

Avances recientes en inmunización

2.^a Edición

Jon Kim Andrus, MD
y
Ciro A. de Quadros, MD, MPH
Editores



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

**Organización Panamericana de la Salud
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037**

© Organización Panamericana de la Salud, 2007

**Catalogación en publicación de la biblioteca de la OFICINA CENTRAL
DE LA OPS**

Andrus, Jon Kim — ed
Avances recientes en inmunización.
Washington, D.C: OPS, © 2007.
2.^a ed.

ISBN 92 7531619 8

I. Título II. Quadros, Ciro A. de — ed

1. INMUNIZACIÓN
2. VACUNAS COMBINADAS
3. BCG, VACUNA
4. VACUNACIÓN: tendencias
5. VACUNA TRIPLE VIRAL (SARAMPIÓN, PAROTIDITIS, RUBÉOLA)
6. INFLUENZA HUMANA
7. PAPILOMAVIRUS HUMANO

NLM WA 110

La Organización Panamericana de la Salud acepta solicitudes de permiso para reproducir o traducir, en forma parcial o total, sus publicaciones. Tanto las solicitudes como las consultas deben dirigirse al Área de Publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., USA. Por nuestra parte, nos complacerá proporcionarle toda la información actualizada sobre las modificaciones del texto, los proyectos de las nuevas ediciones, así como las reimpresiones y las traducciones realizadas.

© Organización Panamericana de la Salud, (2007)

Todas las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud cuentan con la protección de los derechos de autor, conforme con las normas del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derechos de Autor. Todos los derechos reservados.

Cabe destacar que las designaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no denotan, en absoluto, cualquier opinión de la Secretaría General de la Organización Panamericana de la Salud con respecto a la situación de cualquier país, territorio, ciudad o región, o sus autoridades, o bien en lo referente a la delimitación de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas compañías, así como de los productos de algunos fabricantes, no significa que la Organización Panamericana de la Salud los avale o recomiende con preferencia sobre otros de semejante naturaleza y de los que no se hace ninguna alusión. Salvo los errores y las omisiones, los nombres de los productos registrados se distinguen con letras mayúsculas iniciales.

ÍNDICE

Prefacio	v
Introducción	vii
Agradecimientos	x
INMUNIZACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS	1
<i>Cristiana M. Toscano, MD, PhD, Jarbas Barbosa da Silva Jr., MD, MPH, PhD y Stanley Plotkin, MD.</i>	
VACUNAS COMBINADAS PARA INMUNIZACIÓN INFANTIL	33
<i>José Ignacio Santos, MD, MSc y Orin Levine, PhD.</i>	
USO ÓPTIMO DE LA VACUNA BCG	53
<i>Mauricio L. Barreto, MD, MPH, PhD, Susan M. Pereira, MD, MPH y Sergio S. Cunha, MD, MPH.</i>	
VACUNACIÓN SEGURA	69
<i>Lúcia Helena de Oliveira, MSc, Carlos Castillo-Solórzano, MD, MPH, M. Carolina Danovaro-Holliday, MD, MSc, José Peña-Ruz, PhD y Jon Kim Andrus, MD.</i>	
INTERPRETACIÓN DE LA SEROLOGÍA DEL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA	87
<i>Andrea S. Vicari, DVM, PhD, Vance Dietz, MD, MPHTM, William J. Bellini, PhD, Joe Icenogle, PhD y Carlos Castillo-Solórzano, MD, MPH.</i>	
PREPARACIÓN PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA	110
<i>Albert Osterhaus, DVM, PhD, Thais dos Santos y Otavio Oliva, MD.</i>	
INTRODUCCIÓN DE VACUNAS NUEVAS Y SUBUTILIZADAS: PERSPECTIVAS DE LAS AMÉRICAS	127
<i>Jon Kim Andrus, MD, John Fitzsimmons, MURP y Ciro A. de Quadros, MD, MPH.</i>	
DESARROLLOS RECIENTES EN VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO	141
<i>Merle Lewis, DrPH, MPH y Felicity Cutts, MD, MSc, MBChB.</i>	

PREFACIO

Los países de las Américas, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), han logrado avances extraordinarios para proporcionar a los niños una amplia protección contra enfermedades básicas que se pueden prevenir mediante vacunas. Los grandes hitos de este progreso en el hemisferio son los elevados y sostenidos niveles de cobertura en inmunización nacional, la erradicación de la poliomielitis, la interrupción de la transmisión endémica del virus del sarampión, y los más recientes logros en la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita.

Entre 1990 y 2002, la inmunización en nuestra Región ha sido responsable de prácticamente un 25% de la reducción de la mortalidad en los niños menores de 5 años. Estos resultados, conseguidos a través de esfuerzos nacionales consagrados y décadas de innovación, representan un avance significativo hacia el logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y la meta de la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud. Si bien la inmunización siempre ha sido considerada una de las mejores intervenciones en salud pública, en la actualidad se cree que tiene un impacto económico de gran alcance que puede traducirse, por ejemplo, en mejores resultados en educación y en más años de vida productiva.

En este contexto, el presente libro ofrece asistencia técnica continua a los programas nacionales de inmunización para los desafíos que los países afrontarán en los próximos años. Me complace ver que en la presente edición se incluyen temas relacionados con las vacunas combinadas, la seguridad de las vacunas, el control de la influenza, la inmunización en adolescentes y adultos, la vacuna BCG, la interpretación de la serología del sarampión y la rubéola, la vacuna contra el virus del papiloma humano, y el enfoque a la introducción de nuevas vacunas.

Deseo expresar mi agradecimiento al excelente grupo de especialistas autores de esta publicación, en particular a los editores, Jon Andrus y Ciro de Quadros, por su iniciativa, su trabajo arduo y su compromiso para preparar esta segunda edición de *Avances recientes en inmunización* que, espero, les resulte tan útil a nuestros lectores como la primera edición.

Dra. Mirta Roses Periago
Directora

INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud publicó la primera edición de *Avances recientes en inmunización* en 1983. Hoy, 24 años después, nos complacemos en ofrecer esta versión actualizada que, creemos, llega en un momento en que la evolución de los programas nacionales de inmunización enfrentan una encrucijada. Por un lado, el futuro ofrece nuevas oportunidades para resolver importantes prioridades de salud pública con nuevas tecnologías. Por el otro, las nuevas vacunas son mucho más caras que las que se han venido usando tradicionalmente en los programas de vacunación infantil. Tal escenario plantea desafíos que deberán ser resueltos mediante decisiones informadas, fundamentadas en evidencias, que finalmente lleven al éxito de los programas de inmunización.

La primera edición se apoyó en los principios del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). La declaración de Alma-Ata de septiembre de 1978 destacó al PAI como un componente esencial de la atención médica primaria y maternoinfantil. Cuando el Programa se lanzó por primera vez en las Américas, estableció los siguientes objetivos a largo plazo:

- reducir la morbilidad y mortalidad por difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, poliomielitis y tuberculosis a través de la inmunización de todos los niños contra estas enfermedades para 1990;
- promover la independencia de cada país en la prestación de los servicios de inmunización como parte de sus servicios generales de salud; y
- promover la independencia regional de la producción y el control de calidad de las vacunas.

Gracias al empeño de los programas de inmunización en todos los países de la Región, los pueblos de las Américas se han librado de la polio y el sarampión autóctonos; se ha logrado un buen control del tétanos neonatal, la difteria y la tos ferina; se han incorporado nuevas vacunas a los programas nacionales de inmunización y se ha continuado con su aplicación. Como resultado, se ha conseguido un alto grado de cobertura de las enfermedades originalmente incluidas en el PAI, además de la hepatitis B,

rubéola, parotiditis y *Haemophilus influenzae*. En septiembre de 2003, el Consejo Directivo de la OPS lanzó la iniciativa regional destinada a erradicar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en las Américas para el año 2010.

Si bien es innegable que los avances han sido extraordinarios en tanto que se han erradicado o eliminado enfermedades y se ha fortalecido la infraestructura de salud pública, sus beneficios no han sido equitativos. Todavía hay sectores significativos de la población de algunos países que viven en distritos con coberturas inferiores a 95%. Aún se producen brotes esporádicos de difteria y tos ferina debido a que los programas nacionales de rutina no alcanzan a una gran cantidad de personas susceptibles. Esta acumulación de personas susceptibles también pone a los países en riesgo de grandes brotes de sarampión cuando este virus es importado, como ocurrió hace unos años en México (2003 – 2004), Venezuela (2001 – 2002) y Colombia (2002).

Los desafíos pendientes indican la necesidad de encarar los problemas aún no resueltos. Será esencial llegar a los niños y a las familias que viven en zonas de baja cobertura para sostener el éxito de la eliminación del sarampión y para alcanzar los objetivos de eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Mejorar la vigilancia de las enfermedades prevenibles con vacunas también constituye un pilar fundamental de esta estrategia.

Las prioridades que todavía deben atenderse incluyen otras iniciativas mundiales como los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y las metas descritas en la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS) de la Organización Mundial de la Salud. Para alcanzar los objetivos, algunos países deberán considerar seriamente la introducción de vacunas nuevas o subutilizadas a fin de salvar vidas. Las vacunas contra las enfermedades causadas por neumococo, rotavirus, virus del papiloma humano e influenza pueden ser una gran contribución para alcanzar los ODM y la GIVS. Asimismo, será necesario que los programas de inmunización evolucionen para abarcar no sólo a los niños sino a todos los miembros de la familia. De este modo los países alcanzarán una cobertura mayor de vacunación de adolescentes y adultos contra la influenza y el virus del papiloma humano, así como el virus de inmunodeficiencia humana y otras enfermedades tan pronto como se disponga de tales vacunas en el futuro.

Con esta idea en mente, los capítulos de esta segunda edición intentan abordar algunos de los extraordinarios retos técnicos y programáticos que deberán superar los países en sus esfuerzos por solucionar los problemas pendientes en el campo de la inmunización. Antes de embarcarnos en el diseño y la preparación de este libro, realizamos estudios de los países de las Américas para reunir una lista de los problemas más importantes que los países enfrentan al intentar prestar servicios de inmunización de alta calidad. La información recabada nos proporcionó el marco para los

temas tratados en este libro que busca, en primera instancia, asistir a los directores de programas nacionales de inmunización y a su personal con su plan de trabajo. No obstante, esperamos que se beneficien muchos otros grupos y profesionales médicos, incluidos los estudiantes de las facultades de salud pública, medicina y enfermería; epidemiólogos y especialistas en control de enfermedades; expertos en vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación; vacunólogos e infectólogos. La primera edición se tradujo a muchos idiomas y se distribuyó en todo el mundo. Esperamos que esta edición pueda proporcionar el mismo grado de asistencia a los programas nacionales de inmunización y a todo lector interesado en el tema.

La lista de autores y coautores que participan en la redacción de este libro es excepcional. Nos honra haber trabajado con este distinguido grupo de colegas, quienes aportan no sólo los conocimientos científicos necesarios sino también la fundamental experiencia de campo.

Jon Kim Andrus, M.D.
Asesor Técnico Principal, Unidad de Inmunización
Organización Panamericana de la Salud

y

Ciro A. de Quadros, M.D., M.P.H.
Director de Programas Internacionales
Instituto de Vacunas Albert B. Sabin

Editores

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean dedicar este libro a todos los gerentes de programas nacionales de inmunización y a su personal, quienes trabajan incansablemente a favor de los niños del mundo y sus familias. Ha sido un honor tener la oportunidad de trabajar con ellos a lo largo de todos estos años.

Asimismo, deseamos expresar nuestro reconocimiento al Dr. Neal A. Halsey, quien revisó el capítulo sobre vacunas combinadas y participó en los debates iniciales sobre el formato y la estructura del libro; a la Dra. Rachel Rodin, quien ayudó con las búsquedas de literatura sobre vacunas, a la licenciada Cecilia Parker, quien tuvo a su cargo la edición de los textos, y a las licenciadas Nisha Aravindakshan y Diana Picón, quienes supervisaron las fases de producción y diseño.

INMUNIZACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Cristiana M. Toscano, MD, PhD,¹ Jarbas Barbosa da Silva Jr., MD, MPH, PhD² y Stanley Plotkin, MD³

INTRODUCCIÓN

Los niños han sido el objetivo principal de las estrategias y políticas de inmunización. De hecho, la ejecución efectiva de programas de vacunación infantil ha logrado reducir sustancialmente la aparición de muchas enfermedades prevenibles por vacunación en casi todos los países y regiones del mundo.

Este éxito de la vacunación infantil, sin embargo, no ha conseguido controlar completamente las enfermedades prevenibles por vacunación, las cuales todavía registran un significativo porcentaje de morbilidad y mortalidad en adolescentes y adultos. Las personas que no se infectaron naturalmente o que no se vacunaron constituyen un grupo de riesgo, y por tanto vulnerable, en el cual la circulación de algunos de estos agentes puede continuar por tiempo indefinido, incluso cuando se logra una cobertura alta de vacunación en los niños.

Al mismo tiempo, ciertas características epidemiológicas como la edad, la ocupación, el medio ambiente, el estilo de vida y los problemas particulares de salud también representan factores de riesgo importantes para ciertas enfermedades prevenibles por vacunación. Las recomendaciones de vacunación deben considerar estos factores, así como otras variables, por ejemplo la vulnerabilidad de cada persona, el riesgo de exposición a

¹ Asesora del PAI, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

² Ministerio de Salud, Brasil.

³ Universidad de Pensilvania, Instituto Wistar, Sanofi Pasteur.

la enfermedad, las complicaciones de la enfermedad y los beneficios y riesgos del inmunógeno.

PRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VACUNACIÓN DE ADULTOS Y ADOLESCENTES

En general, son escasos los conocimientos y la concientización sobre el peso de las enfermedades prevenibles por vacunación en la población adulta y en las poblaciones en riesgo. Además las nuevas vacunas para salvar vidas son costosas, lo que hace difícil incorporarlas como prioridad cuando hay restricciones de presupuesto. Incluso cuando las vacunas están disponibles y se recomienda su aplicación, las dificultades operativas en la vacunación de adolescentes, adultos y grupos específicos de alto riesgo a menudo dan como resultado bajos niveles de cobertura. Movilizar a la población de más edad no es fácil y son pocos los países que tienen experiencia en vacunación masiva de adultos, con excepción de los países de las Américas en términos de estrategias de erradicación de la rubéola. Asimismo, se deben abordar las oportunidades perdidas en vacunación de adultos por los proveedores de atención médica durante las visitas al consultorio, la clínica o el hospital. Este capítulo busca ofrecer pruebas para la toma de decisiones con respecto a aspectos polémicos de la inmunización de adultos y adolescentes.

Las vacunas específicas para adultos que se deben considerar como primarias o de refuerzo incluyen vacunas contra sarampión-rubéola-parotiditis, influenza, infecciones neumocócicas, difteria-tétanos y hepatitis B. La vacuna contra la fiebre amarilla debe integrar la serie de vacunación en las áreas de riesgo. Las nuevas vacunas que se deberían incorporar a los programas para adolescentes y adultos incluyen vacunas contra los meningococos, la tos ferina y el virus de papiloma humano. En el futuro, es probable que también se deban considerar vacunas contra las enfermedades de transmisión sexual y las infecciones congénitas.

VACUNACIÓN CONTRA LA INFLUENZA EN ADULTOS

Dado que la influenza se trata en detalle en otro capítulo, en esta sección solamente se destacarán aspectos clave de la vacunación en adultos. Los virus de la influenza son responsables de las principales epidemias de enfermedades respiratorias en todo el mundo, las cuales a su vez se asocian con una alta incidencia de enfermedades agudas y complicaciones respiratorias que dan lugar a una elevada morbilidad y mortalidad. Se ha demostrado que los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones y muerte por

influenza son mayores entre las personas de 65 años o más, los niños pequeños y las personas con enfermedades subyacentes, independientemente de la edad (1). Las tasas estimadas de hospitalizaciones asociadas con la influenza varían sustancialmente por grupo de edad y son más altas en las edades extremas (menores de 1 año y de 65 años o más) (2, 3). La mortalidad relacionada con la influenza puede derivar de neumonías o de enfermedades cardiopulmonares. Los adultos de edad avanzada representan más de 90% de las muertes atribuidas a neumonía e influenza (4, 5).

El uso de esta vacuna es la medida más importante para prevenir la infección por influenza y sus complicaciones. Tanto la vacuna de virus inactivado como la vacuna de virus vivo atenuado están disponibles para su uso. La vacuna contra la influenza más comúnmente utilizada es la vacuna inactivada fraccionada. En 2003 la vacuna de virus vivo —administrada por vía intranasal— fue autorizada en Estados Unidos para niños y adultos sanos de entre 5 y 49 años de edad. Se está estudiando su seguridad para otros grupos de edades.

En la actualidad, las vacunas contra la influenza contienen tres cepas de virus identificadas por una red mundial de vigilancia como las cepas que circulan por todo el mundo y están compuestas de los subtipos H1N1 y H3N2 de la influenza A e influenza tipo B. La Organización Mundial de la Salud emite dos recomendaciones por año para la composición de las vacunas: una para el hemisferio sur y otra para el hemisferio norte.

La eficacia de la vacuna inactivada contra la influenza depende básicamente de la edad, el estado inmunológico del individuo y la similitud entre los virus circulantes y los que están presentes en la vacuna. Casi todos los adultos jóvenes vacunados desarrollan títulos elevados de anticuerpos después de la vacunación (6, 7). Cuando la vacuna y los virus circulantes presentan similitud antigénica, la vacuna contra la influenza previene la enfermedad en aproximadamente 70% a 90% de los adultos sanos menores de 65 años (8–10). Cuando la correlación entre la vacuna y los virus circulantes es elevada, la vacunación de adultos sanos reduce el ausentismo laboral (8–11).

Las personas de edad avanzada y quienes padecen ciertas enfermedades crónicas presentan títulos de anticuerpos más bajos después de la vacunación (12–13). Aun cuando se ha demostrado una eficacia de 58% contra las enfermedades respiratorias producidas por influenza en las personas de 60 años o más que no están confinadas a una institución, es probable que la eficacia de la vacuna sea menor en las personas de 70 años o más (14). Otros estudios han probado una efectividad de 30% a 70% en prevenir la hospitalización por neumonía e influenza en las personas de edad avanzada no confinadas a un asilo o residencia de ancianos (15, 16).

La vacunación contra la influenza en las personas de 65 años o más es eficaz para prevenir las complicaciones secundarias y reducir el riesgo de

muerte y hospitalización relacionadas con la influenza (16–19). Un estudio reciente demostró que la vacunación en los adultos de edad avanzada se asoció con una reducción de 19% en el riesgo de hospitalización por cardiopatías, de 16% a 23% por enfermedades cerebrovasculares y de 29% a 32% por neumonía o influenza, además de una reducción de 48% a 50% en el riesgo de muerte por todas las causas (20). Estos datos apoyan sólidamente los esfuerzos por aumentar las tasas de vacunación en los adultos de edad avanzada.

En los adultos de edad avanzada que viven en asilos o residencias de ancianos, la vacuna contra la influenza es muy eficaz para prevenir enfermedades graves, complicaciones secundarias y muertes. En esta población, la vacuna puede alcanzar una eficacia de 50% a 60% en la prevención de hospitalizaciones o neumonía y de 80% en la prevención de muertes, aunque su eficacia para prevenir la influenza a menudo oscila entre 30% y 40% (17–21).

Estudios de costo-efectividad en la vacunación contra la influenza

Los estudios de costo-efectividad de la vacunación contra la influenza pueden proveer información importante para guiar la toma de decisiones. La mayoría de los estudios demuestra que la vacunación contra la influenza reduce los costos de salud y las pérdidas en productividad asociadas con la enfermedad. En Estados Unidos, los estudios económicos de vacunación de personas mayores de 65 años contra la influenza han reportado una disminución general de los costos y una reducción sustancial en las cifras de hospitalizaciones y muerte (15, 16, 22). Los estudios de los adultos menores de 65 años, por su parte, han reportado que la vacunación puede reducir tanto los costos médicos directos como los costos indirectos derivados del ausentismo laboral (9, 10, 23–25).

Los resultados de la costo-efectividad dependen de la tasa de ataque de la influenza, la eficacia de la vacuna y el costo de vacunación. Un análisis de costo-efectividad calculó un costo que varía de EUA\$ 60 a EUA\$ 4.000 por enfermedad evitada en personas sanas de entre 18 y 64 años (10), en tanto que un modelo económico de costo-beneficio estimó un ahorro anual promedio de EUA\$ 13,66 por persona vacunada (26). En este último estudio, 78% de todos los costos evitados fueron derivados de la productividad laboral perdida, mientras que en el primero no se incluyeron las pérdidas en productividad causadas por la influenza. Tal disparidad reafirma la importancia de considerar los métodos empleados en los diferentes estudios cuando se analizan sus resultados.

No se han realizado estudios económicos que evalúen específicamente la costo-efectividad de la vacunación en personas de entre 50 y 64 años de

edad, en tanto que no hay muchos estudios que analizan el aspecto económico de la vacunación sistemática de niños con vacunas inactivadas o de virus vivos atenuados. No obstante, en un estudio de vacunas inactivadas que incluyó a todas las edades, la relación costo-utilidad mejoró en edades mayores y en los individuos con enfermedades crónicas; la vacunación produce ahorros netos por años de vida ajustados por calidad (AVAC) en las personas mayores de 65 años (27).

Es necesario realizar estudios adicionales de costo-efectividad y de costo-utilidad de la vacunación en niños y adultos menores de 65 años, diseñados para esclarecer las variaciones de un año a otro en las tasas de ataque de la influenza, su gravedad y la eficacia de la vacuna cuando se evalúan los costos y los beneficios a largo plazo de la vacunación anual.

Duración de la inmunidad y calendario de vacunación

La vacuna contra la influenza se debe administrar anualmente, antes de la temporada de influenza. Esta recomendación se basa tanto en el hecho de que las cepas circulantes cambian en cada período epidémico, como en las pruebas de que la inmunidad se reduce durante el año posterior a la vacunación (28, 29). En consecuencia, es necesario administrar anualmente la vacuna actual contra la influenza incluso cuando ésta contenga uno o más antígenos administrados en años anteriores. Cuando se elabora un plan para campañas de vacunación, hay que considerar que los adultos presentan la máxima protección de anticuerpos contra la infección por influenza dos semanas después de la vacunación (30, 31). No se debe administrar como protección para la temporada en curso, la vacuna preparada para una temporada de influenza anterior.

Directrices para la vacunación

Considerando los datos probatorios presentados con respecto a la morbi-mortalidad asociada con la influenza, la eficacia de la vacuna y los análisis económicos, a continuación se presentan los grupos de adolescentes y adultos que más se podrían beneficiar con la vacunación debido a su mayor riesgo de infección por influenza y sus complicaciones:

- todas las personas de 65 años o más, y
- los adultos y niños con enfermedades que los predispongan a un mayor riesgo de complicaciones en las vías respiratorias inferiores y muerte después de una infección por influenza. Estas personas han sido identificadas como pacientes con trastornos crónicos de los sistemas cardiovascular, pulmonar o renal (incluido el asma); enfermedades

del metabolismo (incluida la diabetes mellitus); anemia grave; hemoglobinopatías y/o compromiso de la función inmunitaria, incluida la infección por el VIH.

