero de 2016.
4. Madhi SA, Dangor Z, Heath PT, et al. Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B Streptococcus polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine* 2013;31:D52–D57. doi:10.1016/j.vaccine.2013.02.029.
5. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública México* 2004;46(6):559–584.
6. Cobos-Carbó, Albert. Ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clin (Barc)* 124:21–27.
7. Soldevila N, Salleras L. Cálculo del tamaño de la muestra en los estudios epidemiológicos de evaluación de la efectividad vacunal. *Vacunas* 2011;12(3):102–105.
8. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. 10 edition. Wiley; 2013.
9. Ruiz Morales Álvaro. *Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada*. Bogotá, Col.; Madrid, España: Mdica Panamericana; 2004.
10. Arístegui Fernández J. *Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica*. [Madrid: Ciclo; 2004.
11. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372(2):113–123. doi:10.1056/NEJMoa1411037.
12. White A, Madhi SA. Ethical considerations for designing GBS maternal vaccine efficacy trials in low-middle income countries. *Vaccine* 2015;33(47):6396–6400. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.108.
13. López PP, Mena CR. Legislación vigente y Ética en Investigación Clínica. *Rev Int Cienc Podol* 2012;6(2):81–93.
14. Valenzuela MT, Urquidí C, Martínez C. Manual para la Estandarización de Estudios Clínicos en Chile: desde la concepción hasta la publicación. Disponible en: <http://ensayosclinicos.ispch.gob.cl/>.

Comités Asesores sobre Prácticas de Inmunización

Alan R. Hinman, MD, MSP

Director para Programas, Centro de Equidad de Vacunas, Task Force for Global Health, 325 Swanton Way, Decatur GA 30030.
ahinman@taskforce.org

Introducción

A nivel mundial, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE) sobre inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace recomendaciones sobre el uso de vacunas, teniendo en cuenta las características de las enfermedades, la inocuidad y la eficacia vacunal, su costo-efectividad, entre otros factores. A nivel regional o nacional los Comités Asesores de Prácticas de Inmunización (CAPI o NITAG, según sus siglas en inglés) desempeñan un papel cada vez más importante en la formulación de políticas nacionales de vacunación y asistencia a los Ministerios de Salud en el seguimiento de los avances contra las enfermedades vacunoprevenibles.

Se necesitan los CAPI para adaptar recomendaciones globales de SAGE a la situación local o nacional. Con el número creciente de nuevas vacunas en formulación y la complejidad en alza de los programas de inmunización, los CAPI son fundamentales para ayudar a los responsables de las políticas nacionales en el establecimiento de enfoques factibles para proporcionar una protección óptima a la población. Además, con el aumento de los costos de las nuevas vacunas y el creciente escrutinio de los gastos y las decisiones gubernamentales, los CAPI proporcionan una evaluación basada en datos científicos sobre la decisión de añadir vacunas a los calendarios. Los socios donantes exigen cada vez más datos científicos tanto de la necesidad nacional de una vacuna dada como del proceso de elaboración de recomendaciones para su administración.

El Plan de Acción Mundial sobre Vacunas (GVAP) 2011 de la OMS y sus socios claves insta a los países a "... Crear o reforzar organismos independientes que formulen las políticas nacionales de inmunización (por ejemplo, grupos consultivos técnicos regionales o nacionales sobre inmunización)...¹". Por otra parte, el Consejo Directivo de la OPS insta a "promover el establecimiento formal y el fortalecimiento de los comités asesores nacionales sobre inmunización u otros organismos regionales de política que tengan la misma finalidad, como es el caso del Comité Asesor del Caribe que brinda recomendaciones para toda la subregión"; y "fundamentar la formulación de políticas de inmunización en una base amplia de evidencia nacional que abarque los criterios técnicos, programáticos, financieros y sociales necesarios para tomar decisiones fundamentadas²".

Funciones de los CAPI

Los CAPI son los recursos técnicos y cuerpos deliberantes diseñados para facultar a las autoridades nacionales y los responsables políticos a tomar decisiones basadas en datos³. No son organismos de implementación, coordinación ni regulación. Asimismo, no son lo mismo que los Comités de Coordinación Interagencial (CCI), que se componen de representantes de los organismos asociados encargados de garantizar la coordinación de todos los actores de la inmunización.

Los CAPI analizan las políticas y recomiendan políticas óptimas de vacunación para los programas existentes y para el uso de nuevas vacunas. Guían la formulación de estrategias y proporcionan asesoramiento sobre el seguimiento del programa de inmunización para medir el impacto. También aconsejan sobre la recabación de información sobre enfermedades y vacunas e identifican la necesidad de más datos para la formulación de políticas.

Establecimiento y funcionamiento de los CAPI

Por lo general, los CAPI se establecen por decreto ministerial o acción legislativa y dan sus informes a un funcionario de alto nivel en el Ministerio de Salud, a menudo el Director del Programa de Inmunización o funcionario de mayor jerarquía. Se formulan un mandato formal y la Secretaría brinda apoyo por conducto del Programa de Inmunización. La financiación en apoyo de los CAPI es prevista por el Ministerio de Salud.

Los CAPI tienen generalmente entre 10 y 15 miembros principales que toman las decisiones por votación o por consenso. Son nombrados por un funcionario gubernamental de alto nivel, según su experiencia individual. Los miembros centrales deben representar una gama de disciplinas y ser independientes del gobierno, o los fabricantes de vacunas, y no tener ningún conflicto de intereses. Además de los miembros centrales, normalmente miembros de oficio sin derecho a voto representan a los organismos gubernamentales y miembros de enlace representan a las sociedades profesionales, la OMS, UNICEF, u otras organizaciones no gubernamentales. Habitualmente, los nuevos miembros reciben una orientación formal.

Desde el punto de vista operacional, los CAPI formulan procedimientos operacionales estándar donde se abordan temas tales como si las reuniones serán abiertas o cerradas (o una combinación de las mismas) y el papel de la industria y los observadores. Además, definen el proceso de revisar y compartir datos y el proceso para la toma de decisiones (por ejemplo, votación formal, consenso). Asimismo, se ocupan de la creación, la composición y el funcionamiento de grupos de trabajo para tratar temas específicos. Los grupos de trabajo suelen incluir miembros externos a los CAPI, pero la presidencia está en manos de un miembro de los CAPI y no se toman decisiones sobre la política de los CAPI, más bien se recomiendan políticas a los CAPI. Dichas recomendaciones cuales se pueden aceptar, rechazar o modificar. Los procedimientos también se ocupan de cuestiones más mundanas como la frecuencia de las reuniones, los métodos de comunicación y los informes, etc.

Recomendaciones de los CAPI

En la formulación de recomendaciones para la política de inmunización, se deben tener en cuenta los siguientes elementos⁴:

- **Características de la vacuna y la inmunización** como la inocuidad, la eficacia y la efectividad, los efectos indirectos de la vacuna;
- **Características de la vacuna**, como el número, el momento oportuno de las dosis, y la vía de administración,
- **Características de la enfermedad** — carga de la enfermedad, características clínicas, uso y costos de la atención de la salud ocasionados por la enfermedad, impacto social, existencia de medidas preventivas y de control alternativas, así como consideraciones regionales e internacionales,

- **Consideraciones económicas y operativas** — costos de la vacuna y uso de los recursos (humanos y financieros), disponibilidad de la vacuna, asequibilidad de las vacunas, impacto económico de la vacuna en el programa general de inmunización y en el sector de la salud, y
- **La política de salud y las cuestiones programáticas** — interacción con otras estrategias de prevención y control, factibilidad (por ejemplo, los requisitos de la cadena de frío), registro de vacunas y reglamentos, asequibilidad y sostenibilidad, capacidad de evaluar, aceptabilidad, equidad, y aspectos sociales.

El proceso para la elaboración de recomendaciones basadas en datos científicos debe ser transparente e incluir una búsqueda minuciosa de datos, utilizando un enfoque sistemático, estandarizado y reproducible. La calidad (diseño y ejecución) de los estudios se debe evaluar junto con posibles sesgos. La congruencia y posibilidad de generalización de los resultados de diferentes estudios, así como el tamaño del efecto se debe considerar también. Por último se deben considerar la rentabilidad y la factibilidad de la aplicación. Estas actividades son llevadas a cabo, a menudo, por los grupos de trabajo y se informan a la CAPI para consideración y toma de decisiones.

Funcionalidad de los CAPI

Se han formulado seis indicadores de procesos mundiales sobre la funcionalidad de los CAPI:

- Base legislativa o administrativa para el grupo asesor,
- Mandato formal escrito,
- Al menos cinco áreas diferentes de conocimientos representados entre los miembros centrales,
- Al menos una reunión anual,
- Circulación de los documentos del programa y de fondo al menos una semana antes de las reuniones, y
- Divulgación obligatoria de cualquier conflicto de intereses.

Blau y colegas elaboraron una lista más detallada de 31 indicadores propuestos de funcionalidad de los CAPI, incluidos indicadores de proceso, de rendimiento, y de resultados. Tras una prueba en 14 países, la lista se redujo a 17 (Tabla 1). Estos proporcionan una perspectiva más completa de la funcionalidad de los CAPI, y se pueden utilizar en la autoevaluación⁵.

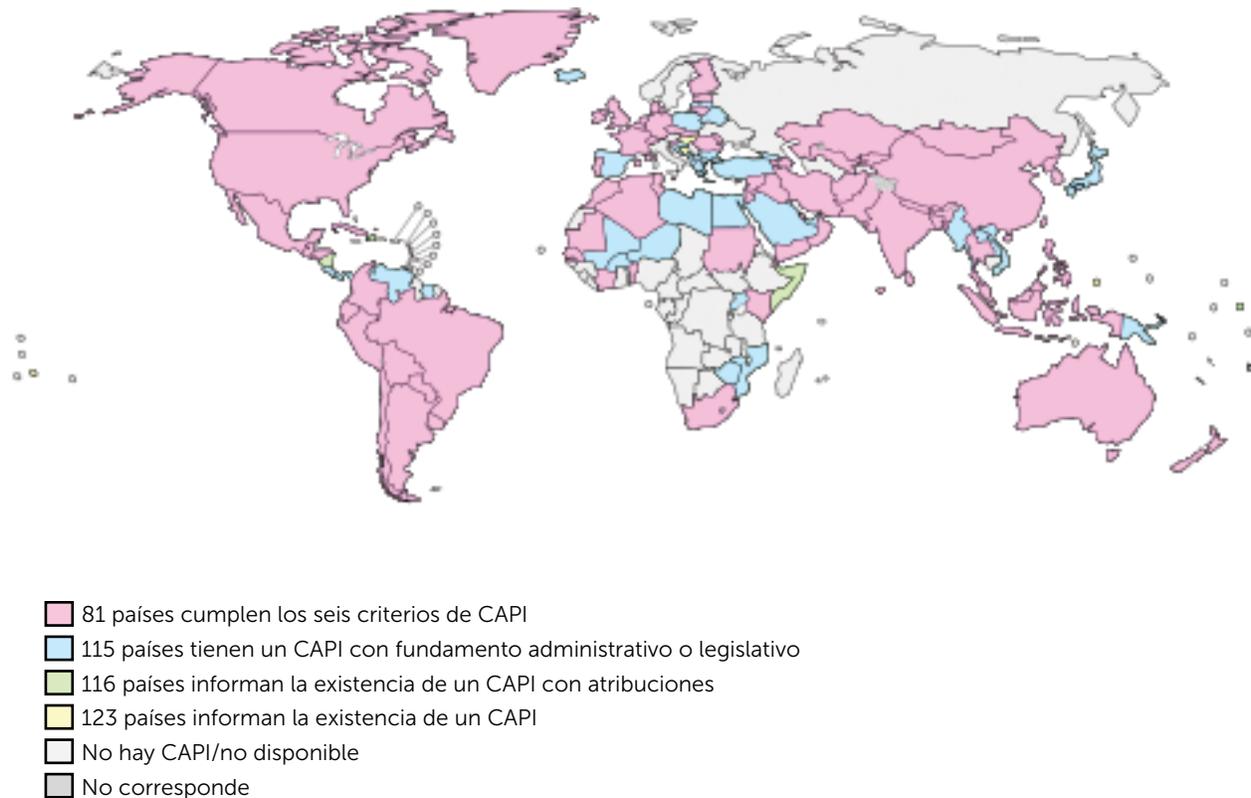
Tabla 1. Indicadores CAPI para la autoevaluación del país

Indicadores de proceso
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base legislativa / administrativa ▪ Función de asesoramiento solamente ▪ Atribuciones ▪ Miembros ▪ Procedimientos operativos estándar ▪ Presidente independiente ▪ Número de reuniones ▪ Distribución de orden del día y los documentos de antecedentes ▪ Declaración de intereses ▪ Solicitudes oficiales para recomendaciones recibidas y tratadas
Indicadores de rendimiento
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodología basada en la evidencia para las recomendaciones ▪ Criterios específicos de cada país para la recomendación ▪ Criterios de disponibilidad de la vacuna y la capacidad de entrega de recomendaciones
Indicadores de resultados
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Decisiones del Ministerio de Salud realizadas en consulta con CAPI ▪ Recomendaciones aceptadas por el Ministerio de Salud ▪ Recomendaciones no adoptadas por organizaciones científicas o profesionales ▪ Recomendaciones implementadas en el país

Los CAPI a nivel mundial

La figura 1 es un mapa que muestra la situación mundial de los CAPI. Con respecto a la proporción de países que tienen CAPI, las Américas (63%) están siguiendo prácticamente los mismos pasos que el resto del mundo (64%). Sin embargo, el 98% de la población en las Américas está cubierto por los CAPI, en comparación con el 87% a nivel mundial, y el 92% está cubierto por CAPI completamente funcionales, en comparación con el 75% a nivel mundial. Algunos de los desafíos que enfrentan los CAPI son los siguientes:

- Identificación de un grupo cualificado de miembros con el tiempo y el interés necesarios para participar;
- Identificación y manejo de posibles conflictos de intereses;
- Disponibilidad de datos nacionales para apoyar la toma de decisiones;
- Garantía del apoyo continuo ante el cambio político, e
- Identificación y apoyo a una secretaría propia.

Figura 1. Situación mundial de los CAPI 2014

Producción del mapa: Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, (IVB) OMS. Fecha de la diapositiva: 16 de julio de 2015.

© OMS 2015. Derechos reservados.

Fuente: Revisión de la OMS/UNICEF de los cálculos de cobertura.

Los CAPI en las Américas

El informe de la reunión 23 del GTA de la OPS (celebrada en Varadero Cuba, julio 1 a 3 de 2015)⁶ establece que:

“La OPS ha proporcionado asistencia técnica en forma de capacitaciones y facilitado intercambios técnicos entre los comités desde la década de 1990. En los últimos cinco años, 12 países han trabajado con la OPS para revisar sus términos de referencia y procedimientos operativos estándares. Argentina publicó sus términos de referencia revisados en *Vaccine* como un informe breve el año pasado con el esfuerzo de compartirlo con otros países. En el 2014, 22 de los 23 países que notificaron un CAPI activo con términos de referencia formales. Aunque, la declaración sistemática de los conflictos de intereses por los miembros principales sigue ausente en ciertos países. Cuatro de los 23 países con CAPI no cumplen con los seis indicadores para un CAPI de buen funcionamiento porque estos comités no han introducido estos procedimientos.

Aun así, el número de decisiones al nivel nacional apoyado por recomendaciones del CAPI en la Región indica que los gobiernos generalmente reconocen el valor de los CAPI en el aseguramiento de un proceso para la toma de decisiones confiable, transparente y basado en la evidencia.

Este proceso solo es posible con la presencia de un secretariado ejecutivo del CAPI competente, dentro de los programas nacionales de inmunización. El secretariado ejecutivo del CAPI es responsable de la preparación del contenido técnico y de los insumos de evidencia requeridos para las deliberaciones de los comités. En este sentido, desde el 2004, la Iniciativa ProVac de la OPS ha apoyado a países en el desarrollo de estos insumos de evidencia para la formulación de políticas de vacunas, especialmente con respecto a la costo-efectividad de vacunas y los datos de impacto. Estos estudios han sido una contribución importante para la toma de decisiones en la introducción de vacunas nuevas. Catorce países han terminado análisis y presentado los resultados de estos análisis a las autoridades nacionales y en mayo de este año (2015), muchos de estos datos fueron publicados en un número especial de la revista *Vaccine*.

Se han hecho avances importantes en el fortalecimiento del proceso de la política de inmunización basada en la evidencia al nivel de país en la Región. Para mantener este progreso y alcanzar los objetivos presentados para esta década, los países tendrán que continuar su compromiso de fortalecer sus comités y establecerlos donde aún no existan. El Caribe de habla inglés es un caso especial donde los países de esta subregión en general trabajan como una entidad subregional en generar políticas armonizadas de inmunización. Este modelo es único en el mundo y los gobiernos de esta subregión podrían considerar el fortalecimiento de la formalidad de este modelo.

Recomendaciones:

- El GTA reitera el rol de asesor independiente de los CAPI para los programas de inmunización y alienta a todos los países en las Américas a que formalmente establezcan estos comités, considerando la guía desarrollada por la OPS.
- Donde los CAPI ya existen, tienen que ser guiados por profesionales independientes usando la evidencia científica disponible para hacer recomendaciones con un proceso transparente y estructurado.
- En el Caribe de habla inglés, hay colaboraciones subregionales existentes sobre el desarrollo de políticas de inmunización. La OPS debe apoyar a países de esta subregión con un esfuerzo coordinado para formalizar esta estructura de asesoría técnica.”

Conclusiones

Los CAPI son cada vez más una parte esencial de las actividades nacionales de inmunización. Si bien su establecimiento y mantenimiento es complejo, es factible, sobre todo teniendo en cuenta la asistencia técnica disponible en las Américas por parte de la OPS, OMS y el Centro de Recursos de los CAPI.

Agradecimientos

El autor quiere agradecer a Cara Janusz (OPS) y Philippe Duclos (OMS) por su ayuda en preparación de este trabajo y también agradecer a Daniela Salas O'Connell por su ayuda con la traducción.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre vacunas. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988_spa.pdf?sequence=1, consultado 20 noviembre 2015.
2. Organización Panamericana de la Salud, Consejo Directivo. CD52.R14 (2013). Formulación de políticas basadas en la evidencia para programas nacionales de inmunización. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8833&Itemid=40033&lang=es, consultado el 20 de noviembre de 2015.
3. Duclos P. Grupos de Asesoramiento Técnico Nacional sobre Inmunización (NITAG): Orientación para su establecimiento y fortalecimiento. *Vaccine* 2010;28S: A18-A25. Disponible en <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/01/9dfa28e13f5db12fc9caa603b706b23cb43b3667.pdf>, consultado el 20 de noviembre de 2015.
4. SIVAC. Elements to consider in developing a framework for issuing immunization related policy recommendations. Disponible en <http://www.nitag-resource.org/media-center/document/882>, consultado el 20 de noviembre de 2015.
5. Blau J, Sadr-Azodi N, Clementz M, Abeysinghe N, Cakmak N, Ducloso P, Janusz C, Jauregui B, Mihigo R, Mosin L, Takashima Y, Senouci K. Indicators to assess National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs). *Vaccine* 2013; 31: 2633-2657.
6. Organización Panamericana de la Salud. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA), XXIII reunión, Varadero, Cuba 1 al 3 de julio de 2015. Disponible en <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/vaccine-preventable-diseases-tag23-2015-FinalReport-Spa.pdf>, consultado el 19 de noviembre de 2015.

Una Política Más Sólida en Materia de Vacunación en América Latina y el Caribe: Datos Sobre la Incidencia de las Vacunas, los Costos y la Rentabilidad

Cara Bess Janusz, MPH, MA

Especialista en política de inmunización basada en datos científicos de la Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EE, UU

Introducción

Las prioridades de la salud pública se establecen sobre la base de criterios múltiples según el país. La mayoría de los gobiernos priorizan la vacunación para su población, y consideran que las vacunas son la “mejor opción” en salud pública. Las vacunas nuevas suelen desafiar este supuesto porque son más costosas y complejas. En consecuencia, los tomadores de decisión solicitan cada vez más datos sobre la incidencia de la distribución, los costos y la rentabilidad de las vacunas nuevas antes de su introducción. En este capítulo se analizan los métodos de evaluación económica para calcular el impacto, los costos y la rentabilidad de la introducción de vacunas nuevas y su importancia en un proceso robusto de toma de decisiones. El capítulo concluye con experiencias en el mundo real emanadas de la Iniciativa ProVac de la OPS a fin de respaldar la toma de decisiones fundamentadas para la introducción de vacunas nuevas en América Latina y el Caribe.

De la eliminación de enfermedades a los desafíos nuevos

En 2015, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) declaró a las Américas libre de rubéola y el síndrome de rubéola congénita¹. Esta declaración se formuló inmediatamente después del último caso del síndrome de rubéola congénita notificado en 2009². Gracias a niveles altos y continuos de cobertura de vacunación, otras enfermedades prevenibles por vacunación como el tétanos neonatal, la difteria, la tos ferina, la poliomielitis y el sarampión ya no constituyen el problema de salud pública sustancial que solían ser en América Latina y el Caribe³.

En la actualidad, se están obteniendo otros beneficios incluso de vacunas más nuevas centradas en las grandes enfermedades mortales de la infancia, como las neumonías y diarreas, reduciendo aún más de forma drástica las muertes y el sufrimiento innecesarios a raíz de estas enfermedades. En países de la región de América Latina y el Caribe, las vacunas para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva y la diarrea por rotavirus

(enfermedades que se traducen en cerca de 28.000 y 15.000 muertes al año de niños <5 respectivamente^{4,5}) conformaron la primera serie de vacunas nuevas comercializadas para la venta a principios del siglo XXI. Las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) que evitaron el 70% de los cánceres de cuello uterino en mujeres se introdujeron al mercado a mediados de la primera década del siglo XXI^{6,7}. Con el riesgo de las gripes pandémicas y estacionales, el uso de las vacunas antigripales también se tornó más accesible y generalizado en los programas de vacunación nacional. En los últimos tiempos, ingresaron al mercado vacunas que previenen el dengue y el cólera, al igual que vacunas de segunda generación, mejores o de productos más inocuos⁸.

Todas estas vacunas nuevas comparten tres características:

1. Precios iniciales más altos al momento de introducción al mercado, en comparación con las vacunas tradicionales ya ofrecidas en el calendario sistemático básico de vacunación;
2. Productos eficaces en términos generales pero dirigidos a focos de carga de enfermedad menores que las vacunas anteriores, como poliomielitis, sarampión, rubéola, tos ferina, difteria y tétanos;
3. Varios productos en el mercado (o en investigación) para el antígeno respectivo; suelen centrarse en cepas y tipos diferentes con eficacia real diferencial por cepa/tipo, lo cual se suma a la complejidad de los datos.

Las características compartidas de cada una de estas vacunas nuevas tienen varias implicaciones para la formulación de políticas, tanto a nivel mundial como local⁹. La carga de la enfermedad y la epidemiología varían según el país y la región. Del mismo modo, los recursos y la viabilidad de expandir el espacio fiscal para la incorporación de estas vacunas más nuevas difieren drásticamente según el país. En la figura 1 se resumen los aspectos técnicos, programáticos, operacionales y sociales para la formulación de la política de vacunación.

Figura 1. Aspectos de la introducción de una vacuna nueva en un programa sistemático de vacunación universal



Evolución de las estructuras mundiales, regionales y nacionales para la formulación de políticas

Tradicionalmente, los gobiernos han dependido de órganos consultivos mundiales y regionales para obtener recomendaciones sobre la inclusión de vacunas en el calendario sistemático básico de vacunación. En 1989, se estableció oficialmente el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación para atender a este fin, inicialmente con el propósito de ofrecer orientación sobre estrategias fundamentadas para eliminar el virus salvaje de la poliomielitis en las Américas¹⁰. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un grupo consultivo similar llamado el Grupo Asesor Global (GAG). Más adelante en 1999, se creó el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) para respaldar las deliberaciones de política a nivel mundial y asesorar sobre posiciones oficiales de la OMS en relación con políticas específicas a las vacunas¹¹. A pesar del inmenso recurso que estos dos órganos de política y asesoría han representado para los gobiernos de las Américas, fundamentalmente se requerían procesos e infraestructura locales para la toma de decisiones fundamentadas sobre la introducción de vacunas nuevas y, en términos más generales, sobre la política de vacunación. Para tal fin, los ministerios de salud de la región han optado por establecer los Grupos Técnicos Asesores Nacionales sobre Inmunización (NITAG, según sus siglas en inglés) para cumplir este propósito¹².

Estos Grupos técnicos asesores consideran datos que comprueban el problema de salud pública (es decir, la carga de enfermedad y la carga económica), el potencial de cambio en torno a este problema (es decir, la epidemiología cambiante de la enfermedad), y la infraestructura actual de la salud pública para abordar el problema (es decir intervenciones no vacunales y costos para mantener estas intervenciones). A estos órganos les compete analizar los datos, en especial los datos locales, en combinación con los datos sobre las vacunas en el mercado destinadas a resolver el problema de salud pública. Esta estrategia con hincapié en el uso de datos locales para ayudar a establecer la incidencia posible de las vacunas nuevas en un país contribuye a realizar más recomendaciones razonables¹¹. En los últimos tiempos, los encargados de formular políticas, tanto en puestos para la asesoría como para la toma de decisiones, identifican datos sobre el equilibrio entre el costo y el beneficio para la salud como puntos importantes y, con frecuencia, persuasivos para toda decisión en relación con la introducción de una vacuna nueva o cambios de política para recomendaciones actuales¹³.

Evaluaciones de costos y rentabilidad como aspectos importantes en los programas de vacunación

Los datos sobre el equilibrio entre los costos y el beneficio para la salud ayudan a los encargados de tomar decisiones a determinar el rendimiento (ganancias sanitarias y ahorros de costos) de su inversión en salud pública. Las autoridades de alto nivel en el sector público buscarán usar recursos financieros escasos para lograr el impacto más alto posible en la salud de las poblaciones beneficiarias. El análisis de rentabilidad es un método que guía a los encargados de tomar decisiones al momento de priorizar el lugar y la forma de invertir los fondos públicos. Estos análisis comparan los costos netos con los beneficios netos¹⁴. En la tabla 1 se resumen los tipos de evaluaciones realizadas para evaluar los costos y el equilibrio entre costos y beneficios.