Los proveedores de atención médica, los familiares y las personas a cargo del cuidado de enfermos de alto riesgo pueden transmitir infecciones por influenza a sus pacientes de alto riesgo mientras ellos mismos están incubando la infección, atravesando una infección subclínica o teniendo síntomas leves. Se han notificado brotes intrahospitalarios de influenza y las pruebas indican que la vacunación del personal de atención médica está asociada con una disminución en las muertes entre los pacientes de las residencias para ancianos (32, 33). Dado que algunas personas de alto riesgo pueden tener respuestas relativamente bajas de anticuerpos contra la vacuna, la posibilidad de introducir la influenza en un grupo de alto riesgo debe reducirse a través de programas de vacunación específicos para el personal médico. Por lo tanto, también se debería considerar la vacunación de los siguientes grupos:

- médicos, personal de enfermería y otros en hospitales o ámbitos de cuidados ambulatorios que estén en contacto con pacientes de alto riesgo de todas las edades, incluidos los lactantes;
- empleados de las residencias para ancianos y centros de atención de enfermedades crónicas que estén en contacto con pacientes o residentes;
- proveedores de atención domiciliaria para las personas de alto riesgo; y
- miembros del hogar (incluidos los niños) de las personas de alto riesgo.

Los estudios indican que, cuando circulan los virus, las tasas de hospitalización son más elevadas entre los niños pequeños que entre los niños mayores (2, 3), tasas que se comparan con las de otros grupos considerados de alto riesgo para las complicaciones relacionadas con la influenza. También se debería vacunar a los niños de entre 6 meses y 2 años de edad, quienes están expuestos a un mayor riesgo de hospitalización relacionada con la influenza (2, 3, 34). Asimismo, se recomienda vacunar a los contactos domésticos y a las personas que cuidan de los niños fuera del hogar, en especial a quienes están en contacto con bebés hasta los 5 meses de edad —en razón de que no está autorizado el uso de las vacunas contra la influenza en los bebés menores de 6 meses—.

Tipos de vacunas

Las personas sanas de entre 5 y 49 años de estos grupos que no estén en contacto con personas gravemente inmunodeprimidas pueden recibir tanto la vacuna atenuada como la inactivada, mientras que todas las demás

en este grupo deben recibir la vacuna inactivada contra la influenza. El fundamento para no utilizar la vacuna atenuada en los trabajadores de la salud que atienden a pacientes inmunodeprimidos es el riesgo teórico de que un virus de una vacuna viva pueda contagiarse a los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Es posible que las recomendaciones para el empleo de la vacuna viva cambien a medida que se tengan más datos y conocimientos, llevando a que cualquiera de las dos vacunas pueda administrarse a los trabajadores de salud o a quienes cuiden y estén en contacto con personas inmunodeprimidas u otros grupos de alto riesgo.

Dosis y vía de administración

Las recomendaciones para las dosis varían en función de los grupos de edad. En los adultos, los estudios han indicado una mejora limitada o nula en la respuesta de anticuerpos cuando se administra una segunda dosis durante la misma temporada (31, 35, 36). Se recomienda la vía intramuscular y, en los adultos, en el músculo deltoides. Se recomienda utilizar una aguja de 2,5 cm de longitud (1 pulgada) o más, para asegurar que penetre el tejido muscular en ciertos adultos o niños mayores (37).

Vacunación contra la influenza en las Américas

Los países de las Américas están incorporando progresivamente la vacunación contra la influenza orientada a grupos prioritarios (cuadro 1). En las regiones ecuatoriales, donde los datos sobre los patrones de circulación de los virus son limitados, es necesario realizar más estudios para evaluar los períodos de epidemia y guiar a los responsables de tomar decisiones con respecto al uso de las vacunas y los períodos de vacunación.

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN ADULTOS

Las vacunas antineumocócicas disponibles en la actualidad son la vacuna polisacáridica 23-valente y las vacunas conjugadas (7, 9, 11-valentes). La polisacáridica está compuesta de 23 antígenos polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae* (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Esta vacuna se desarrolló en el decenio de 1980 y reemplazó a la fórmula 14-valente anterior. Los 23 tipos capsulares de la vacuna representan un mínimo de 85% a 90% de los serotipos que provocan infecciones neumocócicas invasivas en niños y adultos en Estados Unidos. Los seis serotipos (6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F) que con mayor frecuencia causan infección neumocócica invasiva

CUADRO 1. Países que ofrecen vacunas contra la influenza en el sector público, por año de introducción de la vacuna y población objetivo, Región de las Américas, 2004–2005.

País	Año de introducción	Población objetivo	cobertura 2004 (%)	cobertura 2005 (%)
Bermuda	Década de 1970	Más de 6 meses a 18 años	...	...
		Más de 50 años	...	...
		Más de 65 años	59	64
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
		Embarazadas (>10 semanas)	...	...
Chile	1975	Más de 65 años	97	95
		Personas con enfermedades crónicas	100	100
		Embarazadas	58	94
		Trabajadores de la salud	100	100
		Más de 6 meses a 5 años con enfermedad crónica	...	...
Islas Caimán	1990	Más de 6 meses a 5 años	...	...
		Más de 50 años	...	...
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
		Embarazadas ^a	...	...
Argentina	1993	Más de 65 años	...	...
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
Cuba	1998	Más de 60 años, en ancianatos	100	100
		Más de 85 años de edad	...	100
		Personas con enfermedades crónicas	100	100
		Trabajadores de la salud en el Laboratorio Nacional de Referencia	100	100
		Personas que trabajan con aves	100	100
		Personas con VIH	100	100
		Personas con discapacidad física/mental	100	100
Uruguay	1998	Otros grupos	100	100
		Más de 6 meses a 2 años	15	<15
		Más de 24 meses con factores de riesgo	...	...
		Adultos de edad avanzada	...	...
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
Brasil	1999	Embarazadas	...	...
		Más de 60 años	91	88
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...

CUADRO 1. (continuación).

País	Año de introducción	Población objetivo	cobertura 2004 (%)	cobertura 2005 (%)
		Otros grupos de riesgo (incluidos indígenas y reclusos)	...	...
Antillas Holandesas (Saba)	1999	Personas de más de 65 años	...	...
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
		Embarazadas	...	...
Islas Vírgenes Británicas	2000	Residentes en asilos de ancianos	33	0
		Personas con disfunción renal	90	90
Honduras	2003	Niños de 6 a 23 meses con enfermedades crónicas	...	...
		Personas de más de 60 años	100	100
		Trabajadores de la salud	100	100
		Personas que trabajan en granjas avícolas	...	100
Costa Rica	2004	De 6 meses a 5 años con enfermedades crónicas	88	...
		Más de 65 años	98	...
El Salvador	2004	De 6 a 23 meses	70 ^b	77 ^c
		Personas de más de 60 años	99 ^b	96 ^c
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	85 ^b	...
México	2004	Más de 6 meses a 23 meses	...	...
		Más de 60 años	...	70
		Más de 65 años	...	85
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
Anguilla	2005	Personas de edad avanzada con enfermedades crónicas	...	51
		Trabajadores de la salud	...	51
Bahamas	2005	Más de 6 meses a 5 años	...	...
		Más de 65 años	...	...
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
Colombia	2005	Niños de 6 a 23 meses	...	...
		Niños de 6 a 18 meses con enfermedad respiratoria o que viven en áreas de bajos recursos	...	10
		Más de 65 años de edad	...	...
		Más de 65 años e internados	...	10

(Continuación)

CUADRO 1. (continuación).

País	Año de introducción	Población objetivo	cobertura 2004 (%)	cobertura 2005 (%)
Panamá	2005	Niños de 7 a 23 meses	...	...
		Personas de más de 60 años	...	100
		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...
Paraguay	2005	Personas de más de 60 años	...	13
		Personas con enfermedad pulmonar	...	23
		Personas con enfermedad cardiovascular	...	8
		Personas con diabetes	...	32
		Personas con disfunción renal	...	34
		Personas con enfermedad inmunosupresora	...	6
		Trabajadores de la salud	...	36
		Criadores de aves y personas que proveen servicios esenciales	...	12
Guyana	...	Más de 65 años	...	...
Francesa		Personas con enfermedades crónicas	...	...
		Trabajadores de la salud	...	...

^a Por recomendación médica.^b Cobertura evaluada en enero de 2005.^c Cobertura evaluada en diciembre de 2005.

... Datos no disponibles

Fuentes: Encuesta a países, 2006; Canadá y los Estados Unidos no están incluidos. Roper AM, Oliva O, Picón D, Gilani Z, Andrus JK. Actualización sobre el estado de la vacunación contra la influenza en la Región de las Américas. Resumen presentado en la XVII.^a Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Organización Panamericana de la Salud. Ciudad de Guatemala, Guatemala. 25-27 de julio, 2006.

resistente a fármacos en Estados Unidos están representados en la vacuna 23-valente (38).

El desarrollo de una vacuna conjugada de proteína-polisacáridos para serotipos seleccionados se orienta a mejorar la inmunogenicidad y la eficacia de la protección de la vacunación antineumocócica, en especial en los niños menores de 2 años. En este grupo de edad, la incidencia de la enfermedad es más elevada y las respuestas de los anticuerpos a la vacuna polisacáridica son deficientes (38). La conjugación de polisacáridos con proteínas cambia la respuesta inmunitaria antipolisacárido de los linfocitos B solamente a los linfocitos T y B y genera una respuesta primaria sustancial en lactantes y una fuerte respuesta de refuerzo en caso de una nueva exposición (39).

Durante el año 2000, en varios países se autorizó la vacuna conjugada heptavalente, la cual contiene serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Además de proporcionar protección a los niños menores de 2 años, la vacuna

conjugada disminuye la colonización nasofaríngea, que es una fuente importante de transmisión de neumococos (40–41).

Carga de la enfermedad

Los índices más elevados de enfermedades neumocócicas invasivas corresponden a los niños pequeños, en particular menores de 2 años (38). En 1998 la incidencia en las personas de todas las edades y en las personas de 65 años o más fue de 24 y 61 por 100.000, respectivamente (42).

Las infecciones neumocócicas se asocian con una alta mortalidad en todo el mundo. La letalidad es mayor para la meningitis y la bacteriemia, mientras que la tasa de mortalidad específica por edad es más elevada en personas de edad avanzada. Aun con tratamientos antimicrobianos adecuados y atención médica intensiva, la letalidad general para la bacteriemia neumocócica es de 15% a 20% en los adultos y de 30% a 40% en los pacientes de edad avanzada (43–45). En adultos de zonas urbanas marginales que fueron hospitalizados por bacteriemia neumocócica se registró una letalidad de 36% (46).

Las personas con ciertas enfermedades subyacentes tienen un mayor riesgo de sufrir infección neumocócica o de experimentar enfermedades graves y complicaciones. Entre los adultos con mayor riesgo se encuentran quienes son inmunocompetentes en general pero tienen enfermedades cardiovasculares crónicas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o miocardiopatía congestiva), enfermedades pulmonares crónicas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema) o enfermedades hepáticas crónicas (por ejemplo, cirrosis). La diabetes mellitus a menudo se asocia con disfunción cardiovascular o renal, que aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La incidencia de infección neumocócica es mayor para quienes tienen enfermedad hepática como resultado del abuso de alcohol (38). El asma no se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad neumocócica, a menos que coincida con bronquitis crónica, enfisema o el uso a largo plazo de corticoesteroides sistémicos. La asplenia funcional o anatómica (por ejemplo, anemia drepanocítica o esplenectomía) también se asocia con un mayor riesgo de contraer infección neumocócica.

Además, las enfermedades inmunosupresoras que derivan en una disminución de la respuesta a los antígenos polisacáridos o a un mayor índice de reducción de las concentraciones de anticuerpos séricos son factores de riesgo para contraer infección neumocócica. Estos factores incluyen patologías como inmunodeficiencia congénita, infección por el VIH, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o cáncer generalizado; trasplante de órganos o de médula ósea; tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos o corticoesteroides sistémicos, e insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico. Noventa y uno por ciento de los adultos

con infección neumocócica invasiva tiene al menos una de las patologías subyacentes mencionadas, o 65 años de edad o más (44, 47, 48).

Duración de las concentraciones de anticuerpos

Las concentraciones de anticuerpos contra la mayoría de los antígenos de la vacuna antineumocócica permanecen elevadas durante un mínimo de 5 años en los adultos sanos. En algunos, las concentraciones de anticuerpos disminuyen a los niveles anteriores a la vacunación en el lapso de 10 años (49). Es posible que se produzca una disminución más rápida (es decir, entre 5 y 10 años después de la vacunación) en las concentraciones de anticuerpos en las personas de edad avanzada, los pacientes sometidos a esplenectomía, los pacientes con enfermedad renal que necesitan diálisis, los pacientes con enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple y los receptores de trasplantes (49–54). Sin embargo, las mediciones cuantitativas de los anticuerpos no dan cuenta de la calidad del anticuerpo generado y, en última instancia, la respuesta inmunitaria funcional podría ser más pertinente para evaluar la respuesta a la vacunación (38).

Eficacia de la vacuna

Se han realizado varios estudios clínicos para evaluar la eficacia de la vacuna contra la neumonía y la bacteriemia neumocócica, y algunos estudios de caso-control y de prevalencia de serotipos han proporcionado pruebas de eficacia contra enfermedades invasivas. Otros, incluido un metanálisis de nueve estudios clínicos controlados aleatorizados, han demostrado la ausencia de un efecto protector de la vacuna antineumocócica polisacáridica para la neumonía no bacteriémica en los grupos de alto riesgo (38, 55). El mismo metanálisis concluyó que la vacuna antineumocócica es eficaz para reducir la frecuencia de la neumonía neumocócica bacteriémica en los adultos de grupos de bajo riesgo (55). No obstante, la vacuna no resultó eficaz para prevenir enfermedades causadas por serotipos de microorganismos no incluidos en las vacunas (56).

La eficacia contra las enfermedades invasivas en los estudios de caso-control oscila entre 56% y 81% (38). También se demostró una eficacia de la vacuna de entre 65% y 84% en grupos específicos de alto riesgo, mientras que en personas inmunocompetentes de 65 años de edad o más fue de 75%.

Un reciente estudio retrospectivo de cohorte, en el que participaron más de 47.000 adultos de 65 años de edad o más, analizó la eficacia de la vacuna antineumocócica polisacáridica contra la neumonía contraída en la comunidad, así como también el resultado más específico de la bacteriemia neumocócica (57). Los resultados indicaron que la vacunación se aso-

ció con una reducción de 44% en el riesgo de bacteriemia neumocócica, pero no se observó asociación entre la vacunación y todos los casos de neumonía contraída en la comunidad.

En vista de los efectos comprobados de la vacuna conjugada para reducir la colonización nasofaríngea como fuente de transmisión de neumococos en la comunidad, recientemente se realizó un estudio para analizar si la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en los adultos de 50 años de edad o más había cambiado en los 4 años posteriores a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en Estados Unidos (58). La incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en los adultos de 50 años de edad o más disminuyó un 28% (de 40,8 casos por cada 100.000 en 1998–1999 a 29,4 en 2002–2003) como resultado de efectos indirectos de la vacunación que beneficiaron a los adultos de edad avanzada.

Estudios de costo-efectividad

Varios estudios han analizado la costo-efectividad de la vacuna antineumocócica polisacáridica en la población de edad avanzada. Algunos estudios sugieren que la vacunación sistemática de toda la población de edad avanzada con la vacuna neumocócica polisacáridica 23-valente es más costo-efectiva que la estrategia de vacunar a los grupos de alto riesgo que adoptaron diversos países (59, 60). Al comparar la vacunación antineumocócica y contra la influenza para los adultos de 65 años de edad o más, los costos relacionados con la prevención de una hospitalización o muerte cada año fueron similares en ambos programas (60).

Diferentes estudios de costo-efectividad que analizan la vacunación de la población de edad avanzada han mostrado resultados que varían desde la reducción de los costos (valores negativos de dólares estadounidenses por año de vida ganado) a 33.000 euros por año de vida ganado, cuando se la compara con otras estrategias vigentes de atención de la salud (61). Los resultados variaron según los cálculos de eficacia de las vacunas, los cuales fueron más costo-efectivos cuando se consideró una mayor eficacia en poblaciones específicas.

Dado que muchas directrices recomiendan la vacunación antineumocócica a partir de los 50 años de edad, un estudio comparó la costo-efectividad de vacunar a personas de raza negra y personas de otras razas de 50 a 65 años de edad. Los resultados indican un coeficiente de costo-efectividad mucho más elevado en la población de raza negra de alto riesgo y, en consecuencia, apoyan la recomendación actual de vacunar a las personas de alto riesgo en este grupo de edad (62). La vacunación de adultos sanos más jóvenes con la vacuna antineumocócica no es una estrategia costo-efectiva (63).

Lineamientos para las vacunas

Muchos países y varias sociedades médicas de todo el mundo han recomendado el uso de la vacuna antineumocócica polisacarídica. En vista de las pruebas recientes, a la hora de elaborar políticas para la vacunación antineumocócica, se recomienda vacunar a:

- Todas las personas de 65 años de edad y más.
- Los adultos menores de 65 años que corren mayor riesgo de sufrir enfermedad neumocócica o sus complicaciones. Las personas en mayor riesgo de contraer enfermedad grave incluyen a quienes padecen una enfermedad crónica como enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedades hepáticas crónicas o fístulas de líquido cefalorraquídeo. Además, se debería vacunar a todas las personas con asplenia funcional o anatómica o con función inmunológica disminuida.
- Las personas con infección asintomática o sintomática por VIH, lo antes posible una vez confirmado su diagnóstico.

Es fundamental destacar la importancia de las actividades de vigilancia en la Región, entre ellas, fortalecer la capacidad general de laboratorio al igual que los componentes clínicos y epidemiológicos. Además de realizar un estudio de análisis económico, los centros clave de vigilancia deberían seguir de cerca a la enfermedad neumocócica en adultos y, consecuentemente, fortalecer su componente basado en la población como vía para apoyar y documentar el impacto de la vacunación.

Revacunación

Los datos que calculan los correlatos serológicos de protección no son concluyentes. Se ha determinado que el aumento general en las concentraciones de anticuerpos en las personas de edad avanzada es menor después de la revacunación que después de la vacunación primaria (64, 65). Sin embargo, se ha demostrado que la revacunación después de 5 a 10 años es segura e induce una respuesta inmunitaria significativa en la mayoría de las personas (65).

La revacunación con un intervalo mínimo de cinco años después de la vacunación primaria en adultos de edad avanzada, con enfermedad crónica, recluidos en residencias para ancianos se asoció con una respuesta inmunitaria significativa, aunque breve, para la mayoría de los serotipos estudiados (66). Todavía no se dispone de datos de seguimiento a largo plazo con respecto a las concentraciones de anticuerpos en las personas que se han vuelto a vacunar.

Si bien un estudio ha sugerido que la vacunación puede ofrecer protección durante al menos 9 años después de la dosis inicial (67), otro estudio demostró que la eficacia disminuye gradualmente con el transcurso del tiempo, particularmente en mayores de 85 años (56).

Teniendo en cuenta este resultado, se recomienda revacunar a las personas en mayor riesgo de contraer infección neumocócica grave y a quienes podrían sufrir una rápida reducción de las concentraciones de anticuerpos antineumocócicos, siempre que hayan pasado cinco años desde la administración de la primera dosis de vacuna antineumocócica. Las personas de 65 años o más deben recibir una segunda dosis de vacuna si no han sido vacunadas en cinco años y recibieron la vacunación primaria antes de los 65 años de edad.

La necesidad de dosis subsiguientes es incierta y se debe seguir evaluando a medida que se disponga de datos adicionales. Debido a que los datos sobre la seguridad de la vacuna antineumocócica cuando es administrada tres veces o más son insuficientes, no se recomienda la revacunación sistemática después de una segunda dosis.

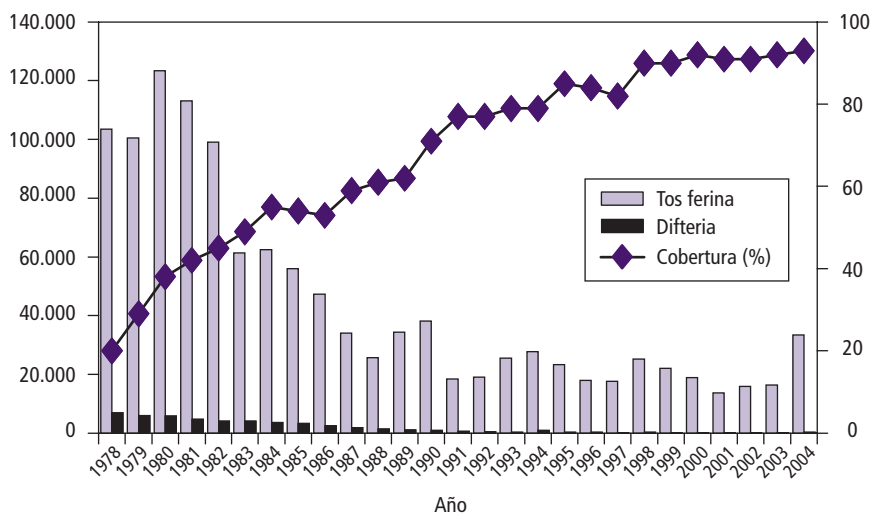
Es necesario realizar investigaciones sobre vacunas conjugadas y basadas en proteínas que induzcan la memoria inmunológica en las personas de edad avanzada y los adultos en mayor riesgo de contraer infección por neumococos. Aún no se ha establecido el riesgo-beneficio de la utilización de una vacuna conjugada antineumocócica 7-, 9-, 11- o 15-valente en lugar de una vacuna polisacáridica 23-valente, o como complemento.

VACUNACIÓN CONTRA LA DIFTERIA Y EL TÉTANOS EN ADULTOS

En las Américas se ha registrado una disminución radical de la difteria, en gran parte debido al uso generalizado de la vacuna antidiftérica y a un aumento en la cobertura de vacunación de la población menor de un año (figura 1). Sólo se notificaron unos 50 casos de difteria respiratoria en 2003, mientras que los brotes recientes en Ecuador (1993-1994), Colombia (2000), Paraguay (2002) y Haití (2004), que afectaron principalmente a adolescentes y niños mayores, se asociaron con una baja tasa de cobertura de vacunas y vacunación incompleta. Estos brotes fueron controlados a través de la vacunación de niños y de adultos vulnerables en riesgo (cuadro 2).