Tabla 1. Tipos de evaluaciones de costos y económicas utilizadas para la toma de decisiones

Tipo de análisis	Descripción	¿Incluye costos?	¿Incluye impacto en la salud?
Análisis de costos	Identifica las cantidades de recursos consumidos y los valora para calcular el costo total de la prestación de los servicios o las intervenciones.	X	
Análisis para la optimización de los costos	Compara el costo de dos o más intervenciones que tienen rendimiento idéntico para evaluar cuál ofrece la opción menos costosa para ofrecer el mismo resultado.	X	
Análisis de rentabilidad	Compara el valor monetario de la salud (que convierte el valor de la vida ganada o perdida por la unidad monetaria) como resultado de dos o más intervenciones que pueden ofrecer un resultado diferente. Dado que las consecuencias sanitarias se estiman en términos monetarios, esta forma de análisis permite comparar el sector sanitario con otros sectores (es decir, transporte, agricultura, educación, etc.).	X	X
Análisis de rentabilidad o análisis de utilidad en función de los costos	Compara el aumento neto de los costos con la ganancia en salud (expresado en unidades naturales) de dos o más intervenciones para determinar la interacción entre el costo y el beneficio para la salud o la rentabilidad de una intervención en comparación con otra. El análisis de utilidad en función de los costos es un tipo especial de análisis de rentabilidad que emplea años de vida ajustados en función de la salud, lo cual incluye tanto la duración como la calidad de la vida prolongada debido a una intervención.	X	X
Rendimiento de la inversión	Compara el valor monetario de la salud obtenido a raíz de dos o más intervenciones con los costos invertidos para desplegar las dos intervenciones. Los resultados se expresan como porcentaje o relación.	X	X

En el caso de una vacuna, en el análisis de rentabilidad se toman los costos incrementales totales de la vacuna nueva para el sistema sanitario (es decir el programa de vacunación) menos los costos potenciales evitados por el sistema de salud debido a la vacunación y se comparan con el beneficio sanitario incremental total devengado de la vacunación (Figura 2). En este tipo de análisis, se descuentan tanto los costos como los beneficios para la salud a fin de representar la preferencia temporal de los tomadores de decisiones¹⁵. Los beneficios sanitarios se suelen medir en una unidad llamada años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). Los AVAD son una medida compuesta de la mortalidad y la morbilidad. Esto permite comparar las intervenciones para una enfermedad de mortalidad alta con intervenciones que se centran solamente en la morbilidad, por ejemplo¹⁴.

Figure 2. Ecuación para calcular la rentabilidad de una intervención para promoción de la salud

$$\text{Relación incremental costos a eficacia (ICER)} = \frac{(\text{Costos de la intervención} - \text{costos evitados en tratamiento de la enfermedad})}{\text{Beneficios sanitarios obtenidos}}$$

El resultado primario del análisis de rentabilidad es el costo incremental por beneficio sanitario obtenido, en general representado como el costo por AVAD¹⁵. Este resultado se suele comparar con el producto interno bruto (PIB) per cápita para determinar la voluntad de pago o la rentabilidad. Cuando el costo por AVAD oscila entre una y dos veces el PIB per cápita, la intervención se puede considerar rentable. Si el costo por AVAD cae por debajo de un PIB per cápita, la intervención se puede considerar altamente rentable. Por supuesto, por encima de tres veces el PIB per cápita, el costo por AVAD ya no se consideraría rentable¹⁵. La Organización Mundial de la Salud actualmente respalda estos umbrales aproximativos para la rentabilidad, pero muchos grupos académicos y de política están trabajando para adaptar estos umbrales a fin de reflejar una representación más realista y aplicable de la voluntad de pago a nivel de los países¹⁶. Dado que los paquetes presupuestarios para la salud y, en particular, para las vacunas dependerán de los países, la voluntad de pago debe considerar el impacto presupuestario directo de una intervención en el sector de la salud. En consecuencia, la asequibilidad es una parte central de la ecuación y, en la actualidad, no se representa directamente en ningún cálculo de rentabilidad.

Experiencias de América Latina y el Caribe

Los gobiernos de América Latina y el Caribe (ALC) siguen considerando sistemáticamente las recomendaciones sobre vacunación de la OPS y la OMS. Sin embargo, conforme se mencionó anteriormente, a mediados de la primera década del siglo XXI, los países de las Américas identificaron la necesidad de incorporar datos económicos locales en su proceso de toma de decisiones sobre la introducción de vacunas nuevas y otras reflexiones sobre la política de vacunación¹⁷. La OPS respondió con el apoyo para fortalecer la capacidad a nivel de los países para formular y usar datos económicos, entre otros tipos, en el proceso de toma de decisiones con una iniciativa centrada para fortalecer la capacidad, llamada ProVac. Desde 2004, la Iniciativa ProVac de la OPS ha capacitado y asistido técnicamente a los países en la realización y el uso de análisis de rentabilidad¹⁷.

La Iniciativa ProVac habilita a los equipos nacionales de los ministerios de salud para llevar adelante sus propios análisis económicos, lo cual se traduce en decisiones más fundamentadas sobre la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas en los programas nacionales de vacunación. El proceso encabezado por los países aumenta la confianza y el interés en los resultados de autoridades nacionales. ProVac contribuye a fortalecer la capacidad técnica local. A su vez, este proceso brinda un número de beneficios indirectos importantes, como mayor colaboración entre las instituciones nacionales, planificación más eficiente para la introducción de las vacunas, mejora en la infraestructura para la toma de decisiones y una plataforma sólida para la promoción más amplia de la toma de decisiones fundamentada¹⁸. Un elemento central de este proceso implica establecer un grupo de trabajo nacional para recabar, resumir y evaluar los aportes de datos a un análisis de rentabilidad. Los equipos nacionales luego completan las herramientas y los modelos de ProVac con las mejores aproximaciones de datos disponibles para generar e interpretar los resultados de la rentabilidad.

Una de las lecciones más importantes en la ejecución de esta iniciativa a diez años ha sido que el proceso importa mucho más que los resultados de una estimación puntual del análisis de rentabilidad¹⁹. Los insumos del análisis de rentabilidad comprenden: carga de la enfermedad, eficacia real de la vacuna (eficacia específica de la cepa ajustada con el tiempo en función del error programático mundial, como retiro del programa, cobertura insuficiente), costos del programa de vacunación y costo de tratar la carga actual de la enfermedad¹⁵. Esta tarea ayuda a los ministerios de salud a armar el paquete de datos necesarios para la nueva política vacunal. Del mismo modo, en el proceso de aplicar marcos para la evaluación de la calidad, los tomadores de decisión pueden evaluar de forma transparente la calidad de los datos a su alcance para identificar las lagunas y la incertidumbre en los fundamentos de la decisión sobre una vacuna nueva.

Cabe destacar que la calidad de los datos para parámetros clave como la incidencia de la vacuna —eficacia y cobertura— gira en torno al riesgo de sesgo, la precisión, la congruencia y el carácter directo. Por ejemplo, muchos aspectos de los datos que se usan para tomar decisiones sobre vacunas nuevas provienen de ensayos clínicos aleatorizados o estudios de casos y controles diseñados para evaluar la inocuidad, inmunogenia, eficacia y, ocasionalmente, la eficacia real de una vacuna en las poblaciones de la intervención a diferencia de la población de referencia. Si las poblaciones incluidas en los estudios no son las mismas que la población beneficiaria de la vacunación en un país dado, esto representaría un riesgo por el “carácter indirecto” dado que los resultados de los estudios tal vez no se apliquen directamente a la población de un país dado. Sin embargo, estos riesgos de calidad o incertidumbres se pueden solucionar con un análisis de sensibilidad de las evaluaciones económicas y, así, brindar un enfoque sistemático a la incertidumbre en la comunicación en un análisis para los tomadores de decisiones.

La comunicación de los resultados de las evaluaciones económicas a los tomadores de decisión no es una tarea fácil. La mayoría de las autoridades de los ministerios de salud tal vez conozcan el concepto de los AVAD u otras medidas de morbimortalidad. Pero, los AVAD evitados no se traducen fácilmente para los profesionales de la salud pública. Otra lección importante del trabajo de la Iniciativa ProVac en las Américas es la función crítica de los directores de los programas y sus equipos técnicos para traducir los datos de rentabilidad en mensajes de política fundamentados y apropiados. Los equipos de los países suelen utilizar otros resultados más allá del costo por AVAD evitado. Por ejemplo, los tomadores de decisión de la salud pública tienden a comprender las tendencias de mortalidad y morbilidad proyectadas antes y después de la introducción de una vacuna. Las evaluaciones económicas, incluidas las avaladas con herramientas de ProVac, pueden notificar el número de casos de enfermedad y defunciones de persistir las tendencias epidemiológicas en las condiciones de control actuales, así como el número de casos de enfermedad y defunciones evitados debido a la introducción de una vacuna nueva.

Otros resultados como el requisito total de recursos para introducir una vacuna nueva y los ahorros de costos previstos para el sistema de salud debido al tratamiento médico evitado son insumos útiles en las conversaciones con los ministerios de finanzas o los departamentos de planificación y presupuesto dentro de un ministerio de salud. Estos tipos de resultados se deben notificar en informes simples de política que aborden preguntas de audiencias específicas en el proceso de toma de decisiones. Un director de programa eficiente desempeña una función esencial en la creación de mensajes adecuados para las audiencias pertinentes a cargo de las decisiones.

La experiencia de ProVac ha demostrado que los equipos técnicos de los ministerios de salud pueden observar las normas de calidad con la ayuda de herramientas y métodos estandarizados, fáciles de usar, para la evaluación económica. Las herramientas y la estrategia de ProVac brindan un proceso claramente definido para seleccionar y evaluar la calidad de los datos para cada parámetro. Un desafío frecuente ha sido la necesidad de ponderar la calidad de los datos locales contra los regionales o internacionales. Conforme se describió anteriormente, los países a la larga escogen evaluar más de una fuente de datos ante la incertidumbre o preocupación por los riesgos que entraña la calidad. A la fecha, ProVac ha respaldado a más de 30 países en las Américas y otras regiones para llevar adelante evaluaciones económicas y otros ejercicios de modelado, así como usar los resultados en los procesos nacionales de toma de decisiones. Varios de estos países han formalizado equipos de países multidisciplinarios de ProVac por medio de decretos ministeriales o la vinculación de su trabajo con los Grupos técnicos asesores. Por otra parte, más de 400 profesionales de la salud pública de programas de vacunación y sus órganos asesores han sido capacitados en la formulación y el uso de datos de rentabilidad en las Américas para la toma de decisiones sobre vacunas.

Conclusión

Los países de América Latina y el Caribe (ALC) introdujeron y desplegaron rápidamente vacunas tradicionales contra las enfermedades de la infancia, esenciales para aumentar la expectativa de vida en la región. En la actualidad, vacunas nuevas contra enfermedades bacterianas invasivas, diarrea y otras causas de mortalidad prematura en los niños y sus madres serán esenciales para alcanzar las metas del Plan de acción mundial sobre vacunas (GVAP). (Para más información, remitirse al capítulo "Plan de acción mundial sobre vacunas"). Dichas vacunas comprenden las antirrotavírica, antineumocócica, antigripal estacional y contra el virus del papiloma humano (VPH). La introducción de estas vacunas nuevas sigue enfrentando varios obstáculos, incluido el precio de las vacunas. Las vacunas nuevas, más costosas, exigen de una base de datos y conocimiento más amplia a fin de tomar decisiones de política fundamentadas. Sin embargo, muchos países carecen de la capacidad para acelerar decisiones de política fundamentadas. En este capítulo se compartieron conocimientos emanados de la experiencia de la OPS en la ejecución de la Iniciativa ProVac, cuya misión es fortalecer la capacidad nacional para tomar decisiones de política fundamentadas para la introducción de vacunas nuevas en los países en desarrollo. La Iniciativa ProVac de la OPS ha estado trabajando durante más de una década para subsanar las deficiencias de capacidad técnica nacional en torno a la toma de decisiones fundamentada para vacunas nuevas en América Latina y el Caribe (ALC) y, más recientemente, en una escala limitada en las regiones de la OMS del Mediterráneo Oriental (EMR), Europa (EUR) y África (AFR). Esta tarea va más allá de establecer grupos asesores técnicos como recursos del tipo de los Grupos Técnicos Asesores Nacionales sobre Inmunización (NITAG) y se centra, además, en el fortalecimiento de las aptitudes en el nivel nacional para crear datos de impacto económico y sanitario que se reflejen en la toma de decisiones, lo cual es esencial para mejorar la participación y la sustentabilidad de los países.

Referencias

1. Comunicado de prensa, "La región de las Américas es la primera en el mundo en ser declarada libre de rubéola", 2015. Sitio web de la Organización Panamericana de la Salud. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10798%3A2015-americas-free-of-rubella&catid=740%3Anews-press-releases&Itemid=1926&lang=es. Actualizado el 29 de abril de 2015. Consultado el 20 de enero de 2016.
2. Andrus JK, de Quadros CA, Solozano CC, Periago MR y Henderson DA, 2011. Measles and rubella eradication in the Americas. *Vaccine Suppl 4*: D91-6.
3. OMS. Enfermedades prevenibles por vacunación: Sistema de control 2015; resumen mundial, 2015. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary. 8 de enero de 2016. Consultado el 20 de enero de 2016.
4. Valenzuela MT, O'Loughlin R, De la Hoz, F y colaboradores. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Pública* 2009;3:270-9.
5. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5):565-572.
6. Autorización por parte de la FDA de la vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (HPV2, Cervarix) para administración en mujeres y recomendaciones actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) para la vacunación contra el HPV, 2010. Informe semanal sobre morbilidad y mortalidad. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm>. 28 de mayo de 2010. Consultado el 20 de enero de 2016.

7. Autorización de la FDA de la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (HPV4, Gardasil) para administración en varones y orientación del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés), 2010. Informe semanal sobre morbilidad y mortalidad. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a5.htm/>. 28 de mayo de 2010. Consultado el 20 de enero de 2016.
8. Serdobova I y Kieny MP. Assembling a global vaccine development pipeline for infectious diseases in the developing world. *Am J Public Health* 2006; 96(9): 1554-1559.
9. Andrus y colaboradores. A Model for Enhancing Evidence-based Capacity to make Informed Policy Decisions on the Introduction of New Vaccines in the Americas: PAHO's ProVac Initiative. *Public Health Reports* 2007; 122(6): 811-16.
10. GTA de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, 2015. Sitio web de la Organización Panamericana de la Salud. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=39430&lang=en/. Consultado el 20 de enero de 2016.
11. Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización, 2016. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/immunization/policy/sage/en/>. 20 de enero de 2016. Consultado el 20 de enero de 2016.
12. Duclos P, Ortynsky S, Abeyinghe N y colaboradores. Monitoring of progress in the establishment and strengthening of national immunization technical advisory groups. *Vaccine* 2012; 30(50): 7147-52.
13. Burns JE, Mitrovich RC, Jauregui B, Matus CR, Andrus JK. Descriptive analysis of immunization policy decision making in the Americas. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 26(5):398-404.
14. Jamison DT, Breman JG, Measham AR y colaboradores, ed. *Priorities in health*. Washington DC: Banco Mundial; 2006.
15. Guía de la OMS para la estandarización de las evaluaciones económicas de los programas de inmunización, 2008. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69981/1/WHO_IVB_08.14_eng.pdf. Consultado el 20 de enero de 2016.
16. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 2015; 93: 118-124.
17. Jauregui B, Sinha A, Clark AD y colaboradores. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011; 29(5):1099-106.
18. Janusz CB, Jauregui B, Sinha A y colaboradores. Performing country-led economic evaluations to inform immunization policy: ProVac experiences in Latin America and the Caribbean. *Value in Health Reg Issues* 2012; 1: 248-253.
19. Jauregui B, Janusz CB, Clark AD y colaboradores. ProVac Global Initiative: a vision shaped by ten years of supporting evidence-based policy decisions. *Vaccine* 2015; 33 Supl.: A21-7.

Módulo 3:
Ejecución y Ampliación
de los Programas
de Vacunación

Sistemas de Información para el PAI

M. Carolina Danovaro, MD, MSc

Científica, Programa Ampliado de Inmunización (PAI), Departamento de Inmunización, Vacunas y Sustancias Biológicas (IVB), Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra, Suiza

Introducción

Los sistemas de información son claves para producir la información que guiará las decisiones estratégicas, gerenciales y operativas del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Asimismo, producirán datos esenciales para el monitoreo y la rendición de cuentas, tanto de un nivel administrativo a su nivel superior como a la población beneficiaria en general. La meta última de contar con información adecuada es que el PAI tome decisiones adecuadas tendientes a reducir la morbilidad por enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) y a mejorar el desempeño del Programa¹⁻³.

Entre las decisiones estratégicas y de políticas del PAI que se guían por datos, se cuentan la focalización de estrategias y tácticas de vacunación para alcanzar poblaciones vulnerables y subvacunadas, actividades de comunicación, educación y movilización social, y los ajustes de los esquemas de vacunación, entre otras. En cuanto a decisiones gerenciales, éstas tienen que ver con que exista disponibilidad de stock de vacunas e insumos en todos los niveles, con cadena de frío asegurada y vacunadores capacitados prestando servicios de vacunación segura y de calidad que permitan cubrir a toda la población. Finalmente, las decisiones operativas, o del día a día, incluyen la determinación de un aproximado de personas a ser vacunadas cada semana/mes, el seguimiento de esquemas individuales y las estrategias para alcanzarlos y las vacunas e insumos necesarios tanto para vacunación en el establecimiento como para actividades extramurales.

El monitoreo de progreso y la rendición de cuentas se realiza a través del análisis de datos e indicadores de desempeño de tipo muy variado. La Asociación Internacional de Salud (*International Health Partnership* o IHP+) ha propuesto un marco teórico para el monitoreo y gestión de los insumos (*inputs*), procesos, productos (*outputs*), resultados (*outcomes*) e impacto de cualquier programa de salud⁴, tal como se expone en la figura 1.

Figura 1. Marco teórico para el monitoreo y gestión e impacto de cualquier programa de salud

Fuente: Asociación Internacional de Salud (International Health Partnership o IHP+)

En el ámbito de la vacunación, las cuatro categorías de indicadores incluyen lo siguiente³:

- 1. Insumos y procesos:** recursos como son las vacunas, los insumos, el personal y los recursos financieros, y procesos que los ponen a disposición en donde se necesitan.
- 2. Productos:** disponibilidad de la prestación de servicios de vacunación segura y de calidad para toda la población, y población informada que demanda el servicio.
- 3. Resultados:** el principal indicador del PAI de este tipo es la cobertura de la vacunación, la que puede ser medida mediante reportes administrativos o encuestas de cobertura. Este indicador es el resultado directo de la disponibilidad de la prestación de servicios de vacunación y de la demanda de la población mencionada en el punto 2 (productos).
- 4. Impacto:** mejoras en la salud, por ejemplo a través de una reducción de la morbilidad por enfermedades prevenibles por vacunación, lo que se detectará a través de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades prevenibles por vacunación (EPV).

Los sistemas de información para el PAI deben permitir el monitoreo de los indicadores antes mencionados. Muchas veces existe el concepto equivocado de que un sistema de información se trata de un software. Sin embargo, un sistema de información incluye una variedad de elementos orientados al tratamiento y administración de datos para dar lugar a información. Estos elementos incluyen personas, datos, actividades o técnicas de trabajo y recursos materiales (generalmente recursos informáticos y de comunicación, aunque no necesariamente).

En general, el PAI requiere de al menos cuatro tipos de sistemas o subsistemas de información para la toma de decisiones: 1) de vacunas administradas (usado principalmente para calcular coberturas de vacunación), 2) cadena de suministros, 3) vigilancia epidemiológica de EPV y 4) vigilancia de eventos supuestamente atribuibles

a la vacunación o inmunización (ESAVI). Esta lista solo incluye información que se obtiene de manera regular y no de estudios especiales ni de encuestas; tampoco incluye información financiera y de recursos humanos, ya que habitualmente éstas forman parte del sistema de salud en general. Este capítulo se enfoca en los dos primeros tipos de información, es decir cobertura de vacunación y cadena de suministros, así como en el uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para el PAI.

Coberturas de vacunación

Como se mencionó anteriormente, la cobertura de vacunación es el indicador de resultado, y de desempeño, más usado para monitorear un programa de inmunización. Este indicador se mide y monitorea de manera sistemática y periódica en los diferentes niveles de gestión, ya que permite detectar problemas e implementar acciones correctivas dónde y cuándo es requerido.

Es importante destacar que la cobertura es un indicador que no se mide directamente, sino que se calcula. Esto se hace dividiendo el número de dosis de vacunas aplicadas (personas vacunadas) por tipo de vacuna y dosis (primera, segunda, tercera) en un determinado lugar y periodo de tiempo, por la población meta para ese lugar y periodo de tiempo; expresado como porcentaje, tal como se presenta en la fórmula a continuación.

$$\text{Cobertura administrativa (\%)} = \frac{(\text{Cobertura administrativa}) \times 100}{(\text{Población objetivo})}$$

Aunque algunos países obtienen estimaciones de coberturas solo a través de encuestas, en la mayor parte de los países se usa el método administrativo en el que el PAI utiliza datos agregados de dosis de vacunas aplicadas. En el método administrativo, la determinación del número de dosis de vacunas aplicadas, que es el **numerador** para el cálculo de la cobertura, por lo general comienza con el registro de cuántas dosis de cada biológico y dosis (ejemplo, primera, segunda, tercera) se aplicaron en un día en cada establecimiento de salud o actividad de vacunación extramural. Luego estos datos van consolidándose por nivel (municipal, regional o similar), llegando hasta el nivel nacional contando con datos agregados del total vacunado para una determinada vacuna y dosis en un determinado periodo de tiempo.

El **denominador** para el cálculo de la cobertura será la población meta para cada vacuna y dosis. Este dato habitualmente proviene de estimaciones de población a partir de proyecciones censales o de registros de nacimiento, aunque en algunos países se cuenta con registros nominales de vacunación exhaustivos que se usan como denominador poblacional.

El sistema de información utilizado para estimar coberturas es el de registro de vacunación, que en general cuenta con varias herramientas de recolección de datos, las que incluyen las tarjetas o carnets de vacunación, registros individuales de vacunación y registros diarios de dosis aplicadas^{2,3}.

Las **tarjetas o carnets de vacunación**, que pueden solo incluir datos de vacunas aplicadas o incluir vacunas en tarjetas o cuadernillos de salud que comprenden otros datos como monitoreo de crecimiento, se entregan al usuario. Estas tarjetas permiten contar con un registro de las vacunas, las dosis aplicadas y la fecha, y en muchos casos proveen información sobre las próximas visitas⁵. Consúltese una base de datos mundial de carnets de vacunación en <http://www.immunizationcards.org/>.

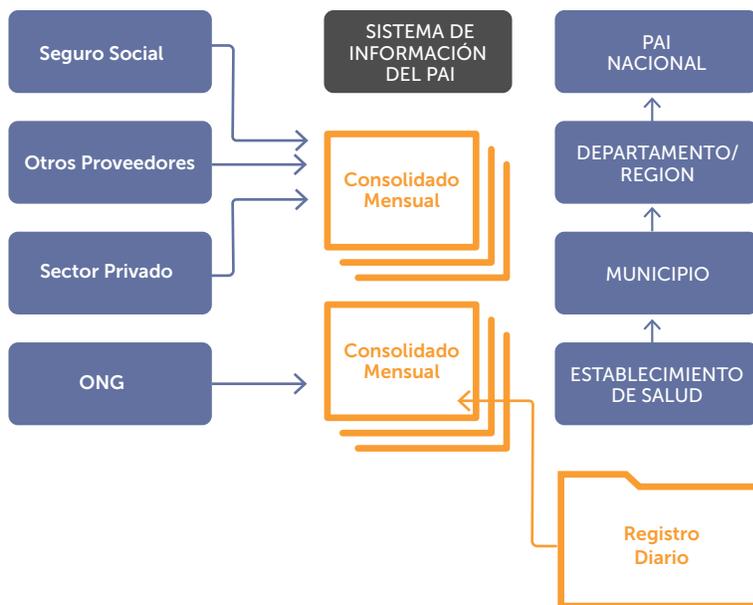
Los **registros individuales de vacunación** incluyen información de la persona vacunada y los datos de cada vacuna que se va administrando. Pueden ser cuadernos o duplicados de las tarjetas de vacunación que se ordenan ya sea por fecha de nacimiento, por fecha de primer contacto con la vacunación, o por un número de identificación. La característica más importante de estos registros es que se organizan de tal modo que permiten identificar fácilmente al usuario y monitorear su esquema de vacunación de manera individual, permitiendo identificar las vacunas que ha recibido y las que todavía necesita de acuerdo a su edad o grupo de riesgo.

Los tarjeteros son sistemas muy prácticos donde las tarjetas de vacunación se ordenan de modo que a comienzo de cada mes se cuenta con las tarjetas de las personas que deben vacunarse y a fin de ese periodo, se puede identificar fácilmente a quienes les tocaba vacunación y no asistieron a vacunarse en ese establecimiento.

Los **registros diarios de dosis aplicadas** son hojas o cuadernos que permiten capturar cada dosis de vacuna que se administra, generalmente separada por grupo de edad y en algunos casos por estrategia de hospitalización o atención ambulatoria o por localidad de residencia del usuario. El principal objetivo de este registro es facilitar el conteo y consolidación de dosis aplicadas cada mes (o todas las semanas, en algunos países). Este dato luego se reporta en un **formulario consolidado mensual** (Figura 2).

En algunos países se ha creado un registro diario en papel de la vacunación, que es nominal, es decir, cada línea incluye datos de la persona vacunada, como nombre y fecha de nacimiento. Sin embargo, a diferencia de los registros individuales de vacunación en los tarjeteros descritos anteriormente, el orden de los registros es por fecha de vacunación, limitando su uso para el monitoreo de la vacunación de cada persona. Su función, como cualquier registro diario no individualizado, es permitir el conteo para la consolidación de dosis aplicadas cada mes. Este tipo de registro no es recomendable, dado que un registro diario más simple cumple con la misma función. Peor aún, si este tipo de registro o cuaderno reemplaza al registro individual de vacunación o tarjetero descrito anteriormente, el establecimiento médico se queda sin un mecanismo simple para la identificación y seguimiento de los incumplidores, es decir personas con esquemas atrasados.

Figura 2. Flujo de datos típico para vacunas aplicadas



Existen variaciones de este flujo, con más o menos niveles de agregación e informatización de los datos desde diferentes niveles. La entrada de datos en sistemas de información ya sean exclusivos del PAI, muchas veces en Excel, o en sistemas de información de salud que colectan tanto datos de vacunas administradas como de otras intervenciones de salud, puede darse en diferentes niveles, pero existe una tendencia a informatizar desde el nivel de establecimiento.

Los datos a incluir en el sistema de información para coberturas, como *mínimo* deben incluir todas las vacunas y dosis (primera, segunda, tercera, refuerzos) desagregadas por grupo de edad (o por indicación, por ejemplo, influenza para embarazadas, pacientes con enfermedades crónicas, etc.); el periodo del reporte (semana, mes); e información del establecimiento y datos de ubicación geográfica. También deben incluir el denominador usado para cada vacuna y dosis.

Registros nominales de vacunación electrónicos

Los **Registros Nominales de Vacunación Electrónicos** (RNVe) son sistemas de información/base de datos computarizados con base poblacional y confidencial, que incluyen y consolidan datos de vacunación (dosis aplicadas) para cada persona. Los registros electrónicos facilitan el seguimiento oportuno de los esquemas de vacunación de cada persona, además del monitoreo de coberturas por vacuna, dosis, área geográfica, edad y proveedor (establecimiento)⁶⁻⁸.

Existe evidencia que sugiere que los RNVe ayudan a elevar las coberturas, a través de las siguientes funcionalidades: envío de recordatorios (vacuna y dosis a venir, vacunas y dosis atrasadas); monitoreo de desempeño por establecimiento y retroalimentación; y apoyo a toma de decisiones individuales⁹⁻¹⁰. Además de facilitar el contar con datos para la toma de decisiones de gestión, los RNVe también pueden producir datos útiles para la investigación, como por ejemplo sobre efectividad vacunal, equidad, seguridad de las vacunas, eficiencia del Programa y sobre temas de indecisión sobre la vacunación (*vaccine hesitancy*).

En la actualidad, muchos países, particularmente en las Américas y en Europa, están desarrollando e implementado RNVe¹¹. Entre las razones para esta tendencia se incluyen los esquemas de vacunación cada vez más complicados con la rápida introducción de nuevas vacunas; la masificación del uso de nuevas tecnologías de información y comunicación (TIC); y el rápido aumento en la disponibilidad de conectividad y de computadoras y otros equipos.