El número de casos de tétanos en las Américas también ha disminuido en las últimas décadas, aunque se notificaron 881 casos de tétanos accidental en 2003 y 825 en 2004, la gran mayoría en personas de 15 años o más. El tétanos aparece casi exclusivamente en las personas no vacunadas o con vacunación inapropiada. La vacuna antitetánica es segura, de bajo costo, eficaz y está ampliamente disponible en la mayoría de los países.

FIGURA 1. Número de casos notificados de difteria y tos ferina y cobertura con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

En consecuencia, es necesario tomar medidas especiales para vacunar a los adolescentes y adultos no vacunados o con vacunación inapropiada, y en particular a las embarazadas.

La vacunación completa en los plazos adecuados tiene una eficacia mínima de 85% para prevenir la difteria. La vacuna adsorbida combinada con toxoides tetánicos y diftéricos para uso adulto (Td) se recomienda administrarla a partir de los 7 años de edad, debido a que un amplio porcentaje de esta población carece de niveles protectores de anticuerpos circulantes contra el tétanos (68).

Después de una vacunación completa y en plazos apropiados, la vacuna antitetánica es casi 100% eficaz para prevenir la enfermedad. Td es la combinación preferida para la inmunización activa contra el tétanos de las personas de 7 años de edad o más, ya que un amplio porcentaje de esta población también carece de niveles protectores de antitoxinas contra la difteria (69–72).

Todos los adultos que no tengan una serie primaria completa de vacunas antidiftérica y antitetánica deben completar la serie con Td. Una serie primaria para adultos está compuesta por tres dosis del preparado con toxoides diftérico y tetánico; las primeras dos dosis se administrarán con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre sí y la tercera dosis se administrará de 6 a 12 meses después de la segunda dosis. Deben recibir una dosis de Td todos los adultos para los que hayan pasado 10 años o más desde

CUADRO 2. Brotes recientes de difteria, países seleccionados en las Américas, 1993–2002.^{a, b}

	Países		
	Ecuador	Colombia	Paraguay
Año	1993 y 1994	2000	2002
Número de casos	724	12	50 ^c
Tasa de letalidad	Sin datos	12%	15%
Cobertura de vacunación	Baja	Disminuida	Baja
Rendimiento del sistema de vigilancia	Mejor respuesta en el brote de 1994	Adecuado	Problemas en la notificación de los casos y demoras en la implementación de las medidas de control
Estado de vacunación de los casos	15% no estaba vacunado; 22% mencionó la aplicación de dosis anteriores (sin documentación); sin información para los casos restantes	62% tenía un esquema incompleto de vacunación	74% no tenía antecedentes de vacunación
Grupo de edad más afectado	86%: personas de 15 años o más	50%: niños de 5 a 9 años	57%: personas de 5 a 14 años
Nivel socioeconómico / entorno de residencia	Bajo; barriadas urbanas	Bajo; barriadas urbanas	Bajo; barriadas urbanas
Medidas de control tomadas	Vacunación de niños menores de 5 años, dosis de refuerzo, vacunación de adultos en riesgo.	Vacunación de niños menores de 5 años, dosis de refuerzo, vacunación de adultos en riesgo.	Vacunación de niños menores de 5 años, dosis de refuerzo, vacunación de adultos en riesgo.

^a Fuente de los datos: informes de país, OPS.

^b El cuadro no incluye datos de brotes en Haití y la República Dominicana (2004).

^c Casos actualizados desde la semana 40, 2002.

Fuente: Roper AM, Oliva O, Castillo-Solórzano C, Dietz V, Izurieta H, Carrasco P, et al. Recientes brotes de difteria en las Américas. Resumen presentado en la XV.^a Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Organización Panamericana de la Salud. 22–23 de noviembre, Washington, D.C., 2002.

que completaron la serie primaria o desde la última dosis de refuerzo. En consecuencia, se debe administrar una dosis de refuerzo de Td cada 10 años. No es necesario repetir las dosis si el esquema para la serie primaria o la dosis de refuerzo se retrasa.

En muchos países el esquema de vacunación sistemática infantil contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) para niños menores de 7 años incluye cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad, y una dosis de refuerzo a los 4–6 años, antes del ingreso al jardín de infancia o la escuela primaria. El primer refuerzo de Td se debe administrar entre los 14 y 16 años de edad (10 años después de la dosis administrada a los 4–6 años).

VACUNACIÓN CONTRA EL SARAMPIÓN, LA RUBÉOLA Y LA PAROTIDITIS EN ADULTOS

La erradicación del sarampión es un objetivo de la Región de las Américas, donde desde el año 2002 se han identificado solamente casos importados (figura 2). Cada país, con excepción de Haití, ha introducido la vacuna combinada contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP) en su programa de inmunización para niños de 9 a 12 meses de edad. En las zonas de circulación endémica del sarampión, los adolescentes y adultos no vacunados ya han estado expuestos a la enfermedad y, por lo tanto, son inmunes. Si se considera el riesgo de importación de casos de sarampión desde las regiones endémicas del mundo, se debería vacunar a grupos específicos en mayor riesgo de exposición a estos casos, entre ellos viajeros, trabajadores de la salud, trabajadores de la industria del turismo y trabajadores del sexo.

Sarampión y parotiditis

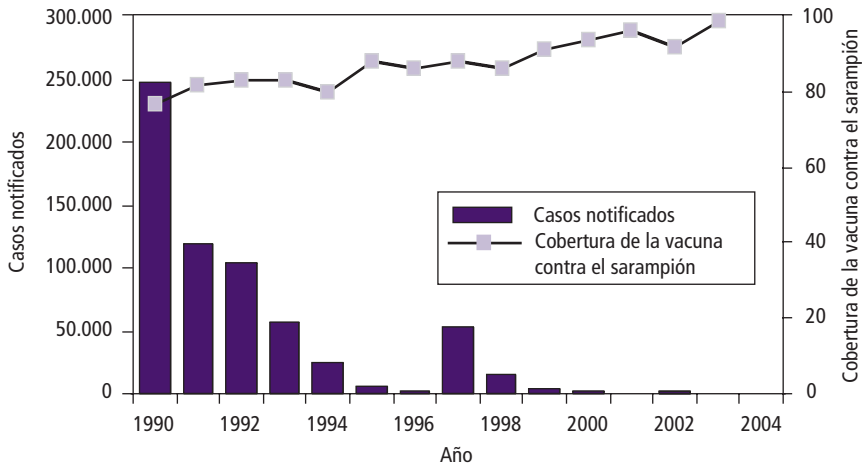
Si bien los niños de muchos países en desarrollo tienen elevados índices de inmunidad natural contra estas infecciones, siempre que se apunta a erradicar la enfermedad se emprende una vacunación masiva. Cuando la economía lo permita, se debe administrar la combinación SRP para lograr el máximo efecto de salud pública.

Rubéola

Aproximadamente la mitad de los países del mundo emplean la vacuna contra la rubéola, casi siempre en combinación con las vacunas contra el sarampión o el sarampión y la parotiditis (73). La vacunación sistemática de los niños evitará en última instancia la rubéola en adultos a través de la inmunidad de grupo y el ingreso de la cohorte vacunada a la edad adulta, con el paso del tiempo, como se demostró en las medidas para eliminar la rubéola en América del Norte (74) y los países escandinavos (75, 76).

En septiembre de 2003, los países de las Américas adoptaron una resolución para erradicar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) de la Región para el año 2010. La eliminación de la rubéola y el SRC en las

FIGURA 2. Casos de sarampión y cobertura de vacunación en niños de 1 año, Región de las Américas, 1990–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

Américas ha sido definida como la interrupción exitosa de la transmisión endémica del virus de la rubéola en todos los países de la Región, sin la aparición de casos de este síndrome asociados con la transmisión endémica (77). A partir de julio de 2004, aproximadamente 99% de las nuevas cohortes de nacimiento en las Américas han tenido acceso a la vacuna combinada SRP (78). Además, la vacunación específica de adolescentes y adultos es una estrategia diseñada para reducir rápidamente la población vulnerable a la infección de rubéola y, en última instancia, eliminar la transmisión del virus de la rubéola y del SRC.

Entre el año 1998 y julio de 2004, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Honduras, México, y los países de habla inglesa del Caribe realizaron campañas de vacunación para adultos orientadas a mujeres y hombres. Las campañas en Brasil y Chile se centraron solamente en las mujeres en edad fértil. Durante la campaña, la cobertura en el Caribe alcanzó 80%, mientras que en los otros países superó 95% (78).

A fin de alcanzar los objetivos regionales de eliminación, los países restantes de la Región deben implementar campañas de vacunación de adultos para el año 2007. El grupo de edades que se vacunará se debe determinar en función del análisis de la probable vulnerabilidad de los adultos. Esta variable dependerá del año de introducción de la vacuna SRP en el esquema nacional, del alcance de las campañas de seguimiento con vacuna contra el sarampión y la rubéola (SR) o SRP para mantener la eliminación del sarampión y de la epidemiología de la rubéola en el país. Los países que han llevado a cabo campañas de vacunación masiva solamente en las mujeres deben determinar el alcance de la transmisión del virus y

de la vulnerabilidad en los hombres y desarrollar estrategias adecuadas para reducir el número de hombres vulnerables a la enfermedad.

Se han recogido pruebas sustanciales avaladas por muchos estudios, incluidos estudios recientes realizados en Brasil y Costa Rica, que indican que no hay un vínculo identificable entre la vacunación de embarazadas y el hecho de que tengan un hijo con SRC (79). En consecuencia, no hay motivos para modificar el enfoque actual de vacunar a todas las mujeres en edad fértil durante las campañas.

VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA EN ADULTOS

Aunque relativamente poco común, la enfermedad por meningococos es devastadora cuando se registran epidemias y es trágica para las familias cuando es endémica. La mayor incidencia se produce en el primer año de vida, pero se registra otro pico durante la adolescencia. Las vacunas polisacáridicas han estado disponibles durante un cierto tiempo y han resultado eficaces para una protección de duración limitada. Recientemente, se desarrollaron vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugados con proteínas contra cuatro de los cinco serogrupos principales del microorganismo: A, C, W-135 e Y (80). Las vacunas conjugadas inducen títulos más elevados de anticuerpos bactericidas, memoria inmunológica y, además, interfieren con la portación faríngea. Esta interferencia da por resultado la inmunidad de grupo y la reducción de la enfermedad en las personas no vacunadas.

La aplicación de una vacuna monovalente del grupo C ha reducido radicalmente la enfermedad en el Reino Unido (81), y recientemente se ha recomendado la vacuna tetravalente para los preadolescentes y adolescentes estadounidenses.

Ha sido difícil desarrollar las vacunas del grupo B, pero varios países que utilizan vacunas regionales basadas en proteínas de la membrana externa han logrado cierto éxito en el control de las epidemias de la enfermedad por meningococo grupo B (82).

VACUNACIÓN CONTRA TOS FERINA EN ADULTOS

Si bien los casos de tos ferina disminuyeron significativamente en las Américas durante el decenio de 1980 (figura 1), todavía se producen bastantes casos por año, incluidos picos periódicos. Aunque mejorar el diagnóstico sin duda desempeña un papel en la detección de casos, aparentemente la incidencia de la tos ferina ha aumentado en adolescentes y adultos, aun en países con una fuerte vacunación infantil. En primera ins-

tancia, este aumento pareciera derivar de la inmunidad decreciente de la vacuna, a pesar de la protección de 70% a 90% contra enfermedad grave que proporciona la serie primaria de cuatro dosis con vacuna de células enteras. La tos ferina en personas de edad avanzada es frecuente, incapacita al paciente y también actúa como fuente de infección para los lactantes no inmunizados, con tasas de letalidad asociadas más elevadas.

Recientemente, se autorizó el uso en adolescentes y adultos de las vacunas antidiftéricas y antitetánicas de refuerzo con antígenos acelulares contra la tos ferina (Tdap) en Estados Unidos y Canadá. En 2005, Estados Unidos recomendó el uso sistemático de una dosis única de Tdap para los adultos de 19 a 64 años, en reemplazo de la siguiente dosis de refuerzo de las vacunas antitetánica y antidiftérica (Td) para los adultos en contacto estrecho con lactantes menores de 12 meses y para el personal de atención médica, siempre que sea factible.

Estas vacunas contienen una dosis más baja del componente de tos ferina acelular que las vacunas aprobadas y utilizadas para los lactantes y los niños menores de 7 años. Los estudios clínicos sobre la vacuna acelular contra la tos ferina han demostrado grados variables de eficacia, y aún se desconoce si la duración de la protección y la eficacia de la vacuna acelular se comparan con las de las vacunas de células enteras contra esta enfermedad (83).

Al considerar la eficacia y el menor precio de las vacunas de células enteras contra la tos ferina, el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS y la Organización Mundial de la Salud recomiendan elegir la vacuna de células enteras cuando los recursos sean limitados y la vacuna tenga buena recepción por parte de la población. En los países donde la reactogenicidad elevada de la vacuna de células enteras constituya un obstáculo para lograr coberturas altas, es posible utilizar las vacunas acelulares contra la tos ferina para las dosis de refuerzo (84, 85).

VACUNACIÓN CONTRA LA FIEBRE AMARILLA EN ADULTOS

La fiebre amarilla urbana y selvática se distinguen epidemiológicamente entre sí cuando se consideran los ciclos de transmisión, pero son idénticas en sus aspectos clínico y etiológico. El ciclo de la fiebre amarilla urbana se caracteriza por la circulación de virus entre los seres humanos vulnerables, transmitidos de personas infectadas a personas vulnerables a través de los mosquitos *Aedes Aegypti*, que se reproducen en envases domésticos y peridomésticos.

En el ciclo selvático, el virus circula entre los primates no humanos y, finalmente, entre marsupiales vulnerables, y la transmisión se produce a través de mosquitos de especies selváticas, como los de los géneros *Hae-*

magogus y *Sabethes*. Los humanos se infectan en zonas selváticas, ingresando así en el ciclo de transmisión. Una zona enzoótica es una región en la que existe circulación vírica confirmada y las condiciones ecológicas mantienen la transmisión vírica en el ciclo selvático.

La fiebre amarilla urbana se puede prevenir mediante la vacunación de las poblaciones humanas en riesgo de infección o la eliminación de los mosquitos *Ae. aegypti* de modo que no perpetúen la infección. La fiebre amarilla selvática se puede prevenir con mayor eficacia mediante la vacunación de las poblaciones en riesgo de exposición.

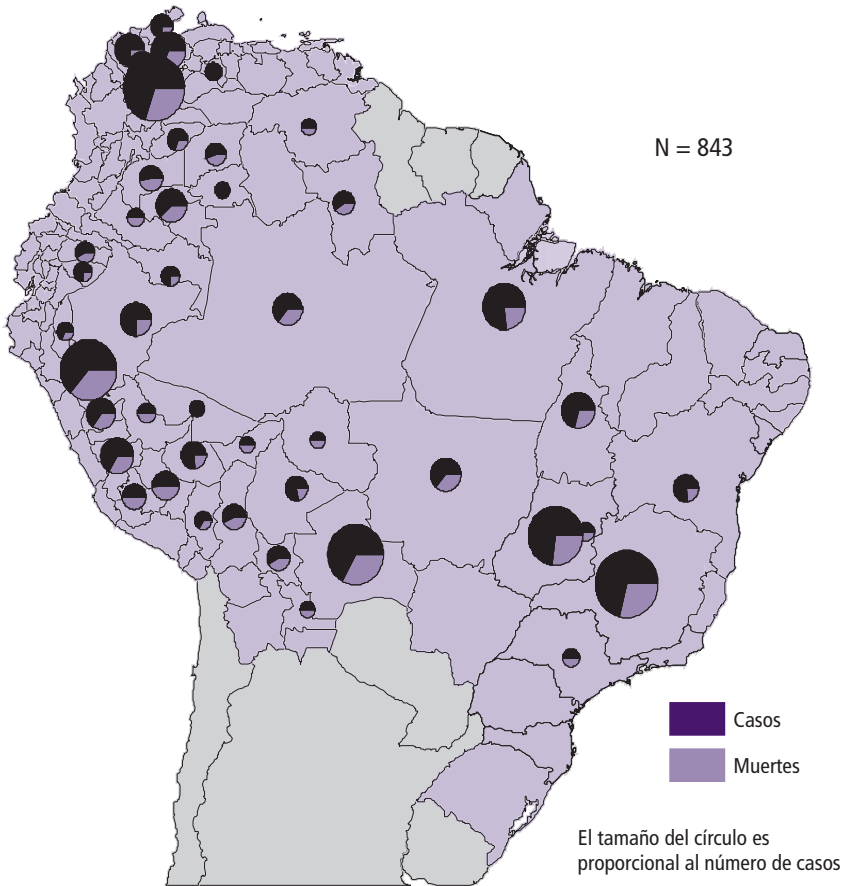
En 2003 se notificaron 242 casos de fiebre amarilla en las Américas, con una tasa de letalidad de 44%. La cifra de casos confirmados fue tres veces superior a la notificada en el año 2002. Más de 80% de los casos correspondientes a esos años se relacionaron con brotes en Brasil, Colombia, Venezuela y Perú. Los brotes en Colombia, Venezuela y Perú se produjeron en zonas tradicionalmente enzoóticas, mientras que en Brasil se produjo en una zona que no se consideraba enzoótica, y en consecuencia no fue objeto de medidas de vacunación. En 2004 se notificaron 118 casos con una letalidad de 49%. La mayoría de los casos se asoció con brotes de fiebre amarilla informados en Bolivia, Colombia y Perú. Además, se identificaron casos aislados en Brasil y Venezuela (figura 3) (78).

La vacuna contra la fiebre amarilla es una vacuna de virus vivo atenuado, y se considera que es una de las más seguras y eficaces jamás desarrolladas. Todas las vacunas actuales se elaboran a partir de la cepa 17D del virus de fiebre amarilla (linajes 17D-204 y 17DD), el cual se cultiva en embriones de pollo inoculados con un virus semilla de un nivel fijo de pasaje. Las reacciones a la vacuna 17D son habitualmente leves e incluyen síntomas como dolor de cabeza, mialgia y fiebre leve.

El Grupo Técnico Asesor de la OPS recomienda que los países con zonas enzoóticas vacunen a los residentes de dichas zonas contra la fiebre amarilla e introduzcan gradualmente la vacuna en su esquema sistemático de inmunización (78). En esas zonas se debe vacunar a todos los niños a partir de los 12 meses y lograr una cobertura mínima de 95%. Además, los residentes de zonas donde se originan las migraciones a zonas enzoóticas también se deben vacunar (86). Dado que las tasas de ataque son más altas en los viajeros y los trabajadores que ingresan en las zonas de circulación vírica, es importante realizar vacunaciones orientadas a las poblaciones que viajan o emigran a zonas enzoóticas. En las zonas no enzoóticas, la vacuna se debe administrar a los viajeros que ingresan a zonas enzoóticas.

Las Regulaciones Internacionales de Salud exigen la revacunación con intervalos de 10 años (86). Si bien la revacunación puede reforzar los títulos de anticuerpos, muchos estudios demuestran que la inmunidad de la vacuna contra la fiebre amarilla persiste durante 30 a 35 años y probablemente durante toda la vida (87-90).

FIGURA 3. Distribución de casos y muertes por fiebre amarilla selvática en zonas enzoóticas, Región de las Américas, 1999–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

La vacuna está contraindicada en lactantes menores de 6 meses, ya que es probable que sean más vulnerables a la reacción adversa grave de enfermedad neurotrópica asociada con la vacuna contra la fiebre amarilla. Tampoco se debe administrar a personas con antecedentes de hipersensibilidad a los huevos de gallina y sus derivados ni a personas inmunodeprimidas.

Las embarazadas sólo se deben vacunar si tienen que viajar a una zona endémica o si existe un mayor riesgo de exposición, ya que aún no se ha establecido la seguridad de la vacuna contra la fiebre amarilla durante el embarazo. No hay informes sobre eventos adversos ni sobre la transmisión de los virus de la vacuna 17D de madre a hijo a través de la lactan-

cia, pero dado que se desconoce si esta vacuna se excreta a través de la leche materna, como medida de precaución se debe evitar la vacunación de las madres que amamantan.

En los últimos años, se han notificado algunas reacciones adversas graves asociadas con la vacuna en personas previamente sanas en Estados Unidos (9 casos), Brasil (4 casos), y Australia, Colombia, Francia, Suiza y el Reino Unido (1 caso en cada país). Estos casos se relacionaron con enfermedad viscerotrópica asociada con la vacuna contra la fiebre amarilla, que es similar a la fiebre amarilla fulminante provocada por un virus natural de la enfermedad. En consecuencia, tanto la vacuna 17DD como la 17D-204 se deben considerar como causas posibles, si bien poco frecuentes, de eventos adversos graves. Es imposible contar con una medida precisa de la incidencia de esta rara enfermedad viscerotrópica asociada con la vacuna debido a la falta de datos prospectivos adecuados. Sin embargo, las estimaciones brutas de la frecuencia notificada varían de 0,09 por 1 millón de dosis distribuidas en Brasil a 2,5 por 1 millón de dosis distribuidas en Estados Unidos (86, 91).

VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PARA ADULTOS

En el año 2006 se autorizó por primera vez la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en Estados Unidos. La vacuna tetravalente está recomendada para las mujeres de 9 a 26 años. Es posible que otros países aprueben pronto estas vacunas y consideren la vacunación de varones. Se esperan efectos importantes sobre la incidencia del cáncer cervical; sin embargo, al igual que lo sucedido con la vacuna contra la hepatitis B, se necesitarán algunos años para demostrar los efectos en forma concluyente.

Un análisis de costo-efectividad dio forma a la introducción de la vacuna contra el VPH-16 y VPH-18 en los programas de vacunación en Estados Unidos (92). La vacunación de niñas de 12 años reduciría los casos de cáncer cervical en 61,8%, con un coeficiente de costo-efectividad de EUA\$ 14.583 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). El estudio demostró que incluir a participantes masculinos en un programa de vacunación reduciría los casos de cáncer cervical en 2,2% más, pero la medida no fue costo-efectiva en comparación con la vacunación de las mujeres exclusivamente.

Otro estudio analizó la eficacia en función de los costos de distintas políticas de prevención del cáncer, incluida la vacunación, la detección citológica en varias edades y la combinación de vacunación y detección. Suponiendo una eficacia de 90% de las vacunas, la estrategia de mayor costo-efectividad fue la combinación de vacunación a los 12 años de edad

con detección citológica trienal convencional a partir de los 25 años; esta estrategia dio por resultado un coeficiente con aumentos graduales de eficacia de costo-efectividad inferior a EUA\$ 60.000 por AVAC (93).

VACUNACIÓN CONTRA LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN ADULTOS

Las vacunas experimentales contra el herpes simple tipo 2 han demostrado una eficacia categórica pero limitada. Las mujeres seronegativas al virus del herpes simple tipo 1 son las principales beneficiarias, posiblemente porque la inmunidad adquirida en forma natural al tipo 1 también confiere protección (94). Si los estudios clínicos de fase 3 obtienen buenos resultados, es posible que se pueda incorporar una vacuna contra el virus del herpes simple en la vacunación preadolescente.