Un RNVe idealmente debe contar con las siguientes características:

- Inclusión exhaustiva al nacimiento o lo más temprano posible
- Identificador único, ya sea el número de identificación nacional u otra identificación de nacimiento; una combinación única de variables (nombres, nombres de madre o su ID, fecha y lugar de nacimiento); o biométricos (huellas digitales, iris)
- Entrada de datos lo más cercana a la vacunación (en tiempo y lugar)
- Datos seguros y con protección de confidencialidad
- Flexibilidad para permitir ajustarse a los cambios en los calendarios de vacunación
- Información de la persona, incluyendo ubicación geográfica de residencia
- Información de la vacuna administrada, fechas y establecimiento que vacuna
- Funcionalidades de desactivación de registros (muertes, migración)
- Funcionalidades para el seguimiento individualizado y oportuno de los esquemas de vacunación
- Agregación de los datos por diferentes niveles geográficos, grupos de edad y otras variables relevantes.

Muchas lecciones aprendidas se están generando a partir del aumento en el desarrollo y uso de RNVe¹²⁻¹³:

- Como todo sistema de información, su desarrollo tiene un ciclo de vida (Figura 3). Saltarse o hacer mal un paso afecta calidad y/o costos y/o tiempo.
- La implantación de un RNVe es un proceso que toma tiempo y requiere recursos suficientes, no solo para su desarrollo, sino que también para su funcionamiento y mantenimiento
- El diseño del RNVe debe tomar en consideración los niveles operativos y ser útil para los vacunadores. Se debe diseñar entendiendo claramente los procesos de vacunación y registro de datos. También se debe tener en cuenta que los procesos pueden ser optimizados con esta tecnología, es decir, no se trata de solo cambiar el formulario de registros individuales de vacunación existente en papel por uno electrónico, sino de un verdadero rediseño y reingeniería de los procesos.
- Se deben establecer procesos bien definidos para identificar y manejar los posibles registros duplicados. Esto incluye:
 - » mecanismos para tratar de evitar los registros duplicados (buscar / verificar antes de crear nuevo registro y chequeos en el sistema) y
 - » procesos de de-duplicación (algoritmos del sistema para detectar registros sospechosos de ser duplicados, determinar quién define si se trata de un registro duplicado, cómo se consolidan datos de más de dos o más registros en uno, etc)
- El desarrollo y la implementación de un RNVe debe ser monitoreado y evaluado de manera sistemática y detallada. Como mínimo se deben considerar los siguientes ámbitos de monitoreo:
 - » Infraestructura y equipos
 - » Integración e interoperabilidad con otros sistemas relevantes
 - » Performance y certificación de calidad del *software*
 - » Recurso humano capacitado
 - » Consultas y problemas más frecuentes
 - » Satisfacción de los usuarios en los diferentes niveles y con diferentes roles
 - » Cumplimiento del calendario de implementación
 - » Gestión de la información generada por el RNVe y calidad del dato
 - » Exhaustividad del registro. Esto es clave si se pretende usar el dato del registro como denominador para el cálculo de coberturas.

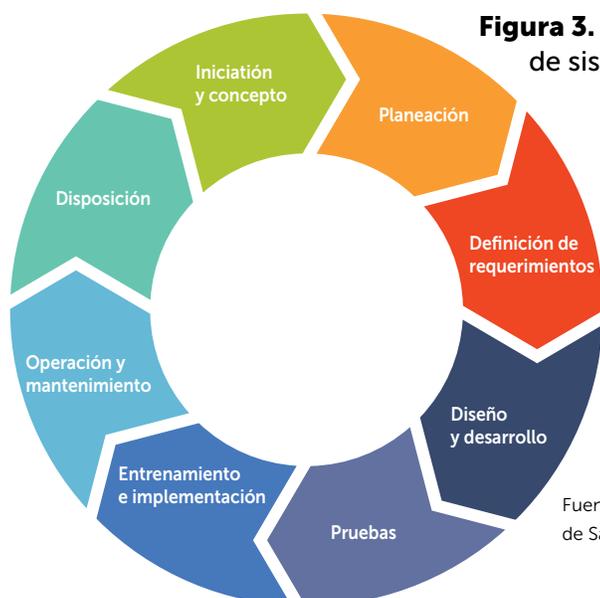


Figura 3. Ciclo de la creación de sistemas de información

Aunque todavía existen muchos desafíos para el desarrollo y la implementación de RNVe, es claro que los programas de inmunización del futuro contarán con este tipo de sistemas de información, para así optimizar el monitoreo de las coberturas de vacunación de todas las vacunas y mejorar el desempeño y eficiencia del PAI.

Fuente: Instituto de Información de Salud Pública (PHI)

Uso de los datos

Finalmente, lo más importante, sea cual sea el sistema de información utilizado, es **uso de los datos**.

Los niveles de **coberturas** de vacunación se deben analizar en términos de persona (por grupo de edad, etnia u otra población vulnerable, indicación especial), tiempo (mensual, trimestral o anualmente y su tendencia) y lugar (por ejemplo, por distrito, región, país). Siempre se debe tener en cuenta que las estimaciones de coberturas se ven afectadas por imprecisiones tanto del numerador como del denominador, por lo tanto siempre se debe monitorear, junto con los análisis de coberturas, la "calidad del dato" revisando si existen inconsistencias en los datos, tanto de numeradores como de denominadores; evaluando la integridad y oportunidad del reporte; y verificando si los datos son concordantes entre niveles.

De modo complementario a las coberturas, se deben monitorear otros indicadores relacionados a las personas vacunadas. El más importante de estos indicadores complementarios es la **deserción**, que se refiere a personas que comienzan sus esquemas de vacunación y no los completan. Una ventaja significativa de este indicador es que no se ve afectado por problemas de inexactitudes del denominador, ya que solo analiza datos provenientes del numerador. La tasa de deserción más utilizada es entre la primera y la tercera dosis de la vacuna contra difteria-tétanos-pertussis (DTP) o de la vacuna DTP-Hib-Hep B (pentavalente), y se calcula de la manera siguiente:

$$\text{Deserción DTP1-DTP3 (\%)} = \frac{(\text{N.º dosis de DTP1} - \text{N.º dosis de DTP3 en niños <1 año}) \times 100}{(\text{N.º dosis de DTP1 en niños <1 año})}$$

En un país o región con un buen sistema de seguimiento la deserción debería ser menor del 5%.

Cadena de suministros

La cadena de suministros de inmunización se define como los **procesos** y **elementos** involucrados en asegurar que la vacuna y los insumos de vacunación se encuentren en buen estado, donde deben estar, en el momento en que deben estar y en la cantidad en la que deben estar. Los procesos de la cadena de suministros incluyen la **recepción** de vacunas e insumos, su **transporte** y **distribución** y su adecuada **conservación**. Tal como se mencionó anteriormente, los elementos del sistema de información de suministros incluyen tanto recursos humanos, como financieros y de equipos¹⁴.

Dado lo variado de la organización de la cadena de suministro en los diferentes países, esta sección solo pretende dar una visión general de los procesos y de algunos indicadores, tanto de procesos como de equipos, a considerar al diseñar o reestructurar el sistema de información para la cadena de suministro de inmunización.

En general, los datos para la gestión de la cadena de suministros de inmunización se generan en los puntos donde se almacenan vacunas, desde los almacenes nacionales, hasta los refrigeradores en los establecimientos de salud. En la mayoría de los países se cuentan con almacenes nacionales (y en algunos casos regionales) con capacidad para mantener vacunas refrigeradas o congeladas por largos periodos de tiempo, y para congelar paquetes fríos. En niveles subnacionales se cuenta con equipos con capacidad para mantener vacunas refrigeradas por periodos de tiempo menores que los almacenes nacionales. Finalmente, en los niveles operativos se cuenta con refrigeradores,

o con cajas frías, que permiten guardar menor cantidad de vacuna y por periodos limitados. De modo similar, la capacidad de almacenamiento de insumos de vacunación varía entre niveles.

En la actualidad, el tipo de datos usados para la gestión de la cadena de suministro es variado y difiere según el nivel de la cadena de suministro. Entre los datos más utilizados se encuentran los balances de inventario de vacunas e insumos; los pronósticos de demanda (mensuales, trimestrales, anuales); los inventarios de equipos de cadena de frío (con información para planificar su mantenimiento y reemplazo); y datos de temperatura^{3,15}. Las herramientas usadas para la recolección de datos también varían, van desde kardex o cuadernos de requisición de vacunas e insumos y hojas de control de temperatura que no se tabulan, hasta registros informatizados de inventarios y monitoreo electrónico de temperatura.

Para conceptualizar los sistemas de información para cadena de suministro, es importante considerar los objetivos de los datos a coleccionar y definir los indicadores clave de desempeño a ser monitoreados para guiar la toma de decisiones estratégicas, gerenciales y operativas. Los sistemas de información de la cadena de suministro deben permitir:

- **Planificar de manera adecuada**
 - » Necesidades de vacunas e insumos (qué y cuánto solicitar)
 - » Necesidades financieras
 - » Adquisición de vacunas e insumos (cuándo y cómo)
 - » Distribución de vacunas
- **Manejar los recursos de manera efectiva y eficiente**
 - » Evitar el desabastecimiento de vacunas y/o insumos
 - » Evitar la sobrecarga de los equipos de cadena de frío (ya que esto afecta la conservación adecuada e incrementa el riesgo de que los productos lleguen a su fecha de vencimiento estando almacenados)
 - » Reducir y prevenir desperdicios innecesarios
- **Mejorar el acceso a las vacunas**
 - » Cerciorarse de que la oferta responda a las necesidades
- **Asegurar la seguridad de los usuarios**
 - » Mediante la trazabilidad de los productos usados
- **Monitorear el desempeño**
 - » Usar datos e indicadores estandarizados, con estadísticas completas y oportunas

A continuación, se presenta una lista de elementos a considerar para la definición de indicadores claves de desempeño para la cadena de suministro de inmunización¹⁵:

- Niveles de inventario (por dosis/mes)
 - » Inventario de seguridad
 - » Inventario mínimo y máximo
- Insumos
 - » Distribuidos o necesarios
 - » Utilizados o recibidos
- Desperdicio de vacunas
 - » Frascos abiertos
 - » Frascos cerrados
 - » Por producto, presentación y lugar
- Capacidad de almacenamiento
 - » Requerida o disponible

- Temperaturas de almacenamiento y transporte
 - » Continua vs. 2 veces/día
 - » Indicadores de congelación
 - » Indicadores de alarmas
- Indicadores de costos
 - » Pedidos o uso y desperdicio

El grupo de trabajo *Gavi Data for Management* recientemente ha propuesto algunos indicadores estándar¹⁶, a saber:

- **Disponibilidad de stock:** se refiere a la proporción de periodos entre llegadas de vacunas e insumos con disponibilidad de todas las vacunas e insumos (o de vacunas/insumos trazadores) en un almacén o en un establecimiento de salud, es decir, sin periodos de desabastecimiento (stock=0). Este indicador es el opuesto a ocurrencias de desabastecimiento que podría tener una connotación más negativa.
- **Abastecimiento según lo planeado:** se refiere a la proporción de establecimientos de salud que tienen vacunas e insumos a niveles entre los de stock mínimo y máximo definidos.
- **Desperdicio de frascos cerrados:** se refiere a la proporción de frascos cerrados descartados en un almacén o en un establecimiento de salud. El descarte se da ya sea por vencimiento, ruptura de cadena de frío (calentamiento o congelación), ruptura del frasco, pérdida o daño de su diluyente, o por haberse sacado a actividades extramuro.
- **Entregas completas y oportunas:** se refiere a la proporción de entregas, ya sea al nivel nacional o del nivel nacional a los niveles inferiores, etc., que fueron completas según lo planeado y que llegaron de manera oportuna.
- **Tasa de alarmas de temperatura:** este indicador se puede calcular si existe un dispositivo digital de medición de temperatura que genera alarmas y si se registra la ocurrencia de las mismas en el tiempo. Estas alarmas ocurren cuando la temperatura baja de -0,5 grados Celsius por al menos 60 minutos (alarma de temperatura baja), o si la temperatura sube de 8 grados Celsius por 10 o más horas continuas (alarma de temperatura alta). Aunque el objetivo de las alarmas es una corrección inmediata del problema, de ocurrir de manera frecuente pueden indicar que el equipo está teniendo problemas y necesita ser evaluado y reparado.
- **Funcionalidad de los equipos de cadena de frío:** se refiere a la proporción de equipos de cadena de frío (cámaras frías, refrigeradores, freezers, cajas frías, termos) que están funcionando sobre el total de equipos de cadena de frío en una zona determinada; se puede calcular por tipo de equipo.

Los indicadores expuestos, son de referencia y deben ser adaptados de acuerdo a la organización de la cadena de suministro y a las necesidades del Programa de Inmunización de cada país.

Uso de tecnologías de la información y la comunicación para el PAI

En la actualidad, las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) están jugando un papel muy importante en el monitoreo de programas de salud, tanto para la recolección y transmisión de datos en línea o vía dispositivos móviles, como para el análisis y generación de tableros y visualizaciones. Ejemplos del uso de TIC para el PAI incluyen los registros nominales de vacunación electrónicos (RNVe), el envío de recordatorios de vacunación vía un servicio de mensajes breves (SMS); la creación de aplicaciones móviles de educación en salud; el monitoreo remoto de la temperatura; y los sistemas integrados para el manejo de stock y de cadena de suministro, incluyendo el uso de códigos de barras para facilitar la trazabilidad de los insumos^{15,17}. Algunos de sus usos se describen a continuación:

Recolección de datos: registros de dosis aplicadas, o personas vacunadas o transacciones de stock de vacunas e insumos directamente en un dispositivo móvil o un sistema de información, por ejemplo, un RNVe.

Transmisión de datos: en línea o por dispositivos móviles permitiendo tener datos a un nivel más alto del sistema, en tiempo real.

Análisis: produciendo automáticamente gráficas, tablas, mapas y visualizaciones interactivas que no eran posibles con los sistemas manuales. Las TIC permiten la integración de datos provenientes de diversos sistemas, incluyendo con sistemas de información geográfica (SIG), y la creación de tableros de gestión (*dashboards*).

Los tableros de gestión del PAI: ofrecen vistas de manera simultánea de indicadores de varios tipos, como por ejemplo cadena de suministro; tasas de coberturas y de deserción por lugar, tiempo y persona; e impacto, medidos a través de indicadores de vigilancia epidemiológica de las EPV, entre otros.

Los sistemas de información geográficos (SIG) son una tecnología aún subutilizada pero muy prometedora para la gestión del PAI. Los SIG están diseñados para captar, almacenar, manejar, analizar, administrar y presentar todo tipo de datos espaciales o geográficos. Se han usado con éxito para análisis de riesgo; la microplanificación de actividades del Programa; la planificación y seguimiento de campañas (estimación de población beneficiaria, seguimiento de avances); y en apoyo a la gestión y planificación estratégica de la cadena de suministros de inmunización, entre otros.

La tecnología por sí sola no puede cambiar los incentivos ni los comportamientos de los usuarios. Sin embargo, las TIC pueden motivar y empoderar a personas capacitadas para que hagan un mejor trabajo. El uso de las TIC solo resultará en mejores sistemas de información si la tecnología y las personas trabajan en armonía en pos de mejorar el desempeño del PAI.

Conclusión

Sea cual sea el sistema de información que utilice el PAI, éste deberá ser monitoreado y evaluado de manera sistemática para entender los desafíos y causas de fondo que afectan su desempeño y la calidad de los datos que produce, y así poder ir constantemente optimizándolos. La figura 4 siguiente propone un marco para la evaluación de los desafíos y causas de fondo que pueden afectar a los sistemas de información del PAI.

Figura 4. Desafíos y causas de fondo que afectan al desempeño de los sistemas de información y la calidad de los datos



Finalmente, la coordinación entre países y en toda la región para armonizar los indicadores de inmunización utilizados y para compartir datos es clave. Esta coordinación permite realizar análisis regionales y globales para informar y guiar estrategias para la eliminación y el control de las enfermedades prevenibles por vacunación^{18,19}.

Para mayor información y para acceder a recursos relacionados a los sistemas de información y TIC para el PAI, la Biblioteca de Recursos de TechNet (TechNet Resource Library) contiene más de mil recursos sobre este tema: <http://www.technet-21.org/en/library/main>. Esta biblioteca está disponible en inglés, español y francés. Para registrarse en Technet-21 en español: <http://www.technet-21.org/es>.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Global Framework for Immunization Monitoring and Surveillance. 2007. WHO/IVB/07.06. Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_07.06/en/
2. Organización Mundial de la Salud. Immunization in Practice — A practical guide for health staff. Module 6: Monitoring and surveillance. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/documents/training/en/>
3. Organización Mundial de la Salud. Collecting, Assessing, and Using Immunization Data. Reference guide. Draft February 2016.
4. Asociación Internacional de Salud (International Health Partnership (IHP+) y Organización Mundial de la Salud. Monitoring, Evaluation and Review of National Health Strategies. Disponible en: http://www.internationalhealthpartnership.net/fileadmin/uploads/ihp/Documents/Tools/M_E_Framework/M%26E.framework.2011.pdf
5. Organización Mundial de la Salud. Practical Guide for the Design, Use and Promotion of Home-based Records in Immunization Programmes. 2015. WHO/IVB/15.05. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/175905/2/WHO_IVB_15.05_eng.pdf
6. Linkins, RW. Immunization registries: progress and challenges in reaching the 2010 national objective. *J of Public Health Manag Pract* 2001; 7(6):67-74.
7. Gostin, LO, Lazzarini Z. Childhood immunization registries. A national review of public health information systems and the protection of privacy. *JAMA* 1995;274(22):1793-9
8. Danovaro-Holliday MC, Ortiz C, Cochi S, Ruiz-Matus C. Electronic immunization registries in Latin America: progress and lessons learned. *Rev Panam Salud Pública* 2014;35(5-6):453-7.
9. Jacobson Vann JC, Szilagyi P. Patient reminder and recall systems to improve immunization rates. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003941.pub2/abstract>
10. Groom H, Hopkins DP, Pabst LJ, Murphy Morgan J, Patel M, Calonge N, Coyle R, Dombkowski K, Groom AV, Kurilo MB, Rasulnia B, Shefer A, Town C, Wortley PM, Zucker J; Community Preventive Services Task Force. Immunization information systems to increase vaccination rates: a community guide systematic review. *J Public Health Manag Pract* 2015 May-Jun;21(3):227-48. doi: 10.1097/PHH.000000000000069.
11. Organización Mundial de la Salud. Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations, 30 May – 1 June 2016 meeting. Weekly Epidemiological Record (WER) 19 August 2016, vol. 91, 33 (pp. 389–396). Available at: <http://www.who.int/wer/2016/wer9133/en/>
12. Organización Panamericana de la Salud. Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Calidad de Datos. Informe Final, 2011. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=2032&lang=en
13. Organización Panamericana de la Salud. National computerized nominal immunization registries: workshop to share lessons learned. Immunization Newsletter. 2011;32(1):4. Disponible en: www.paho.org/immunization/newsletter
14. Ministerio de Salud de Perú. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Inmunizaciones. Guía Práctica de Cadena de Frío. 2005. Disponible en: <http://www.slideshare.net/sofphyazul/guia-de-cadena-de-frio>
15. Organización Mundial de la Salud. Using Information and Communication Technology (ICT) to Improve Immunization Programs: Stakeholder Consultation Summary Report. Estambul, Turquía| 11 al 13 de noviembre de 2014.
16. GAVI's Data for Management Strategy. Disponible en: <http://bidinitiative.org/blog/gavis-data-for-management-strategy/>
17. Organización Panamericana de la Salud. Boletín de Inmunización. Diciembre 2010. Disponible en: www.paho.org/inmunizacion/boletin
18. Tambini G, Andrus JK, Fitzsimmons JW, Roses Periago M. Regional immunization programs as a model for strengthening cooperation among nations. *Rev Panam Salud Pública* 2006 Jul;20(1):54-9. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v20n1/31726.pdf>
19. Organización Panamericana de la Salud. 54° Consejo Directivo - Documento de trabajo (CD54.R8): Plan de acción sobre inmunización. 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11087%3A2015-54th-directing-council&catid=8080%3A54th-session-28-sep-2-oct&Itemid=41537&lang=es

Seguimiento de las Coberturas de Vacunación

Vance Dietz, MD, MPH y TM

Atlanta, Georgia, EE, UU

Daniela Dietz-Chavez, MPH

Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Salud Pública de la Universidad George Washington, Washington, DC, EE, UU

Introducción

El seguimiento de las coberturas de vacunación es crítico y se debe realizar en todos los niveles^{1,2}. Si bien el seguimiento a nivel nacional nos brinda información importante desde el punto de vista epidemiológico y político, tal vez más importante es el seguimiento a nivel local. Esto se debe a que nos brinda la información necesaria para guiar el programa en todas las áreas en una comunidad. La información recibida del nivel local nos da una imagen del desempeño del programa en términos de cuál es el área, el grupo o los centros con niveles que se desempeñan bien en cuanto a la cobertura o cuales tienen la cobertura más baja. Esta información permite a los gerentes tomar medidas para mejorar o rectificar algunos problemas.

Utilización de los datos de vacunación

A nivel local existen varios análisis claves y necesarios que los centros deben realizar. Estos incluyen análisis de la epidemiología descriptiva, o sea con la formulación de las preguntas básicas: *quién, dónde, y cuándo*³. Esto implica que los centros deben mantener listados o registros de los clientes con la información de identificación y de la vacunación. Al mismo tiempo tienen que evaluar la calidad del programa. La cobertura con BCG o DPT1 se puede analizar como un indicador para acceso al programa. Asimismo, la tasa de deserción y la simultaneidad nos brindarán información sobre el programa. Una tasa de deserción alta o un número considerable de niños que han iniciado sus vacunas pero que no regresan para la administración de la tercera dosis puede ser indicativo de educación deficiente de las madres, la ausencia de sistemas para recordar a las familias la necesidad de que el niño reciba una vacuna, o que los niños ya no residen en la zona. Estos indicadores se deben controlar mensualmente y utilizar como guías de actividades correctivas.

Otros indicadores del programa de vacunación comprenden: 1) la proporción de los municipios que tienen una cobertura de > 95% y 2) la proporción de niños que viven en municipios con niveles de cobertura de >95%⁴. Es importante vigilar ambos indicadores tomando en cuenta que cada uno nos brinda diferentes tipos de información sobre el programa. El primero nos da información sobre la cobertura de áreas geográficas, pero no de la población. El segundo nos da información sobre la población de niños, pero no necesariamente sobre áreas geográficas. Aunque ambos indicadores son clave para el programa, hay sesgos potenciales en la interpretación de cada uno.

Por ejemplo, cuando se calcula la proporción de municipios según una cobertura, cada municipio recibe el mismo valor o ponderación en el cálculo de cobertura sin tomar en consideración su población. Por lo tanto, es posible que un país tenga una alta proporción de municipios con coberturas muy elevadas y, al mismo tiempo, tenga una cobertura nacional regular. Esto es posible cuando la mayoría de municipios con pequeñas poblaciones tienen coberturas altas y los pocos municipios con coberturas bajas tienen grandes poblaciones. Para el segundo indicador, o sea la proporción de niños que viven en municipios clasificados según una cobertura, no se toma en consideración la vacunación de niños de un municipio en un municipio vecino. Por lo tanto, ambos tienen sesgos y deben ser utilizados conjuntamente a fin de comprender la cobertura vacunal más íntegramente.

Finalmente, en el seguimiento de las coberturas es muy importante poner mucha atención en el numerador y denominador del cálculo. El numerador puede ser inadecuado si existe un mal registro de dosis aplicadas o se infla el número de dosis aplicadas. También el denominador puede resultar equivocado si hay malas cifras de la población o existe mucha migración de áreas rurales a áreas urbanas. En tal caso, un área rural tendrá una sobreestimación de población y una subestimación de cobertura. También, el área urbana tendría una subestimación de población con una sobreestimación de cobertura. Esto no implica que los sesgos tengan mayor peso que su utilidad. La utilización de la cobertura como un indicador clave del programa no se puede poner en tela de juicio ni subestimar. Sin embargo, para interpretar las coberturas y sus patrones es necesario entender los sesgos y analizarlos con los demás indicadores del programa.

Ciclo del manejo de datos

En un esfuerzo por entender y mejorar los datos del programa de inmunización, podemos analizar un ciclo del manejo de datos (figura 1)⁵. Este ciclo representa los pasos del manejo de datos de inmunización y corresponde a todos los países en las Américas. Hay por lo menos cinco pasos importantes en este ciclo. Primero figura la recolección de los datos para lo cual cada programa debe contar con un sistema para esta actividad. Después de la recolección de los datos, los programas deben asentarlos en un programa informático o en, por lo menos, un registro de inmunización. La siguiente actividad es la notificación a las autoridades de los datos que deben analizarlos. Finalmente, es necesario que los profesionales sanitarios utilicen los datos para guiar y mantener el programa. Cada actividad en este ciclo debe tener un sistema que incluye sus propios recursos y gente capaz de realizar las actividades. Sin embargo, en varias

evaluaciones se han observado dificultades en cada paso del ciclo. Cabe destacar que los problemas no son exclusivos de unos pocos países sino que son similares en todos los países de las Américas.

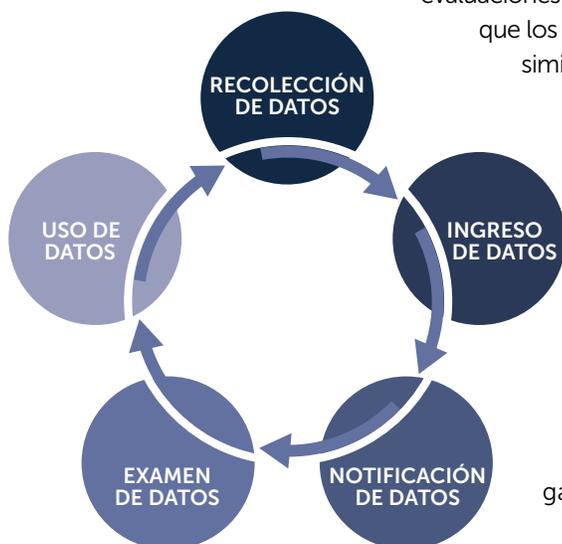


Figura 1. Ciclo de administración de los datos de vacunación

Además de los pasos en el ciclo, también hay principios del manejo de los datos sobre vacunación que deberían ser reconocidos como una forma de evaluación. Es decir, los datos deben ser de buena calidad y completos, precisos, fidedignos, y representativos de la comunidad en la cual se encuentra el programa de inmunización a fin de evitar incongruencias en los diferentes niveles de notificación. La garantía de estos principios sirve como una gran parte del ciclo.

En un esfuerzo por planear un sistema sólido y exitoso, es importante reconocer los desafíos a los que un gerente se puede enfrentar durante el proceso del ciclo de gestión de los datos. En términos de la recolección de datos, en muchos programas a nivel local existe el problema de capacidad limitada de los trabajadores quienes carecen no sólo la capacitación necesaria sino también la supervisión requerida para llegar a cada paso del ciclo sin problemas. Aunque idealmente se capacitaría a todos los trabajadores simultáneamente para contratar a un grupo constante de expertos, existe el problema de que siempre, en todo programa, se retiran miembros del personal y otros nuevos ingresan sin instrucciones adecuadas. Al mismo tiempo puede haber problemas con los formularios, como cambios frecuentes y falta de estandarización entre formularios en cada nivel del seguimiento que puede llevar a errores en los datos. Tal vez más importante es la necesidad de supervisión para cerciorarse de la suficiencia y precisión de las prácticas de recabación de datos.

El segundo reto enfrentado es durante el proceso de notificación de los datos a cada nivel del seguimiento, el cual también tiene sus propios errores y resultados. En el proceso de notificación de los datos, se deben aclarar las funciones y responsabilidades de cada empleado o entidad y también determinar el flujo de los datos que a veces puede ser confuso. Se requiere del seguimiento adecuado para asegurar que los datos lleguen puntualmente y estén completos. Sin embargo, muchas veces se encuentran retos en este paso del ciclo que luego resultan en problemas con la transmisión de la información correcta. También puede haber problemas con la transmisión de datos y no se puede asumir que cada nivel, especialmente el local, tenga acceso a internet dado que tal vez dependa de un registro manual de inmunización.

Un gran reto se encuentra durante el asiento de la información donde se pueden cometer varios errores. El primer reto podría ser la falta de estandarización de los datos con variables incongruentes y con diferentes formatos. Además de este problema potencial, también puede haber retos con el asiento de datos que no siempre se realiza de una forma sistemática u oportuna. La falta de depuración y validación de los datos amenaza el seguimiento exitoso de los datos. Asimismo, el uso de múltiples herramientas para el ingreso de datos puede interrumpir el proceso. Una vez más, se debe homologar el manejo de datos y las herramientas utilizadas en el proceso de seguimiento dado que pueden generar variaciones marcadas entre los países y sus elementos para el ingreso de datos.

En muchos lugares no existe suficiente capacidad y conocimiento para hacer un buen análisis o tal vez no se realiza de forma sistemática o suficiente. El monitoreo de la calidad de los datos puede ser inadecuado por muchas razones, como las analizadas anteriormente, resultando en un ciclo incompleto. Otro punto importante es la falta de retroalimentación a los trabajadores para asegurar que ellos estén conscientes de la situación, ya sea buena o mala.

Finalmente, un reto muy importante a tener en cuenta es el uso de la información, que suele ser insuficiente para guiar al programa o seguir el avance hacia el cumplimiento de las metas. En lugares con recursos limitados, es sumamente necesario completar la vigilancia sistemática para la recabación, gestión y el uso de datos durante el ciclo de manejo de los datos. Esto es especialmente importante para justificar la necesidad de recursos y fondos adicionales a fin de asegurar que los programas puedan alcanzar estas mismas metas.

La introducción de vacunas nuevas conlleva desafíos desconocidos. Además, su introducción complica el calendario; se requiere de formularios nuevos y estandarizados; se deben asentar datos nuevos y se exigen análisis inéditos.

En respuesta a estos desafíos nuevos, surgen soluciones potenciales a tener en cuenta (figura 2). Algunos pasos y herramientas nuevos podrían ofrecer una solución para responder a los sesgos. Primero se debe validar la calidad de los datos y esto requiere la comparación del número de dosis administradas de fuentes diferentes, datos oficiales de población de diferentes fuentes, y también tasas de cobertura y deserción. Se necesitará mejorar la gestión de datos y su análisis para identificar municipios de bajas coberturas, tasas altas de deserción, y simultaneidad deficiente para formular un diagnóstico y poner en marcha planes para lograr la meta de equidad en la vacunación.

Figura 2. Posibles soluciones a los sesgos en el ciclo de gestión de los datos

Indicaciones derivadas de una encuesta de cobertura

Si bien el seguimiento sistemático es el método recomendado para observar el avance del programa, muchas veces los gerentes confrontan la necesidad de implementar una encuesta de cobertura. De hecho, una encuesta nos brinda información más precisa y, por lo tanto, generalmente es más útil, si bien con algunas desventajas. Los gerentes deben entender claramente no sólo lo que desean sino también lo que necesitan (figura 3)^{3,6,7}.

Figura 3. Guía para seleccionar métodos evaluatorios dependiendo de las necesidades programáticas

¿Cuál es la precisión que se necesita para estimar la cobertura vacunal? ¿Qué situaciones exigen información más precisa? El uso de las dosis aplicadas suele ser suficiente para vigilar patrones de cobertura y actividades de vacunación. En comparación con el uso de las dosis aplicadas, una encuesta puede dar una cobertura más precisa y aumentar marcadamente la confianza de los gerentes en las cifras de una encuesta. Además, durante una encuesta, los programas pueden añadir preguntas al cuestionario que se utilice. Las preguntas tal vez exijan información sobre una variedad de temas, cuestiones de salud familiar, situación económica, conocimiento e inquietudes sobre vacunación. El análisis de los resultados de la encuesta puede incluir una evaluación de la relación de la cobertura y otros factores. Este permite la identificación de factores de riesgo o factores asociados con niveles de cobertura más elevados. Estas evaluaciones nos brindan la información necesaria para mejorar los servicios de vacunación. Por ejemplo, esta información puede ayudar en la identificación de poblaciones o áreas que requieran más esfuerzos del programa con un aumento de las actividades, la educación, el acceso, etc. Asimismo, cuando la encuesta se vincula con preguntas sobre el conocimiento e ideas sobre la vacunación, los programas pueden formular mensajes y cierto material didáctico. Además, la información se puede utilizar para generar intervenciones o estrategias para actividades nuevas orientadas a factores de riesgo, como poblaciones aisladas.

Sin embargo, las encuestas tienen varias desventajas. Primero, una encuesta suele ser costosa y, por lo tanto, la mayoría de los programas no pueden realizar demasiadas encuestas. Tomando en cuenta el costo, antes de decidir la puesta en práctica, los gerentes deben tener una clara idea sobre la información que desean obtener con la encuesta y la forma en que planean utilizar los resultados. Cabe destacar la importancia de que los gerentes de los programas de vacunación se comuniquen con otros programas para establecer la información que requieren sobre los niños. Muchas veces se pueden añadir otras preguntas mediante la solicitud de información útil sobre otros programas.

Otro factor importante es que la cantidad de tiempo necesario para la planificación de una encuesta puede ser considerable y exigir mucho tiempo a los trabajadores o, a veces, interferir con las responsabilidades regulares. Aunque los gerentes están muy al tanto del programa, la mayoría carece de experiencia en todos los aspectos de las encuestas. Por lo tanto, se necesita pericia técnica. Es absolutamente importante que los gerentes incluyan a expertos en estadísticas y muestreo para la realización de análisis sofisticados.

Finalmente, los resultados normalmente no salen a tiempo, si bien son útiles, y por lo tanto los resultados de una encuesta pueden tener poca utilidad en tiempo real. No implica que no sean útiles, pero normalmente transcurren entre 1 y 2 años una vez finalizada la encuesta hasta que los gerentes reciben los resultados. Esta demora impide que se los utilice para vigilar patrones cuando el objetivo es guiar el programa cotidiano. Otro problema en el uso de las encuestas para guiar la operación cotidiana es que normalmente los resultados son a nivel nacional, y suelen no tener gran utilidad a nivel local. No obstante, a veces la realidad es que se necesita realizar una encuesta por razones políticas o por cuestiones de asegurar más recursos de financiamiento.

La figura 3 presenta una guía que será útil para gerentes y profesionales sanitarios con la selección más apropiada del método de evaluación según las necesidades del programa de vacunación. Primero, las autoridades deben decidir claramente la información que necesitan. Por lo general, las necesidades se clasifican en una o más de cuatro categorías: calcular los niveles de cobertura, ofrecer niveles de cobertura más precisos, vigilar los patrones o guiar las actividades de vacunación. Con frecuencia, sólo se necesita una cifra de cobertura. En tal caso, se debe decidir si la cifra será una estimación para guiar el programa o debe ser más precisa. En el primer caso, generalmente el uso de las dosis aplicadas es suficiente, con los sesgos mencionados. Pero si se necesitan cifras exactas o se quiere evaluar una relación de las coberturas con algunos factores, la metodología preferida es una encuesta.

A veces sólo se necesita saber si la cobertura alcanzó un nivel ideal o previsto. En esta situación, la cifra exacta es innecesaria. El uso de una encuesta para el control de la calidad de los lotes puede servir⁸. Sin embargo, se necesitan técnicos para ayudar con la planificación, el muestreo y el análisis de la encuesta.

Cuando los gerentes solamente desean vigilar los patrones de cobertura, el uso de la metodología de seguimiento de las dosis aplicadas suele ser suficiente. Aunque el seguimiento de las dosis aplicadas es la actividad más común y más económica, es importante recordar que las vacunas pueden ser menos costosas al comienzo de los programas de vacunación. Con el costo en alza de las vacunas nuevas, será más importante tener resultados más precisos para vigilar patrones a fin de asegurar o limitar el gasto económico. Por lo tanto, algunos expertos ponen más énfasis en las encuestas para tener cifras más precisas en un esfuerzo por minimizar gastos.

Finalmente, si el propósito es guiar exclusivamente las actividades del programa, el seguimiento de las dosis aplicadas es suficiente. Además, muchos programas utilicen el Monitoreo Rápido de Cobertura (MRC)⁹. El MRC es una metodología rápida para estimar si un área ha sido vacunada de forma aceptable. Sin embargo, no se brinda información sobre la cifra de la cobertura.

Es muy importante entender que el MRC no es una encuesta de cobertura dado que muestrea la actividad, que es una actividad de supervisión y no es aleatoria. Por lo tanto, los resultados del MRC no se pueden generalizar a las otras áreas. En realidad, la actividad solamente indica al gerente si es necesario o no revacunar en una zona. En el MRC, los gerentes escogen algunas manzanas residenciales debido a que son áreas con bajas coberturas, con familias de alto riesgo de no ser vacunadas, falta de acceso a los servicios sanitarios o a raíz de la preocupación del gerente por esta zona. Son muchas las maneras de realizar una encuesta, pero la OPS ha recomendado escoger cuatro manzanas separadas en el área de investigación¹⁰. En cada una de las cuatro manzanas, los trabajadores deben visitar todas las casas moviéndose en la misma dirección en cada manzana, por ejemplo en el sentido de las agujas de un reloj. Se continua hasta que se hayan identificado por lo menos cinco casas con niños que reúnen las condiciones para la vacunación en cuestión y quienes tienen sus datos de vacunación disponibles para revisar y anotarlos. Tras identificar a 20 niños con datos de vacunación, el MRC se considera finalizado en la zona.

La interpretación del monitoreo depende del número de niños no vacunados cada 20 niños. Si ninguno o no más de uno de los 20 niños investigados no está vacunado, se puede asumir que el área seguramente fue vacunada de una manera aceptable. Sin embargo, si dos de los 20 niños encontrados no están vacunados, el área debe ser revacunada o se debe repetir el MRC. La identificación de tres o más niños no vacunados debe resultar en una revacunación del área con otro MRC después de esta revacunación. Al mismo tiempo, los gerentes deben investigar las razones por las que el área no fue vacunada bien. Las razones comunes comprenden planificación deficiente, falta de los recursos necesarios, rechazo de los padres, y realización de actividad de vacunación cuando los padres estaban ausentes, por ejemplo durante el día del mercado o durante el horario laboral.

Esta actividad de seguimiento se puede realizar durante cualquier actividad de la supervisión, una campaña de vacunación o actividades sistemáticas del programa. Además, sería más útil si el MRC se realiza sin notificar a las autoridades locales. De este modo, no se puede cambiar la situación actual en la comunidad con una actividad de último momento. Como se mencionó anteriormente, el MRC no genera en una cifra de cobertura y los resultados no se deben considerar coberturas. El MRC solamente brinda una idea a los gerentes sobre las actividades adicionales a considerar para un área.

Conclusión

En conclusión, el monitoreo a todo nivel de los datos de vacunación de una manera rutinaria es esencial para guiar el programa, e identificar áreas y actividades de riesgo a poner en marcha para cumplir las metas del programa. La vigilancia de la cobertura vacunal es una de las actividades más importantes del programa de vacunación. La información obtenida de la vigilancia orienta al programa en los diferentes niveles geográficos y puede ser indicativa también de la calidad del desempeño programático. La vigilancia a nivel nacional es un indicador del desempeño programático, pero también ofrece información a los políticos sobre el programa y qué se debe hacer o qué se debe invertir en el programa. La vigilancia a nivel local es la más importante si bien es necesaria a todo nivel.

El seguimiento debe incluir la recolección, notificación, el asiento y el análisis de los datos, pero fundamentalmente, el uso de los datos. Los gerentes de programas deben garantizar que la información comprenda datos de buena calidad, precisos, confiables y representativos de la comunidad. Los gerentes deben seguir las actividades de recolección de datos, ingreso de datos o registro de datos en un programa informático y la notificación a las autoridades a cargo y a los analistas de datos. Son varios los indicadores que se utilizan para realizar el seguimiento del desempeño del programa dentro del programa de vacunación. El seguimiento del número de dosis administradas es indicativo de la cobertura y un indicador para evaluar la distribución de la cobertura con el tiempo. Otros indicadores comprenden el número de distritos clasificados según la cobertura específica y la proporción de niños que residen en los municipios clasificados de acuerdo con la cobertura. Sin embargo, todos los indicadores comprenden sesgos que deberán ser entendidos por los gerentes.

Las encuestas son otra opción para seguir las coberturas. Una encuesta puede brindar una cobertura más precisa y se pueden agregar preguntas para analizar junto con la cobertura para una identificación de los factores de riesgo. Sin embargo, las encuestas son más costosas y exigen más tiempo, y experiencia técnica. Con frecuencia, los resultados no se publican oportunamente, en consecuencia, su utilidad es escasa en tiempo real y, dado que tienen cobertura nacional, no son muy útiles a nivel local. Las encuestas nos brindan mucha información útil pero antes de tomar una decisión o planificar, los gerentes deben identificar el objeto de la encuesta, sus ventajas y desventajas. Finalmente, la supervisión y capacitación son esenciales para asegurar que los datos disponibles sean precisos y fidedignos a fin de que se puedan utilizar como guías en el logro de los objetivos nacionales.

Referencias

1. Vaccination programs in developing countries. Mitchell V, Dietz V, Oko Bele JM, Cutts F. Chapter in Plotkin S, Orenstein W, Offit P (Eds). 2011 *Vaccine* 6th Edition. Saunders Elsevier.
2. Grevendonk Jon. Collecting, using and assessing immunization data. Presentado en la Reunión del Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización de la OMS, Ginebra. 14 octubre 2015.
3. Dietz V, Venczel L, Izurieta H y colegas. Assessing and Monitoring Vaccination Coverage Levels to Achieve Regional Vaccination Goals in the Americas: Guidelines for Program Managers. *Journal of the Pan American Health Organization* 2004;16(6):432-442.
4. Dietz V, de Quadros C. Valoración de la Calidad de los Datos de Cobertura: Desafío para el futuro. Presentado en la reunión del Grupo Técnico Asesor de la OPS. Washington, D.C. 23 noviembre 2002.
5. Lee CW. Limited availability and use of quality immunization data in international settings: Cause for alarm. Presentado en la reunión de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Enero de 2011.
6. OMS. World Health Organization Vaccination Coverage Cluster Surveys. Working Reference. Ginebra, julio de 2015. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Vaccination_coverage_cluster_survey_with_annexes.pdf Consultado el 18 de febrero de 2016.
7. Ruis Matus C. PAHO. Immunization Data Quality in the American Region — Honduras and Bolivia as examples of innovative for data quality improvements. Presentado en la reunión de los socios de GAVI. Tanzania, diciembre de 2012.
8. Robertson SE, Anker M, Roisin A. y colegas. The lot quality technique: a global review of applications in the assessment of health services and disease surveillance. *World Health Stat Q.* 1997; 50:199-209.
9. Luman E, Cairns L, Perry R, Dietz V, Gittelman D. Use and Abuse of rapid monitoring to assess coverage during mass campaigns. *Bull WHO* 2007;85(9):651.
10. Izurieta H, Venczel L, Dietz, V et al. Monitoring measles eradication in the Region of the Americas: Critical activities and tools. *JID* 2003;187:S133-S139.

Integración de las Actividades de Inmunización Con Otras Actividades de Salud

Vance Dietz, MD, MPH y TM

Atlanta, Georgia, EE, UU

Aaron Wallace, MPH

Departamento de Epidemiología, Facultad de Salud Pública de la Universidad Emory, Atlanta, Georgia, EE, UU

Daniela Dietz-Chavez, MPH

Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Salud Pública de la Universidad, George Washington, Washington, DC, EE, UU

Introducción

Ha habido mucho interés en la integración de varios servicios de salud con los programas de inmunizaciones. En el 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF publicaron “*Global Immunization Vision and Strategies*”¹. Este documento define las recomendaciones de las dos organizaciones para ayudar a los países a alcanzar las metas de vacunación. Una estrategia principal (el objetivo 3) era la recomendación de que los países integran actividades de vacunación con otros servicios de salud. Ocho años después, en 2013, el “Plan de acción mundial sobre vacunas 2011–2020” fue publicado por la OMS y también hizo énfasis en la importancia de fuertes sistemas del programa de vacunación para contribuir a la prestación de otros servicios de salud². Por varios motivos ambas organizaciones recomendaron la integración de los servicios de salud^{3,4}.

En primer lugar, los programas de vacunación en los países de América Latina generalmente son los programas más fuertes y desarrollados en el país. Al mismo tiempo, la cobertura de vacunación, o sea la proporción de la población beneficiaria que está cubierta con el programa de vacunación, es más alta que la cobertura de otros programas. Tomando en cuenta que el grupo etario beneficiario de varios servicios de salud para niños es similar y también que los niños tienen contactos múltiples con los programas de inmunización durante sus primeros dos años (momento en que otras intervenciones son más efectivas) muchos expertos recomendaron la integración como una estrategia para mejorar servicios adicionales de salud. Los gerentes de varios programas también señalaron que la integración puede evitar la duplicación de las actividades de los trabajadores de salud resultando en ahorros para el sistema de salud. Los representantes de las comunidades y defensores de las familias también señalan la reducción en el número de consultas que deben realizar las familias a un centro sanitario y los ahorros para la familia en costos de transporte.

Aquí discutimos los datos a favor y en contra de la integración como una estrategia útil y sus beneficios, pero también sus sesgos y desventajas.

Datos sobre la incidencia de la integración

Una revisión de la literatura científica identificó 59 estudios con información sobre la integración de las actividades de vacunación con las actividades sanitarias de otros programas (tabla 1)⁵. Esta revisión demostró que se realizaron esfuerzos en varios países para integrar muchos tipos de servicios de salud con los de vacunación. La mayoría de los estudios se situaron en África, pero hubo dos en América Latina, Perú y Méjico. Los otros tipos de servicios de salud integrados con los de vacunación comprendían proyectos de:

1. Planificación familiar;
2. Tratamiento preventivo intermitente de lactantes (TPI);
3. Suplementación con vitamina A;
4. Administración de medicamentos antiparasitarios;
5. Entrega de mosquiteros;
6. Análisis de VIH y asesoramiento;
7. Exámenes auditivos;
8. Observación del crecimiento infantil;
9. Intervenciones con agua potable; y
10. Formación sanitaria (para la lactancia materna y nutrición).

La mayoría de los programas estudiados son servicios para los niños o servicios que afectan a los niños, por ejemplo, la provisión de mosquiteros a las familias y actividades para entregar agua potable a un hogar.

Tabla 1. Estudio de las intervenciones integradas con servicios de vacunación (n=59)

Intervención integrada con vacunación	Países
Planificación familiar	Etiopia (1991), Burundi (1993), India (1983; 2004), Ghana (2001), Ruanda (1992), Madagascar (2004)*
Tratamiento preventivo intermitente en lactantes (TPI)	Tanzania (2005), Ghana (2006), Madagascar (2006)*
Suplementación con vitamina A	Indonesia (2001), Ghana (2002), India (2002), Perú (2002), Guinea-Bissau (1997), Etiopia (2006)*
Administración de medicamentos antiparasitarios	Togo (2004)*, Zambia (2003)*, Mali (2005)*, México (1993)*, Camerún (2005)
Entrega de mosquiteros	Togo (2005), Zambia (2003), Ghana (2001), Malawi (2005), Camerún (2005)
Análisis de VIH y asesoramiento	Tanzania (2014), Sudáfrica (2004; 2007), Zimbabue (2001)
Examen auditivo	Nigeria (2005), Sudáfrica (2007)
Observación del crecimiento infantil	India (1998), Filipinas (1999), Etiopia (2006), Madagascar (2006)*
Intervenciones con agua potable	Kenia (2011)
Educación sanitaria (lactancia materna, nutrición)	India (1998), Filipinas (1999)

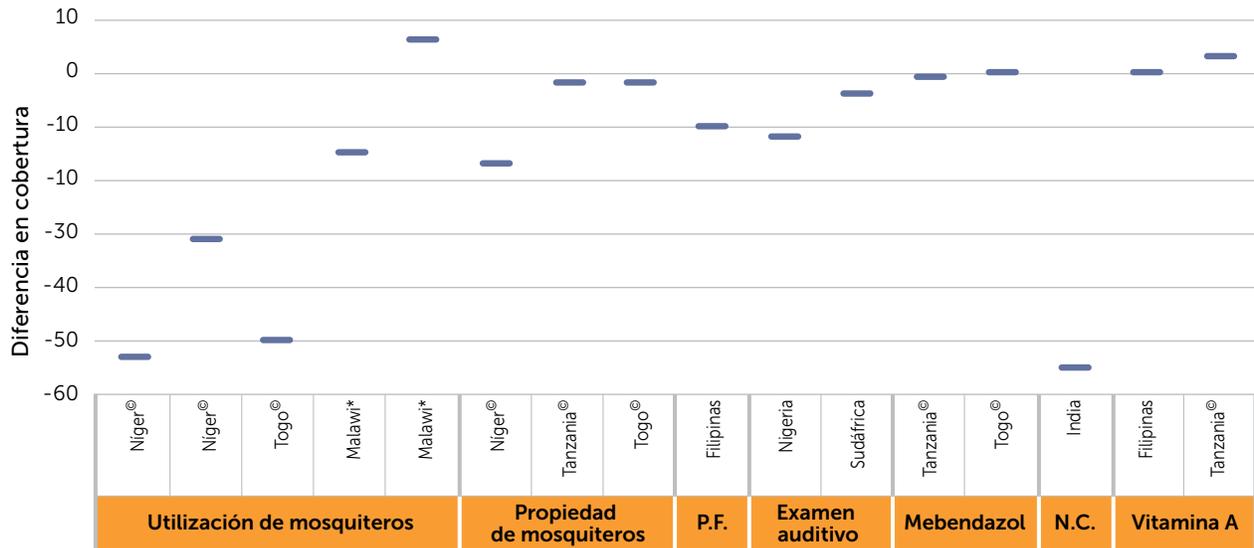
Nota: *Indica en el curso de una campaña integrada o durante una Semana de Salud; de lo contrario la integración fue durante todo el programa sistemático.

No resultó fácil medir las pruebas sobre la utilidad o la efectividad de las actividades de integración. La mayoría de los estudios identificados en la revisión utilizaron metodologías diferentes para la integración y, además, los estudios tuvieron diferentes enfoques para definir el concepto de lo que se debería incluir en la integración. Por ejemplo, en algunos de los estudios, las actividades de otros servicios de salud se ofrecieron con la vacunación como parte de servicios sistemáticos de vacunación, pero otros fueron integrados durante campañas. Un tercio de los estudios identificados fueron acerca de una actividad de salud entregado con los servicios de vacunación durante el mismo día y en el mismo lugar como las actividades de vacunación. En el 15% de los estudios, la integración no consistía en la prestación de un servicio de salud sino en información sobre un tema dado durante actividades de vacunación. En la mitad de los estudios, la prestación de otros servicios de salud fue durante campañas de vacunación o durante una semana de salud. Por lo tanto, no son comparables en cuanto al diseño y tampoco es factible evaluar la mejor manera de realizar la integración.

Lamentablemente, pocos de los estudios identificados fueron bien diseñados y la mayoría de ellos fueron estudios solamente de observación. Sólo el 10% tuvo un grupo control y el 19%, información sobre los gastos económicos y de recursos. Lo más preocupante fue que muy pocos reportaron el impacto de la integración en los servicios de inmunización. Por ejemplo, solamente el 12% notificó niveles de cobertura antes y después de las actividades de integración. Debido a estas limitaciones no es posible documentar un aumento ni una disminución en la cobertura de vacunación con la integración en estos estudios. De hecho, de la revisión de los estudios se aprendió sobre la importancia y la necesidad de contar con medidas estandarizadas para evaluar no solamente la calidad del proceso de integrar los servicios, sino también el impacto de cualquier integración.

El propósito o la esperanza de la integración es mejorar la cobertura de ambos servicios. Los datos, si bien no son definitivos, indican que la integración genera niveles de cobertura más altos cuando el servicio integrado con la vacunación es más "simple". La figura 1 muestra la diferencia en cobertura entre la vacunación y el otro servicio tras la integración de ambos servicios. Para los siete servicios investigados, las intervenciones más 'simples' (la suplementación con vitamina A o la provisión de medicamentos antiparasitarios) alcanzaron coberturas más altas que las intervenciones que requieren cambios en comportamiento de la gente, por ejemplo el uso de mosquiteros. Por lo tanto, la diferencia entre la cobertura de vacunación y la del otro servicio "simple" fue prácticamente nula en comparación con otros servicios más complicados. Por ejemplo, la diferencia en la cobertura de vacunación y la provisión de vitamina A fue cercana a cero en dos estudios debido a que la cobertura de ambos es semejante. En comparación, la diferencia en coberturas entre la vacunación y la utilización de los mosquiteros osciló entre -15 y -50 debido a que la cobertura de vacunación fue mucho más alta.

Figura 1. ¿Puede un servicio integrado alcanzar la cobertura del servicio de vacunación? Diferencia entre cobertura de vacunación menos cobertura para el otro servicio tras la integración de la vacunación con otros servicios.



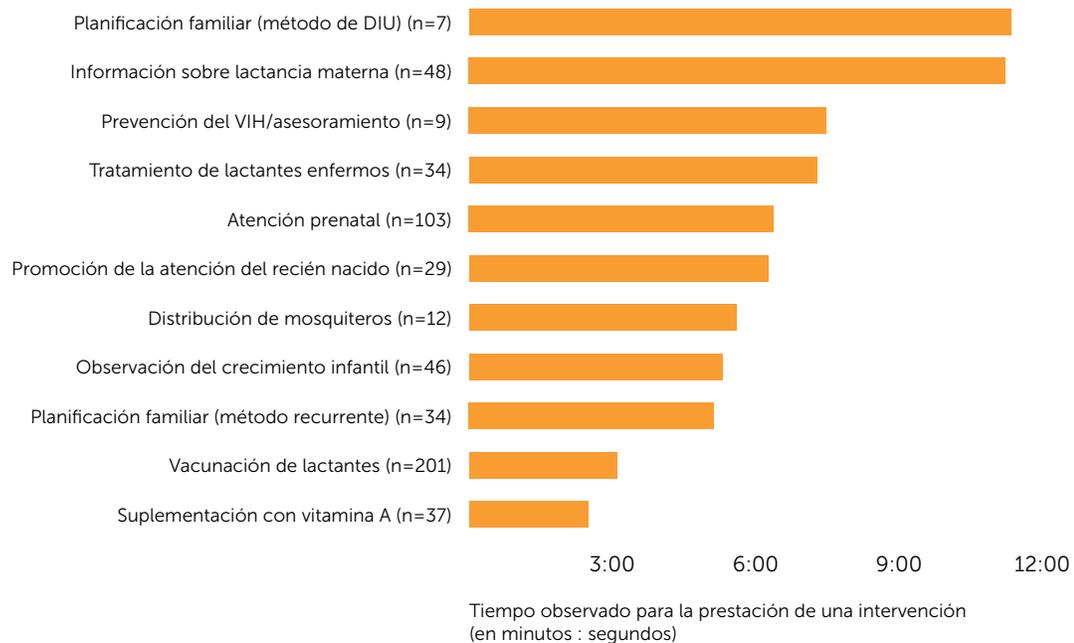
Fuente: Referencia N.º 7.