Por supuesto, la máxima prioridad es la vacuna contra el VIH. Una vez que esté disponible, lo más probable es que se oriente a adolescentes y adultos.

VACUNAS CONTRA INFECCIONES CONGÉNITAS

La vacuna contra la rubéola ofrece protección contra la infección contraída en forma congénita. El citomegalovirus (CMV) y el parvovirus B19 son otras dos infecciones frecuentes que amenazan el feto. La primera provoca sordera y retardo mental; la segunda, hidropesía fetal y muerte fetal. Se están realizando estudios clínicos sobre diversas vacunas contra el citomegalovirus (95). El desarrollo de vacunas contra el parvovirus B19 está en una etapa más precoz (96).

VACUNAS CONTRA EL HERPES ZOSTER

La inmunidad celular contra la varicela disminuye con la edad y permite el recrudecimiento del virus en la forma de *herpes zoster*, a menudo doloroso y debilitante. La vacunación de refuerzo con la vacuna viva parece restablecer la inmunidad. Pronto se dispondrá de información acerca de un importante estudio clínico de vacunación para prevenir el zoster (97).

CUÁNDO VACUNAR A LOS ADOLESCENTES

Claramente, los adolescentes necesitan muchas vacunas y, afortunadamente, una gran cantidad de vacunas nuevas estarán disponibles a corto

plazo. Para muchas de las enfermedades contra las cuales están destinadas estas vacunas, la infección comienza en la adolescencia, lo que hace necesaria la vacunación antes de esta etapa. Por lo tanto, es probable que la norma sea la vacunación de adolescentes de 11 a 13 años, o después del sexto grado.

RESUMEN

A medida que la vacunación evoluciona en el siglo XXI, la tendencia se inclina a la expansión de la vacunación pediátrica tradicional estándar a la vacunación de todos los grupos de edades. Los adolescentes necesitarán vacunas de refuerzo con varios antígenos que los protejan durante su vida adulta, al igual que nuevas vacunas contra las infecciones de transmisión sexual y las infecciones que se producen durante el embarazo. Los adultos, con el transcurso del tiempo, necesitarán vacunas contra la influenza y los neumococos, y quizás también contra el zoster.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR08):1–40.
2. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232–239.
3. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr., et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137:856–864.
4. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998;178:53–60.
5. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179–186.
6. La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine—1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:723–736.
7. Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962–967.
8. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O’Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908–913.
9. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655–1663.

10. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
11. Smith JW, Pollard R. Vaccination against influenza: a five-year study in the Post Office. *J Hyg (Lond)* 1979;83:157-170.
12. McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, et al. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:652-658.
13. Dorrell L, Hassan I, Marshall S, et al. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers. *Int J STD AIDS* 1997;8:776-779.
14. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-1665.
15. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-1776.
16. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-952.
17. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an Influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985;253:1136-1139.
18. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001;184:665-670.
19. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis* 2002;35:370-377.
20. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003 Apr 3;348(14):1322-1332.
21. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154:155-160.
22. Riddiough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination. *JAMA* 1983;249:3189-3195.
23. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. Effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-893.
24. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-414.
25. Mixeu MA, Vespa GNR, Forleo-Neto E, Toniolo-Neto J, Alves PM. Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:876-880.
26. Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749-759.
27. Office of Technology Assessment. Cost effectiveness of influenza vaccination. Washington, DC: US Congress, 1981.

28. Cate TR, Couch RB, Parker D, Baxter B. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines—1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:737–747.
29. Kunzel W, Glathe H, Engelmann H, Van Hoecke C. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996;14:1108–1110.
30. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, et al. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis* 1995;171:198–203.
31. Gross PA, Russo C, Dran S, et al. Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:491–492.
32. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175:1–6.
33. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93–97.
34. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–231.
35. Feery BJ, Cheyne IM, Hampson AW, Atkinson MI. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186–189.
36. Levine M, Beattie BL, McLean DM. Comparison of one- and two-dose regimens of influenza vaccine for elderly men. *CMAJ* 1987;137:722–726.
37. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997;277:1709–1711.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-08):1–24.
39. Klein DL, Ellis RW. Conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae*. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon, GS, eds. *New generation vaccines*. 2nd ed., rev. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 1997:503–525.
40. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman K. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171–1176.
41. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–195.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network (EIP), *Streptococcus pneumoniae*, 1998. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 1999. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/spneu98.pdf>. Accessed August 4, 2000.
43. Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Welch D, Pneumococcus Study Group. Invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987;156:732–735.
44. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990;150:1401–1405.

45. Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992;82:1513–1516.
46. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995; 21:345–351.
47. Hook EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983;249:1055–1057.
48. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults—implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996;275:194–198.
49. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987;293: 279–289.
50. Minor DR, Schiffman G, McIntosh LS. Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med* 1979;90:887–892.
51. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:270–275.
52. Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Weibel RE, Hilleman MR. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;164:435–438.
53. Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981;3(suppl): S31–S42.
54. Kraus C, Fischer S, Ansorg R, Hüttemann U. Pneumococcal antibodies (IgG, IgM) in patients with chronic obstructive lung disease 3 years after pneumococcal vaccination. *Med Microbiol Immunol* 1985;174:51–58.
55. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666–2677.
56. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453–1460.
57. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003 May 1;348(18):1747–1755.
58. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. 2005 Oct 26;294(16):2043–2051.
59. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):365–375.
60. Kelly H, Attia J, Andrews R, Heller RF. The number needed to vaccinate (NNV) and population extensions of the NNV: comparison of influenza and pneumococcal vaccine programmes for people aged 65 years and over. *Vaccine* 2004 Jun 2;22(17–18):2192–2198.

61. Postma MJ, Heijnen ML, Beutels P, Jager JC. Pharmacoeconomics of elderly vaccination against invasive pneumococcal infections: cost-effectiveness analyses and implications for The Netherlands. *Expert Rev Vaccines* 2003 Aug; 2(4):477–482.
62. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller VP, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med* 2003 Jun 17;138(12):960–968.
63. Pepper PV, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in healthy younger adults. *Med Decis Making* 2002 Sep–Oct;22(5 suppl):S45–S57.
64. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991;9:403–407.
65. Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003 Dec 8;22(1):96–103.
66. Lackner TE, G Hamilton R, J Hill J, Davey C, Guay DR. Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin g seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill older subjects. *J Am Geriatr Soc* 2003 Feb;51(2): 240–245.
67. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826–1831.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Update on Adult Immunization Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(RR12):1–52.
69. Crossley K, Irvine P, Warren JB, Lee BK, Mead K. Tetanus and diphtheria immunity in urban Minnesota adults. *JAMA* 1979;242:2298–3000.
70. Ruben FL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (Td) immunization. *Am J Epidemiol* 1978;108:145–149.
71. Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC. Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Angeles County. *Am J Public Health* 1983;73:802–804.
72. Koblin BA, Townsend TR. Immunity to diphtheria and tetanus in inner-city women of childbearing age. *Am J Public Health* 1989;79:1297–1298.
73. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic DM, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:306–315.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome—United States, 1969–2004. *MMWR* 2005 Mar 25;54 (11):279–282.
75. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P. Epidemiology of rubella in Finland. *Euro Surveill* 2004 Apr 1;9(4).
76. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994 Nov 24; 331(21):1397–1402.
77. Castillo-Solorzano C, Andrus JK. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis* 2004 Nov;10(11):2017–2021.
78. Organización Panamericana de la Salud. XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, 2004. Reporte

- Final de la XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, Ciudad de México, México, Noviembre 3–5, 2004. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/IM/GTA16_FinalReport_2004.pdf.
79. Soares R, Toscano CM, Siqueira MM, Will RM, Fagundes MF, Rodrigues RCM, Barbosa TC, Sá GRS, Figueiredo MF, Morhdieck R, Castillo-Solorzano C, Maia MLS, Camacho LA, Luna E. Follow-up study of women who were unknowingly pregnant and vaccinated against rubella in Brazil, 2001–2002. Presentación oral durante la XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Ciudad de México, México. Noviembre 2004.
80. Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:57–62.
81. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21–30.
82. Ameratunga S, Macmillan A, Stewart J, Scott D, Mulholland K, Crengle S. Evaluating the post-licensure effectiveness of a group B meningococcal vaccine in New Zealand: a multi-faceted strategy. *Vaccine* 2005;23:2231–2234.
83. Decker MD, Bogaert HH. Combination vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2004:825–854.
84. Organización Panamericana de la Salud. *Informe Final (conclusiones y recomendaciones)*. XII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Washington, DC: OPS, 1997.
85. World Health Organization. Pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80(4):31–39.
86. Organización Panamericana de la Salud. Control de la fiebre amarilla: guía práctica. Publicación Científica y Técnica No. 603. Washington, DC: OPS, 2005.
87. Groot H, Ribeiro RB. Neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. *Bull WHO* 1962;27:669–707.
88. Rosenzweig EC, Babione RW, Wisseman CL Jr. Immunological studies with group B arthropod-borne viruses. IV. Persistence of yellow fever antibodies following vaccination with 17D strain yellow fever vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 1963;12:230–235.
89. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull WHO* 1981;59:895–900.
90. Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, Lafrenz M. Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and ELISA. *Trop Med Int Health* 1999;4:867–871.
91. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR* November 8, 2002;51(RR17):1–10.
92. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. 2004 Nov;10(11):1915–1923.

93. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. 2004 Apr 21;96(8):604–615.
94. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652–1661.
95. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin SA, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 2000;39:233–239.
96. Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis* 2003;187:675–678.
97. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45:S41–S46.

VACUNAS COMBINADAS PARA INMUNIZACIÓN INFANTIL

José Ignacio Santos, MD, MSc¹ y Orin Levine, PhD²

INTRODUCCIÓN

La vacunación es una de las estrategias más valiosas y costo-efectivas de las que dispone la medicina en su lucha por prevenir y controlar las enfermedades infecciosas. Se la considera uno de los 10 logros más importantes en salud pública del siglo XX (1). En las Américas, la vacunación ha conseguido la erradicación de la viruela en 1970 y de la poliomielitis en 1991, la interrupción de la transmisión autóctona del sarampión en 2002, y el número más bajo de casos notificados de síndrome de rubéola congénita (SRC) y tétanos neonatal a principios del siglo XXI (1, 2).

En los últimos 40 años se han desarrollado vacunas nuevas e importantes y se han mejorado otras a fin de prevenir enfermedades infantiles; además, hay nuevas vacunas que estarán disponibles en el corto plazo. A medida que aumenta el número de enfermedades prevenibles por vacunación, aumenta también el número de inyecciones que un niño debe recibir para estar completamente protegido. En 1999, el esquema de inmunización infantil recomendado en Estados Unidos incluía 10 vacunas diferentes: hepatitis B (HB); difteria, tétanos y tos ferina (DTP); *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); antipoliomielítica inyectable (VIP) u oral (VOP); sarampión, rubéola y parotiditis (SRP); y varicela. Esto requería un mínimo de 13 inyecciones para inmunizar a un niño desde el nacimiento hasta los 6 años (3). En 2005, el esquema de inmunización infantil de Estados Unidos (4) recomendó que se agregaran la vacuna antineumocócica

¹ Director General, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F.

² Director Ejecutivo, PneumoADIP, Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización, Facultad de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins.

conjugada (PNV) y la vacuna contra la influenza. En ese momento, la vacuna antipoliomielítica oral fue sustituida por la vacuna inyectable y la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina de células enteras (DTP) fue reemplazada por la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTPa). En consecuencia, el esquema actual de vacunación infantil de Estados Unidos exige entre 18 y 21 inyecciones independientes antes de que un niño ingrese en la escuela y hasta 5 inyecciones individuales en una misma visita al consultorio médico. La mayoría de los países latinoamericanos, por otra parte, siguen un esquema que difiere tanto en el número como en el tipo de vacunas: 10 vacunas, incluida la BCG al nacer; VOP, DTP, Hib y HB a los 2, 4 y 6 meses, y SRP a los 12 meses; es decir que exigen entre 6 y 7 inyecciones antes del ingreso escolar y un máximo de 2 inyecciones independientes durante una misma visita al consultorio (5).

A juzgar por los niveles recientes de cobertura en vacunación tanto en Estados Unidos como en el resto de la Región de las Américas, el número de inyecciones exigido en la actualidad no parece disuadir a los padres de vacunar a sus hijos. No obstante, se ciernen dos posibles amenazas para el futuro de los programas de inmunización. Por un lado, a medida que se introducen nuevas vacunas, que requieren más inyecciones, es posible que el umbral de aceptación comience a descender. Por otro, resulta inquietante que, a la vez que se controlan enfermedades específicas prevenibles por vacunación, la percepción pública del riesgo de contraer una enfermedad y el beneficio de la vacuna contra una patología que ya no es frecuente puede afectar negativamente la aceptación de un elevado número de inyecciones. Las vacunas combinadas constituyen una opción para reducir el número de inyecciones sin reducir la cantidad de enfermedades contra las cuales se protege a un niño (6-9).

VACUNAS COMBINADAS

Las vacunas combinadas contienen antígenos múltiples que un fabricante o un trabajador de la salud combina en un único preparado a fin de proporcionar protección contra varias patologías. La vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, conocida como DTP, es un excelente ejemplo. Asimismo, otras vacunas combinadas protegen contra cepas múltiples de una infección que provocan la misma enfermedad (vacunas multivalentes); por ejemplo, la vacuna antipoliomielítica atenuada Sabin oral (VOP) y la vacuna antipoliomielítica inactivada Salk inyectable (VIP) protegen contra los virus 1, 2 y 3 de la poliomielitis. También hay vacunas que protegen contra los serotipos del mismo microorganismo, como la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PNV) actualmente autorizada, que protege contra los siete serotipos del *Streptococcus*

pneumoniae. Otro ejemplo es la vacuna trivalente contra la influenza, que se prepara cada año con tres virus inactivados: tipo A (H1N1), tipo A (H3N2) y tipo B.

El uso de vacunas combinadas reduce el número de inyecciones necesarias para prevenir enfermedades específicas, disminuyendo de esta forma el dolor que siente el receptor (9, 10). Las vacunas combinadas tienen otras ventajas potenciales y atributos: a) mejoran la oportunidad de la cobertura de vacunación, b) reducen los costos asociados con el almacenamiento y la administración de vacunas independientes, c) reducen los costos asociados con las visitas adicionales de atención médica que se derivan de las vacunaciones postergadas y d) facilitan la integración de nuevas vacunas en el esquema de inmunización infantil. En consecuencia, aunque el precio de una nueva vacuna combinada suele superar al precio total de las vacunas independientes para las mismas enfermedades, el gasto adicional se debería comparar con los costos directos e indirectos de las inyecciones extra, los retrasos u omisiones en la vacunación, y la manipulación y el almacenamiento adicionales (11, 12).

VACUNAS COMBINADAS: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Hace más de 50 años que se dispone de vacunas combinadas. En 1945 se puso en práctica el concepto en Estados Unidos cuando se autorizó e introdujo la vacuna trivalente contra la influenza; en 1947, una vacuna antineumocócica polisacáridica hexavalente seguía los mismos pasos. Sin embargo, fue en 1948 que las vacunas combinadas ganaron la aceptación general en las prácticas de vacunación de rutina de lactantes y niños, cuando se autorizó la vacuna combinada que incluía la antidiftérica, la antitetánica y la de células enteras contra la tos ferina (DTP). Siete años después, se autorizó e introdujo la vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada (VIP). En 1962 llegó la vacuna antipoliomielítica oral (VOP), y en 1971, la vacuna contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP).

Más recientemente, se autorizaron e introdujeron más vacunas combinadas en el esquema de inmunizaciones de los niños estadounidenses, entre ellas: vacuna antidiftérica, antitetánica y acelular contra la tos ferina (DTPa); DTP-Hib; vacuna DTPa-Hib; vacuna conjugada Hib-hepatitis B; vacuna inactivada de poliovirus, antidiftérica, antitetánica, acelular contra la tos ferina, contra la hepatitis B; vacuna antineumocócica conjugada (que contiene siete serotipos de *Streptococcus pneumoniae* conjugados) y la vacuna trivalente contra la influenza (13-15). Las vacunas combinadas de introducción reciente en los países de América Latina incluyen la vacuna DTP-HB-Hib, que permitió que las vacunas HB y Hib se introdujeran sin aumentar el número de inyecciones. Las vacunas contra la rubéola y la pa-

rotiditis también se han agregado a los esquemas de muchos países en una combinación de antígenos contra ambas enfermedades y del antígeno contra el sarampión (vacunas SR y SRP).

La gran variedad de opciones disponibles en vacunas combinadas constituye un desafío para el clínico, que debe mantenerse al tanto de los nuevos conocimientos acerca de los antígenos en combinaciones, además de conocer los nombres comerciales. En el futuro, es probable que surjan más vacunas combinadas elaboradas para proteger contra otras patologías, las cuales deberán adaptarse a las necesidades regionales donde la prevalencia y la carga de la enfermedad de patologías conocidas, nuevas o re-emergentes puedan justificar su elaboración. No obstante, debe recordarse que, aunque la mayor parte de la tecnología y la infraestructura necesarias para elaborar estos productos reside en los países industrializados, estas vacunas combinadas no necesariamente son una prioridad en el país de origen. La OMS reconoce que, además de Estados Unidos y Canadá, tres países del hemisferio occidental están en condiciones de producir vacunas: Brasil (a través de la Fundación Oswaldo Cruz y el Instituto Butantan), Cuba (a través del CIGB, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología) y México (a través del BIRMEX, Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México). Los tres países están intentando satisfacer las necesidades locales.

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA DE LAS VACUNAS COMBINADAS

Las vacunas combinadas difieren de las vacunas de un único componente en su composición y en cómo se elaboran. Combinar diversos antígenos en un preparado exige la demostración *in vitro* de la compatibilidad química. Además, es necesario realizar estudios clínicos para corroborar que la seguridad de las vacunas combinadas no ha disminuido y que no se produce interferencia inmunológica al combinar diferentes antígenos y otros componentes (como adyuvantes, estabilizadores y conservantes) en una sola vacuna. La interferencia inmunológica podría comprometer la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna combinada. Al combinar diferentes antígenos en una vacuna, la incompatibilidad química o la interferencia inmunológica son desafíos difíciles de superar. Las proteínas transportadoras de las vacunas conjugadas pueden suprimir o aumentar la respuesta de otros preparados que también las contengan. En una vacuna combinada, el adyuvante debe mejorar la respuesta a uno de los antígenos relevantes como mínimo, sin ejercer un efecto perjudicial clínicamente significativo en las respuestas inmunitarias a ningún otro antígeno de la vacuna (16–18).

Dado que cada vacuna combinada es única, las directrices vigentes a menudo no pueden aportar información suficiente para superar los pro-

blemas inevitables que surgen al desarrollar y poner en práctica análisis de potencia. Otro problema al administrar vacunas combinadas es la posible dificultad para identificar claramente el componente responsable de un evento adverso específico. Además, las pautas posológicas de las vacunas combinadas difieren según el laboratorio que las elabore, lo que representa otra causa de confusión para quien las administra (19).

Desde que se aprobó la vacuna antidiftérica, antitetánica y contra la tos ferina de células enteras (DTP) en 1948, su impacto en la morbilidad infantil es irrefutable. La inclusión de la DTP en los programas de inmunización infantil sigue contando con la aceptación general de los programas rutinarios de inmunización de lactantes y niños en todo el mundo. No obstante, la naturaleza de los antígenos de pertussis en la DTP puede afectar la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna.

Durante el desarrollo clínico de la vacuna DTP-HB-Hib, se realizaron estudios en varios países para evaluar cómo la incorporación de Hib en la vacuna tetravalente DTP-HB podría mejorar la protección y la cinética. Esta vacuna pentavalente demostró ser altamente inmunogénica para todos los antígenos de la vacuna y no se registró interferencia con ninguno de ellos, incluido el fosfato de polirribosilribitol (PRP)/Hib. Un hallazgo muy importante, si bien inesperado, fue que en algunas vacunas combinadas la respuesta cinética para el componente anti-HB mejoró significativamente (9, 20). La respuesta anti-HB alcanzó una seroprotección de 95% (≥ 10 mUI/ml) después de la segunda dosis de las vacunas DTP-HB y DTPe-HB-Hib. Por el contrario, cuando se administraron las vacunas DTP y HB sin combinar, el porcentaje de respuesta de seroprotección para el componente anti-HB después de la segunda dosis de ambas vacunas fue de solamente de 66%. La vacuna tetravalente DTP-HB mezclada con Hib también indujo títulos de anticuerpos protectores contra la difteria, el tétanos y el *H. influenzae*, además de títulos elevados de anticuerpos contra la tos ferina. Un estudio realizado en cinco países de América Latina donde participaron 400 personas confirmó el perfil de inmunogenicidad y reactogenicidad anteriormente establecido de la vacuna pentavalente DTP-HB-Hib. En este estudio, la inmunogenicidad de los componentes individuales de la vacuna pentavalente fue de 100% para el tétanos, *Bordetella pertussis*, hepatitis B y PRP tipo b/Hib, y de 98% para la difteria. Los porcentajes de seroprotección y los títulos geométricos medios (GMT, por sus siglas en Inglés) fueron comparables con los del grupo que recibió inyecciones independientes de DTP-HB + PRP-TT (20, 21).

La dificultad de interpretar la importancia clínica de la interferencia de los anticuerpos en las vacunas combinadas se pone de manifiesto en la experiencia de las combinaciones que contienen vacunas acelulares contra la tos ferina (Pa) (22). En dos estudios clínicos en Europa se encontró una diferencia significativa en los valores de la antitoxina diftérica después de la

inmunización, que dependía de la presencia o la ausencia de antígenos de pertussis en la vacuna y de la naturaleza de los antígenos. La incorporación a la vacuna antidiftérica-antitetánica de un componente eficaz de tos ferina de células enteras (P) aumentó el título geométrico medio de la antitoxina diftérica en los receptores. La incorporación de una vacuna Pa o de una vacuna de células enteras contra la tos ferina de baja eficacia produjo GMTs más bajos contra la difteria en comparación con los títulos de la vacuna antitetánica. En unos pocos niños, se consideró que las concentraciones alcanzadas fueron “no protectoras”, es decir que se confirmó el conocido efecto “adyuvante” de las eficaces vacunas de células enteras contra la tos ferina.