Nota: ©Estudio realizado en entorno de campaña, de lo contrario el entorno fue el de servicios sistemáticos.

*En Malawi, se utilizaron dos lugares de intervención con diferencias en la cobertura.

Otro aspecto de una evaluación de la incidencia de la integración tiene que ver con el hecho que una consulta para vacunación generalmente es más rápida que una consulta para otros servicios⁶. Antes de decidir integrar dos o más servicios, se debe considerar si el tiempo de prestación es similar o, de no serlo, se deben determinar si los tiempos requeridos para prestar un servicio y las consecuencias para el otro servicio son aceptables. La figura 2 muestra las diferencias en los tiempos de una consulta para diferentes servicios. Podemos ver que una consulta para vacunación dura casi tres minutos. Sin embargo, una consulta en el servicio de planificación familiar o de lactancia materna toma casi 12 minutos. Sin lugar a dudas, la integración o combinación de estos servicios aumentará el tiempo requerido para una consulta para la administración de las vacunas indicadas.

Figura 2 . Diferencias en el tiempo de prestación de diversos servicios de salud. Etiopía, Camerún, Mali: Estudio sobre “el tiempo necesario para la prestación de servicios”



Fuente: Referencia N.º 6

Los beneficios y las desventajas de la integración

Aunque hasta ahora ha sido difícil medir o determinar el impacto de la integración de algunos servicios sanitarios, de los estudios mencionados todavía existen lecciones aprendidas sobre los beneficios de la integración. Sin embargo, y aunque algunos beneficios fueron mencionados en los estudios, lamentablemente no fueron cuantificados. No obstante, los autores de varios estudios mencionaron que era más rápido ofrecer un servicio nuevo cuando se lo integraba, en comparación a hacerlo de manera aislada. Cuatro de los estudios de la integración de actividades sanitarias mencionaron que hubo una disminución de la competencia por recursos entre servicios cuando las actividades fueron realizadas durante campañas de vacunación. También algunos autores señalaron que es posible que la prestación de un servicio nuevo pueda ser más rápida cuando se integra con servicios de vacunación que cuando se presta por primera vez como un servicio aislado.

La integración de varios servicios en forma satisfactoria debe contar con la aceptación de la comunidad, lo cual es un concepto bastante importante. Sin embargo, a veces esto implica que ambos se deben reflejar en el comportamiento de la gente. Por ejemplo, si se integrara educación sobre la prevención de la malaria o el uso de agua pura durante una consulta para vacunación, el impacto estará determinado por el uso real de mosquiteros y el tratamiento del agua por parte de las familias. El éxito de los servicios de planificación familiar

también depende de un cambio en el comportamiento de la gente. Por lo tanto, el impacto de una integración no se debe exclusivamente a la efectividad de la integración o de las actividades sanitarias sino también al uso en forma correcta por la gente.

Algunos autores observaron varias desventajas y desafíos asociados con los esfuerzos de integrar diferentes servicios de salud. Por ejemplo, se mencionó un aumento en las responsabilidades y en el trabajo, necesidad de mayor capacitación y supervisión de los profesionales sanitarios. Estas actividades se traducen en un aumento de los gastos económicos y la necesidad de contar con más recursos. Los profesionales necesitan también de más tiempo para prestar servicios combinados y el tiempo de espera para un servicio puede aumentar para la familia. Se debe equilibrar el tiempo que una familia dedica a varias visitas consultas en un centro de servicios con el aumento en el tiempo dedicado durante a recibir varios servicios el mismo día. También se debe tomar en consideración las consecuencias para los padres en términos del cuidado de sus niños cuando acuden con varios niños a la consulta. ¿Qué resulta más práctico para la madre: varias consultas breves con 2 o 3 niñitos o solamente una consulta larga para recibir más servicios?

La integración no solo aumenta el tiempo de las responsabilidades laborales de los profesionales sino también la cantidad de mensajes recibidos por la familia. Existe una preocupación que el impacto de los mensajes sanitarios combinados pueden ser menos efectivos en comparación a su comunicación individual. Además, la integración de algunos servicios puede tener consecuencias no deseadas o dar lugar a un estigma. En un país africano se integraron los servicios contra el VIH con los de inmunización y, como resultado, la comunidad podía ver quién acudía a recibir tratamiento contra el VIH. En consecuencia, disminuyó el número de pacientes que concurrían a los servicios para el VIH.

Conclusiones

En resumen, a fin de garantizar la integración satisfactoria de varios servicios de salud, se necesita un sistema de salud que funcione bien, con los equipos requeridos y con los recursos y suministros necesarios^{7,8}. Es sumamente importante entender que la integración o combinación de dos servicios débiles no necesariamente resultará en un sistema o servicio sólido o una solución "mágica"⁹. Al menos uno de los servicios debe ser sólido antes de la integración con la esperanza que pueda mejorar la prestación del otro servicio sanitario. Pero, al mismo tiempo, los gerentes deben ser cautelosos para no sobrecargar un sistema sanitario o el programa de vacunación.

Si bien varios servicios sanitarios desearían actualmente integrarse con los de vacunación y es recomendado por los organismos internacionales, existe el riesgo real de recargar el sistema de vacunación. Hemos aprendido la importancia de manejar las expectativas y que la integración no soluciona todos los problemas de los diversos servicios sanitarios. Se requiere de planificación sólida, recursos y apoyo político. El éxito depende del contexto de la integración, es decir ¿está integrado en el programa sistemático o en una campaña? El seguimiento y la evaluación son clave. En conclusión, los beneficios son reales y la cobertura puede mejorar, pero la integración no es una solución para todos los problemas y el éxito depende de una buena planificación^{9,10}.

Reconocimiento

Los autores desean agradecer a Margaret Watkins, M.S.P. de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, EE. UU. por su apoyo y sugerencias en la preparación del presente capítulo.

Referencias

1. Global Immunization Vision and Strategy, UNICEF y OMS, Ginebra 2005 (WHO/IVB/05.05)
2. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2020. OMS, Ginebra 2013 (WHO/ ISBN 978 92 4 150498 0)
3. Strengthening Routine Immunization Systems to Improve Vaccination Coverage Internationally. Sodha SV, Dietz V. *British Medical Bulletin* 2015; doi: 10.1093/bmb/ldv001.
4. Vaccination programs in developing countries. Mitchell, V, Dietz V, Oko Bele JM, Cutts F. Chapter in Plotkin S, Orenstein W, Offit P (Eds). 2011 *Vaccine* 6.a edición. Saunders Elsevier.
5. Report on the Advisory Committee Meeting Immunization and Vaccines Related Implementation Research (IVIR). Ginebra, 17 al 19 de septiembre de 2014. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. WHO/IVB/15.01
6. Wallace A, Ryman T, y colegas. Strengthening evidence-based planning of integrated service delivery through local measures of health intervention delivery times. *JID* 2012; 205: S40-48.
7. Wallace A, Dietz V, Cairns L. Integration of immunization services with other health interventions in the developing world: what works and why? *TMIH* 2009, 14(1): 11-19.
8. Wallace A, Ryman T, Dietz V. Experiences integrating delivery of maternal and child health services with childhood immunization programs: Systematic review update. *JID* 2012, 205 S6-19.
9. Critical issues in implementing a national integrated all-vaccine preventable disease surveillance system. Hyde TB, Andrus JK, Dietz VD. The Integrated All-VPD Surveillance Working Group. *Vaccine* 31S (2013) C94-C98.
10. Anand y colegas. Building on Success—Potential to Improve Coverage of Multiple Health Interventions Through Integrated Delivery With Routine Childhood Vaccination. *JID* 2012, 205: S56-62.

Módulo 4:
Promoción
de las Vacunas y
Comunicación Social

Promoción de Programas de Vacunación Más Fuertes

Ana F. Carvalho, MBA, MPH

Directora del Instituto de Vacunas Sabin, Washington, D.C., Estados Unidos de América

Introducción

La vacunación es una de las intervenciones sanitarias más rentables. Ayuda a salvar 3 millones de vidas al año. Sin embargo, se calcula que al menos 23 millones de niños aún carecen de acceso a servicios básicos de vacunación, en particular en África Subsahariana, Asia y América Latina¹. Las tasas de vacunación en los países en desarrollo difieren marcadamente de las tasas en los países desarrollados². De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial, uno de cada cinco niños aún no recibe vacunación sistemática destinada a curar enfermedades importantes y cerca de 3 millones de personas mueren todos los años debido a enfermedades vacunoprevenibles.

A fin de incrementar la equidad en el acceso a la vacunación, es necesario asegurarse de reducir la demora en la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas. En el pasado, las vacunas se han introducido por primera vez en los países desarrollados donde la carga es más baja, seguidos muchos años después por los países en desarrollo donde la carga es más alta³.

Habida cuenta de que aún restaba mucho por hacer, en 2010 surgió la Colaboración para la Década de las Vacunas. Esta iniciativa dedicó recursos y la voluntad política mundial al mejoramiento del acceso a las vacunas. El producto de la Década de las Vacunas fue el Plan de acción mundial sobre vacunas (PAMV), aprobado en 2012 por la Asamblea Mundial de la Salud. El PAMV es un marco para evitar millones de muertes en el período que abarca hasta 2020 con el aumento del acceso equitativo a las vacunas actuales para las personas en todas las comunidades¹. Los objetivos del PAMV están regidos por los principios de participación de los países, responsabilidad compartida, equidad, integración, sustentabilidad e innovación.

En 2016, en un examen al promediar el período de ejecución del PAMV, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) informó que persiste la grave preocupación por la lentitud del avance logrado hacia las metas del PAMV. SAGE realizó un llamamiento a los países y a las partes interesadas en vacunación a realizar esfuerzos estridentes para ponerse al día y cumplir las metas del PAMV para 2020. Observó que "los próximos cuatro años ofrecen oportunidades sin precedentes para que los países presten mayor atención y apoyo a la inmunización y la apliquen en beneficio de las personas en todas partes⁴ or GVAP (2012-2020". La promoción de la causa a todo nivel puede desempeñar una función enorme para propiciar el logro de estas metas, para lo cual destaca los beneficios de la vacunación, amplía la cobertura equitativa y ayudar a reducir el período hasta la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas.

En 2001 GAVI, en asociación con PATH, publicó el informe titulado "Advocacy for Immunization: How to generate and maintain support for vaccination programs²". En 2010, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

publicó "Advocacy Toolkit – a guide to influencing decisions that improve children's lives⁵". Estos documentos sirven de base para el presente capítulo y ofrecen una guía integral de cada uno de los pasos para la promoción de la causa. En este capítulo se toman las lecciones principales de estos documentos y se intenta simplificar el proceso de promoción de la causa de manera de facultar a los individuos a impulsar la vacunación.

¿Qué es la promoción de la causa?

En el sentido más amplio, la promoción consiste en obtener el apoyo para una causa o política en particular que se traduce en cambio. La promoción de la causa se pone en marcha con el objetivo de obtener el apoyo de grupos interesados clave, con la priorización de un problema en los programas políticos y de desarrollo. Asimismo, la promoción de la causa es una herramienta importante que puede respaldar la movilización de recursos para la prevención y el control de enfermedades, propiciar la voluntad política y aumentar los recursos financieros y de otro tipo de manera sostenible. La promoción de la causa ofrece la oportunidad de responsabilizar a las autoridades para garantizar el cumplimiento de promesas y el logro de resultados. Más importante aún, la promoción de la causa se traduce en cambio.

La promoción de la causa se puede considerar como una serie de acciones dirigidas a crear conciencia y concentrarse en una cuestión determinada. Se trata de un proceso intencional, basado en datos comprobados, a fin de influir directa e indirectamente en los tomadores de decisiones, las partes interesadas y las audiencias pertinentes para apoyar y poner en marcha acciones que contribuyan al cumplimiento de una meta. La promoción de la causa se puede considerar un proceso central para abordar la desigualdad en la salud pública y una herramienta útil para modificar las percepciones y actitudes del público, modificar conductas y movilizar recursos humanos y financieros.

Sprechmann resume que la promoción de la causa comprende esencialmente tres elementos⁶:

- Crear políticas para suplir la ausencia de políticas donde sean necesarias;
- Reformar políticas dañinas o ineficaces, y
- Cerciorarse de que se pongan en práctica y cumplan políticas buenas.

Las iniciativas de promoción de la causa suelen centrarse en producir algún tipo de cambio social o político. Los cambios en política y práctica pueden expresarse, por lo general, como uno de cinco tipos de cambio⁷: cambio discursivo (cambios en las palabras, el relato y los conceptos); cambio de procedimiento (cambios en la forma de hacer las cosas); cambio de actitud (cambios en las actitudes hacia otros actores o sus valores y causas); cambio del contenido (cambios reales en los documentos o presupuestos de estrategia o política); cambio conductual (cambios permanentes en las acciones y comportamientos de individuos u organizaciones).

En la salud mundial, en especial en el contexto del apoyo al cambio conductual, los términos: "promoción de la causa", "comunicación" y "movilización social" se suelen utilizar indistintamente. En gran medida, esto se explica porque los tres conceptos no son mutuamente excluyentes, sino que implican procesos sociales superpuestos. La promoción de la causa se traduce en la obtención del apoyo para una causa o política en particular. La comunicación por medio de mensajes y canales es el medio de conexión entre las personas. La movilización social es el acto de reunir a las personas para profundizar el conocimiento sobre una causa y demanda por la misma. Si bien todos estos conceptos son importantes en la promoción de la vacunación, este capítulo se centrará exclusivamente en el proceso de promoción de la causa. En el capítulo se abordan las comunicaciones y la movilización social: El rol de los equipos de salud para lograr una campaña de vacunación exitosa, por Ana María Morales.

En último lugar, la causa se puede impulsar de muchas formas. Dependiendo de la meta, la promoción de la causa se denomina participación, grupo de presión, relaciones públicas, formulación de políticas, concientización, empoderamiento, movilización social, realización de campañas o trabajo con los medios de difusión y comunicaciones (Tabla 1).

Tabla 1*. Tipos de promoción de la causa

La promoción de la causa comprende...	En particular, está orientada a...
Concientización, comunicaciones y trabajo con los medios de difusión	Comunicar mensajes convincentes, fundamentados y orientados a soluciones destinados al público, los tomadores de decisión, las partes interesadas y personas influyentes.
Comunicación para el cambio conductual	Crear un entorno propicio para la puesta en práctica eficaz de cambios de política con el fin de proteger los derechos del niño y la mujer, así como permitir que sean tenidos en cuenta en los niveles más altos.
Creación de asociaciones, coaliciones y alianzas	Generar apoyo institucional e impulso en torno a las cuestiones, conectar a los mensajeros con los tomadores de decisión y aprovechar la diversidad en el cumplimiento de metas comunes para la promoción de la causa.
Grupos de presión y negociación	Dialogar individualmente con los tomadores de decisión con el fin de influir para que modifiquen políticas, prácticas o conductas.
Realización de campañas	Crear y movilizar al público en torno a la cuestión de la promoción de la causa, modificar percepciones y forjar apoyo para incidir en los tomadores de decisión y las partes interesadas.
Investigación y publicaciones	Ejemplificar las causas subyacentes y las soluciones a un problema, y formular recomendaciones que puedan ser abordadas por los tomadores de decisión y las partes interesadas.
Trabajo con niños y jóvenes	Facilitar la creación de una plataforma para hacer oír las voces de los niños y los jóvenes y para que los tomadores de decisión y las partes interesadas actúen consecuentemente.
Movilización social	Trabajar con varios niveles de la sociedad, incluso los marginados, en calidad de aliados y socios para superar las barreras a la ejecución de programas de protección al niño y la mujer.
Conferencias y eventos	Reunir a toda una gama de partes interesadas y tomadores de decisión para destacar las causas e identificar las soluciones a la cuestión, con seguimiento que incluya acción concreta e inmediata.

Fuente: *Adaptación de: *Advocacy Toolkit – A guide to influencing decisions that improve children's lives*⁵

¿Por qué debieran los directores de vacunación promover la vacunación?

La promoción profunda de la causa exige coordinación y liderazgo, así como la capacidad para trabajar con varias partes interesadas. Los directores de vacunación son responsables de todos los aspectos del programa de vacunación. Desde sus cargos, tienen acceso a información científica que tal vez no esté disponible para los encargados de formular políticas o la población en general. Esto se combina con experiencia y conocimientos especializados en salud para ofrecer la credibilidad y autoridad necesarias a fin de propiciar eficazmente la ejecución y los beneficios de la vacunación.

La promoción de la causa es una herramienta importante que puede ayudar a mantener los programas de vacunación y debe ser utilizada sistemáticamente por los directores de vacunación en apoyo de sus objetivos. El proceso de promoción de la causa puede respaldar el programa de vacunación en todas las etapas. Antes de introducir una vacuna nueva, la promoción de la causa puede ser útil para lograr la voluntad política y contribuir a obtener los recursos financieros necesarios. Después de la introducción de una vacuna, la promoción ininterrumpida de la causa puede ayudar a lograr y mantener niveles de cobertura, la demanda de la comunidad y comunicar las ventajas y los beneficios para la salud. La promoción efectiva intensifica la visibilidad de un tema y facilita el diálogo. La promoción de la causa puede:

- Identificar información errónea,
- Diseminar datos científicos imparciales,
- Contribuir a políticas públicas,
- Conectar a la gente,
- Habilitar a las comunidades,
- Facilitar el acceso a información, y
- Refutar información incorrecta.

Creación de una estrategia para la promoción de la causa

El proceso de promoción de una causa es dinámico, con un panorama en constante cambio. En consecuencia, la promoción de la causa debe ser estratégica y debidamente planeada. La planificación es indispensable por múltiples motivos. Un plan robusto puede ayudar a reducir a un mínimo los riesgos, aprovechar de la mejor manera los recursos limitados, aumentar al máximo las oportunidades y armonizar los ámbitos de trabajo y las metas institucionales. La sistematicidad puede destacar ámbitos que exigen cambio como procesos, sistemas, personal, capacidades y prácticas institucionales⁷. Sin embargo, cabe destacar que la promoción de la causa eficaz y de gran alcance se debe cimentar en credibilidad, investigación y capacidad para evaluar y prever riesgos⁵.

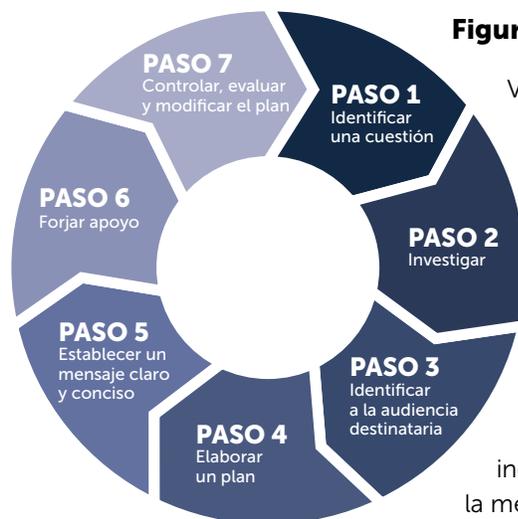


Figura 1. Ciclo de la promoción de la causa

Varios elementos se traducen en una promoción eficiente de la causa: la pertinencia de la causa; el poder de los promotores que aportan solidez a la movilización; la minuciosidad con la que los promotores han investigado las cuestiones; el estado de la oposición; el clima de opinión sobre la cuestión en la comunidad; la capacidad de los promotores para usar las herramientas para la promoción de la causa (incluso los medios de difusión); la selección de estrategias y tácticas eficaces; la credibilidad del promotor.

Los elementos propicios de la promoción de la causa incorporados en un plan guiarán las actividades para alcanzar la meta prevista. Los promotores eficaces siguen un plan que

comprende: obtención de información e investigación, identificación de la audiencia, creación de mensajes y materiales convincentes, creación de una coalición, incorporación de los tomadores de decisión, elaboración de un plan, información e inclusión del público y trabajo con los medios de difusión. Se debe controlar la eficacia de las actividades y modificar los planes toda vez que sea necesario (Figura 1).

Paso 1: Identificar una cuestión

Como un primer paso, es importante identificar la cuestión que se beneficiará con el cambio. En el caso de las vacunas y la vacunación ello significa, por lo general, un cambio de política para permitir la introducción o ampliación del uso de un producto. Sin embargo, a manera de ejemplo, la cuestión actual podría ser también el aumento de los recursos para la vacunación, mejor aceptación comunitaria de las vacunaciones o mejores programas de vigilancia de enfermedades.

Paso 2: Investigar

La promoción de la causa depende de un análisis sólido del entorno y de los múltiples factores influyentes. La información y la recolección de datos son los cimientos de una promoción eficiente de la causa. Esta es la fase en la que se identifican el liderazgo, los socios, los recursos y los posibles riesgos. La información de buena calidad brinda la base necesaria que respaldará la credibilidad del promotor de la causa y ganará la confianza necesaria de las partes interesadas procedentes. En consecuencia, se debe calcular el tiempo necesario para llevar adelante el nivel adecuado de investigación.

Resulta esencial recabar información sobre la carga de la enfermedad y la vacunación. La adaptación de las estadísticas en la medida de lo posible es fundamental porque los individuos responden mejor a cuestiones que los afectan personalmente. Las estadísticas locales y regionales se pueden comparar con estadísticas nacionales o mundiales para dimensionar el problema. Por otra parte, todo plan de promoción de la causa se debe basar en un plan actual de comunicaciones o estrategia ya vigente en el Programa Nacional de Vacunación (PNV)⁸, así como materiales actuales que se puedan adaptar. El examen de los recursos disponibles en el PNV contribuirá a identificar las brechas y las necesidades programáticas, y definir la mejor intervención en respaldo de los objetivos definidos.

Parte de la investigación implica una evaluación de los recursos que comprenden no solo recursos monetarios, sino también personas u organizaciones interesadas en el mismo tema o problema. La creación de una lista de recursos que se puedan movilizar en aras del cumplimiento de sus objetivos es un paso importante. Dichos recursos pueden ser grupos, organizaciones o sociedades a las que usted pertenece, contactos en los medios de difusión, personal del gobierno y grupos de la comunidad.

La investigación comprende también el análisis de políticas y prácticas: entender las políticas vigentes actualmente, su aplicación y la forma en que podrían incidir en el cambio deseado. Se deben analizar las políticas que afectan a la vacunación y determinar la procedencia de su aplicación. Se torna necesario comprender quién toma las decisiones importantes de política en los niveles nacional y local, así como las partes que inciden en estas decisiones.

Durante esta fase se debe crear una cronología preliminar. Esta cronología debe tener en cuenta todo otro PNV pertinente, como estrategias nacionales y planes plurianuales, así como la forma en que el plan de promoción de la causa calza en los ciclos de planificación nacional y la tarea actual de comunicaciones.

Paso 3: Identificar a la audiencia destinataria

Tras recabar la información se puede identificar a las audiencias a las que se debe llegar para efectuar el cambio deseado. La identificación de la audiencia destinataria significa comprender quién debe participar para materializar el cambio: los que tienen una influencia directa e interés o que pueden incidir en el proceso.

La definición de las audiencias que necesitan ser informadas o influenciadas permitirá adaptar el lenguaje y los materiales procedentes para la movilización y asimilación. Por lo general, las audiencias destinatarias pertenecen a una de cuatro categorías amplias que, si bien son diversas, interactúan y tienen incidencia recíproca. El plan de promoción de la causa debe estar dirigido a las categorías a continuación de forma simultánea con el objeto de lograr los mejores resultados²:

- Socios potenciales como organizaciones de asistencia, organismos gubernamentales, ONG, investigadores;
- Encargados de la formulación de políticas y tomadores de decisión que puedan incidir en la vacunación;
- El público general, y
- Medios de difusión tradicionales y digitales.

Paso 4: Elaborar un plan

La información recabada posibilita definir la meta general y los objetivos de la estrategia para la promoción de la causa. La elaboración de un plan respaldará la aplicación de las actividades de promoción de la causa y apoyará el logro del desenlace buscado. La formulación de un plan comienza con la determinación de una meta global, a lo que sigue la redacción de los objetivos subyacentes.

Su meta debe reflejar el objetivo general, lo que usted espera lograr en el largo plazo. Los objetivos se pueden ver como hitos que definen la meta y lo que el plan prevé alcanzar. Los objetivos deben ser específicos y mensurables. El número debe ser viable según lo que se puede lograr de manera realista en el marco temporal establecido. Los objetivos también deben servir para incidir directamente en el cambio que usted procura lograr.

A fin de respaldar la formulación apropiada de objetivos para la promoción de la causa, Lasher (2001) propone criterios específicos que se deben tener en cuenta y utilizar a manera de guía. No todos los objetivos satisfarán todos los criterios enumerados a continuación².

- ¿Existen datos cualitativos o cuantitativos para mostrar que el logro del objetivo mejorará la situación?
- ¿Es viable el objetivo? ¿Incluso con oposición?
- ¿Obtendrá el objetivo el apoyo de muchas personas?
- ¿Logrará usted recaudar dinero u otros recursos para apoyar su trabajo en torno al objetivo?
- ¿Puede identificar claramente a los tomadores de decisión clave? ¿Cómo se llaman o cuáles son sus cargos?
- ¿Se puede lograr el objetivo en un plazo realista?
- ¿Posee usted las alianzas necesarias con los individuos u organizaciones clave para alcanzar su objetivo?
- ¿Cómo ayudará el objetivo a forjar alianzas nuevas con otros organismos, ONG, dirigentes o partes interesadas?
- ¿Inspirará el objetivo a más personas a participar?

Paso 5: Establecer un mensaje claro y conciso

La esencia de toda actividad para la promoción de la causa es el mensaje. Sin un mensaje claro y congruente que resuene en su audiencia destinataria, lo que usted diga seguramente no resonará ni será memorable. Su audiencia destinataria tiene que tomar varias decisiones a diario para lo cual procesa un sinnúmero de puntos de datos. En otras palabras, su mensaje compite con otros mensajes y la audiencia destinataria tal vez tenga escaso tiempo a su disposición y atención selectiva. En consecuencia, un formato adaptado a su audiencia es clave para propiciar la información precedente.

El lenguaje utilizado en los mensajes de extensión debe ser simple y conciso. Se debe adaptar a la audiencia y a su nivel de comprensión del tema. Se debe evitar la jerga técnica, en especial cuando se habla a una audiencia que no está conformada por expertos en salud. El lenguaje y el tono deben ser congruentes con el mensaje. Se debe utilizar toda una gama de canales para comunicar los mensajes, incluso a voluntarios de la comunidad y profesionales sanitarios, así como a los medios de difusión masiva.

Sus mensajes se basarán en la investigación realizada en la audiencia, su entorno y el contexto más amplio del tema. El núcleo de cada mensaje está conformado por:

1. **Contenido (qué):** ¿qué dirá usted y cómo lo expresará?
2. **Audiencia (quién):** ¿cuál es la audiencia más importante o la audiencia a la que necesita llegar con la mayor urgencia? ¿El grupo al que usted desea llegar para cumplir su meta? ¿Qué desea hacer con esta información o contenido? Sea muy claro.
3. **Canal (cómo):** ¿cómo compartirá el contenido? Medios de difusión masiva: TV, anuncios del servicio público, etc.
4. **Momento oportuno (cuándo):** pregúntese si hay un momento en particular en el que su audiencia estará más comprometida o más inclinada a actuar en relación con su mensaje. ¿Hay algún acontecimiento noticioso o cambio en el contexto del mensaje y la audiencia que facilitará la comunicación?
5. **Métrica (¿funcionó?):** ¿alcanzó la meta con su mensaje? En caso contrario ¿cómo puede mejorarlo o adaptarlo? Para ello tal vez deba volver e identificar mejor cómo expresar el contenido, cuál es la audiencia destinataria, cuál es la mejor manera de comunicarse con ella y cuándo.

Paso 6: Forjar apoyo

Una vez que formuló su plan, es importante movilizar y colaborar con organizaciones y personas clave, la comunidad y los medios de difusión. El poder y la influencia de una coalición o grupo son mayores que los de individuos que trabajan aislados. Las coaliciones tienen la capacidad de aportar credibilidad a un tema, compartir recursos e incidir eficazmente en los tomadores de decisión.

Por ejemplo, para comenzar a forjar una coalición puede usar sus propios contactos, así como acercarse a las sociedades profesionales nacionales y subnacionales. Los medios de difusión suelen ser aliados importantes, pero con frecuencia ignorados. Los medios pueden llegar a un número amplio de personas y ayudar a explicar los temas científicos en un lenguaje accesible. Los posibles socios también comprenden a los autores de políticas y a personas influyentes clave, así como a miembros del público general. Cada socio puede participar por medio de diferentes canales (Tabla 2).

Tabla 2. Participación de los socios

Encargados de formular políticas y personas influyentes clave	Público general	Medios de difusión
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Organizar reuniones cara a cara con los encargados de formular políticas y su personal ▪ Organizar simposios y eventos ▪ Invitar a los encargados de formular políticas a visitar sesiones sobre vacunación y otras actividades relacionadas con la vacunación. ▪ Comunicarse periódicamente con ellos (por correo electrónico o teléfono) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reuniones y talleres a nivel de la comunidad ▪ Publicidades y anuncios del servicio público ▪ Jornadas nacionales de vacunación ▪ Cartas como parte de una campaña ▪ Medios sociales: Twitter/Facebook (u otras plataformas populares) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sesiones informativas con periodistas ▪ Artículos de opinión en periódicos locales ▪ Comunicados de prensa

Paso 7: Controlar, evaluar y modificar el plan

La evaluación de la incidencia en la vacunación de las actividades para la promoción es compleja. Varios socios, personas y organizaciones trabajan en aras de las metas regionales y mundiales de vacunación. Otras fuerzas (sociales, políticas o económicas) son responsables también del cambio y no siempre son visibles ni fácilmente medibles. La tarea de determinar los logros del plan puede ser bastante difícil.

Un primer enfoque al control y la evaluación es definir los indicadores procedentes para medir la iniciativa de promoción de la causa. Los indicadores resumen datos complejos de forma lógica con el fin de comparar tendencias en el tiempo, así como en los entornos y países, y entre estos. Los indicadores facilitan la evaluación y el control del avance en el logro de las metas⁹. Hay varios tipos de indicadores, pero para los fines del presente capítulo, los indicadores de proceso e impacto son los más pertinentes y se definen de la siguiente manera⁹:

- **Indicador de proceso:** mide la eficacia de las actividades que se ponen en práctica. Demuestra la eficacia en la ejecución de un programa, con hincapié en la etapa de ejecución.
- **Indicador de impacto:** mide el grado del cambio observado atribuible al plan. Los indicadores de impacto son más complejos y, por ende, más difíciles de medir. Sin embargo, miden el efecto a largo plazo de las intervenciones.

A fin de abordar mejor los desafíos del control y la evaluación, se debe hacer hincapié primero en notificar el avance logrado, en lugar del cumplimiento de la meta general. Este enfoque destaca el logro incluso si aún no se alcanzó la meta. Dentro de este alcance algunos elementos del plan pueden y se deben medir durante la ejecución. Las actividades como reuniones y talleres, cobertura de los medios de difusión, expresiones de apoyo público y establecimiento de coaliciones se pueden medir y evaluar de una manera un tanto sencilla.

En 2010, UNICEF publicó un conjunto de herramientas, en el que se establecen los pasos básicos, para el control y la evaluación de las actividades de promoción de la causa¹⁰. En el conjunto de herramientas se esbozan pasos básicos para planear, controlar y evaluar la promoción de la causa. Este conjunto de herramientas es una buena fuente de información más profunda sobre control y evaluación para la promoción

de la causa. Las herramientas también presentan ejemplos de indicadores de medición, algunos de los cuales se muestran a continuación (Tabla 3).

Tabla 3*. Ejemplos de indicadores para medir las actividades de promoción de la causa

Actividades	Indicadores de procesos	Indicadores de impacto
Establecimiento de coaliciones y redes	Número de miembros de la coalición Número de reuniones de la coalición celebradas y asistencia	Tipos de grupos representados en la coalición Gama más amplia de socios que respaldan la coalición Participación afianzada en la red
Sesiones informativas/ presentaciones	Número de sesiones informativas o presentaciones Número de individuos que asisten a las sesiones informativas y las presentaciones	Tipos de audiencias a las que se llega con las sesiones informativas o las presentaciones Mayor conocimiento, concientización o aptitudes sobre temas de las sesiones informativas y presentaciones
Relacionamiento con los tomadores de decisión	Número de reuniones celebradas con los tomadores de decisión	Cambio de la legislación y las políticas Ejecución de legislación y políticas nuevas
Asociaciones o alianzas	Número de acciones colaborativas entre las organizaciones Organizaciones nuevas que se incorporan como colaboradoras	Relaciones institucionales nuevas o más estrechas Relaciones nuevas con socios improbables Mejor armonización del programa de políticas entre los colaboradores
Cobertura de los medios de difusión	Número de citas en los medios de difusión de la investigación o los productos para la defensa de la causa Número de relatos publicados satisfactoriamente en los medios de difusión Número de citas de defensores de la causa o voceros calificados en los medios de difusión	Volumen y gama mayores de cobertura en los medios Mayor visibilidad del mensaje de campaña Mayor concientización de los mensajes de campaña entre grupos específicos (por ejemplo, encargados de formular políticas, público en general, líderes de opinión)
Medios de difusión digitales o en Internet/medios sociales	Número y frecuencia de los mensajes electrónicos enviados Número de suscriptores de listas Creación de un sitio web o páginas web nuevas	Mayor difusión y comunicación de mensaje y contenido entre la audiencia destinataria Mayor participación del público en una cuestión o campaña

Fuente: *Adaptación de: *UNICEF Monitoring and Evaluation – Companion to the Advocacy Toolkit*¹⁰.

El proceso de control y evaluación es una actividad constante paralela a las actividades de promoción de la causa. No se debe realizar exclusivamente al finalizar una iniciativa para la promoción de la causa. Los resultados de iniciativas de control y evaluación en curso ayudarán a determinar la necesidad de modificar el plan y la mejor forma de hacerlo. El control de las actividades se traduce en reacción rápida y flexibilidad para aprovechar y prever oportunidades así como superar desafíos nuevos¹¹. Las evaluaciones también pueden suministrar información sobre las necesidades futuras y destacar los ámbitos en los que se necesitan iniciativas adicionales¹². Pueden respaldar el rediseño de programas al identificar los problemas y las debilidades que se deben abordar. En último lugar, el control y la evaluación se utilizan en la planificación para los fines de continuidad y autosuficiencia de una iniciativa.

Conclusión

La promoción de la causa como componente central de un programa de vacunación puede ayudar a alcanzar las metas de cobertura, movilizar a la comunidad y a los encargados de formular políticas para prácticas de vacunación óptimas y apoyar el cambio de política que viabiliza la sostenibilidad a largo plazo. La promoción de la vacunación es esencial para respaldar programas robustos y financiamiento sostenible. La promoción de la causa efectiva se debe fundar en datos, planificación minuciosa, aplicación sistemática, control y modificación, según sea necesario.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. *Global Vaccine Action Plan*; 2011. doi:10.1016/j.vaccine.2013.02.015.
2. Lasher H. *Advocacy for Immunization*; 2001. <http://www.path.org/vaccineresources/files/GAVI-AdvocacyHandbook.pdf>.
3. Levine O, Hajjeh R, Wecker J, y otros. A policy framework for accelerating adoption of new vaccines. *Hum Vaccin*. 2010;6(12):1021-1024. doi:10.4161/hv.6.12.13076.
4. SAGE — Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico. *2016 Examen a mitad de ejecución del plan de acción mundial sobre vacunas*; 2016. http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2016_ES.pdf?ua=1. Consultado el 16 de noviembre de 2016.
5. UNICEF. *Advocacy Toolkit. A Guide to Influencing Decisions That Improve Children's Lives*. Nueva York; 2010. https://www.unicef.org/evaluation/files/Advocacy_Toolkit.pdf. Consultado el 15 de noviembre de 2016.
6. Sprechmann S. Promoting Policy Change A Resource Manual for CARE Program Managers. *Policy*. 2001; (enero).
7. Datta A. Strengthening World Vision Policy Advocacy. <https://www.odi.org/sites/odi.org.uk/files/odi-assets/publications-opinion-files/7261.pdf>. Publicado en 2011.
8. Programa Ampliado de Inmunización. *Principles and Considerations for Adding a Vaccine to a National Immunization Programme: From Decision to Implementation and Monitoring*. Geneva; 2014. <http://www.who.int/immunization/documents>. Consultado el 15 de noviembre de 2016.
9. Jansen H. *Indicators to Measure Violence against Women: In the Context of Efforts by the Friends of the Chair Group on Statistical Indicators on Violence against Women and by the United Nations Economic Commission for Europe*; 2010. http://www.genevadeclaration.org/fileadmin/docs/Expert_Workshops_VAW/Technical_Note_-_Henriette_Jansen.pdf. Consultado el 23 de noviembre de 2016.
10. UNICEF. *Monitoring and Evaluating Advocacy — Companion to the Advocacy Toolkit*. New York; 2010. https://www.unicef.org/evaluation/files/Advocacy_Toolkit_Companion.pdf. Consultado el 15 de noviembre de 2016.
11. Buckley S. Advocacy Strategies and approaches: Overview | Association for Progressive Communications. Publicado en 2014. Consultado el 15 de noviembre de 2016.
12. Partnership HC. *The New P-Process, Steps in Strategic Communication.*; 2013. http://www.who.int/immunization/hpv/communicate/the_new_p_process_jhuccp_2003.pdf. Consultado el 15 de noviembre de 2016.

El Rol de los Equipos de Salud para Lograr una Campaña de Vacunación Exitosa

Ana María Morales

Periodista y Directora de Comunicaciones del Instituto de Políticas Públicas en Salud de la Universidad San Sebastián (IPSUSS), Santiago de Chile

Introducción

¿Las vacunas son peligrosas? Desde que Edward Jenner realizó la primera incursión en este campo a través de la inoculación y posteriormente, Louis Pasteur inventara la primera vacuna de laboratorio, siempre han surgido voces detractoras que ponen en tela de juicio su seguridad y eficacia.

El miedo a lo desconocido y a los eventuales efectos secundarios fueron parte de los argumentos utilizados en las campañas anti vacunas aparecidas a principios del siglo XIX¹.

El caricaturista inglés James Gillray graficó en su obra *The cow-pack or the wonderful effects of the new inoculation in 1802*, la sensibilidad ciudadana que existía en torno al tema (Figura 1). Más tarde, en 1853 cuando en Inglaterra se aprobó la vacunación obligatoria para los niños que sancionaba incluso con multas o encarcelamiento a los padres que no inoculaban a sus hijos, surgieron nuevos argumentos en contra, como por ejemplo, si esta medida constituía una violación de los derechos individuales de las personas. Fue así como en los inicios de 1900 surgieron las primeras ligas anti vacuna en Nueva Inglaterra y Nueva York.



Figura 1. Caricatura de James Gillray: *The Cow-Pack or the Wonderful Effects of the New Inoculation (1802)*

Esa discusión no es muy distinta a la que se tiene actualmente. Al analizar los titulares de las noticias que emiten los medios de comunicación, en los diferentes países de la región, es posible advertir la resistencia que hay hacia las vacunas (Figura 2). Esto particularmente por opiniones discordantes entre los actores políticos, líderes de opinión y técnicos sobre esta materia, que son referentes para la ciudadanía.

Figura 2. Titulares de Medios de Comunicación en América Latina

Esta resistencia está influenciada por diferentes factores: la disminución en la percepción de riesgo de las enfermedades que se previenen mediante vacunas; la sobrecarga de los programas de inmunización y cuya necesidad no ha sido siempre bien transmitida a la población; el mayor conocimiento sobre efectos secundarios o adversos, así como de los accidentes o errores en el suministro; la presión de líderes de opinión; el lobby de los grupos anti vacunas y la desconfianza hacia las compañías farmacéuticas.

Un rol preponderante en este escenario juega los medios de comunicación y las redes sociales, los que actúan como caja de resonancia, a veces divulgando información de origen dudoso o contradictorio que influye en la toma de decisiones de la población.

Todos estos elementos inciden en que exista una cierta aprensión hacia el sistema de salud, representado por los proveedores y generadores de políticas.

Un ejemplo que grafica el efecto del lobby de los grupos anti vacunas fue lo que sucedió en Chile en 2013 con la tramitación de la ley que prohíbe el timerosal como preservante. La influencia de estos sectores llevó a que un grupo de parlamentarios, de distintas corrientes políticas, presentaran un proyecto de ley que fue aprobado en el Congreso, pese a que la responsabilidad de rectoría en este tema le corresponde al Ministerio de Salud. La iniciativa fue votada sin considerar las señales de protesta de la propia Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de las sociedades científicas². La ley debió ser vetada por la Presidencia de la República, dejándola sin efecto; sin embargo, de igual forma produjo un daño en la confianza de todo el programa de inmunización. Esto se tradujo en una baja en las cifras de cobertura y en muchos casos hubo incluso controversias legales entre padres que se negaban a vacunar a sus hijos y los servicios de salud, las que debieron zanjarse en los tribunales de justicia.

Otro ejemplo conocido fue lo ocurrido recientemente en Colombia con la introducción de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). La resistencia de grupos de la población, incluso apoyados por sectores

religiosos y líderes de opinión, argumentaron sin pruebas sólidas, que la vacuna en niñas pre púberes implicaría una suerte de permisividad para el inicio más precoz de la actividad sexual, lo que se transformó en una bandera de lucha que llevó a coberturas insuficientes en el grupo objetivo, situación que después se replicó en otros países de la región.

Pero sin duda un factor preponderante es la baja percepción de riesgo de enfermedades, situación que se presenta en varios países de América, particularmente en sectores de la población con mayor nivel educacional o ingreso económico que han dejado de vacunar a sus niños, porque no lo ven como una acción preventiva necesaria, como es el caso de la BCG. Esto es considerado un error en una zona en que la tuberculosis es todavía un problema de salud pública prevalente, y en el que la falta de inmunidad adquirida por la vacuna puede derivar en manifestaciones más graves de la enfermedad.

El arte de la persuasión

Hay que considerar que el capital de confianza de los programas de inmunización no es infinito. Las acciones realizadas en décadas pasadas para controlar enfermedades como la viruela o la poliomielitis y que fueron exitosas, ya no son suficientes como políticas de prevención.

Como reflejo de esto hoy se puede apreciar que las coberturas de vacunación contra la influenza en adultos mayores de 65 años, en la mayoría de los países, particularmente en aquellos de mayor desarrollo, no alcanza al 80%, según el último informe sobre Indicadores de Salud de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) de 2015. Y precisamente el éxito de una campaña depende del nivel de protección de su población susceptible.

Para que las personas quieran vacunarse deben comprender que el beneficio que obtiene es mayor al costo que implica colocársela. Costo entendido no como dinero, ya que las vacunas incluidas en los programas de inmunización de los diferentes países suelen entregarse gratuitamente; sino como tiempo de traslado, espera, dolor, algún efecto adverso, una pequeña cicatriz en el brazo.

¿Cómo lograr este objetivo? La respuesta, de acuerdo a los cambios culturales propios de las últimas décadas, es que las personas tienen no solo que estar convencidas que la vacuna es buena para ellos o sus hijos; sino que prácticamente, tienen que elegir libremente vacunarse.

Actualmente existe una mayor demanda por información. La comunidad se ha organizado para exigir evidencia confiable y especializada. Hay un mayor control social sobre las políticas de Estado y esto trasciende las fronteras.

Para los programas de inmunización esto representa una verdadera revolución cultural, porque se necesita cambiar el paradigma con el cual se ha trabajado durante los últimos años, principalmente modificar la forma de comunicar.

El no hacerse cargo de esta exigencia de educación tiene costos muy altos para las autoridades o los funcionarios que desempeñan un rol público y tiene consecuencias inmediatas.

Es imprescindible que quienes trabajan en el sector salud puedan comunicar eficientemente. Cuando no se anticipan los problemas no se tiene ninguna capacidad de control. Esto no es un tema banal. La salud de la población guarda

una estrecha relación con el acceso y la utilización de la información, sin embargo, ésta no siempre se encuentra disponible, o bien, no de la manera o calidad adecuada. Los ejemplos de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano (VPH) en Colombia son demostrativos.

Los errores más comunes que se cometen por parte de los equipos técnicos de salud es que se da por supuesto que "las personas saben o conocen" la importancia de la vacunación, en circunstancias que el analfabetismo sanitario en nuestra población es alta, particularmente en los grupos con menos años de escolaridad³.

El otro supuesto equivocado es que se piensa que lo que resultó en otros países es perfectamente aplicable a la realidad local, sin considerar las distintas idiosincrasias al interior de los pueblos. Incorporar, por ejemplo, una nueva vacuna a un plan de inmunización como la del virus del papiloma humano (VPH), sin evaluar previamente los escenarios que se van a enfrentar, como: la resistencia cultural de grupos más conservadores de la población, de sectores religiosos, de los pueblos originarios, de organizaciones anti vacuna, de los jóvenes que son el grupo objetivo de la inmunización, o incluso la ofensiva de la propia industria farmacéutica, es un fracaso anticipado.

Cómo no hay una rápida capacidad de respuesta por parte de los equipos técnicos o las autoridades la incertidumbre y desinformación se instalan en la opinión de la ciudadanía y es muy difícil recuperar la confianza pública. Y lo que ocurre habitualmente es que se produce una menor cobertura de vacunación a la proyectada para asegurar la protección de la población objetivo, así como la costo-efectividad de la medida.

Cambio de paradigma

Existe un concepto errado: que la manera de informar o educar a la población es a través de una campaña de comunicación que se emite por medio de un spot de televisión, frases radiales o folletos informativos. Y eso no es más que un instrumento dentro de una estrategia global.

Precisamente cambiar el paradigma significa abandonar esa escuela y reformular la manera de hacer las cosas. Hay que comprender que no se trata tan sólo de un tema de conocimiento, sino de convencimiento. La estrategia comunicacional entonces debe apuntar a estimular, escuchar, aprender y transferir la responsabilidad del autocuidado.

El éxito de una campaña de vacunación está condicionado por la responsabilidad que asuman las personas en el cuidado de su salud, el cual está fuertemente determinado por su nivel educacional y la de su entorno familiar, donde existe una profunda brecha de inequidad.

Las personas con un bajo nivel educativo o una alfabetización en salud deficiente tienen un mayor riesgo de mortalidad, acuden más frecuentemente a los servicios de urgencia por descompensación o grave deterioro de su estado de salud, condición que en algunos casos resulta irreversible y tienen una tasa de hospitalización superior al promedio. Y precisamente, realizan menos cuidados preventivos como ir a vacunarse o someterse a exámenes⁴.

Es por ello que se necesita generar espacios de educación. En la atención de salud, los equipos profesionales hacen los esfuerzos por educar a la población, a través de actividades de promoción o, en la consulta, sin embargo, esto no siempre es compatible con las exigencias de las labores que desempeñan y con el

cumplimiento de las metas sanitarias que se les imponen, muchas veces orientadas a indicadores de cobertura, más que de educación o calidad asistencial.

La estrategia comunicacional para una campaña de vacunación debe complementarse:

- Realizar un análisis del escenario antes de introducir una nueva vacuna en el plan de inmunización o cambiar un esquema ya preestablecido.
- Identificar los problemas e implementar acciones para anticiparse a una eventual ofensiva por parte de otros actores opositores a la medida. En ese contexto, evaluar el nivel de prejuicios que tiene una determinada población sobre las vacunas. La información transmitida por radio, televisión, y redes sociales llega a todos. Es ingenuo pensar que los opositores a las vacunas no han hecho su trabajo.
- Definir una estrategia de trabajo con actividades de comunicación permanentes para generar las condiciones para impulsar un cambio de política como ésta y una evaluación permanente de aquellas acciones.
- Buscar aliados o socios estratégicos que avalen técnicamente el trabajo que se está desarrollando, como organismos internacionales (OMS, OPS, CDC otros ministerios de Salud de la Región), sociedades científicas, colegios profesionales, organizaciones de la sociedad civil u otros agentes públicos o privados, para que se sumen a su campaña y hablen de manera independiente.
- Articular la red de salud para que todos los equipos técnicos manejen la misma información en forma oportuna y con la definición de tareas para que tanto autoridades o funcionarios técnicos realicen actividades en terreno.
- Diseñar un programa de actividades. No basta sólo con el lanzamiento de la campaña de vacunación. Se requiere una serie de acciones que deben implementarse en secuencia. Una conferencia de prensa para contextualizar la importancia de la vacunación y mostrar casos de personas afectadas por la enfermedad o secuelas; realizar visitas a distintos centros de salud para constatar cómo va la cobertura de inmunización y focalizar el mensaje en aquellos grupos más rezagados; sumar a la campaña rostros que sean creíbles para la población y que apoyen la iniciativa.
- Promover estrategias que acerquen la vacunación a las personas, a través de charlas en colegios u otros establecimientos educacionales, organizaciones de vecinos, centros de adulto mayor y/o agrupaciones de pacientes, donde las personas puedan preguntar y aclarar sus dudas.
- Vacunación en terreno. Salir a buscar al grupo objetivo y no esperar que llegue al centro de salud. Esto a través de vacunatorios móviles, visitas a salas cunas, jardines infantiles, colegios o centros de adulto mayor, según sea el segmento al cual se quiera llegar.
- Educar y entregar información permanente a los medios de comunicación no sólo de alcance nacional, sino los comunitarios, porque a través de ellos, es posible llegar a la población. Suministrar material que ellos puedan difundir didácticamente, por medio de entrevistas a los voceros técnicos en programas de alcance masivo principalmente radios, elaborar mensajes que ellos puedan replicar en redes sociales y páginas web.

Conclusión

En síntesis, mantener a la población protegida de enfermedades para las que existen vacunas efectivas requiere un cambio profundo en la forma de hacer las cosas. Lo más importante es comunicación efectiva y el liderazgo que deben tomar las personas que se desempeñan en los programas de inmunización. El trabajo en terreno es un requisito insoslayable. También lo es el establecimiento de un conocimiento de la población y su nivel de

aceptación del Plan de Inmunizaciones, y antes de proceder al período de vacunación, desarrollar las estrategias aquí descritas para entusiasmar, convencer y asociar a quienes son líderes de dicha comunidad. Cada una diferente a la otra.

Es importante tener presente que al comunicar:

- Hay que hacerse cargo en la forma y en el fondo de lo que realmente preocupa a las personas, lo que implica escuchar activamente.
- Al momento de hablar emplear un lenguaje sencillo.
- El mensaje que se quiera transmitir debe ser directo y claro. Definir frases claves que la gente pueda recordar, particularmente, la importancia de proteger a su familia.
- La persona que asuma el rol de vocero debe ser creíble, empático y ser honesto cuando haya una situación adversa, reconociendo las dificultades.

Una campaña de vacunación mal planificada, que no sea sensible al entorno cultural, y no se base en un fuerte liderazgo local, puede correr el riesgo de no alcanzar las coberturas mínimas. Un programa fallido no sólo genera pérdidas directas en tiempo de personal, costo de las vacunas e insumos; sino que también un gran costo indirecto: la aparición de casos de la enfermedad que se busca prevenir, descrédito de la autoridad sanitaria, y un manto de incertidumbre para todo el programa.

Referencias

1. Robert M Wolfe, assistant professor and Lisa K Sharp, assistant professor. Anti-vaccinationists past and present. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1123944/>.
2. Declaración Sobre la eliminación de las vacunas multidosas que contienen timerosal. *Revista Chilena Infectología* 2013; 30 (4): 346-349. <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n4/art01.pdf>.
3. Monsalves, MJ., Durán, D., Romero, Ml., Mañalich, J., (2015). Alfabetización en salud en pacientes crónicos atendidos en atención primaria, en cuatro comunas de Chile. En XXXII Jornadas Chilenas de Salud Pública. Santiago de Chile.
4. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Viera A, Crotty K, Holland A, Brasure M, Lohr KN, Harden E, Tant E, Wallace I, Viswanathan M. Health Literacy Interventions and Outcomes: An Updated Systematic Review. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126607>.

Módulo 5:
De Cara al Futuro

Progresos y Próximos Desafíos en Prevención de Enfermedades Neumocócicas en América Latina y el Caribe

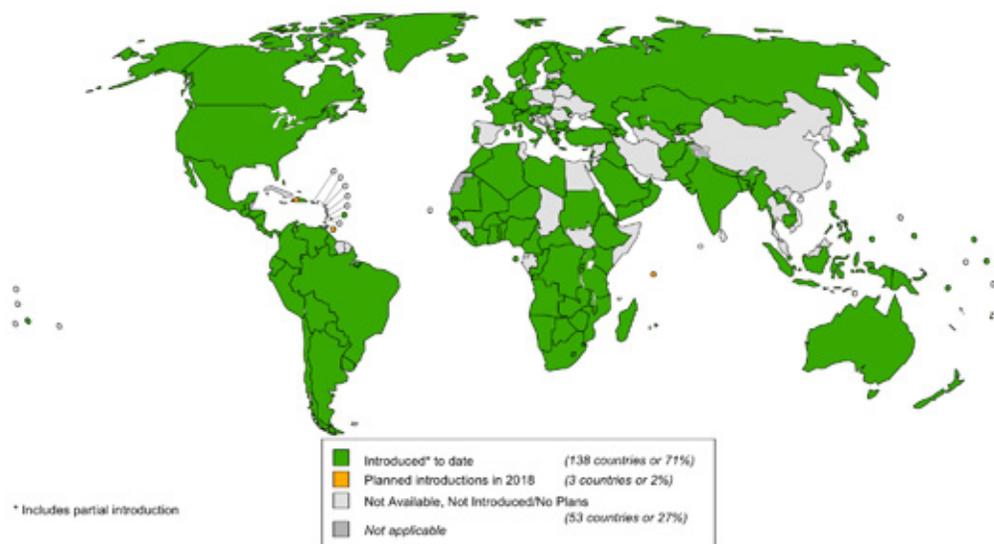
Rosanna Lagos Z, MD

Hospital de Niños Roberto del Río, Centro para Vacunas en Desarrollo-Chile, Santiago de Chile

Introducción

Coincidiendo con el 5° aniversario de las vacunas neumocócicas conjugadas (VPnCs) de espectro expandido, en diciembre de 2015, el mapa global de inmunizaciones señalaba que más del 95% de los niños nacidos en América Latina y el Caribe (ALC) tiene acceso gratuito a estas tecnologías a través de los programas sistemáticos de sus países de origen (Figura 1). Este hito por sí solo amerita ser destacado en la historia de las vacunaciones de las Américas, teniendo en cuenta las enormes proyecciones de salud pública de las VPnC, la magnitud de las inversiones nacionales en cuestión, y también la tardanza registrada en las décadas precedentes en esta misma región para igualar las oportunidades de acceso a otras vacunas que surgieron con posterioridad a la instauración del Programa Ampliado de Inmunización (PAI).