En general, las combinaciones de las vacunas Hib con DTP no se asociaron con disminuciones significativas en la inmunogenicidad de los componentes Hib o DTP. No obstante, cuando las vacunas Hib se combinaron con algunas vacunas DTPa, se observaron concentraciones geométricas medias significativamente menores de IgG anti-polisacárido capsular de Hib (24). El alcance de esta reducción no es el mismo en todas las combinaciones de DTPa-Hib. Las combinaciones de DTPa-Hib que contienen cinco componentes acelulares de pertussis muestran escasa o ninguna reducción (25–28). Lo más importante es que la importancia clínica de las concentraciones más bajas de anticuerpos no se ha esclarecido aún. Hace poco, el Reino Unido notificó un aumento en los casos de Hib en niños completamente inmunizados que recibieron el preparado DTPa-Hib (29). Aunque esta observación sugiere evidentemente que es posible que estas diferencias en los anticuerpos tengan importancia clínica, también es posible que otros factores, como el protocolo acelerado de tres dosis utilizado en el país, hayan contribuido al aumento registrado en los casos de Hib.

En respuesta al reciente aumento de la incidencia de la enfermedad de *H. influenzae* tipo b en el Reino Unido, los investigadores realizaron un estudio para evaluar la concentración y la avidéz de los anticuerpos anti Hib antes y después de la administración de un refuerzo de la vacuna Hib. El aumento de la incidencia se vinculó transitoriamente con el uso de la vacuna combinada antidiftérica, antitetánica y contra la tos ferina acelular (DTPa-Hib) durante el período 1999–2002. En esos años, el Reino Unido utilizó una vacuna combinada Pa debido a la escasez de la vacuna combinada de células enteras. Sus datos sugieren que la DTPa puede interferir con la maduración normal de la avidéz de los anticuerpos que se produce después de la sensibilización con la vacuna Hib, y podría explicar el aumento en la incidencia del *H. influenzae* tipo b después de 1999 (30).

Dagan et al. (31) reportaron que los lactantes que recibieron una vacuna contra difteria-tétanos-tos ferina-polio-Hib en la que el componente Hib se conjugó con tétanos, simultáneamente con una vacuna antineumocócica también conjugada con toxoide tetánico, tuvieron concentraciones de anti-

cuerpos específicos anti PRP Hib menores que los lactantes que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada con el toxoide diftérico. Además, se registraron respuestas menos satisfactorias en los niños que habían recibido dosis más elevadas del conjugado de tétanico y neumocócico.

Por último, un estudio aleatorizado controlado de fase 2 que se llevó a cabo en dos centros del Reino Unido estudió la inmunogenicidad y la seguridad de dos vacunas. Comparó una vacuna candidata conjugada 9-valente antineumocócica-grupo C (Pnc9-MenC) con una vacuna conjugada antimeningocócica monovalente grupo C (MenC) administrada junto con las inmunizaciones de rutina (antidiftérica-antitetánica y de células enteras contra la tos ferina [DTP], fosfato de polirribosilribitol de *Haemophilus influenzae* tipo b [Hib]-conjugado proteico de toxoide tetánico y vacuna antipoliomielítica oral) en los lactantes de 7 a 11 semanas. Los resultados revelaron que aunque la vacuna Pnc9-MenC administrada a los lactantes de 2, 3 y 4 meses fue segura e inmunogénica para todos los serotipos neumocócicos incluidos, demostró una reducción en la inmunogenicidad antimeningocócica grupo C en comparación con la vacuna MenC. La inmunogenicidad de las vacunas Hib y DTP administradas simultáneamente también fue reducida para el antígeno meningocócico grupo C. Los autores concluyen que es posible que la vacuna Pnc9-Men C en la forma en que se la analizó no sea un sustituto adecuado para las vacunas individuales MenC o glicoconjugada antineumocócica. Cabe resaltar que esta investigación es única porque también estudió la administración concomitante de siete vacunas, entre ellas tres vacunas combinadas separadas (DTP, VOP trivalente y Pnc9-MenC), y subraya la importancia de evaluar la inmunogenicidad de todos los antígenos de vacunas coadministradas en los estudios clínicos anteriores al otorgamiento de registros (32).

En muchos casos, las vacunas combinadas pueden proporcionar una respuesta inmunitaria inferior pero aún así protectora en comparación con las vacunas independientes. Algunos estudios sobre la eficacia de las vacunas han generado concentraciones de anticuerpos que se correlacionan con la protección contra las enfermedades. Estas “correlaciones inmunológicas” de protección son importantes porque permiten que se evalúe el significado clínico de toda interferencia inmunológica.

REACTOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS COMBINADAS

Hay datos contundentes que fundamentan que combinar vacunas en un producto no aumenta la tasa general de eventos adversos clínicamente significativos asociados transitoriamente. Con algunas combinaciones, como DTPa, las tasas son a veces más bajas que cuando los componentes

se administran de forma individual (9, 15, 18). La DTP, la primera vacuna combinada autorizada, constituye una excepción remarcable.

Hace mucho que existen inquietudes acerca de la seguridad relativa del componente de células enteras de tos ferina de esta vacuna. La reactogenicidad, transitoriamente asociada con el componente P de la DTP, que incluye enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección; agitación; convulsiones febriles y episodios hipotónicos-hiporreactivos; fiebre con temperatura alta; llanto persistente y el temor de episodios neurológicos poco frecuentes, pero graves, agudos o crónicos, ha inducido a varios países a interrumpir su inclusión en los programas de inmunización de rutina e impulsado el desarrollo de una nueva generación de vacunas contra la tos ferina: las vacunas acelulares (Pa). Cabe mencionar que, a pesar del rigor de las investigaciones, no se ha confirmado la sospecha del vínculo entre las vacunas P y los poco frecuentes casos de daño neurológico permanente (9, 35, 36). Scmitt *et al.*, al comparar las respuestas de anticuerpos en niños que recibieron DTPa-HB-VIP-Hib como inyección única con niños que recibieron los mismos antígenos pero a quienes se les aplicó Hib en otra parte del cuerpo, no registraron diferencias en los eventos adversos asociados transitoriamente con los diferentes protocolos (34).

En 1998, grupos opositores a las vacunas interpretaron que un artículo publicado en *Lancet* mostraba un vínculo entre la vacuna contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis, y un trastorno del desarrollo y enfermedad intestinal (35), incluso cuando los autores declararon que no habían probado dicha relación. Las investigaciones posteriores tampoco han encontrado evidencia de este vínculo (35, 36). El mecanismo sugerido detrás de la hipótesis fue que combinar antígenos producía una respuesta impredecible. A algunos padres les preocupa que los antígenos múltiples puedan sobrecargar el sistema inmunológico de los niños. Una revisión reciente puso en contexto la carga antigénica de las vacunas en comparación con la proveniente del medio ambiente y enfatizó la capacidad del sistema inmunológico para responder eficazmente a numerosos antígenos simultáneos (37). La vacuna tetravalente DTP-HB mezclada con Hib también indujo títulos de anticuerpos protectores contra la difteria, el tétanos y el *H. influenzae*, así como también títulos elevados contra la tos ferina. Los resultados de 400 participantes no revelaron ningún aumento en la reactogenicidad al agregar el antígeno de la hepatitis B a la DTP ni al mezclar el Hib con la combinación DTP-HB en comparación con la DTP exclusivamente (20, 21).

El conservante timerosal desempeña un papel en la inactivación térmica de bacterias en la producción de vacunas de células enteras contra la tos ferina y está presente en los productos DTP y DTP-Hib, pero no lo está en algunos productos de tos ferina acelular disponibles, como DTPa y DTPa-Hib. Un estudio reciente ha demostrado que la cantidad de mercurio en la

sangre de los niños que recibieron vacunas que contenían timerosal está muy por debajo del valor potencialmente asociado con un efecto tóxico, incluso si se las administra a los 2 meses de edad (38).

DOSIS ADICIONALES E INTERCAMBIABILIDAD DE LOS ANTÍGENOS DE VACUNAS COMBINADAS

El Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de los Estados Unidos (ACIP), la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) y la Academia Estadounidense de Médicos de Familia (AAFP) recomiendan que, a fin de minimizar el número de inyecciones que recibe un niño, se pueden utilizar vacunas combinadas autorizadas siempre que los componentes de la combinación estén indicados y no haya contraindicaciones para otros componentes de las vacunas (4, 7, 13). Dado que posiblemente los proveedores de inmunización no dispongan de vacunas que contengan sólo los antígenos indicados por los antecedentes de inmunización de un niño, no es necesario acumular productos de todos los tipos o marcas comerciales disponibles. Por el contrario, se deben almacenar tipos suficientes de vacunas combinadas y monovalentes necesarias para vacunar a los niños contra todas las enfermedades para las cuales se recomiendan vacunas. También es posible que las vacunas indicadas estén disponibles, pero el proveedor prefiera utilizar una vacuna combinada para reducir el número necesario de inyecciones. Cuando los pacientes ya han recibido las vacunas recomendadas para algunos de los componentes en una vacuna combinada, se suele administrar el antígeno o los antígenos adicionales en la combinación si esto reduce el número de inyecciones necesarias (4, 9).

En general, dado que se desconoce la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de las combinaciones no autorizadas, no se deben mezclar en la misma jeringa productos que no estén específicamente aprobados para combinarse.

INTERCAMBIABILIDAD

En el caso de las series de inmunización para un paciente individual, ciertas vacunas provenientes de distintos fabricantes que protejan contra la misma enfermedad se pueden intercambiar en dosis secuenciales (por ejemplo, HB e Hib). Los productos combinados con antígenos similares producidos por el mismo fabricante (como DTPa, DTPa-Hib u otras vacunas combinadas DTPa que contienen antígenos similares de pertussis acelular del mismo fabricante) se pueden usar indistintamente (9).

¿QUÉ VACUNAS COMBINADAS SON ADECUADAS PARA CADA PAÍS EN PARTICULAR? CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS Y ECONÓMICAS

Las recomendaciones del ACIP, la AAP y la AAFP sobre vacunas combinadas para inmunización infantil llegan más allá de las fronteras de Estados Unidos, ejerciendo una fuerte influencia en pediatras, médicos de familia y otros médicos que atienden a niños en todo el mundo.

En la mayoría de los países en vías de desarrollo, la inmunización se realiza como un programa a nivel nacional bajo la responsabilidad del Ministerio de Salud. La política de inmunización está determinada en gran parte por la carga de la enfermedad que se debe prevenir con la vacuna combinada en cuestión, los recursos de salud pública disponibles y las recomendaciones de la OMS. En las Américas, el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS sobre enfermedades prevenibles por vacunación ha desempeñado y sigue desempeñando un papel fundamental y proactivo. En consecuencia, si bien las vacunas combinadas específicas como la VIP, DTPa, PNV y vacuna trivalente contra la influenza ya son parte de la atención médica estándar de los niños en Estados Unidos, tanto la OMS como la OPS todavía recomiendan las vacunas VOP y DTP. En el caso de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PNV), que es una prioridad aceptada en la mayoría de los países, factores relacionados con el costo y el suministro han impedido hasta la fecha su introducción en los países en vías de desarrollo. En general, aun cuando las vacunas acelulares contra la tos ferina son mejor toleradas que los productos de células enteras, su diferencia radica especialmente en la tasa de eventos adversos leves, que no ejercen un impacto tan grave en la salud como el derivado de la infección por tos ferina o Hib, que pueden poner en riesgo la vida. Debido a estos factores, el GTA sobre enfermedades prevenibles por vacunación de la OPS sigue recomendando las combinaciones tetravalente DTP-Hib y pentavalente DTP-HB-Hib como las vacunas de preferencia para la serie primaria a los 2, 3 y 4 meses (9). Esta recomendación también está refrendada por experiencias recientes en el Reino Unido (30) (ver recuadro 1).

En estudios clínicos realizados en condiciones controladas en los países en desarrollo se ha demostrado que, si bien no todas, muchas de las nuevas vacunas combinadas son seguras y protectoras. Dicho esto, con frecuencia hacen falta pruebas provenientes de la vigilancia posterior a la comercialización a fin de determinar si la vacuna actuará de la misma forma en condiciones de campo una vez que se la introduzca en un programa y si se puede garantizar la sostenibilidad (39, 40).

Existen otras circunstancias en las que la introducción de una vacuna combinada en el esquema de rutina plantea un dilema. Es el caso de las vacunas combinadas que contienen la vacuna contra la hepatitis B como

RECUADRO 1. Componentes de ciertas vacunas combinadas usadas para niños en las Américas.

Vacuna	Componentes
DTP-VIP	difteria/tétanos/tos ferina (células enteras)/ antipoliomielítica inactivada
DTP-VIP-Hib	difteria/tétanos/tos ferina (células enteras)/ antipoliomielítica inactivada/ <i>H. influenzae</i> tipo b
DTPa-VIP	difteria/tétanos/tos ferina (acelular)/antipolio- mielítica inactivada
DTPa-VIP-Hib	difteria/tétanos/tos ferina (acelular)/antipoliomielítica inactivada/ <i>H. influenzae</i> tipo b
DTP-HB	difteria/tétanos/tos ferina (acelular)/virus de la hepatitis B
DTPa	difteria/tétanos/tos ferina acelular
SRP-V	sarampión/rubéola/parotiditis/varicela
HB-HA	virus de la hepatitis B/virus de la hepatitis A
HB-Hib	virus de la hepatitis B/ <i>H. Influenzae</i> tipo b
DTP-HB-Hib	difteria/tétanos/tos ferina (células enteras)/virus de la hepatitis B/ <i>H. influenzae</i> tipo b
Influenza	A (H1N1), tipo A (H3N2) y tipo b

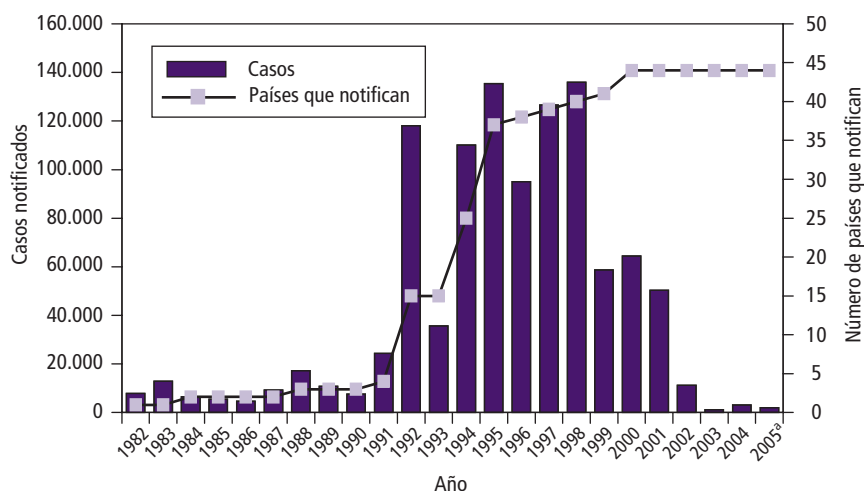
componente, que se están introduciendo en los países con una elevada seroprevalencia de anticuerpos contra el antígeno *core* de la hepatitis B (anti-HBC). Algunos especialistas están preocupados acerca de qué hacer con la dosis del recién nacido (la dosis al nacer es la atención médica estándar en Estados Unidos, según lo recomiendan ACIP, AAP y AAFP (4)). Dado que la mayoría de los demás países en la Región emplean vacunas combinadas que contienen la vacuna HB, una dosis rutinaria al nacer no sólo aumenta los costos directos ya que exige la disponibilidad de frascos para monodosis, sino que también resulta difícil programar su introducción en países con porcentajes elevados de población rural o urbana marginada. Tanto la OMS como la OPS han establecido prioridades para las estrategias de inmunización contra la hepatitis B en orden de importancia: vacunación de rutina para lactantes, prevención de la transmisión perinatal del virus de hepatitis B de madre a hijo y vacunación de puesta al día para los grupos de más edad. La seroprevalencia de la hepatitis B se investigó en más de 12.000 personas en seis países o regiones de países de América La-

tina: Argentina, Amazonia brasileña, Chile, República Dominicana, México y Venezuela. Cada población de estudio se estratificó por edad, sexo y nivel socioeconómico. Se midieron los anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B (anti-HBc) a fin de determinar la infección por hepatitis B. La seroprevalencia general más elevada se registró en la República Dominicana (21,4%), seguida por Brasil (7,9%), Venezuela (3,2%), Argentina (2,1%), México (1,4%) y Chile (0,6%). En todos los países se observó un aumento de la seroprevalencia en las personas de 16 años y más, lo que sugiere que la transmisión sexual es la principal vía de infección. Además, se registraron porcentajes de seroprevalencia comparativamente elevados a una edad temprana en la República Dominicana y en Brasil, lo que implica una vía vertical de transmisión (41).

Por lo tanto, con excepción de la República Dominicana y la Amazonia brasileña, en general ha resultado más fácil incorporar las tres dosis de vacuna contra la hepatitis B en el esquema de rutina de vacunación infantil y administrarlas en el mismo momento que las tres dosis de DTP, a los 2, 4 y 6 meses, respectivamente (9, 41). Este esquema no evita las infecciones perinatales por el virus de la hepatitis B, ya que no incluye una dosis de la vacuna contra esta enfermedad al nacer; sin embargo, el esquema previene infecciones contraídas durante la primera infancia, que representan la mayor carga de la enfermedad relacionada con el virus de la hepatitis B en los países de alta endemicidad. En el transcurso de varios años, a medida que la población infantil reciba protección contra las infecciones por virus de hepatitis B contraídas a mayor edad, se reducirá la prevalencia de infección crónica por este virus. Este proceso se puede acelerar más si se inicia una campaña de inmunización para adolescentes con un esquema de dos dosis en lugares donde se registre un aumento documentado de seroprevalencia debido a la transmisión sexual.

LECCIONES DE LAS AMÉRICAS

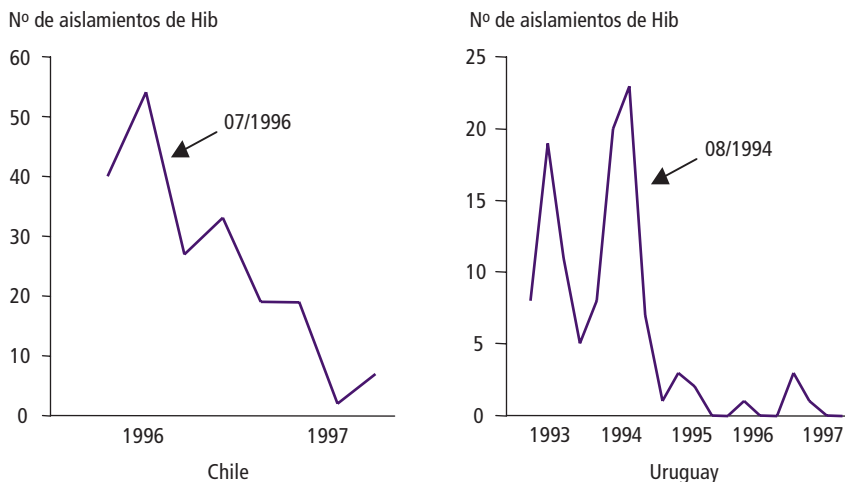
Además de reducir el número de inyecciones, las vacunas combinadas han contribuido significativamente a armonizar los esquemas de inmunización de los países en las Américas. En 1992, la OMS propuso incluir la vacuna contra la hepatitis B en los países donde esta enfermedad era endémica (tasas de prevalencia de 8% o más) para 1995 y en todos los países independientemente de la prevalencia para 1997. En 1991, el ACIP de Estados Unidos recomendó que se incluyeran las vacunas contra la HB y el Hib (como inyecciones separadas) en el esquema universal rutinario de inmunización para los lactantes de ese país. En 1996, la OMS recomendó que los países consideraran el uso de la vacuna combinada DTP-HB cuando estuviera comercialmente disponible. En 1997, el Consejo Directivo de la

FIGURA 1. Casos de rubéola notificados por año, Región de las Américas, 1982–2005.^a^a Datos del 2005 hasta la semana 41.**Fuente:** Organización Panamericana de la Salud/Ministerios de Salud.

OPS instó a sus Estados Miembros a reforzar la vigilancia en preparación para la introducción de nuevas vacunas (como *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B y sarampión-rubéola-parotiditis) a fin de determinar con precisión la carga de la enfermedad y desarrollar una estrategia adecuada de vacunación. En 1998, varios países en la Región introdujeron la vacuna SRP en reemplazo de la vacuna contra el sarampión y, de esta forma, el número de vacunas en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) aumentó de seis a ocho sin alterar el esquema de vacunación. Para 2002, más de 90% de los niños de la Región recibía la vacuna SRP, y los países de las Américas registraban una marcada reducción en el número de casos registrados de síndrome de rubéola congénita (SRC) (figura 1) (8).

Aunque la vacuna conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b ha estado disponible y en uso en Estados Unidos y Canadá desde 1987; Uruguay, que contaba con un programa de vigilancia de la meningitis, recién decidió incluir la vacuna Hib en su programa regular de inmunización en el año 1994. Dos años después, gracias a un sólido sistema de vigilancia y a la experiencia de varios estudios clínicos sobre la vacuna Hib en el país, Chile imitó el ejemplo uruguayo. El impacto de la vacuna Hib sobre la enfermedad invasiva en ambos países fue impresionante (figura 2). Como se observa en la figura 2, a un año de su introducción, la incidencia de enfermedad invasiva debido a *Haemophilus influenzae* tipo b en ambos países se redujo marcadamente (10).

Hacia 1996 Estados Unidos, Canadá, Uruguay y Chile aplicaban la vacuna Hib en beneficio de 4,5 millones de lactantes: 30% de todos los recién

FIGURA 2. Impacto de la vacunación Hib en Chile y Uruguay hasta septiembre de 1997.

Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

nacidos en la Región de las Américas pero tan sólo 3,4% de todos los recién nacidos en América Latina. En 1999, con la disponibilidad de una nueva fórmula de vacuna (DTP-HB-Hib), México y Brasil se unieron al Fondo Rotatorio de la OPS y, gracias a las compras de gran volumen, contribuyeron a reducir el precio de la vacuna Hib, que había oscilado de EUA\$ 4,00 a EUA\$ 8,50 cuando se la compraba directamente a los fabricantes y llegó a un mínimo récord de EUA\$ 3,50 (incluidas DTP y HB). Al participar en el Fondo Rotatorio, estos dos países estuvieron en condiciones de introducir tanto la Hib como la HB sin alterar sus esquemas de inmunización. La reducción en los precios ejerció un importante impacto en los precios de la Hib monovalente y de la DTP-Hib debido a la competencia, que permitió que otros países en la Región pudieran incorporar el Hib a su programa regular de inmunización. Para el año 2000, se calculaba que 15.889.000 lactantes, 92% de todos los recién nacidos en la Región y 89% de todos los recién nacidos en América Latina, habían recibido las vacunas contra Hib y hepatitis B (figura 3). Desde entonces, muchos países en las Américas han introducido vacunas combinadas que contienen Hib, HB, o ambas, como la vacuna pentavalente DTP-HB-Hib (10).

COSTOS

El precio de las nuevas vacunas es uno de los factores disuasivos más importantes para su introducción. Se espera que las nuevas vacunas combinadas cuesten más que las vacunas infantiles tradicionales. En conse-

RECUADRO 2. Introducción de vacunas combinadas, México, 1956–2004.