Figura 1. Estado de Introducción de las Vacunas Pneumocócicas Conjugadas en los Programas Nacionales de Inmunización, a mayo de 2018

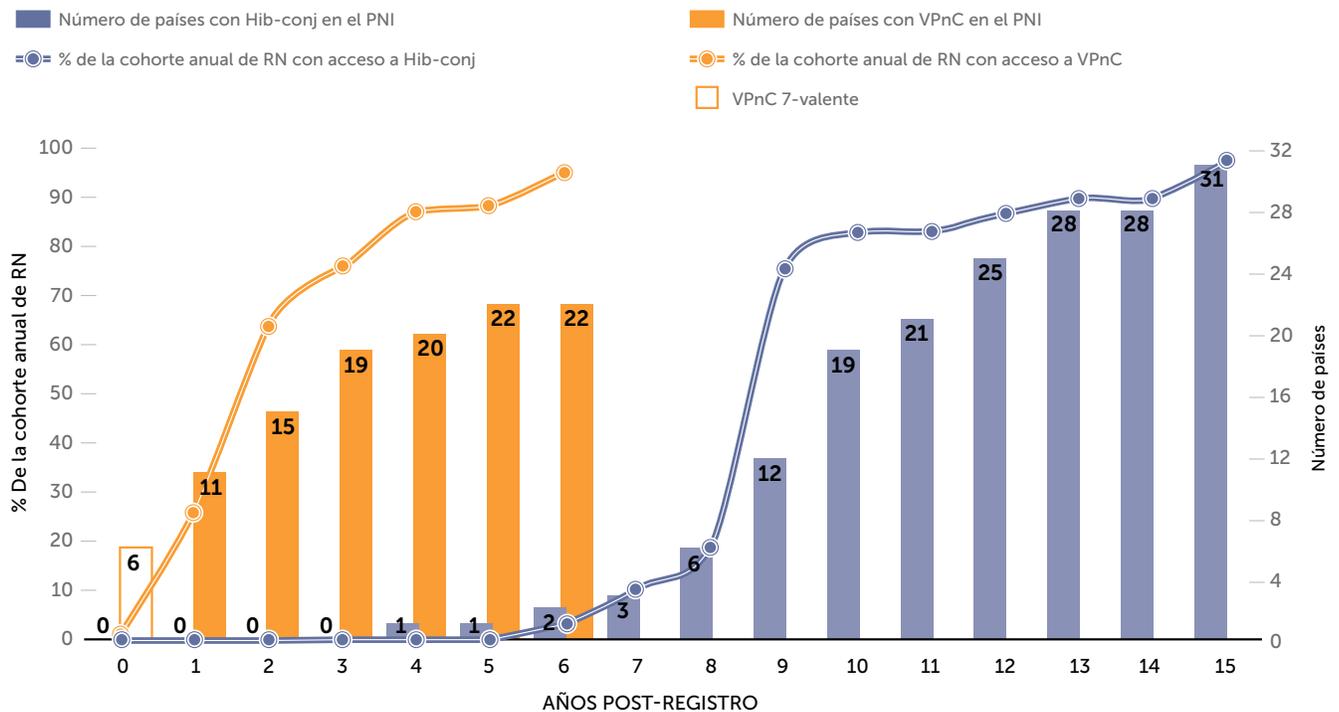


Data source: WHO/IVB Database, as of 15 May 2018
Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB),
World Health Organization

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. ©WHO 2018. All rights reserved.



Figura 2. Progresión de la Implementación de la Vacunas Conjugadas contra *H. influenza tipo b* (Hib-conj) y *S. pneumoniae* (VPnC) en los Programas Nacionales de Inmunización de América Latina y el Caribe



Centro Internacional de Acceso a Vacunas (IVAC), Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins. Información sobre vacunas y momento epidemiológico (VIEW-hub) Informe sobre la introducción mundial de vacunas, [mayo, 2016]. <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/view-hub/>. Consultado el 2 de mayo de 2016.

Por cierto, el rápido avance de las VPnC en ALC, desde el año 2010 a la fecha, no podría haber ocurrido por simple coincidencia de las decisiones adoptadas al interior de los distintos países, y tampoco se explica por imitación sucesiva de dichas decisiones, a partir de las experiencias reportadas en aquellos que ocuparon la vanguardia en implementarlas en los programas nacionales de vacunación. Una muestra cercana de esto último es lo sucedido en el pasado reciente con la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b¹. A pesar de su éxito rotundo y casi inmediato en países desarrollados, transcurrieron cinco años antes que esta tecnología fuera adoptada por primera vez en América Latina, y otros diez años han transcurrido para lograr un avance comparable al registrado con las VPnC de segunda generación, en los primeros cinco años de existencia en el mercado (Figura 2).

El escenario promisorio de prevención de enfermedades neumocócicas que observamos hoy en día es producto de un trabajo mancomunado regional de largo aliento, que comenzó a preparar el camino para la toma de decisiones en los países tan pronto las primeras pruebas clínicas con VPnC reportaron resultados exitosos. Este inédito proceso abarcó iniciativas dirigidas a levantar la base de evidencia necesaria para la toma de decisiones, a fortalecer las competencias técnicas para la introducción racional de las VPnC en los programas nacionales de inmunización, y a crear conciencia pública sobre la importancia de las enfermedades neumocócicas y su prevención, entre otras².

Esta ponencia examina los hitos más relevantes del trabajo preparatorio para la implementación de las VPnC, destaca sus externalidades en los programas nacionales de inmunización de ALC, e identifica los próximos desafíos para el colectivo de países de la región, de cara a seguir avanzando en el control de las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* y futuras enfermedades prevenibles con vacunas.

Iniciativa SIREVA para la vigilancia de serotipos de *S. pneumoniae* causantes de infecciones invasoras

A comienzos de los años 90, la frecuencia relativa de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de infecciones invasoras en países de ALC era prácticamente desconocida. Aún cuando las enfermedades neumocócicas eran un problema familiar para los médicos y los microbiólogos, ante la falta de esa información crítica ningún país de la región estaba en condiciones de discutir las posibles proyecciones locales de las VPnC experimentales que estaban siendo formuladas en esa época.

El Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonías y Meningitis (SIREVA), implementado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), fue crucial para caracterizar la microbiología de las enfermedades neumocócicas graves y despejar las incertidumbres legítimas en torno a la efectividad que podrían alcanzar las VPnC en niños de la región, dada su formulación antigénica primariamente enfocada a los serotipos más prevalentes en países desarrollados.

La red de laboratorios SIREVA aportó información sólida y concluyente acerca de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de infecciones invasivas en niños de ALC, durante un largo periodo previo y posterior a la llegada de la primera VPnC, con una amplia base geográfica y estrictos procedimientos de control de calidad³⁻⁵. SIREVA sirvió de modelo para iniciativas similares en otras regiones y continúa siendo elogiado por el éxito alcanzado en su objetivo específico⁶⁻⁷. Así mismo, los impulsores y colaboradores de SIREVA merecen reconocimiento por la capacitación de numerosos profesionales y técnicos, transferencia de nuevas tecnologías e implementación de procedimientos estandarizados para el diagnóstico bacteriológico y molecular de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, además de su activo trabajo de difusión y retroalimentación de la información reunida por la red, hacia la base de los sistemas de vigilancia de los países.

La iniciativa SIREVA se destaca como ejemplo de una colaboración internacional capaz de potenciar los esfuerzos locales para dar respuesta oportuna a interrogantes que sobrepasan las posibilidades de los sistemas de vigilancia cada país por separado. La experiencia en países desarrollados señala que el seguimiento de infecciones causadas por *S. pneumoniae* y otras bacterias encapsuladas inmunoprevenibles en poblaciones vacunadas plantea complejidades aún mayores que las registradas en la era prevacunal. El rol de SIREVA durante los años por venir se avizora tanto o más relevante que en el pasado.

Análisis sistemático de la evidencia epidemiológica

Incidencia y carga de enfermedad en la actualidad son datos esenciales para fundamentar las políticas de uso de las vacunas, para priorizar recursos de salud al interior de los países y las organizaciones de asistencia internacional, y también para evaluar el impacto de los programas de inmunización⁹. La falta de información epidemiológica cuantitativa ha sido recurrentemente señalada como un obstáculo mayor para la implementación de nuevas vacunas, en particular en países de ingresos medios, donde el financiamiento de los programas depende exclusivamente del presupuesto nacional.

El desarrollo clínico de las VPnC suscitó un rápido despliegue de estudios epidemiológicos, prospectivos y retrospectivos, orientados a reunir bases de evidencia para contribuir a decisiones futuras relativas a su financiamiento e implementación, en distintos países y al nivel internacional. Muy probablemente, los argumentos más decisivos para el curso de las decisiones en países de ALC derivaron del análisis de la carga regional de enfermedades neumocócicas en niños menores de 5 años, liderado por la OPS y el Instituto de Vacunas Sabin⁹, y del estudio de carga global, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y PneumoADIP¹⁰. Estos dos estudios, realizados por distintos equipos de expertos y con enfoques metodológicos diferentes, concluyeron que *S. pneumoniae* es el agente inmunoprevenible responsable por el mayor número de muertes y enfermedades graves en la población menor de 5 años. Adicionalmente, el equipo de expertos convocado por la OPS y Sabin condujo un análisis de costo-efectividad de las VPnC, desde la perspectiva regional¹¹. Este análisis de costo-efectividad estimó que el uso rutinario de VPnC de segunda generación en ALC evitaría 9.500 muertes y más de 850.000 casos anuales de enfermedad neumocócica en niños menores de 5 años, y que dichas medidas satisfarían con holgura el criterio de costo-efectividad recomendado para las inversiones en salud pública, en un amplio rango de precios de la vacuna¹¹. Por último, ambos estudios aportaron estimaciones referenciales de incidencia y letalidad para las principales formas clínicas de infección neumocócica, susceptibles de ser utilizadas como insumo en los procesos de análisis al interior de cada país.

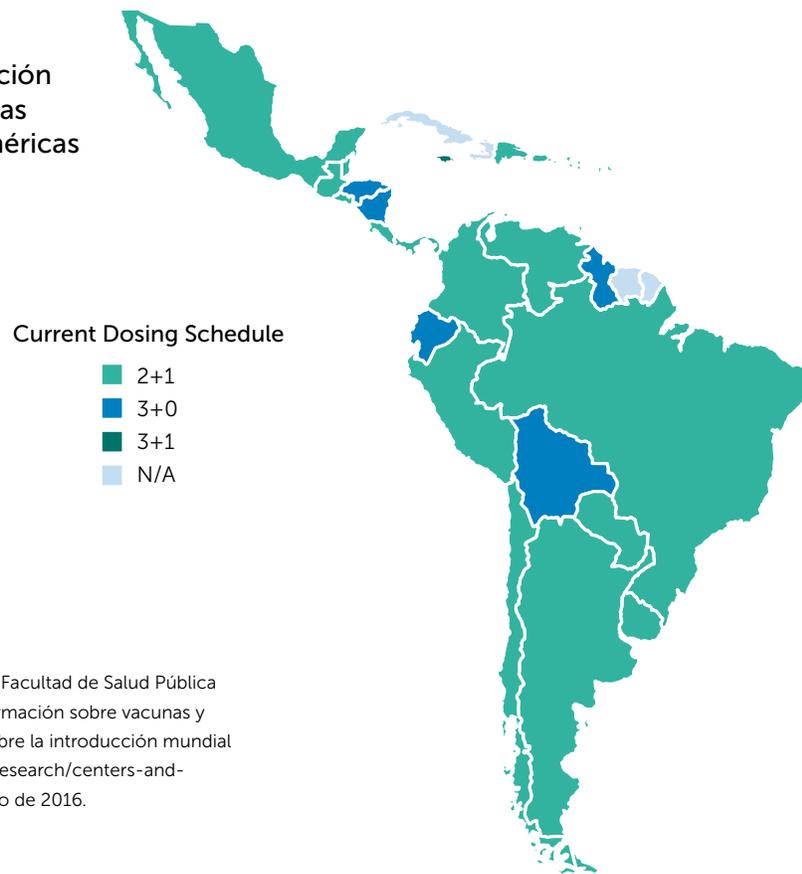
La tabla 1 resume los principales resultados del análisis de carga regional de enfermedades neumocócicas de OPS y Sabin, lado a lado con los datos reportados para la misma subregión y el conjunto de países de las Américas, en el estudio de carga global. La tabla también muestra algunas de las particularidades metodológicas que podrían explicar las diferencias de tasas y casos estimados en cada estudio.

Más allá de su valor informativo para la toma de decisiones en los países, los dos estudios de carga de enfermedad neumocócica en ALC pusieron una señal de alerta sobre las debilidades de la evidencia epidemiológica disponible en la región. En efecto, luego de búsquedas exhaustivas en la literatura médica y consultas directas con investigadores y personal de los sistemas de vigilancia en los países, ambas revisiones sistemáticas encontraron menos de una docena de estudios con datos aptos para poblar los respectivos modelos de carga de enfermedad, la mayor parte de ellos provenientes de unos pocos países de la región (Tabla 1).

Tabla 1. Estimaciones de Incidencia y de carga anual de enfermedades neumocócicas en niños de menores de 5 años de ALC, a partir de dos revisiones sistemáticas independientes

	OPS-Sabin (Ref. 9) ALC	OMS-PneumoADIP (Ref.10) ALC	OMS-PneumoADIP (Ref.6) Las Américas
NEUMOCÓCICA			
Casos anuales	3.918	8.400 (6.000–11.500)	9.500 (6.800–13.000)
Incx10 ⁵	7.9 (3.2–11.5)	No reportado	12 (9–17)
OTRAS ENFERMEDADES NEUMOCÓCICAS INVASORAS			
Casos anuales	1.200 (900–1.500)	No reportado	55.400 (39.800–75.400)
Incx10 ⁵	32.3 (31.5–33.1)	No reportado	71 (51–97)
PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA			
Casos anuales	327.225	595.000 (463.000–741.000)	648.000 (505.000–807.000)
Incx10 ⁵	~ 674 (586–857)	No reportado	836 (651–1.040)
DEATHS CAUSED BY PNEUMOCOCCAL DISEASES			
Número anual	18.068 (12.000–28.000)	33.000 (23.000–39.000)	33.100 (23.600–39.500)
Incx10 ⁵		No reportado	43 (30–51)
METHODS			
Población: Fuente (N)	Año 2005 cohorte (11.700.500)	ONU, 1 a 59 meses, año 2000 (77.548.765)	
Período de la revisión	1990–2006	1980–2005	
Ajustes para letalidad	–	VIH y acceso a tratamiento	
Países con datos de incidencia	Argentina, Brasil, Uruguay Chile, Cuba, Guatemala, Rep. Dominicana		
Países con datos de incidencia de meningitis	Argentina, Cuba, Chile, Brasil, Guatemala		
Países con datos de Incidencia otras enfermedades invasoras	Argentina, Chile		
Países con datos de letalidad para alguno de los síndromes	Argentina, Brasil, Costa Rica, Uruguay, Chile, Cuba, Guatemala, Rep. Dominicana, Perú		

Figura 3. Esquemas de inmunización con VPnC en uso en los programas rutinarios de la Región de Las Américas



Centro Internacional de Acceso a Vacunas (IVAC), Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins. Información sobre vacunas y momento epidemiológico (VIEW-hub) Informe sobre la introducción mundial de vacunas, [mayo, 2016]. <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/view-hub/>. Consultado el 2 de mayo de 2016.

Fortalecimiento de las competencias técnicas y nuevas herramientas para la toma de decisiones complejas: Iniciativa PROVAC

S. pneumoniae es un patógeno humano clásico y bien conocido por clínicos y microbiólogos de todo el mundo. Sus manifestaciones clínicas están presentes en la práctica cotidiana de los médicos en todos los niveles asistenciales, y la necesidad de contar con vacunas efectivas para combatirlo ha sido reclamada en la literatura médica durante décadas, y más aún desde la emergencia de cepas resistentes a los antimicrobianos. A pesar del alto nivel de advertencia sobre la importancia de las enfermedades neumocócicas al interior de la colectividad médica, paradójicamente, la VPnC de siete valencias no tuvo una acogida inmediata por parte de las autoridades de salud pública de los países desarrollados. En lugar de ello, esta costosa tecnología instaló un nuevo paradigma para la discusión de las políticas públicas de vacunación en los Estados Unidos y otros países de altos ingresos, donde la argumentación económica pasó a ser una exigencia estándar, a la par con los atributos técnicos del nuevo producto, la carga de morbilidad potencialmente prevenible y las implicancias operativas de su implementación en los programas sistemáticos¹²⁻¹⁵.

La necesidad de incorporar consideraciones económicas a la toma de decisiones para la implementación de nuevas vacunas en países de ALC comenzó a ser reconocida mucho antes de la llegada de las VPnC, con el advenimiento de la vacuna Hib-conj y varias otras que surgieron en los años 80 y 90¹⁶. Durante la última

década, con breves intervalos entre sí, aparecieron en el mercado dos nuevas vacunas antirrotavíricas, dos VPnC de segunda generación, dos contra el virus del papiloma humano (VPH), una vacuna conjugada contra *N. meningitis* A, C, Y y W-135 y otra contra meningococos del Grupo B, todas ellas con el potencial para prevenir muertes y morbilidad grave durante la infancia o en etapas posteriores del ciclo vital. Ante tal diversidad de opciones, los análisis de costo-efectividad adquirieron carácter urgente y perentorio para las autoridades de salud pública en países de ALC.

La iniciativa ProVac de la OPS fue concebida con el propósito de promover la incorporación racional de las nuevas vacunas a los programas nacionales de inmunización de ALC, a través del desarrollo de competencias técnicas y el fortalecimiento de procedimientos para la toma de decisiones basadas en evidencia¹⁷. ProVac fue adoptada por Resolución del Consejo Directivo de la OPS hacia fines de 2006, justo *ad portas* de un periodo cargado de decisiones complejas para las autoridades de salud pública de los países miembros de la Organización.

A lo largo de cinco años consecutivos, los impulsores y socios colaboradores de ProVac impartieron talleres de capacitación para la toma de decisiones basadas en evidencia para oficiales de salud pública y de los programas de inmunización de 25 países de la región. Los talleres estuvieron principalmente enfocados al uso de evaluaciones económicas para la implementación racional de VPnC, VPH y rotavirus. Adicionalmente, el equipo ProVac asesoró la ejecución de 21 estudios de costo-efectividad de las mismas vacunas, por parte de equipos multidisciplinarios conformados al interior de distintos países^{18,19}.

El acompañamiento de la iniciativa ProVac en los procesos de análisis de evidencia en torno a las vacunas contra rotavirus, VPH y *S. pneumoniae* con toda seguridad fue un valioso respaldo para las autoridades de salud pública de los países, en su responsabilidad de establecer prioridades para la implementación de estas vacunas en los programas nacionales²⁰.

Próximos desafíos

Los gigantescos esfuerzos técnicos y financieros destinados a implementar el uso rutinario de VPnC en países en desarrollo han sido impulsados por la evidencia que sitúa a *S. pneumoniae* como primera causa inmunoprevenible de muerte y morbilidad grave en niños menores de 5 años, sabiendo de antemano que las vacunas de 10 y 13 serotipos actualmente disponibles tienen potencial para prevenir una parte importante, pero en ningún caso la totalidad de la carga de enfermedad causada por este patógeno. En el tiempo que resta hasta el registro de VPnC de mayor espectro antigénico, u otras basadas en antígenos comunes, las autoridades responsables de las políticas de vacunación, en los países y al nivel internacional, deberán emprender las tareas que conlleva cualquier nuevo programa, y al mismo tiempo se deberán ocupar de documentar cuidadosamente la microbiología, la clínica y la epidemiología de las enfermedades neumocócicas en las poblaciones vacunadas, con miras a informar futuras discusiones en torno a la racionalidad de las vacunas que actualmente están en desarrollo clínico. En lo más inmediato, en ALC hay dos tareas concretas, ineludibles para cada uno de los países y transversales al colectivo regional: optimizar el rendimiento de los actuales programas y documentar los avances en el control del problema analizado.

Los programas de inmunización con VPnC en ALC y otras regiones en desarrollo están alineados con la recomendación impartida por OMS/OPS en abril de 2012, cuyo propósito prioritario es prevenir las formas clínicas de infección neumocócica asociadas a mayor riesgo de muerte y morbilidad grave en la población

menor de 5 años, específicamente infecciones invasoras y neumonías. Para el objetivo prioritario, y sobre la base de los datos disponibles hacia fines de 2011, la recomendación actual avala indistintamente el uso de las vacunas de 10 y 13 valencias, en esquemas de administración consistentes en tres dosis primarias durante el primer semestre de vida (3+0), o dos dosis primarias durante el primer semestre más una dosis de refuerzo antes de los 15 meses (2+1), aparte de los regímenes de cuatro dosis originalmente autorizados por agencias reguladoras (3+1). Las flexibilidades implícitas de estos lineamientos han dado paso a distintas modalidades de implementación de las VPnC en los programas rutinarios de inmunización infantil al nivel global (figura 3), y también a una serie de interrogantes acerca de las ventajas relativas de las distintas opciones, especialmente en términos de costo-efectividad e impacto sobre la carga general de enfermedades neumocócicas en los países en desarrollo. El escenario general de los programas nacionales de inmunización de ALC ofrece una oportunidad excepcional para examinar estas interrogantes y optimizar el rendimiento de las VPnC en los países, a través del seguimiento cercano y el análisis conjunto de las experiencias registradas en subpoblaciones con distintas modalidades de uso de las VPnC.

La otra tarea inminente para los gestores de los programas nacionales es documentar los réditos para la salud pública de los recursos fiscales destinados a implementar las VPnC, comenzando por el propósito prioritario de las inversiones realizadas hasta ahora, es decir, el control de infecciones invasoras, neumonías y muertes causadas o atribuibles a *S. pneumoniae* en niños de 5 años. Esta tarea es inherente a la rendición de cuentas de los programas actuales, y sus resultados serán indispensables a la hora de justificar expansiones presupuestarias para inmunoprevención de enfermedades neumocócicas en el futuro, ya sea de niños o sujetos de otros grupos de edad.

Los impulsores y colaboradores de las tres iniciativas regionales aludidas en esta reseña han hecho sus propias evaluaciones del trabajo realizado y compartido las lecciones aprendidas. Transversalmente, las tres experiencias han recalcado que la principal debilidad de sus resultados reside en la falta o escasez de información poblacional. Con las VPnC ya instaladas en los programas sistemáticos de inmunización infantil, estos mensajes requieren atención inmediata y acciones urgentes de parte de las autoridades nacionales de salud pública, encaminadas a perfeccionar los sistemas oficiales de vigilancia y notificación de las infecciones causadas por *S. pneumoniae* conforme a las exigencias que involucra el monitoreo y la rendición de cuentas de los programas de vacunación recientemente instituidos. De otro modo, significaría abandonar la ruta recorrida para llegar al hito actual, y amenazaría seriamente la posibilidad de futuros avances en el control de las enfermedades neumocócicas mediante el uso racional de vacunas.

Conclusiones

El escenario de las enfermedades inmunoprevenibles en ALC en la actualidad es diametralmente distinto al que existía hace 45 años. Los agentes prioritarios no son necesariamente los mismos en toda la región, y las estrategias de vacunación pueden requerir ajustes de una localidad a otra aún al interior un mismo país, por ende, la priorización de las intervenciones, las estrategias operativas y el control de los programas hoy en día son responsabilidad primaria e indelegable de las autoridades nacionales. Adicionalmente, el desarrollo económico de la región ha determinado un retiro progresivo de la ayuda económica internacional para vacunas e inmunizaciones; el financiamiento de los programas en la gran mayoría de los países de ALC hoy en día proviene enteramente de los impuestos recaudados por los Estados y, por lo tanto, el primer destinatario de la rendición de cuentas es la propia ciudadanía.

El lector ajeno a estas materias podría inferir que el control de las enfermedades inmunoprevenibles en ALC hoy por hoy depende únicamente de la disponibilidad de vacunas eficaces, de la voluntad política de las autoridades y de la competencia de los equipos técnicos de cada país para administrarlas en forma efectiva e inocua a las personas en riesgo. Por cierto, aquellos que trabajan en el campo sabrán que el escenario actual contiene un sinnúmero de desafíos e interrogantes complejos que difícilmente hallarán respuesta cabal y oportuna al interior de cada país. En definitiva, en la era de los Programas Nacionales de Inmunización, la colaboración técnica entre los países y el liderazgo regional para la colaboración efectiva siguen siendo factores críticos para el éxito en el control de las enfermedades inmunoprevenibles, igual como fueron al inicio y a lo largo del Programa Ampliado de Inmunización.

Referencias

1. R. Hajjeh. Accelerating introduction of new vaccines: barriers to introduction and lessons learned from the recent *Haemophilus influenzae* type b vaccine experience. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2011; 366: 2827-2832
2. García S, Levine OS, Cherian T, Gabastau JM, Andrus J, Working Group members. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. *Rev Panam Salud Pública* 2006; 19(5): 340-8
3. Lovgren M, Talbot J.A, Brandileone M.C, Casagrande S.T, Agulenod C.I, Castañeda E, Tegueira M, Heitmann I, Maldonado A, Echániz-Avilés G, Soto-Noregón A, Hortal M, Camou T, Gabastau J-M, Di Javio J.L, and the SIREVA Study Group. Evolution of an International External Quality Model to Support Laboratory Investigation of *Streptococcus pneumoniae*, Developed for the SIREVA Project in Latin America from 1993 to 2005. *Journal of Microbiology* 2007; 45: 3184-3190
4. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, Echániz-Avilés G, Noemi M, Barajas C, Heitmann I, Hormazabal JC, Brandileone MC, Dias Vieira VS, Regueira M, Ruvinski R, Corso A, Lovgren M, Talbot JA, De Quadros C. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. Organización Panamericana de la Salud. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 10:959-67.
5. Castañeda E; Agudelo C.I; Regueira A; Corso A; de Cunto Brandileone C; Brandão A.P; Maldonado A et al. Laboratory-Based Surveillance of *Streptococcus pneumoniae* Invasive Disease in Children in 10 Latin American Countries. A SIREVA II Project, 2000-2005. *Ped Infect Dis J* 2009; 28: 265-269
6. Informe Regional de SIREVA II, 2009: Datos por país y grupos de edad sobre las características de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., 2010: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953&lang=es. Consultado el 2 de mayo de 2016
7. Informe Regional de SIREVA II, 2010: Datos por país y grupos de edad sobre las características de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., 2011. ISBN 978-92-75-07426 http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953&lang=es. Consultado el 2 de mayo de 2016
8. Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización: de la decisión a la implementación y el monitoreo. Organización Mundial de la Salud, 2014; ISBN 9789243506890. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/136849>
9. Maria Teresa Valenzuela Dagna Constenla, Elizabeth Gomez, Fernando Pio de la Hoz, Rosalyn O'Loughlin, Anushua Sinha, Juan E. Valencia, and The Burden of Pneumococcal Disease and Cost-Effectiveness of a Pneumococcal Vaccine in Latin America and the Caribbean: A review of the evidence.
10. O'Brien K, Wolfson L, Watt J, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mullholland K, Levine O, Cherian T, for the Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893-902.
11. Sinha A, Constenla D, Valencia J.E, O'Loughlin R, Gomez E; de la Hoz F; Valenzuela M.T, de Quadros C. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Pública* 2008; 24:

12. Melegaro A1, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004; 22(31-32):4203-14.
13. Wisløff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Løvoll Ø, Møller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006; 24(29-30)
14. Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine* 2013; 31:6046-6049
15. Guidance for Health Economics Studies Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/downloads/economics-studies-guidance.pdf>. Consultado el 1 de mayo de 2016.
16. Lagos R, Levine OS, Avendaño A, Horwitz I, Levine MM. The introduction of routine Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Chile: a framework for evaluating new vaccines in newly industrializing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(9 Supl.): S139-48.
17. Andrus JK, Toscano CM, Lewis M, Oliveira L, Roper AM, Dávila M, y colegas. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Rep* 2007; 122 (6) 811-6
18. State of PCV Use and Impact Evaluations A strategic gap analysis of the global evidence from published and ongoing impact studies evaluating routine PCV use. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/PCVImpactGapAnalysis_MAR2016_FINAL_public.pdf (Consultado el 10 de junio de 2016).
19. Jauregui B, Felix-Garcia A.G, Janusz C.B, Blau J, Munier A, Atherly D, Mvundura M, Hajjeh R, Lopman B, Clark A.D, Baxter L, Hutubessy R, de Quadros C, Andrus J.K. Evidence-based decision making for vaccine introductions: Overview of the ProVac International Working Group's experience. *Vaccine* 2015; 30 (01): A28-A33
20. Ciro de Quadros. Historical perspectives on new vaccine introduction in Latin America and the Caribbean.