Año	Vacuna
1956	Introducción de la vacuna trivalente VIP de Salk
1961	Difteria, tétanos, tos ferina (2, 4 y 6 meses)
1962	VIP suplantada por la VPO de Sabin
1973	Introducción del Programa PAI Universal (BCG, VOP, DTP y sarampión)
1997	TT reemplazada por Td como refuerzo (12 años)
1998	SRP (12 meses, refuerzo a los 6 años)
1998	DTP- hepatitis B, <i>H. influenzae</i> tipo b (2, 4 y 6 meses)
2000	Td, SR y HB para adolescentes (12 a 19 años)
2004	Influenza trivalente (6 a 23 meses)

por Td, y la SR se agregó al esquema adolescente como un intento para eliminar el tétanos neonatal, proteger contra la difteria y acelerar la contención del sarampión autóctono y la eliminación del síndrome de rubéola congénita. Preocupado por la inminente pandemia de influenza, el Consejo Nacional de Vacunación de México (CONAVA) introdujo la vacuna trivalente contra la influenza en 2004 como parte del programa nacional de inmunización para lactantes entre 6 y 23 meses (43).

Durante un período de ocho años (1997–2004), con la incorporación de vacunas combinadas, el esquema de inmunización mexicano prácticamente se duplicó: de las 6 vacunas tradicionales aumentó a 11. Sin embargo, como las vacunas combinadas se incorporaron al esquema vigente, el número de inyecciones no varió. Durante el mismo período, el costo de las vacunas aumentó significativamente, de EUA\$ 1,40 para el esquema PAI completo a EUA\$ 13,50 cuando la vacuna antisarampionosa fue reemplazada por la SRP y la DTP por la DTP-HB-Hib. Las razones detrás del éxito de la introducción de la vacuna Hib en la Región se pueden atribuir a la existencia de sólidos programas PAI en los países junto con un firme liderazgo en los niveles central y de país de la OPS (44).

DESAÍOS PENDIENTES

Las vacunas combinadas desempeñarán un papel importante en las estrategias de inmunización infantil futuras. Su desarrollo debe centrarse en

generar inmunidad sólida y amplia a varios antígenos de una serie de patógenos a través del mayor empleo posible de metodologías de combinación. En tal sentido, los avances en biología molecular e ingeniería genética realizarán contribuciones claves a la investigación y la elaboración de nuevas vacunas combinadas, incluidas las vacunas de ADN y las vacunas conjugadas. Asimismo, se están explorando medios alternativos de administración de antígenos múltiples por vía mucosa y cutánea (45).

Lograr un grado óptimo de seguridad y eficacia para todas las vacunas es una máxima prioridad, en especial porque las vacunas se administran a niños sanos. Es necesario que la investigación previa a la autorización de vacunas combinadas que contienen componentes ya autorizados o antígenos nuevos cuente con estudios clínicos prospectivos multinacionales bien coordinados, con tamaños de muestra realistas y con grupos de control adecuados. La principal tarea para anticipar la introducción de vacunas combinadas existentes o nuevas requiere la participación conjunta de varios ministerios gubernamentales, investigadores, fabricantes de vacunas del sector privado y público, organismos internacionales y locales de regulación, organismos internacionales y la población general. El éxito de estas estrategias de salud pública dependerá del valor que los países otorguen al beneficio derivado de las vacunas y, en consecuencia, de cómo logren que las vacunas lleguen a sus poblaciones y cómo garanticen su sostenibilidad una vez que las hayan introducido. Es importante resaltar que existe una diferencia entre el hecho de que las vacunas sean económicas y que sean asequibles (11, 45, 46). Las lecciones de las Américas demuestran que, si la voluntad política se combina con estrategias innovadoras de financiamiento y consolidación de compra, es posible introducir y utilizar nuevas vacunas combinadas en los países, independientemente de su nivel de ingreso.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements: United States, 1900–1999. *MMWR* 1999;48(12):241–243.
2. Postema AS, Myers M G, Breiman RF. Challenges in the development, licensure, and use of combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33(4 suppl): S261–S266.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: recommended childhood immunization schedule: United States, 2000. *MMWR* 2000;49(47): 35–38.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: recommended childhood immunization schedule: United States, 2005. *MMWR* 2005;53(51): Q1–Q3.
5. Woodin KA, Rodewald LE, Humiston SG, Carges MS, Schaffer SJ, Szilagyi PG. Physician and parent opinions. Are children becoming pincushions from immunizations? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149(8):845–849.

6. Vivier PM, Alario AJ, Peter G, Leddy T, Simon P, Mor V. An analysis of the immunization status of preschool children enrolled in a statewide Medicaid managed care program. *J Pediatr* 2001;139(5):624–629.
7. Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and urban area vaccination coverage levels among children aged 19–35 months—United States, 1997. *MMWR* 1997;47(26):547–554.
8. Dietz V, Venczel L, Izurieta H, et al. Assessing and monitoring vaccination coverage levels: lessons from the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16(6):432–442.
9. Decker MD, Edwards KM, Bogaerts HH. Combination vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004: 825–861.
10. Di Fabio JL and de Quadros, C. Considerations for combination vaccine development. *Clin Infect Dis* 2001;33(4 suppl):S340–S345.
11. Weniger BG, Chen RT, Jacobson SH. Addressing the challenges to immunization practice with an economic algorithm for vaccine selection. *Vaccine* 1998; 16(19):1885–1897.
12. Dietz VJ, Stevenson J, Zell ER, Cochi S, Hadler S, Eddins D. Potential impact on vaccination coverage levels by administering vaccines simultaneously and reducing dropout rates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(9):943–949.
13. American Academy of Pediatrics. Combination Vaccines for Childhood Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Pediatrics* 1999;103(5 Pt 1): 1064–1077.
14. Usonis V, Bakasenas V, Willems P, Clemens R. Feasibility study of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine and comparison of clinical responses with diphtheria tetanus-acellular pertussis (DTaP) and hepatitis B vaccines applied as mixed or injected separate limbs. *Vaccine* 1997;15(15):1680–1686.
15. Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(12):1113–1121.
16. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(11 suppl):S40–S44.
17. Yeh SH, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(10):973–980.
18. Elliman D, Bedford H. Safety and efficacy of combination vaccines. *BMJ* 2003; 326(7397):995–996.
19. Taffs RE. Potency tests of combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33(4 suppl):S362–S366.
20. Faingezicht I, Avila-Aguerro ML, Cervantes Y, Fourneau M, Costa Clemens SA. Primary and booster vaccination with DTPw-HB/Hib pentavalent vaccine in Costa Rican children who had received a birth dose of hepatitis B vaccine. *Rev Panam Salud Publica* 2002;12(4):247–257.

21. Santos JI, Martin A, De Leon T, Rivera L, Gaitan ME, Del Rio C, Oselka G, Cervantes Y, Rubio P, Clemens SA, de Mendonca JS. DTPw-HB and Hib primary and booster vaccination: combined versus separate administration to Latin American children. *Vaccine* 2002;20(13-14):1887-1893.
22. Granoff DM, Rappuoli R. Are serological responses to acellular pertussis antigens sufficient criteria to ensure that new combination vaccines are effective for prevention of disease? *Dev Biol Stand* 1997;89:379-389.
23. Tiru M, Hallander HO, Gustafsson L, Storsaeter J, Olin P. Diphtheria antitoxin response to DTP vaccines used in Swedish pertussis vaccine trials, persistence and projection for timing of booster. *Vaccine* 2000;18(21):2295-2306.
24. Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI, Hosbach P, Christian E, Vidor E, et al. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:863-870.
25. Lee CY, Thipphawong J, Huang LM, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999;103(1):25-30.
26. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999;354(9195):2063-2068.
27. Daum RS, Zenko CE, Given GZ, Ballanco GA, Parikh H, Germino K. Magnitude of interference after diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus vaccination is related to the number of doses administered. *J Infect Dis* 2001;184(10):1293-1299.
28. Vidor E, Hoffenbach A, Fletcher MA. *Haemophilus influenzae* type b vaccine: reconstitution of lyophilized PRP-T vaccine with a pertussis-containing pediatric combination vaccine, or a change in the primary series immunization schedule, may modify the serum anti-PRP antibody responses. *Curr Med Res Opin* 2001;17(3):197-209.
29. Trotter CL, Ramsay ME, Slack MPE. Rising incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health* 2003;6(1):55-58.
30. Johnson NG, Ruggeberg JU, Balfour GF, Chen Lee Y, Liddy H, Irving D, Sheldon J, et al. *Haemophilus influenzae* type b reemergence after combination immunization. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):937-939.
31. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998;66(5):2093-2098.
32. Buttery JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, Diggle L, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants. *JAMA* 2005;293(14):1751-1758.
33. Halsey NA. Combination vaccines: defining and addressing current safety concerns. *Clin Infect Dis* 2001;33(4 suppl):S312-S318.
34. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufbold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B

- virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000;137(3):304–312.
35. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637–641.
 36. Miller E. MMR vaccine: review of benefits and risks. *J Infect* 2002;44(1):1–6.
 37. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109(1):124–129.
 38. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002;360(9347):1737–1741.
 39. Clemens J, Brenner R, Rao M, Tafari N, Lowe C. Evaluating new vaccines for developing countries. Efficacy or effectiveness? *JAMA* 1996;275(5):390–397.
 40. Clemens J, Jodar L. Introducing new vaccines into developing countries: obstacles, opportunities and complexities. *Nature Med* 2005;11(4 suppl):S12–S15.
 41. Silveira TR, da Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, Urdeneta E, Clemens SAC. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 1999;6(6):378–383.
 42. Mahoney R. Policy analysis: an essential research tool for the introduction of vaccines in developing countries. *J Health Popul Nutr* 2004;22(3):331–337.
 43. Santos JI. Cambio estratégico en el programa de vacunación universal de México: vacunación contra influenza en población pediátrica de 23-26 meses. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2004;61:461–464.
 44. Frenk-Mora J, Tapia-Conyer R, and Santos JI. A vision for the national financing of immunization programs. In: de Quadros C, ed. *Vaccines: preventing disease and protecting health*. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2003;333–340.
 45. Hinman AR. Perspectives on the state of combination vaccines: summary of the rapporteur for the International Symposium on Combination Vaccines. *Clin Infect Dis* 2001 Dec 15;33(4 suppl):S372–S375.
 46. Andrus JK, Tambini G, Di Fabio JL, et al. Anticipating new vaccines in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16(6):369–370.

USO ÓPTIMO DE LA VACUNA BCG

Mauricio L. Barreto, MD, MPH, PhD,¹

Susan M. Pereira, MD, MPH¹ y Sergio S. Cunha, MD, MPH¹

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es uno de los principales problemas de la salud pública actual: más de 50 millones de personas están infectadas por el bacilo de la TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Se calcula que cada año se registran más de 6 millones de nuevos casos y dos millones de muertes y que la infección tuberculosa latente (ITL) está presente en más de 2.000 millones de personas en todo el mundo. Debido a ciertos factores (como cualquier patología que genere deficiencia inmunológica), un bajo porcentaje del total de casos de ITL se convierten en casos clínicos de TB. La manifestación más frecuente es la TB pulmonar, que también es la forma que más contribuye a la diseminación del *M. tuberculosis* y, en consecuencia, requiere mayor atención en el campo de la salud pública. En los países en desarrollo, la incidencia de la TB ha permanecido elevada durante las últimas décadas y, en los países con una carga alta de sida, ha aumentado notablemente (1). En los países industrializados, el aumento de la incidencia de la TB se asoció con un aumento en la incidencia del sida y, en algunos lugares, con un incremento de la pobreza o de la desigualdad social (2).

En los países con una prevalencia baja de TB los programas de control se concentran en la identificación y el tratamiento tanto de las personas con infección latente para evitar que se conviertan en nuevos casos clínicos, como de los casos de forma temprana. Uno de los principales argumentos utilizados a favor de interrumpir la vacuna BCG en algunos de esos países ha sido que esta vacuna interfiere con el resultado de la prueba cutánea de tuberculina (PCT), el examen tradicional para el diagnóstico

¹ Instituto de Salud Colectiva, Universidad Federal de Bahía, Bahía, Brasil.

de ITL. No obstante, en los países en desarrollo con una carga elevada de TB, las medidas para controlar la enfermedad incluyen la vacunación neonatal con BCG, al igual que el diagnóstico y el tratamiento de los casos de TB y la quimioprofilaxis entre los contactos de casos de TB (3).

La producción de la vacuna BCG, que se utiliza en todos los países, está a cargo de diferentes laboratorios de todo el mundo. La BCG se deriva de una especie atenuada del bacilo tuberculoso bovino virulento desarrollado por Calmette y Guérin. En 1908, estos dos investigadores comenzaron a desarrollar una serie de subcultivos de un bacilo virulento *M. bovis*, aplicando 231 ciclos de cultivo con transferencias cada tres semanas en un medio de cultivo que contenía glicerol, papa y bilis. Después de 13 años, se obtuvo una cepa atenuada de *M. bovis*, que se denominó "bacilo Calmette-Guérin" (BCG). La vacuna derivada de este bacilo fue la primera vacuna contra la TB humana y sigue siendo la única hasta la fecha (4).

Las vacunas BCG producidas por diferentes laboratorios, si bien se asemejan en numerosas características bacteriológicas, no son idénticas en razón de la variabilidad biológica en las diferentes cepas, que son genotípica y fenotípicamente distintas. Por lo tanto, las características de la vacuna BCG difieren con respecto a ciertos aspectos de viabilidad, inmunogenicidad, reactogenicidad y virulencia residual, en función de la cepa utilizada por el laboratorio. Estudios más recientes del genoma han demostrado que las diferentes cepas de BCG también difieren en algunas características genéticas (5).

La vacuna, utilizada por primera vez en 1921, se administró por vía oral a un recién nacido de una madre infectada con TB; el niño no mostró efectos adversos. Aunque la vacuna BCG provoca algunos efectos secundarios, en general se la considera segura. En 1929–1930 en Lübeck, Alemania, se produjo un evento adverso relacionado con la administración de la vacuna BCG. Una vacuna BCG oral contaminada con bacilos tuberculosos virulentos se administró a 251 lactantes, de los cuales murieron 73 (6).

En 1927, se introdujo la administración intradérmica de la vacuna BCG. Europa la adoptó mayoritariamente en los años siguientes como parte de las medidas para combatir la TB. Hacia 1939, se había desarrollado un método de vacunación de punciones múltiples (3, 4, 7). A principios de 1930, se iniciaron los primeros estudios clínicos para analizar la protección de la primera dosis. En función de los resultados de los estudios que demostraron que la BCG era muy eficaz, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) comenzaron a recomendar que se realizaran campañas de vacunación de BCG en todo el mundo. Desde 1948 la OMS recomienda que se administre la vacuna BCG (3). Se estima que entre 1948 y 1974 1.500 millones de personas recibieron la vacuna BCG. En 1974 la vacuna se incorporó en el esquema de vacunación para lactantes del Programa Ampliado de inmu-

nización (PAI). En la actualidad, prácticamente todos los países recomiendan la aplicación de la vacuna BCG, y se calcula que aproximadamente 100 millones de niños la reciben cada año. En todo el mundo, la cobertura de la vacunación con la BCG a fines del decenio de 1990 alcanzó al 85% de todos los neonatos. Los valores más bajos de vacunación se registraron en las Regiones de África, Sudeste de Asia y del Pacífico Occidental (3).

Aunque en principio la vacuna BCG se desarrolló para prevenir la TB, recientemente se ha demostrado que ejerce un efecto protector contra otras micobacteriosis, en especial contra la lepra y la úlcera de Buruli (8). Además ha resultado eficaz en la inmunoterapia de ciertas formas de cáncer, en particular el de vejiga (9). Asimismo, se han comunicado hallazgos aislados no probados que incluyen efectos protectores contra la anquilostomiasis (10) y otras infecciones por helmintos (11), y se han publicado trabajos acerca de una incidencia reducida de atopia en niños vacunados con BCG (12, 13).

CONTROVERSIAS ACERCA DEL EFECTO DE LA PRIMERA DOSIS DE BCG EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Se han realizado varios estudios para analizar la eficacia protectora de la vacuna BCG contra la TB. Según los aspectos del diseño del estudio o las zonas geográficas donde se realizó el estudio, se han observado enormes variaciones en el grado de eficacia de la protección, las cuales han suscitado inquietud con respecto a ciertos usos de la vacuna. Cabe destacar que estas inquietudes se fueron tornando cada vez más polémicas debido a la aparición de nueva información en las últimas décadas. Por ejemplo, en la actualidad se ha logrado un vasto consenso acerca del grado de protección que la primera dosis de BCG ofrece contra las formas graves de la TB en los niños (en especial contra la meningitis y la enfermedad miliar); sin embargo, los especialistas siguen debatiendo el efecto protector de la vacuna sobre la TB pulmonar, que es el principal objetivo del control de la patología.

Como se dijo, desde el decenio de 1930 se han realizado numerosos estudios clínicos para evaluar la eficacia de la primera dosis de BCG contra la TB. Con respecto a la TB pulmonar, los resultados han mostrado un rango de eficacia que varía entre 0% y 80% (14-20). El último estudio, que fue el de mayor envergadura, se llevó a cabo en Madrás, India, y demostró protección nula. Este resultado sirve para resaltar la complejidad del debate actual sobre la vacuna BCG. Las variaciones en estos hallazgos han acentuado el grado de incertidumbre entre la comunidad de control de la TB con respecto al efecto protector de la vacuna BCG contra la TB pulmonar (7, 21).

Los estudios de control de casos, realizados para evaluar la eficacia de la primera dosis de BCG como protección contra la TB, reportaron porcentajes de eficacia de la protección que oscilaron entre 6% y 73% para todas las formas de TB. Cabe destacar la medida de resultado en la mayoría de los estudios de control de casos de las instancias de TB pulmonar. La protección específica contra la TB pulmonar osciló entre 10% y 66%. Se observó menor grado de variación para la TB meníngea y miliar, y el porcentaje mínimo de protección notificado fue de 50%. Es cierto que estos estudios difieren entre sí en diversos aspectos de diseño, incluidos la edad de los casos o la población en estudio, las formas clínicas y el diagnóstico de TB, la selección de controles y el tamaño de la muestra (22-37). Otros estudios de control de casos realizados en niños con infección por VIH no mostraron pruebas de que la vacuna BCG protegiera contra las formas pulmonar o extrapulmonar de la TB (38, 39).

Se han empleado datos provenientes de diversos estudios controlados aleatorizados y estudios de control de casos en numerosos metanálisis, a fin de obtener cálculos del efecto de la vacuna BCG. La protección contra la meningitis tuberculosa y miliar fue homogénea y elevada en todos los estudios de metanálisis, es decir que se obtuvo un resultado conjunto de efecto protector de 86% (40). El efecto protector conjunto contra todas las formas de TB fue similar a los resultados de los estudios controlados aleatorizados y de los estudios de control de casos, 51% y 50% respectivamente (41). Los resultados de los cálculos conjuntos sobre el efecto de la vacuna BCG contra la TB pulmonar deben analizarse con precaución. Algunos especialistas consideran que los metanálisis son inadecuados para obtener cálculos sintéticos del efecto protector de la vacuna debido al grado muy elevado de heterogeneidad en los estudios empleados (42).

¿POR QUÉ ES TAN VARIABLE EL EFECTO DE LA BCG EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR?

La variación en la protección de la vacuna BCG se ha atribuido a los siguientes cuatro factores:

- **Variabilidad biológica del BCG debido a diferentes cepas.** Este efecto se debe a las mutaciones de las cepas de BCG y a las diferencias inmunogénicas entre las cepas cultivadas en diferentes laboratorios en el transcurso de muchos años. Estudios realizados en diferentes países con la misma cepa de BCG han obtenido resultados discordantes con respecto a los cálculos de eficacia (21, 43, 44).
- **Exposición a micobacterias ambientales.** Las micobacterias ambientales (MA) pueden dar lugar a interacciones con el sistema inmunológico

del receptor e interferir con la protección de la BCG. Estudios clínicos realizados en países alejados del ecuador, que se caracterizan por una prevalencia baja de micobacterias ambientales, comunicaron valores más altos de eficacia. Los valores bajos de eficacia notificados en el sur de la India concuerdan con la inmunidad heteróloga adquirida a través de la exposición a las micobacterias ambientales. Los estudios de meta-análisis sugieren que es posible que el 41% de la variación en los cálculos de eficacia se explique por la variación en la latitud, como una medida de reemplazo de la exposición a micobacterias ambientales (21, 44, 45).

- **Vía de infección.** Se ha demostrado que la BCG brinda una fuerte protección cuando la TB es consecuencia del mecanismo de infección primaria (por ejemplo, la meningitis tuberculosa) y que la protección es reducida cuando la patología se debe a una reinfección exógena. Si esta hipótesis se confirma, la BCG ofrecería menor protección en las poblaciones en alto riesgo de contraer infección y que tienen altos porcentajes de reinfección exógena (20).
- **Factores relacionados con la administración de la vacuna.** Muchos factores se relacionan con el uso de la BCG, como la viabilidad, la dosis, la vía de administración, el almacenamiento o el transporte inadecuados de la vacuna y la técnica de vacunación. Los factores de la persona a la que se le aplica la vacuna, como el estado nutricional, la presencia de infecciones concurrentes y las características genéticas, también desempeñan un papel (20, 46, 47).

En síntesis, si bien las pruebas apoyan la hipótesis de las micobacterias ambientales, aún no se han obtenido pruebas concluyentes.

DURACIÓN DEL EFECTO DE LA BCG

Saber cuánto dura la protección neonatal de la BCG es fundamental para tomar decisiones racionales de política sobre vacunación (1). Hasta la fecha, las pruebas sugieren que la protección disminuye con el transcurso del tiempo (48), y hasta hace poco no existían pruebas de que la protección contra la enfermedad pulmonar durara más de 15 años después de la vacunación. Sin embargo, un estudio reciente informó que la protección duró más de 60 años en los indígenas americanos y los nativos de Alaska que participaron en un estudio clínico sobre la vacuna BCG controlado con placebo (que se inició en 1935–1938) y todavía estaban en riesgo de desarrollar TB (49). Otro estudio que empleó el grupo de control de un estudio clínico sobre la eficacia de la revacunación en niños en edad escolar en Brasil mostró que la protección de la vacuna BCG neonatal fue considerable durante 15 a 20 años contra todas las formas de TB (50). De con-

firmarse, estos dos estudios recientemente publicados sugieren que la protección de la vacuna BCG puede durar mucho más de lo que se pensaba anteriormente.

REVACUNACIÓN CON BCG

Debido a que el efecto protector de la vacuna BCG disminuye con el tiempo y a la posibilidad de que una dosis de refuerzo aumente el efecto, en algunos países como Chile, Hungría, Portugal y Rusia se ha repetido la dosis sistemáticamente. Sin embargo, los programas mundiales de la OMS sobre TB y vacunas no recomiendan repetir la vacunación con BCG, ya que no hay pruebas concluyentes que determinen si la revacunación otorga mayor protección (51). De hecho, gran parte de las pruebas a favor o en contra de la revacunación con BCG provienen de estudios observacionales no concluyentes. En Hungría, la revacunación se ha empleado desde 1959 en la población de menos de 20 años sin respuesta de la tuberculina al derivado proteico purificado (DPP). Se observó una rápida disminución de la incidencia de TB en los niños revacunados en comparación con la población adulta no revacunada, atribuida al efecto de la revacunación con BCG (52). Un estudio de control de casos realizado en Chile, donde se ha adoptado la revacunación con BCG, no mostró un efecto protector (53). En Finlandia, la segunda dosis de la vacuna BCG se interrumpió después de 1990 ya que no se observó un aumento del efecto protector contra la incidencia de la TB (54). Los resultados publicados de un estudio clínico controlado aleatorizado que se llevó a cabo en la población general de Malawi para evaluar el efecto de la revacunación no mostraron protección contra la TB, pero sí 50% de reducción en el número de casos de lepra (55). Cabe destacar que en ese país la primera dosis tampoco protegió contra la TB. En Brasil, los resultados de un gran estudio clínico controlado aleatorizado realizado en niños de edad escolar en dos ciudades no mostraron protección derivada de la revacunación con BCG contra la TB ni contra la lepra (56). Aún no se han publicado resultados sobre la lepra (57).

CICATRIZ DE LA BCG

La vacuna BCG suele dejar una cicatriz en el lugar donde se aplica la inyección (58). La cicatriz de la BCG se considera un buen indicador de vacunación BCG anterior. En dos ciudades de Brasil, la sensibilidad y la especificidad de la lectura de las cicatrices de BCG fueron elevadas para la vacunación anterior (59, 60). No obstante, otros autores han demostrado que de 17% a 25% de los niños vacunados con BCG no tienen cicatrices

(61, 62). No se han registrado pruebas concluyentes de asociación entre la presencia de la cicatriz de la BCG y la protección de la vacuna. El tamaño de la cicatriz se relaciona con la respuesta a la tuberculina anterior a la vacunación. Se observó que las personas con una mayor respuesta a la tuberculina anterior a la vacunación tenían cicatrices de 2,8 mm o más (63). Se han descrito cicatrices pequeñas cuando se administra una dosis más baja de BCG (0,05 ml) (64). Las publicaciones documentan una asociación positiva entre el tamaño de la cicatriz de la vacuna BCG y el número de vacunas (62, 65).

RESPUESTA A LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA Y VACUNACIÓN CON BCG

La respuesta a la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) mide el grado de alergia a la proteína de la tuberculina. La vacunación BCG interfiere con la respuesta a la PCT, en especial cuando la prueba cutánea se realiza en los 15 años posteriores a la aplicación de la vacuna. Las respuestas a la PCT obtenidas cuando la BCG se administró después de la primera infancia fueron más elevadas (RR 10, Intervalo de confianza (IC) 95%: 5,29 a 18,89) que después de la administración neonatal (RR 2,4, IC 95%: 2,00 a 2,97). Una reacción a la prueba de la tuberculina después de la vacunación ya no se considera un indicador de inmunidad inducida por la vacuna BCG (66, 67). No hay pruebas de que las reacciones diferidas después de la vacunación con BCG se asocien con protección proporcionada por la vacuna.

BCG Y LEPROSIA

Aunque la BCG se desarrolló en primera instancia para prevenir la TB, pronto se estableció la hipótesis de que también podría evitar la lepra. En consecuencia, desde el decenio de 1960 se han realizado varios estudios. Se llevaron a cabo siete estudios clínicos controlados en seis países (7, 68). Para la población general, la protección de la vacuna varió de no tener ningún efecto (en Brasil) (69) a una eficacia de 50% (en Malawi) (7); estos fueron cálculos de estudios que evaluaban la segunda dosis. Con respecto a la primera dosis, la protección de la vacuna osciló de 14% en India (en la población general) a 80% (entre contactos). Se realizaron 14 estudios de control de casos con el objetivo de evaluar el efecto de la vacuna BCG en la lepra (12 estudios sobre la primera dosis) (7, 70–73). En 13 de esos estudios, la BCG se administró sistemáticamente a la población como parte de las medidas de control contra la TB. En un estudio, la vacuna BCG se administró a personas en contacto con la lepra como práctica médica siste-

mática (74). En 12 estudios de control de casos se observaron cálculos de protección general de la vacuna con resultados estadísticamente significativos que oscilaron de 36% (75) a 90% (71). En dos estudios, se registró protección solamente en el caso de formas clínicas específicas de la enfermedad (76, 77). En consecuencia, se registraron pruebas constantes de que la primera dosis de la vacuna BCG protege contra la lepra. Asimismo, existen algunos datos probatorios de que una dosis adicional otorga mayor protección (55, 74, 78). No obstante, los cálculos de esta protección varían, y los intentos por realizar cálculos conjuntos fueron difíciles de interpretar. En consecuencia, a pesar de la elevada protección que se encontró en algunos estudios (7, 13), no es sencillo generalizar el impacto de esa vacunación contra la lepra. Aún no hay respuesta a los interrogantes acerca de a quién vacunar para un control de la lepra, con qué frecuencia y cuándo hacerlo (79).

En Brasil, donde durante varios años se ha recomendado oficialmente la vacunación/revacunación con BCG a los contactos domésticos de los casos de lepra, todavía no se han demostrado los beneficios verdaderos de esa estrategia en términos de su impacto en la incidencia de la lepra en la comunidad y de su costo-efectividad (80).

Entonces, ¿se debería recomendar la vacuna BCG como protección contra la lepra? Uno de los resultados secundarios de la primera dosis neonatal de BCG puede ser su efecto protector contra la lepra (13). Sin embargo, se sigue debatiendo si es recomendable la vacunación de los contactos de lepra. En función de las pruebas recabadas hasta la fecha, parecería que no es fácil predecir el impacto de la vacunación con BCG orientada específicamente contra la lepra entre los contactos y, en consecuencia, debería recomendarse solamente bajo un control minucioso. Su impacto dependerá de la eficacia de una segunda dosis de la vacuna en niños y adultos, y del porcentaje de casos de lepra en la población general que se originó en los contactos (80). En los lugares donde ya se han implementado dichas estrategias, es aconsejable realizar estudios bien diseñados para evaluar su impacto.

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA BCG

Los eventos adversos más frecuentes son úlceras locales y linfadenitis supurativa (SL, por sus siglas en inglés) regional. La tasa de incidencia de eventos adversos varió de 0,1 cada 1.000 niños vacunados en Dinamarca a 5,0 cada 1.000 niños vacunados en algunos países en desarrollo (81). La mayoría de los casos de SL se produjeron durante los primeros 5 meses después de la vacunación. La diseminación mortal del BCG es un evento poco frecuente (con una incidencia de solamente 0,19 a 1,56 por cada mi-

llón de vacunados) y se produce cuando se vacuna accidentalmente a personas con inmunidad celular gravemente deprimida. Otros eventos poco frecuentes son los casos de osteítis por BCG, con una tasa estimada de 0,6 a 46 casos por cada millón de niños vacunados (81). El desarrollo de inmunosupresión progresiva puede llevar a una reactivación de microorganismos latentes de BCG y provocar eventos adversos regionales o diseminados. Se han descrito eventos adversos diseminados en pacientes con sida. El número de casos conocidos es bajo, posiblemente debido a la baja notificación ya que es necesaria la intervención de análisis de laboratorio para realizar un diagnóstico (82). La aparición de eventos adversos se correlaciona con la concentración bacteriana de la vacuna, la edad al recibir la vacuna, la cepa BCG utilizada y la técnica de aplicación empleada. La revacunación no parece aumentar significativamente la frecuencia de los eventos adversos asociados con el uso de la BCG (83).

BCG Y SIDA

La epidemia de VIH/sida ha contribuido a aumentar la incidencia de la TB en varios países desarrollados y en vías de desarrollo. La principal explicación para este aumento es que los pacientes con VIH/sida a menudo tienen sistemas inmunológicos gravemente deprimidos que favorecen la reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL). La inquietud principal con respecto al control de la TB en los pacientes con VIH/sida es el rol de la vacuna BCG. Se sabe que los niños con síndrome de inmunodeficiencia desarrollan con mayor frecuencia linfadenitis o enfermedad diseminada por BCG después de la vacunación. La OMS recomienda que los niños asintomáticos que viven en países con una alta prevalencia de TB se vacunen con BCG, pero que los niños sintomáticos infectados por VIH no reciban la vacuna. En general, los países con una prevalencia baja de TB tienden a no adoptar la vacuna BCG para las personas infectadas por VIH (84).

BCG EN LA PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS: USO SISTEMÁTICO

En la gran mayoría de los países la primera dosis de BCG es parte del esquema sistemático de vacunación, con variaciones entre países relacionadas solamente con el grupo de edad al que se aplicará la vacuna y el número de dosis que se administrarán. Sólo unos pocos países, entre ellos Estados Unidos y los Países Bajos, no recomiendan la vacunación sistemática con BCG para sus poblaciones. En los países con una carga elevada de la enfermedad, es indudable que se debe administrar una dosis única de

vacuna BCG a los lactantes al poco tiempo de nacer. La OMS recomienda la aplicación intradérmica en la región deltoides del brazo utilizando una jeringa y una aguja. Unos pocos países adoptaron la administración percutánea con una técnica de punciones múltiples. La dosis recomendada es 0,1 ml, aplicada intradérmicamente en la parte más baja del músculo deltoides derecho. Esta recomendación se basa en la elevada eficacia de la vacuna BCG en la protección contra la TB diseminada en niños, u otras presentaciones graves de la patología (3). En el Reino Unido y en otros países europeos, la primera dosis de la BCG se administra a los niños en edad escolar (12–13 años) con resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina. Varios países han aplicado la repetición de la vacuna BCG, por ejemplo Portugal y Suiza recomiendan dos dosis, mientras que Rusia y otros países de Europa del este han adoptado hasta 5 dosis. No obstante, como se analizara anteriormente, no se registran pruebas que apoyen la administración de más de una dosis de la vacuna (7, 85).

ADMINISTRACIÓN DE LA BCG A LOS TRABAJADORES DE LA SALUD

Los trabajadores de la salud tienen una incidencia más alta de TB en comparación con otras categorías profesionales. Hace poco, se han notificado brotes intrahospitalarios de TB, algunos causados por cepas multirresistentes. En los países con una baja prevalencia de TB, la transmisión intrahospitalaria se ha descrito en grupos de pacientes y trabajadores de la salud (86). Muchos especialistas están de acuerdo en que se debe recomendar la vacunación con BCG en el personal de la salud no vacunado con resultado negativo en las pruebas cutáneas de tuberculina (7, 84) (Ver recuadro 1).

¿SERÁ REEMPLAZADA LA BCG? ESTADO DEL DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS CONTRA LA TUBERCULOSIS

En los países en desarrollo las ventajas de utilizar la vacuna BCG superan sus deficiencias. Estas deficiencias incluyen: el efecto variable en la TB pulmonar según la ubicación geográfica, la dificultad de interpretar la prueba cutánea de la tuberculina y la falta de seguridad de la vacuna en pacientes con sistemas inmunológicos deprimidos. No obstante, ésta no es la situación de los países industrializados, donde se están realizando grandes esfuerzos por identificar nuevas vacunas contra la TB. La vacuna ideal debe superar las deficiencias de la vacuna BCG y, en especial, ser eficaz después de la exposición al *M. tuberculosis*. Además, ya se han concebido vacunas

Recuadro 1. Síntesis de las recomendaciones sobre vacunación con BCG**Quién se debe vacunar**

- Recién nacidos que viven en zonas donde la prevalencia de la TB es de moderada a alta.
- Lactantes y niños en riesgo especial de exposición a la TB en zonas de endemia baja.
- Niños asintomáticos con infección por VIH que estén en alto riesgo de infección.
- Trabajadores de la salud no vacunados anteriormente, con resultados negativos en la prueba cutánea de tuberculina o grado 1 en la prueba de Heaf [correspondiente a un resultado negativo en Mantoux (< 5mm), realizada utilizando 10 UT (0,1ml/100 UT/m)].

Quién no se debe vacunar

- Lactantes y niños con VIH sintomáticos o que se sabe que sufren otra patología de inmunodeficiencia.
- Pacientes en tratamientos inmunosupresores (corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación).
- Embarazadas.

para emplearlas como inmunoterapia adyuvante asociada con el tratamiento convencional. Se han desarrollado cientos de vacunas candidatas que utilizan diferentes conceptos y algunas ya se incluyen en estudios de Fase I o Fase II. Se espera que pronto se inicien estudios de Fase III (87–89).

Aún resta resolver las inquietudes con respecto a las pruebas y la introducción de nuevas vacunas contra la TB, en especial en los países donde la carga de la enfermedad es elevada. En algunos países, el gran impacto de la vacuna BCG en la TB miliar y en la meningitis tuberculosa en los niños es motivo suficiente para justificar su utilización. En consecuencia, los científicos concuerdan tanto científica como éticamente, que las nuevas vacunas contra la TB deben probarse en poblaciones infantiles que ya hayan recibido la vacuna BCG (90). La sustitución de la vacuna BCG se podrá realizar únicamente cuando los beneficios de una nueva vacuna se hayan esclarecido por completo.

Referencias

1. Grant AD, De Cock KM. The growing challenge of HIV/AIDS in developing countries. *Br Med J Bull* 1998;54(2):369–381.
2. Tocque K, Doherty MJ, Bellis MA, Spence DP, Williams CS, Davies PD. Tuberculosis notifications in England: the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):213–218.
3. WHO. Global TB control: surveillance, planning, financing: WHO Report 2004. Geneva, Switzerland, 2004.

4. Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. A review. *Tuber Lung Dis* 1992;73(5):252–261.
5. Behr MA. BCG—different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis* 2002;Feb 2(2):86–92.
6. CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of TB. *MMWR* 1996;45(N R 44).
7. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Geneva: World Health Organization, 1999:45.
8. Dai G, McMurray DN. Altered cytokine production and impaired antimycobacterial immunity in protein-malnourished guinea pigs. *Infect Immun* 1998; 66(8):3562–3568.
9. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168(5):1964–1970.
10. Barreto ML, Rodrigues LC, Silva RCR, et al. Lower hookworm incidence, prevalence, and intensity of infection in children with a bacillus Calmette-Guérin vaccination scar. *J Infect Dis* 2000;182(6):1800–1803.
11. Elliott AM, Nakiyingi J, Quigley MA, et al. Inverse association between BCG immunisation and intestinal nematode infestation among HIV-1-positive individuals in Uganda. *Lancet* 1999 Sep 18;354(9183):1000–1001.
12. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30(5):644–650.
13. Cunha SS, Rodrigues LC, Pedrosa V, Dourado IM, Barreto ML, Pereira SM. Neonatal BCG protection against leprosy: a study in Manaus, Brazilian Amazon. *Lepr Rev* 2004;75:357–366.
14. Comstock GW, Edwards PQ. An American view of BCG vaccination, illustrated by results of a controlled trial in Puerto Rico. *Dis Scand J Resp* 1972;53: 207–217.
15. Comstock GW, Woolpert SF, Livesay VT. Tuberculosis studies in Muscogee County, Georgia. *Public Health Rep* 1976;91(3):276–280.
16. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for TB prevention. *Indian J Med Res* 1980;72(suppl):1–74.
17. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne MG, Johnson V. BCG vaccination against TB in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961;6:622–641.
18. Aronson JD. Protective vaccination against TB with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1948;58:255–281.
19. Hart PDA, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of TB in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977;2:293–295.
20. ten Dam HG, Hitze KL. Determining the prevalence of TB infection in populations with non-specific tuberculin sensitivity. *Bull World Health Organ* 1980; 58(3):475–483.
21. Springett VH, Sutherland I. A re-examination of the variations in the efficacy of BCG vaccination against TB in clinical trials. *Tuber Lung Dis* 1994;75(3): 227–233.

22. Blin P, Delolme HG, Heyraud JD, Charpak Y, Sentilhes L. Evaluation of the protective effect of BCG vaccination by a case-control study in Yaounde, Cameroon. *Tubercle* 1986;67:283–288.
23. Costa MCN, Mota ELA, Pinto LLS. Efeito protetor do BCG intradérmico na meningite tuberculosa. *Bol Sanit Panam* 1991;110(1):26–32.
24. Camargos PAM, Guimarães MDC, Antunes CMF. Risk assessment for acquiring meningitis TB among children not vaccinated with BCG: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1988;17(1):193–197.
25. Miceli I, Kantor IN, Colaiacovo D, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988;17(3):629–634.
26. Mynt TT, Wint H, Aye H, Kyaw TO. Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborns in Rangoon, Burma. *Ann Trop Paed* 1987;7:159–166.
27. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch Dis Child* 1988;63:277–281.
28. Sirinavin S, Chotpitayasunondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarojanasiriet T. Protective efficacy of neonatal bacillus Calmette-Guerin vaccination against TB. *Pediatr Infect Dis* 1991;10:359–365.
29. Patel A, Schofield F, Siskind V, Abrahams E, Parkeret J. Case-control evaluation of a school-age BCG vaccination programme in subtropical Australia. *Bull World Health Org* 1991;69(4):425–433.
30. Rodrigues L, Gill ON, Smith PG. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against TB in England. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:78–80.
31. Orege PA, Fine PEM, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P. Case-control study of BCG vaccination as a risk factor for leprosy and TB in Western Kenya. *Int J Lepr* 1992;61(4):542–549.
32. Shapiro C, Cook N, Evans D, et al. A case-control study of BCG and childhood TB in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol* 1985;14(3):441–446.
33. Young TK, Hershfield ES. A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. *Am J Public Health* 1986;76(7):783–786.
34. Zodpey SP, Maldhure BR, Shrikhande SN, Tiwari RR. Effectiveness of bacillus of Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study. *J Indian Med Assoc* 1996;94(9):338–340.
35. Zodpey SP, Shrikhande SN, Maldhure BR, Vasudeo ND, Kulkarni SW. Effectiveness of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of childhood pulmonary TB: a case-control study in Nagpur, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29(2):285–288.
36. Wunsch Filho V, de Castilho EA, Rodrigues LC, Huttly SR. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ* 1990;68(1):69–74.
37. Thilothammal N, Krishnamurthy PV, Runyan DK, Banu K. Does BCG vaccine prevent tuberculous meningitis? *Arch Dis Child* 1996;74:144–147.
38. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: a case study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr* 1993;39(4):219–223.
39. Arbeláez MP, Kenrad NE, Muñoz A. BCG vaccine effectiveness in preventing TB and its interaction with human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 2000;29:1085–1091.

40. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of TB: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96(1 Pt 1):29–35.
41. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of TB. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271(9):698–702.
42. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary TB: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22(6):1154–1158.
43. Smith KC, Starke JR. Bacille Calmette-Guerin vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:179–209.
44. Fine PE. Vaccines and Vaccination. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: A Comprehensive and International Approach*. New York: Marcel Dekker 2000.
45. Fine PE, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccines. *Vaccine* 1998;16(20):1923–1928.
46. Luelmo F. BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:70–72.
47. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz G. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995;20:982–991.
48. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):200–207.
49. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291:2086–2091.
50. Barreto M, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Ichihara MY, Brito SC, Dourado I, Cruz A, Sant’Ana C, Rodrigues LC. Neonatal BCG protects children and young adults against all forms of TB in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1171–1173.
51. WHO. Global TB programme and global programme on vaccines—statement on BCG revaccination for the prevention of TB. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;70:229–231.
52. Lugosi L. Results of the BCG vaccination in Hungary since 1929: evaluation of preventive and immunotherapeutic effectiveness. *Orv Hetil.* 1998;139(26):1563–1570.
53. Sepulveda RL, Parcha C, Sorensen RU. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary TB in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis* 1993;73(6):372–377.
54. Tala-Heikkila MM, Tuominen JE, Tala EOJ. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low TB incidence. *Am J Respir Care Med* 1998;157:1324–1327.
55. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and TB in Malawi [see comments]. *Lancet* 1996;348(9019):17–24.
56. Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, Hijjar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant’Ana C, Bierrenbach AL, Barreto ML. Effect of BCG revaccination on incidence of TB in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1290–1295.

57. Cunha SS. BCG effectiveness against leprosy among school children in Amazon Region, Northern Brazil [PhD thesis]. London School of Hygiene and Tropical Medicine. University of London, UK, 2004.
58. Karalliedde S, Katugaha LP, Urugoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle* 1987;68(1):33–38.
59. Pereira SM, Dourado MI, Barreto ML, et al. Sensitivity and specificity of BCG scar reading in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(11):1067–1070.
60. Pereira SM, Bierrenbach AL, Dourado I, et al. Sensibility and specificity of the BCG scar reading. *Rev Saude Publica* 2003;37(2):254–259.
61. Grindulis H, Baynham MI, Scott PH, Thompson RA, Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1984;59(7):614–619.
62. Young TK, Mirdad S. Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1992;73(2):94–100.
63. Sterne JA, Fine PE, Ponnighaus JM, Sibanda F, Munthali M, Glynn JR. Does bacille Calmette-Guerin scar size have implications for protection against TB or leprosy? *Tuber Lung Dis* 1996;77(2):117–123.
64. Aggarwal A, Dutta AK. Timing and dose of BCG vaccination in infants as assessed by postvaccination tuberculin sensitivity. *Indian Pediatr* 1995;32(6):635–639.
65. Bierrenbach AL, Cunha SS, Barreto ML, et al. Tuberculin reactivity in a population of schoolchildren with high BCG coverage. *Rev Panam Salud Publica* 2003;13(5):285–292.
66. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of TB. *Clin Infect Dis* 1995;20(1):126–135.
67. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804–809.
68. Cunha SS, Dourado I, Barreto ML, et al. Design of the leprosy component of the Brazilian BCG revaccination trial for assessing BCG effectiveness against leprosy in schoolchildren. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004;72:8–15.
69. Cunha SS. *A trial of BCG vaccine effectiveness against leprosy among school children in Manaus, Northern Brazil*. London: London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2003.
70. Abel L, Cua VV, Oberti J, et al. Leprosy and BCG in southern Vietnam [letter; comment] [see comments]. *Lancet* 1990;335(8704):1536.
71. Lombardi C, Pedrazzani ES, Pedrazzani JC, Filho PF, Zicker F. Protective efficacy of BCG against leprosy in Sao Paulo. *Bull Pan Am Health Organ* 1996;30(1):24–30.
72. Zodpey SP, Bansod BS, Shrikhande SN, Maldhure BR, Kulkarni SW. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) against leprosy: a population-based case-control study in Nagpur, India. *Lepr Rev* 1999;70(3):287–294.
73. Zodpey SP, Ambadekar NN, Thakur A. Effectiveness of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Yavatmal District, India. *Public Health* 2005;119:209–216.
74. Convit J, Smith PG, Zuniga M, et al. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: a case-control study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993;61(2):185–191.