Perspectivas sobre el Futuro de la Erradicación Mundial de la Poliomiélitis, el Sarampión, la Rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita

Jon Kim Andrus, MD

Profesor Adjunto y Director, División de Vacunas e Inmunización de la Universidad de Colorado, Centro para la Salud Mundial, Aurora, CO, Estados Unidos de América

Introducción

En 1985, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) junto a sus estados miembros y socios comprometidos pusieron en marcha una iniciativa para erradicar la poliomiélitis para el año 1990¹. En 1987 llegaron los fondos de USAID y de otros socios como el Rotary Internacional². La Región, liderada por el doctor Ciro de Quadros, puso en marcha un plan de acción ambicioso para interrumpir la transmisión a tiempo tres años después. El último caso se manifestó el 23 de agosto de 1990, ocho meses y 23 días después de la meta original³.

Simultáneamente al proceso de erradicación de la poliomiélitis, los países de las Américas trabajaron diligentemente para definir la carga de la enfermedad del sarampión⁴. Muchos países administraron concomitantemente la vacuna antipoliomielítica, para interrumpir la transmisión del virus salvaje de la poliomiélitis, y la vacuna antisarampiónica con el fin de evitar los grandes brotes de sarampión a los que se enfrentaron a finales de los 80 y principios de los 90. Como consecuencia de estas iniciativas, en 1994, el día en que se certificó la erradicación de la poliomiélitis, la Región emprendió la tarea de eliminar el sarampión para 2000^{5,6}. El último caso de sarampión endémico se manifestó en noviembre de 2002, en Venezuela⁷. De igual manera, en septiembre de 2003 la Región lanzó la meta de eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) para 2010⁸.

A principios de 2017, momento en el que se escribe este capítulo, el mundo está tan cerca como nunca de alcanzar la meta de erradicación mundial de la poliomiélitis⁹. Cinco de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han fijado metas para la eliminación del sarampión, y sólo tres establecieron metas para la eliminación de la rubéola y el SRC. En cinco de seis regiones de la OMS, el Plan de Acción Mundial sobre Vacunas (PAMV) realiza un llamamiento para la eliminación del sarampión antes de 2020¹⁰. El avance es extremadamente insuficiente para acercarse a las aspiraciones del PAMV¹¹. El objeto del presente capítulo es compartir perspectivas sobre el futuro de la erradicación de la poliomiélitis, el sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) así como las medidas potenciales necesarias para cumplir las metas.

Los escollos de la poliomielitis

Durante años, la iniciativa mundial para la erradicación de la poliomielitis sufrió reveses devastadores, cada uno con el potencial de dismantelar completamente el programa y el compromiso de los gobiernos y socios clave. En primer lugar, no fue sino hasta 1998 que se reconoció plenamente el compromiso mundial, dos años antes de la fecha límite a nivel mundial. El éxito hasta ese momento había estado determinado a nivel regional, primero en las Américas, seguidas por la Región del Pacífico Occidental (WPRO) y, por último, la Región de Europa (EURO). Para muchas regiones fue abrumador trabajar en estas condiciones con un compromiso mundial insuficiente¹².

Sin embargo, en 1999, la India erradicó satisfactoriamente el virus salvaje de la poliomielitis tipo 2¹³. El último virus de la poliomielitis salvaje tipo 2 en el mundo se notificó en la zona oeste de Uttar Pradesh, si bien en ese momento nadie se dio cuenta realmente de que se había alcanzado un hito. A finales de 2000 (la fecha límite a nivel mundial) el número de casos de poliomielitis notificados en la India había alcanzado el punto más bajo de la historia¹⁴. Previamente, India era el país que, por lo general, notificaba dos tercios de los casos de poliomielitis del mundo por año. Simultáneamente, en África, Pakistán y Afganistán el virus continuaba causando parálisis en millares de niños.

Sin embargo, en 2001, India sufrió un revés cuando los que habían encabezado la iniciativa contra la poliomielitis decidieron reducir la cantidad de campañas colectivas de vacunación antipoliomielítica necesarias para interrumpir la transmisión. En 2002, la poliomielitis regresó estrepitosamente y solamente en Uttar Pradesh (India) superó los 1.600 casos¹⁵. Para complicar la situación aún más, los directivos del programa decidieron realizar campañas que alternaban entre dosis monovalentes de la vacuna oral contra la poliomielitis (VOP) del tipo 1 y el tipo 3. Como era de esperar, hubo brotes secuenciales del virus de la poliomielitis tipo 1 y tipo 3 a raíz de reservas emergentes que se habían acumulado con la estrategia monovalente secuencial. El año en el que no se administró la vacuna VOP1, se manifestó el virus salvaje de la poliomielitis tipo 1 y lo mismo ocurrió con los brotes del virus salvaje de la poliomielitis tipo 3¹⁶.

Prácticamente de manera simultánea, en África, los días de vacunación nacional necesarios para mantener la inmunidad de la población fueron cancelados en los países africanos libres de la poliomielitis debido, en gran medida, a la insuficiencia de fondos y la imprevisión. En la primera década de 2000, Nigeria seguía exportando virus salvajes de la poliomielitis a otros países que recientemente habían quedado libres de la enfermedad y ya no estaban protegidos mediante los días nacionales de vacunación¹⁷. Líderes religiosos y otras personas influyentes de la comunidad en Nigeria aún no estaban convencidos de que la erradicación de la poliomielitis era algo bueno para sus niños y comunidades. Las exportaciones resultaron en grandes brotes que se esparcieron extensamente a zonas anteriormente declaradas libres de poliomielitis como Sudán del Sur, Yemen y el Cuerno de África. Fue en estos países que vacunadores habían sido asesinados anteriormente en el curso del cumplimiento de sus deberes para lograr el estado libre de poliomielitis¹⁸.

En retrospectiva es totalmente sorprendente que el programa sobreviviera para continuar la lucha, en gran parte debido a los esfuerzos de la Fundación de Bill y Melinda Gates (FBMG) y el compromiso implacable de gobiernos y otros socios clave como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Rotary Internacional. En particular, la FBMG comenzó a consignar los recursos necesarios para no menoscabar las estrategias necesarias, como el alcance o el número de las campañas de vacunación colectivas contra la poliomielitis, a fin de que el programa superara la meta. En la actualidad, el mundo está tan cerca como nunca de cumplir el objetivo. Al concluir 2016, se notificaron sólo 35 casos del virus salvaje de la poliomielitis a nivel mundial y sólo cuatro casos debido a los virus de la poliomielitis circulantes derivados de la vacuna (VPDVC). Pero, conforme se mencionó anteriormente, el mundo se ha encontrado a punto de triunfar en repetidas ocasiones y, con suerte, se aplicarán las lecciones históricas y no se repetirán los errores.

La fase final de la poliomielitis

En realidad, la erradicación de la poliomielitis es la erradicación de dos virus: el virus de la poliomielitis tipo salvaje y el virus de la vacuna oral contra la poliomielitis¹⁹. Asimismo, se debe erradicar el virus vacunal por los riesgos asociados con la poliomielitis parálitica derivada de la vacuna, los VPDVc y los virus de la poliomielitis derivados de la vacuna en individuos inmunodeprimidos (VPDVi). De proseguir con el uso de la VOP tras la erradicación en el mundo del virus salvaje de la poliomielitis, estos riesgos perdurarían. En consecuencia, la interrupción del uso de la VOP se debe abordar en la estrategia de fase final de la poliomielitis. Dado que en 1999 se interrumpió la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis tipo 2, el proceso de sustitución de la VOP se realizará en etapas a nivel mundial. Tal esfuerzo se realizó en abril de 2016 cuando se pasó de la VOP trivalente (VOPt) a la VOP bivalente (VOPb), producto que no contiene el virus de la poliomielitis tipo 2 derivado de la vacuna²⁰.

El cambio al uso de la VOPb exigirá la coordinación y sincronización rápidas y eficientes de las actividades. De manera ideal, la vacuna inactivada (VPI), libre de todos los riesgos descritos, se habría introducido seis meses antes del comienzo de la VOPb, a fin de proseguir con la protección de los niños con el tipo 2 y mitigar el riesgo leve de resurgimiento y propagación del VP2DVc o algún otro suceso inesperado. La VPI reforzará también la inmunidad mucosal para los niños anteriormente vacunados con la VOPt²¹.

La OPS llevó a cabo un proceso de planificación activo para garantizar que ningún país quede rezagado²². La región de la OPS ha estado libre de poliomielitis durante cerca de 25 años, a un costo que es en realidad bastante sustancial para los países individuales si uno tiene en cuenta el costo de la vigilancia y de mantener capacitado al personal. Lamentablemente, el abastecimiento de VPI para el Fondo Rotatorio de la OPS está limitado a un solo proveedor. A futuro, se deberán abordar urgentemente las cuestiones de suministro. Debido a la multiplicidad de proveedores, el suministro de la VOPb se presenta como algo más confortante para los países miembros de la OPS.

El cese de los componentes del tipo 1 y 3 de la VOPb se vinculará con la erradicación mundial de los tipos salvajes correspondientes. Al momento de la redacción del presente capítulo, el trabajo futuro se debe concentrar fundamentalmente en interrumpir la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis circulante en Afganistán y Pakistán. Debido a cuestiones de seguridad los desafíos en estos países son enormes. Entre 2012 y 2014, 74 vacunadores fueron asesinados en Pakistán, 41 de ellos en 2014^{18,23}. Todos los sectores del gobierno, incluso el ejército, están dedicados a la tarea. La participación militar en la India resultó en la erradicación de la viruela en las últimas zonas en las que resulta más difícil trabajar. Partes de Afganistán y de Pakistán continúan siendo inaccesibles debido a que persisten las inquietudes en torno a la seguridad.

Los brotes en curso de los VPDVc constituyen un riesgo con frecuencia ignorado. Los expertos sostienen que estos brotes son de corta duración y más aptos para campañas colectivas de vacunación antipoliomielítica dirigidas a interrumpir la transmisión. Los datos indican que el VPDVc responde mejor a la VOP que otros virus salvajes de la poliomielitis circulantes²⁴. Sin embargo, el VPDVc provoca parálisis y se puede contagiar entre los niños, con lo cual provoca brotes innecesarios. En Nigeria, durante varios años han persistido los VPDV2c²⁵. La transmisión tal vez sea más fácil de interrumpir, pero la circulación persistente de los VPDVc implica un error crítico en el sistema de inmunización. Estos brotes provocados por los VPDVc sólo ocurren en zonas con muy baja cobertura de la VOP.

Un desafío programático clave es mantener la intensidad de los esfuerzos en la fase final a pesar de que el plazo para la erradicación de la poliomielitis se ha modificado en varias ocasiones. La interrupción mundial

de la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis, así como del VPDVc, no fue posible a finales de 2015, la última fecha límite. La erradicación será una realidad, la pregunta es cuándo. Incluso en 2017 puede presentar un desafío. En las Américas, el último caso se notificó en 1991, en Perú, pero ese mismo año se notificaron previamente otros ocho casos en Colombia³. En 1990, se notificaron 18 casos y, en 1989, 24 casos. El programa no pasó de 24 casos en 1989 a cero de la noche a la mañana. Los socios y los gobiernos, conscientes de la cantidad tremenda de trabajo por realizar en Afganistán y Pakistán, deben "acatar la disciplina". Por otra parte, el compromiso político debe perdurar incluso más allá del último caso salvaje a fin de ejecutar el plan de trabajo trienal necesario para certificar el cumplimiento de la meta. También debe continuar el financiamiento de estas iniciativas.

El riesgo de surgimiento del VPDVc depende de las características de inmunidad de cada país. En los últimos tiempos, en los lugares en que se usó la VOP con cobertura deficiente, el riesgo de aparición del VPDVc persiste. El desempeño del programa de vacunación sistemática cobra una importancia sin precedentes. Para tal fin, los recursos de la poliomielitis deben realizar la transición para apoyar el fortalecimiento de la vacunación sistemática y de otros servicios²⁶.

Cabe destacar que los países en las Américas necesitarán seguir manteniendo su guardia contra las importaciones del virus de la poliomielitis y el surgimiento de todo brote debido al VPDVc hasta que el mundo haya cumplido la última meta de erradicar los virus salvajes y derivados de la vacuna contra la poliomielitis. Esta cuestión seguirá desafiando nuestra determinación en los años venideros.

Oportunidades en torno al sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita

La oportunidad de transferir los recursos de la iniciativa para la erradicación mundial de la poliomielitis al fortalecimiento de los sistemas sanitarios, con la erradicación del sarampión y la rubéola, la introducción de nuevas vacunas y la conclusión de la tarea en el ámbito de la poliomielitis constituye una oportunidad ideal que el mundo debe aprovechar. La experiencia en las Américas demuestra que es posible y el PAMV brinda una hoja de ruta importante para el mundo²⁷. La OMS ha actuado con resolución para elaborar una serie de herramientas con la intención de ayudar a los países a planear para estos nuevos desafíos. Será importante compartir la documentación de las lecciones aprendidas a nivel país a fin de ayudar a otros países a beneficiarse de estas experiencias.

El número actual >30.000 a nivel mundial de personal en el terreno dedicado a la lucha contra la poliomielitis está conformado principalmente por voluntarios locales. El número equivalente para sarampión y rubéola es >130. Gran parte del personal en el terreno para la poliomielitis dedica ya prácticamente la mitad de su tiempo a la introducción de la vacunación sistemática contra el sarampión y la rubéola y de vacunas nuevas. El cambio está en marcha²⁷. Existe una posibilidad extraordinaria de lograr un efecto duradero tras la certificación de la poliomielitis y la eliminación del sarampión y la rubéola. Los ámbitos de conocimientos especializados que ofrece el personal en el terreno para la poliomielitis comprenden: liderazgo y fiscalización de la gestión, formulación de políticas y estrategias, planificación, puesta en marcha y administración de vacunas, control y evaluación, comunicaciones y participación de la comunidad, vigilancia de enfermedades y análisis y uso de datos para la acción, fortalecimiento de la capacidad y coordinación de alianzas. Podría decirse que no hay mejor serie de conocimientos especializados para afrontar las metas del PAMV, la eliminación del sarampión y la rubéola. Se ha evaluado la viabilidad de la erradicación mundial del sarampión y la rubéola²⁸. Un principio rector clave que se ha observado en los programas

una y otra vez es que se pueden poner en práctica medidas simultáneas. Por ejemplo, se puede administrar más de un antígeno en una campaña de vacunación²⁹. Esto fue demostrado en África hace más de 40 años. Toda vez que la rubéola se vincula a la eliminación del sarampión, el logro de la meta redundante en la eliminación de dos infecciones y un síndrome fundamental incapacitante (SRC).

El caso mundial se debe preparar y comunicar de manera más contundente. La experiencia en las Américas demuestra constantemente que la eliminación del SRC genera ahorros^{30,31}. Muy pocos líderes políticos o ministros de salud darán la espalda a un beneficio que ahorra costos y elimina una enfermedad debilitante, en particular si cuenta con el aval de una alianza fundamental. El último caso del SRC en las Américas fue en 2009, antes de la meta fijada para 2010⁷. No sólo se reducen los costos sino que resulta muy viable incluso en un país tan pobre y con tantos problemas como Haití.

Un argumento convincente para acelerar la eliminación del sarampión y la rubéola es el costo de contener los brotes de sarampión. En 2011–2012, la contención del brote que se diseminó a nivel nacional en el Ecuador en 2011–2012 a raíz de un caso importado costó al país cerca de 8,5 millones de dólares estadounidenses³². Sólo se necesita un viaje en avión para que se transmitan las enfermedades infecciosas, de manera que la capacidad de respuesta de una nación al sarampión constituirá también un factor determinante de la respuesta de ese país, en particular a una amenaza emergente, como cepas víricas nuevas de la gripe³³. De manera interesante, hemos aprendido que una campaña de vacunación colectiva contra la rubéola con una vacuna que contiene sarampión y rubéola, dirigida a todos los ciudadanos, tanto hombres como mujeres, de <40 años de edad redundará en la eliminación del SRC. Una intervención única que resulta en la eliminación de una afección, en este caso el SRC, no tiene precedentes en la salud mundial. Por otra parte, la inmunidad de la población que se confiere a grupos etarios ampliados también redundante en beneficios para la prevención y el control del sarampión³³. Las deficiencias en inmunidad entre los mayores que no se beneficiaron de la vacunación infantil están cubiertas en la campaña de vacunación colectiva contra la rubéola. Los argumentos para acelerar la eliminación del sarampión y la rubéola son convincentes.

Lamentablemente, la OMS calcula que >50% de los niños del mundo no están vacunados actualmente contra la rubéola³⁴. Toda estrategia que utilice una vacuna antisarampionosa de antígeno único en cualquier parte del mundo se debe evaluar muy minuciosamente desde la perspectiva de la ética. La respuesta paradójica hipotética de que la inclusión del antígeno de la rubéola en el programa sistemático de vacunación tornaría a los lactantes más vulnerables al SRC ha sido disipada por el alto grado de experiencia mundial y datos acumulados hasta el momento. El mundo tiene el mandato moral de garantizar la protección de todos los niños de las consecuencias devastadoras de la rubéola, a costos programáticos incrementales apenas marginales.

En resumen, al igual que con la poliomielitis, los países de las Américas deberán seguir manteniendo la guardia contra las importaciones de los virus del sarampión y la rubéola y el surgimiento de brotes conexos. La gran experiencia en las Américas en el tratamiento de las importaciones de sarampión año tras año refleja el hecho mismo de que este virus es el más infeccioso del planeta. Esto debe reforzar nuestra determinación para mantener vigilancia de alta calidad y niveles elevado de cobertura. Las campañas de seguimiento cada cuatro años contra el sarampión y la rubéola son parte de la estrategia para la eliminación y realmente se deben mantener para garantizar la inmunidad adecuada de la población a fin de evitar la transmisión generalizada ante importaciones de sarampión y rubéola. Finalmente, los directores de los programas de vacunación en las Américas deben identificar cada una de las oportunidades a su alcance para compartir su experiencia en otras partes del mundo.

Conclusión

La erradicación de la poliomielitis seguramente será un hecho a pesar de que aún restan desafíos sustanciales, sin mencionar el abastecimiento de la VPI, el riesgo de VPDVc, la persistencia de la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis en las zonas aún endémicas y las deficiencias en inmunidad. Nunca se ha estado tan cerca de alcanzar la meta. La transición de los recursos y activos de la poliomielitis a oportunidades de prácticas óptimas, como el fortalecimiento de los sistemas de salud, el logro de la cobertura de vacunación universal y la eliminación del sarampión y la rubéola, constituye una oportunidad mundial increíble para aprovechar al máximo los beneficios de las vacunas y comprende todos los objetivos estratégicos del PAMV. Una práctica óptima fundamental es siempre aprovechar los logros anteriores, rumbo a una situación sin poliomielitis, sin desigualdad, sin sarampión, rubéola o SRC. La visión de alcanzar estas metas debe incluir también la necesidad de que los países aumenten su participación en los programas nacionales con la ampliación del espacio fiscal de sus propias asignaciones presupuestarias nacionales a fin de garantizar el derecho del niño a la protección vacunal. Se podría decir que la mejor manera de mantener los programas nacionales es reducir la dependencia de los donantes. En tal caso, otras regiones del mundo se beneficiarán ciertamente de un mecanismo similar al del Fondo Rotatorio para garantizar un abastecimiento de vacunas inocuo, más asequible, en especial de las vacunas experimentales más nuevas que tienen un costo mucho más alto. De otro modo, los países pueden continuar batallando con las cuestiones cada vez más complejas de sustentabilidad nacional y participación del país. Estos desafíos tienen soluciones. En realidad, incluso los países de las Américas nunca deben dar por sentado el Fondo Rotatorio. Los desafíos actuales en torno al precio de las vacunas nuevas es un llamado para que los países permanezcan comprometidos en el futuro con la misma solidaridad regional que encaminó tantos éxitos en el pasado. Finalmente, en las Américas, no podemos perder de vista el hecho que ahora más que nunca no podemos bajar la guardia y dejar de mantener a la región libre de poliomielitis, sarampión, rubéola y SRC endémicos.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Director anuncia campaña para erradicar la poliomielitis de las Américas para 1990. *Bull PAHO* 1985;19:213-15.
2. De Quadros CA, Andrus JK, Olive JM, de Macedo CG, Henderson DA. Polio eradication from the Western Hemisphere. *Annu Rev Publ Health* 1992; 13:239-52.
3. Programa Ampliado sobre Inmunización. Informe especial: Estrategias para la certificación de la erradicación de la transmisión del virus de la poliomielitis salvaje en las Américas. *Bull PAHO* 1993; 27(3):287-96.
4. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión en el Caribe. *Boletín Informativo del PAI* 1990; 12(6):6-8.
5. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión en América Central. *Boletín Informativo del PAI* 1991; 13(6):2.
6. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión para el año 2000. *Boletín Informativo del PAI* 1994; 16(5):1-2.
7. Andrus JK, de Quadros CA, Castillo-Solorzano C, Roses Periago M, Henderson DA. Measles and rubella eradication in the Americas. *Vaccine* 2011;29S: D91-D96.
8. Organización Panamericana de la Salud. 44.º Consejo Directivo. Resolución CD44.R1: Eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (<http://vaccineresources.org/files/GAVI-AdvocacyHandbook.pdf>).
9. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2012. Disponible en el sitio web de la OMS: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/DoV_GVAP_2012_2020/es/
10. Organización Mundial de la Salud. 2015 Progress Report on the Global Vaccine Action Plan 2011-2012. Disponible en el sitio web de la OMS: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/previous_secretariat_reports_immunization_scorecards/en/

11. Andrus JK. Advocating for equity through immunization. Capítulo 8 en: Berman S, Palfrey JS, Bhutta Z, Grange AO, directores. Global Child Health Advocacy. Academia Estadounidense de Pediatría. Departamento de Publicaciones (EE. UU.) 2013; Capítulo 8: págs. 73-82.
12. Andrus JK, Banerjee K, Hull B, Mochny I. Polio eradication in South-East Asia by the year 2000 — Midway assessment of progress and future challenges. *J Infect Dis* 1997; 175:1-96.
13. Andrus JK, Thapa A, Withana N, Fitzsimmons JW, Abeykoon P, Aylward B. A new paradigm of international disease control? Lessons learned from polio eradication in South-East Asia, 1997–2000. *Am J Public Health*, 2001; 91:146-150.
14. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Progress toward global poliomyelitis eradication, 2000. *MMWR* 2001; 50(16):320-2, 331.
15. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Progress toward global poliomyelitis eradication — India, 2002. *MMWR* 2003; 9:172-175.
16. John TJ, Vashishtha VM. Eradicating poliomyelitis: India's journey from hperendemic to polio-free status. *Indian J Med Res* 2013; 137(5):881-894.
17. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and consequences of importation—21 countries, 2002–2005. *MMWR* 2006; 55:145-50.
18. Kabir M, Afzal MS. Epidemiology of polio virus infection in Pakistan and possible risk factors for its transmission. *AsianPacific Journal of Tropical Medicine*. 2016 Nov 30;9(11):1044-7.
19. Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomiéлитis. Plan estratégico para la erradicación de la poliomiéлитis y la fase final 2013–2018. Consultado en: (<http://www.polioeradication.org/ResourceLibrary/Strategyandwork.aspx>).
20. Organización Mundial de la Salud. El *switch* o cambio de la tOPV a la bOPV. Lineamientos para la implementación. Manual dirigido a los tomadores de decisión nacionales, gerentes de programas, especialistas en logística y consultores. Fecha de la versión: agosto de 2015. Consultado en: (http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/oral_polio_vaccine/OPV-Switch-Guidelines-Aug2015.pdf).
21. Parker EP, Molodecky NA, Pons-Salort M, O'Reilly KM, Grassly NC. Impact of inactivated poliovirus vaccine on mucosal immunity: implications for the polio eradication endgame. *Expert Review of Vaccines*. 2015 Aug 3;14(8):1113-23.
22. OPS. Informe de 2015 del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS. Disponible en el sitio web de la OPS https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=2032&lang=es.
23. Craig T. Cellphones help Pakistan in its fight against polio. *Washington Post*, 19 de noviembre de 2015, página A6. Disponible en el sitio web www.washingtonpost.com.
24. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Actualización sobre virus de la poliomiéлитis derivados de vacunas. Consultado en: (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a3.htm>).
25. Wassilak S, Pate MA, Wannemuehler K y otros. Outbreak of Type 2 Vaccine-derived Poliovirus in Nigeria: Emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *JID* 2011; 203:898-904.
26. Cochi SL. Presentation to Global Polio Partners Group. Oct. de 2015. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
27. Andrus JK, Cochi SL, Cooper LZ, Klein J. Striving to ensure that global measles-rubella elimination strengthens routine health systems in developing countries. *Health Aff* 2016 (impreso).
28. De Quadros CA, Andrus JK, Danovaro C, Castillo-Solorzano C. Is global measles eradication feasible: Five years after the interruption of endemic measles transmission in the Americas. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(3):355-62.
29. Ruben FL, Smith EA, Foster SO, y otros. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian children. *Bull of Wld Hlth Org* 1973; 48:175-181.
30. Irons B. Rubella eradication: the countdown begins. *West Indian Medical Journal* 1998; 47(3):75-76.
31. Hinman AR, Irons B, Lewis M, Kandola K. Economic analyses of rubella and rubella vaccines: A global review. *Bull of Wld Hlth Org* 2002; 80:264-270.
32. Organización Panamericana de la Salud. Measles outbreak costs. *Boletín de inmunización*.
33. Andrus JK, Cooper LZ. Measles and rubella elimination: Why now? *Cultures* 2013; 2015(2):2165-49.
34. Organización Mundial de la Salud. Global progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination — 2000–2014. *MMWR* 2015; 64:1052-5.



Sabin Vaccine Institute
2175 K Street, NW
Suite 400
Washington, DC 20037
+1 202 842 5025

Sabin.org