75. Fine P, Ponnighaus JM, Maine N, Clarkson JA. Protective efficacy of BCG against leprosy in northern Malawi. *Lancet* 1986;30:499–504.
76. Muliyl J, Nelson KE, Diamond EL. Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case control study [see comments]. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991;59(2):229–236.
77. Thuc NV, Abel L, Lap VD, Oberti J, Lagrange PH. Protective effect of BCG against leprosy and its subtypes: a case-control study in southern Vietnam. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994;62(4):532–538.
78. Bertolli J, Pang C, Frerichs R, Halloran ME. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccine for preventing leprosy in Yangon, Myanmar. *Int J Epidemiol* 1997;26(4):888–896.
79. Smith WC. What is the best way to use BCG to protect against leprosy: when, for whom, and how often? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004;72:48–49.
80. Cunha SS, Rodrigues LC, Duppre NC. Current strategy for leprosy control in Brazil: time to pursue alternative preventive strategies? *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:362–365.
81. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. *Adv Tuberc Res* 1984;21:107–193.
82. Moss WJ, Clements J, Halsey N. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull WHO* 2003;81:61–70.
83. Dourado I, Rios MH, Pereira SM, et al. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazil schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(4):399–402.
84. Joint Tuberculosis Committee. Control and prevention of TB in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000;55:887–901.
85. World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79(4):27–38.
86. Diel R, Seidler A, Nienhaus A, Rush-Gerdes S, Niemann S. Occupational risk of TB transmission. *Respir Res* 2005;6:1–35.
87. Ginsberg AM. What's new in TB vaccines? *Bull WHO* 2002;80(6):483–488.
88. von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of TB. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):465–474.
89. Brennan M. The TB vaccine challenge. *Tuberculosis* 2005;85(1–2):7–12.
90. Snider DEJ. Ethical issues in TB vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2000;30(3S):271–275.

VACUNACIÓN SEGURA

Lúcia Helena de Oliveira, MSc,¹ Carlos Castillo-Solórzano, MD, MPH,² M. Carolina Danovaro-Holliday, MD, MSc,³ José Peña-Ruz, PhD⁴ y Jon Kim Andrus, MD⁵

INTRODUCCIÓN

La prevención de enfermedades infecciosas a través de la inmunización está catalogada como uno de los logros más importantes en salud pública. A medida que las enfermedades prevenibles por vacunación van tornándose menos visibles gracias a programas eficaces de inmunización, se comienza a prestar más atención a síntomas clínicos que aparecen después de la administración de algunas vacunas, fenómeno al que se conoce como “eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización” (ESAVI) (1).

En su mayor parte, las vacunas se administran a grandes grupos de lactantes, quienes son más vulnerables a enfermedades y a problemas de desarrollo tales como la pérdida de audición. Más aún, la mayoría de las vacunas son administradas durante los primeros años de vida. La relación temporal entre la administración de las vacunas y el inicio de los problemas de desarrollo aumenta la probabilidad de que los problemas relacionados con el desarrollo se consideren una consecuencia de la vacuna. Por esa razón, la vacunación segura es de máxima importancia. La mayoría de

¹ Asesora Regional sobre Nuevas Vacunas, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

² Asesor Regional sobre Vacunas e Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

³ Oficial Técnica, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

⁴ Oficial Técnico, Tecnología y Prestación de Servicios Médicos, Medicamentos Principales, Unidad de Vacunas y Tecnologías para la Salud, Organización Panamericana de la Salud.

⁵ Asesor Técnico Principal, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

las vacunas que se administran durante la infancia pueden generar eventos adversos leves, que incluyen reacciones locales como enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección. También pueden producir —aunque con poca frecuencia— eventos más graves, como reacciones alérgicas a los componentes biológicos, a los productos químicos utilizados en el proceso de elaboración de la vacuna o, en el caso de las vacunas de virus vivos, a los microorganismos virulentos. Todo evento grave debe investigarse minuciosamente para descartar o confirmar la causalidad de la vacuna (1–6).

Deben realizarse los mayores esfuerzos para garantizar el uso de vacunas de alta calidad y prácticas seguras de aplicación de inyecciones a través del monitoreo de ESAVI (7). Es necesario que lo beneficiarios confíen en que los servicios que se les proveen son justificados y se brindan de acuerdo con los estándares más elevados. La comunicación social también debe ser una prioridad esencial de los programas nacionales de inmunización para asegurar que, al mismo tiempo que reciben los servicios, las familias reciban mensajes efectivos (1,8).

Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Una reacción adversa a un producto biológico puede definirse sencillamente como un evento asociado con el uso del producto biológico. Los eventos adversos incluyen todo efecto secundario, daño, toxicidad, reacción de sensibilidad o imposibilidad de generar una respuesta inmunológica (9). En la Región de las Américas, el término ESAVI se refiere a todo evento adverso que se produzca después de la inmunización (1).

La mayoría de los eventos asociados con la vacunación son reacciones locales, fiebre y malestar generalizado, y pueden categorizarse como leves (cuadro 1) (10–12). Las vacunas están diseñadas para brindar protección contra la infección, induciendo la inmunidad celular y humoral en la persona vacunada. Las reacciones leves como enrojecimiento, inflamación y fiebre baja pueden ser parte de la respuesta inmune normal. También pueden contribuir a estos eventos ciertos componentes de la vacuna, como por ejemplo el adyuvante de aluminio, los antibióticos o los conservantes (2, 4).

A diferencia de los leves, los eventos graves (por ejemplo, convulsiones, trombocitopenia, episodios de hipotonía e hiporreactividad, y llanto persistente e inconsolable) son muy poco frecuentes y en su mayoría se caracterizan por la remisión espontánea y por no dejar secuelas (cuadro 2). Si bien la anafilaxis —definida como la hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna que resulta de la sensibilización siguiendo a un contacto previo con el agente etiológico— puede ser fatal, no deja secue-

CUADRO 1. Tasas de eventos leves atribuibles a la vacunación.

Vacuna	Signos clínicos		
	Reacción local (dolor, inflamación, enrojecimiento)	Fiebre	Irritabilidad, malestar y síntomas no específicos
Bacilo Calmette-Guérin (BCG) ^a	Común ^b	—	—
Difteria, tétanos, tos ferina (DTP) ^c	Hasta 50%	Hasta 50%	Hasta 60%
Hepatitis B	Hasta 30% en adultos Hasta 5% en niños	1%–6%	Poco frecuentes ^d
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	5%–15%	2%–10%	Raros
Sarampión, rubéola y parotiditis, (SRP)	Hasta 10%	Hasta 5%	Hasta 5%
Tétanos (TT); tétanos, difteria (Td)	Hasta 10% ^e	Hasta 10%	Hasta 25%
Vacuna oral antipoliomielítica (VOP)	Ninguna	Menos de 1%	Menos de 1% ^f

^a La reactogenicidad local varía de una vacuna a otra, en función de la cepa y de la cantidad de bacilos viables.
^b Se asocia con linfadenopatía local.
^c Para la vacuna de células enteras contra la tos ferina. Las tasas de reacción local son menores para la vacuna acelular contra la tos ferina.
^d En general, los niños vacunados con DTP y hepatitis B no presentan más reacciones que aquellos que sólo reciben la vacuna DTP.
^e Es probable que la tasa de eventos locales aumente de 50% a 85% con las dosis de refuerzo.
^f Las quejas más comunes se relacionan con diarrea, dolor de cabeza y dolor muscular.

Fuentes: World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Geneva: WHO; 2000 (WHO/V&B/00.36); Greenberg DP. *Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies*. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 May;12(5):438–445. Review; y Organización Panamericana de la Salud. Control de la difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B: guía práctica. Publicación Científica y Técnica No. 604. Washington, DC: OPS, 2006.

las si se la trata de la manera adecuada. La encefalopatía es considerada un evento raro asociado con las vacunas contra el sarampión y DTP (difteria, tétanos y tos ferina) (2,4).

INVESTIGACIÓN DE LOS ESAVI

Dado que lo que está en juego es la confianza de la gente, el control apropiado de los ESAVI demanda detección, investigación, evaluación,

CUADRO 2. Tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio del evento, y tasas de eventos graves atribuibles a la vacunación.

Vacuna	Eventos	Tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio del episodio	Tasa por cada 1.000.000 dosis
BCG	Linfadenitis supurativa	2–6 meses	100–1.000
	Osteítis por BCG	1–12 meses	1–700
DTP	Llanto persistente e inconsolable durante más de 3 horas	0–24 horas	1.000–60.000
	Convulsiones	0–2 días	570 ^a
	Episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH)	0–24 horas	570
	Anafilaxis	0–1 hora	20
	Encefalopatía	0–3 días	0–1
Hepatitis B	Anafilaxis	0–1 hora	1–2
	Síndrome de Guillain-Barré (vacuna derivada de plasma)	0–6 semanas	5
Hib	Ningún evento grave conocido	—	—
Sarampión/SRP ^b	Convulsiones febriles	5–12 días	333
	Trombocitopenia	15–35 días	33
	Anafilaxis	0–1 hora	1–50
	Meningitis aséptica	18–34 días	0,002–1.160 según la cepa
Vacuna oral Antipoliomielítica (VOP)	Poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (VAPP)		
		4–40 días	Menos que 1 ^c
TT/Td	Neuritis del plexo braquial	2–28 días	5–10
	Anafilaxis	0–1 hora	1–6
	Absceso estéril	1–6 semanas	6–10
Fiebre amarilla	Encefalitis posvacunación	7–21 días	500–4.000 en lactantes menores de 6 meses
	Reacción alérgica/anafiláctica	0–1 hora	5–20 ^d

^a Las convulsiones son principalmente de origen febril y la tasa depende de la edad y los antecedentes individuales y familiares, con un riesgo menor en lactantes menores de 4 meses.

^b No se producen reacciones (excepto anafilaxis) ante la presencia de inmunidad (~90% de aquéllos que reciben una segunda dosis). Las convulsiones febriles son poco probables en niños mayores de 6 años.

^c El riesgo de VAPP es mayor con la primera dosis de VOP (1 por 1.400.000–3.400.000 dosis) que con las siguientes dosis y en los contactos, respectivamente: 1 por 5.900.000–13.030.000 y 1 por 6.700.000 dosis.

^d Los casos aislados, sin denominador, dificultan la evaluación de la tasa en niños mayores y adultos, pero son muy raros (menos de 1 caso cada 8.000.000 de dosis).

Fuentes: World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Geneva: WHO; 2000 (WHO/V&B/00.36); de Oliveira LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Brazil, 1989–1995. *Rev Panam Salud Publica*. 2000; 7(4):219–24; de Oliveira LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralysis in Brazil. *Int J Epidemiol*. 2000;29(4):757–763; Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis Prevention in the United States: Introduction of a Sequential Vaccination Schedule of Inactivated Poliovirus Vaccine Followed by Oral Poliovirus Vaccine; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1997; 46(RR-3); y Centers for Disease Control and Prevention. NIP answers your questions: Polio. *What is the incidence of vaccine associated paralytic polio (VAPP) in the developing world?* <http://www.cdc.gov/nip/faqs/polio-faqs.htm> #OPV; World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec* 2001;76(45):345–356.

manejo y prevención de forma rápida y precisa (17). Es esencial que se desarrolle un plan de comunicación para informar al público cualquier tipo de incidente que pueda ocurrir (1, 8, 18). Los eventos adversos que en particular ameritan investigación son los siguientes:

- eventos graves, que requieren hospitalización, ponen en riesgo la vida, producen incapacidad o se relacionan con desenlaces fatales;
- eventos que se producen en grupos de personas;
- eventos relacionados con el programa (errores programáticos); y
- rumores que pueden socavar seriamente la confianza del público que recibe el servicio.

CAUSALIDAD

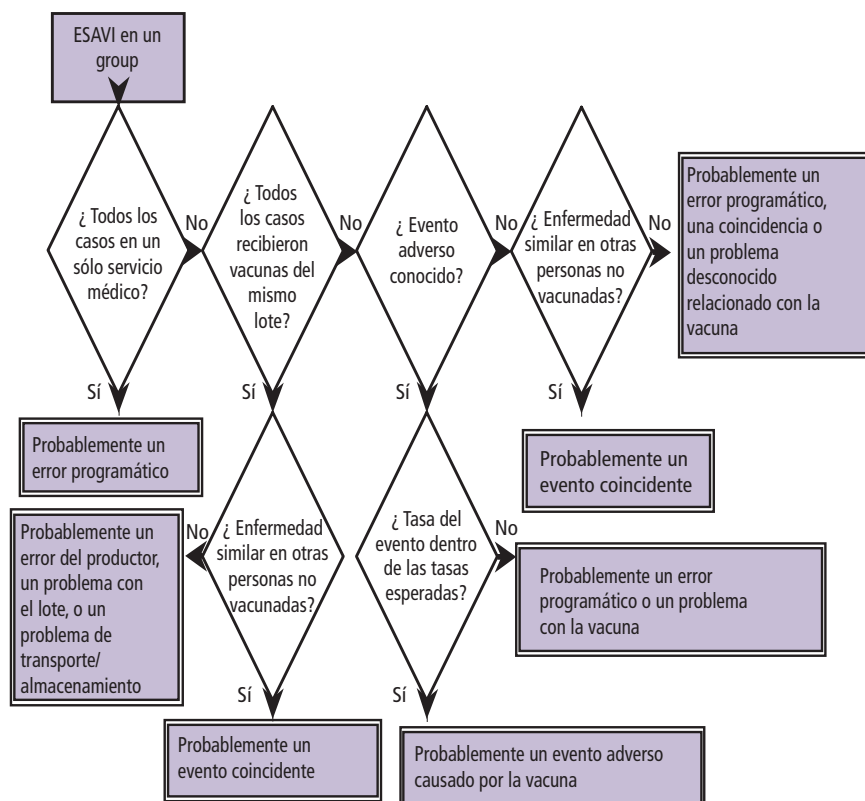
Como ya se dijo, después de la vacunación pueden presentarse eventos que con frecuencia se relacionan con ella sólo de forma temporal. Así, antes de declarar una relación causal entre un evento adverso y una vacuna, deben llevarse a cabo estudios bien diseñados que prueben la causalidad. A veces la investigación no logrará establecer una conclusión, generalmente debido a que la cantidad de casos es pequeña o que otros datos son insuficientes (2, 19–21).

Al evaluar un evento adverso, es necesario hacer varias preguntas (20):

- ¿Cuál fue la experiencia previa con la vacuna? ¿A cuántas personas se les aplicó dicha vacuna? ¿Cuántas personas presentaron eventos similares?
- ¿Hay alguna etiología alternativa que cause el mismo tipo de evento?
- ¿Estas personas habían recibido la vacuna previamente? De ser así, ¿sufrieron entonces algún evento adverso?
- ¿Las personas que presentan eventos adversos tienen antecedentes médicos o susceptibilidad genética que pudiera influir en el riesgo de sufrir un evento adverso como resultado de la vacunación?
- ¿El evento adverso se produjo dentro del período en el cual la causalidad es científicamente posible?
- ¿Este evento adverso es parte de un grupo de eventos asociados con determinados lotes de vacunas?
- ¿Las características del evento adverso permiten fundamentar esta hipótesis con pruebas de laboratorio?
- ¿El evento se resolvió con prontitud? ¿Fue irreversible? ¿Requirió tratamiento?

En el caso de ESAVI en un grupo de personas, la elaboración de un algoritmo puede facilitar la evaluación y la explicación de lo ocurrido (1) (figura 1).

FIGURA 1. Algoritmo para la evaluación de la causalidad en un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización en un grupo de personas.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Washington, DC: OPS, 2007.

CLASIFICACIÓN FINAL A PARTIR DE UNA INVESTIGACIÓN DE ESAVI

Deberán analizarse los datos de la investigación para clasificar el evento en una de tres categorías (1):

1. no relacionado con la vacunación,
2. relacionado con la vacunación, o
3. no definido.

Cuando el evento no está relacionado con la vacunación

Si bien ocurren después de la vacunación, estos eventos no fueron causados por ella. La relación entre la aparición del evento y la vacunación

es totalmente fortuita y, sencillamente, *coincidente*. El evento podría haber ocurrido aun cuando el individuo no hubiese recibido la vacuna. Un enfoque útil para justificar la conclusión de que el evento es coincidente es demostrar que personas que no han sido inmunizadas presentan eventos similares. Es importante utilizar metodologías de calidad. Deberán diseñarse estudios para determinar si la frecuencia con la que aparece el evento en cuestión es estadísticamente diferente entre el grupo vacunado y el no vacunado. El diseño de los estudios deberá minimizar todos los sesgos, en especial el sesgo de selección entre los grupos que se van a comparar (1, 20).

Aun cuando el ESAVI pueda no estar relacionado con la vacunación, podrá indicarse la supervisión de un médico que brinde la atención necesaria, independientemente de la etiología (1).

Cuando el evento está relacionado con la vacunación

El evento está relacionado con aspectos operativos del programa (error programático)

Los errores programáticos en el manejo del almacenamiento, la preparación, la manipulación o la administración de la vacuna pueden contribuir a la aparición de eventos adversos. La persona que aplica la vacuna deberá tomar todas las precauciones para prevenir eventos generados por “errores programáticos”. En estos casos, el evento está asociado con un error humano más que con errores inherentes a la vacuna o la tecnología. Normalmente pueden prevenirse capacitando al personal, supervisando la administración de las vacunas y asegurando la provisión del equipo adecuado para la administración de inyecciones seguras (1, 22–27).

Un error programático puede generar eventos en un grupo de personas. La administración inapropiada de las vacunas puede generar abscesos u otras infecciones propagadas a través de la sangre. El síndrome de shock tóxico es un evento adverso grave, con riesgo de muerte, provocado por la manipulación incorrecta del frasco de la vacuna una vez preparado el producto. El frasco se contamina con proliferación bacteriana. El crecimiento excesivo de estafilococos es una de las causas más frecuentes del síndrome de shock tóxico, dado que las bacterias producen una toxina que causa el colapso vascular (28). Utilizar este frasco contaminado para la vacunación de lactantes podría generar muchas muertes poco tiempo después de la inyección. Los errores programáticos son consecuencia de una o más de las siguientes situaciones (1, 4, 29–32):

- dosificación incorrecta;
- método de administración incorrecto;

- reutilización de jeringas descartables;
- uso no seguro de agujas y jeringas, como sucede cuando no se emplea una técnica estéril, lo que da lugar a la contaminación de la vacuna o del diluyente;
- falta de control del envase para garantizar la esterilidad de las agujas y las jeringas;
- preparación de las vacunas con el diluyente equivocado o la cantidad equivocada de diluyente;
- sustitución de vacunas o diluyentes por fármacos u otras sustancias;
- almacenamiento incorrecto de las vacunas y las jeringas; y
- utilización de vacunas y jeringas después de la fecha de vencimiento.

El evento está relacionado con la vacunación per se

Este tipo de eventos implica una relación causal entre el evento y la vacunación. Como ya se mencionó, las reacciones más frecuentes son normalmente leves y previsibles, mientras que las reacciones graves son muy raras. Un evento relacionado con la vacunación es un evento causado o precipitado por las propiedades inherentes de la vacuna o sus componentes (1, 2, 4, 20, 32).

- Reacciones intrínsecas: causadas por la respuesta inmune del paciente al antígeno biológico utilizado en la vacuna.
- Reacciones extrínsecas: causadas por la respuesta del paciente a los otros componentes en la formulación. Éstas son las reacciones del sistema inmunológico del paciente a cualquiera de los otros componentes utilizados en la formulación de la vacuna, por ejemplo:
 1. agentes de resuspensión, como el agua o la solución salina;
 2. conservantes, como el tiomersal;
 3. estabilizadores, como el sorbitol y la gelatina hidrolizada (en la vacuna SRP);
 4. adyuvantes, como las sales de aluminio;
 5. residuos de medios de cultivo; y
 6. antibióticos, como la neomicina y la estreptomycin (vacuna inactivada contra la polio, vacuna contra la varicela).
- Factores relacionados con el huésped: eventos causados por la susceptibilidad genética, la ansiedad o el dolor producido por la inyección, no por la vacuna.
- Calidad inaceptable de la vacuna: divergencia respecto de los parámetros establecidos por el registro de la vacuna, por ejemplo, mayor concentración de virus.

Cuando la investigación no es definitiva

En determinadas circunstancias, aunque se haya realizado una investigación exhaustiva (epidemiológica, clínica y de laboratorio) no es posible determinar la causalidad. En esos casos, las partes interesadas deben recibir la notificación de los hallazgos y la explicación de las razones por las que no se pudo establecer una conclusión (1, 2, 32).

En Estados Unidos se utilizan una clasificación y una evaluación similares de la causalidad (3). Los ESAVI se clasifican según la frecuencia (comunes o raros), la extensión (locales o sistémicos), la gravedad (hospitalización, discapacidad, muerte), la causalidad y la posibilidad de prevenirse (intrínsecos de la vacuna, producción defectuosa, administración incorrecta). De acuerdo con esa clasificación, los ESAVI pueden dividirse en:

- inducidos por la vacuna: ocasionados por las características intrínsecas del preparado de la vacuna y la respuesta del individuo a la vacuna;
- potenciados por la vacuna: el evento hubiera ocurrido de todos modos, pero la vacunación precipitó su aparición;
- errores programáticos: errores técnicos en el almacenamiento de la vacuna, la preparación, la manipulación o la administración; y
- coincidentes: el evento notificado no fue causado por la vacunación sino que se presentó por coincidencia o bien por alguna enfermedad subyacente.

CONDICIONES ESPECIALES PARA VACUNACIÓN

Embarazo

Por definición, los antígenos de las vacunas inactivadas no están vivos. No se replican. Por lo tanto, los antígenos inactivados no pueden infectar al feto durante el embarazo. Las vacunas inactivadas están indicadas para mujeres embarazadas y la vacunación deberá hacerse de acuerdo con las directrices existentes (33).

En general, los antígenos de las vacunas vivas deben replicarse para generar mayor inmunidad. Aun cuando en la mayoría de los casos no se han observado eventos adversos en el feto, se debe tratar de evitar el uso de vacunas de virus vivos durante el embarazo a fin de prevenir cualquier asociación temporal de la vacuna con algún evento adverso en el recién nacido. En estos casos, es extremadamente difícil comprobar la causalidad. En situaciones especiales en las que el riesgo de contraer enfermeda-

des prevenibles por vacunación es elevado —por ejemplo, en áreas endémicas de fiebre amarilla—, debe considerarse la posibilidad de vacunar a las mujeres embarazadas (6, 33).

Para las mujeres embarazadas, las vacunas pueden clasificarse como vacunas sin contraindicaciones, vacunas recomendadas en circunstancias especiales y vacunas contraindicadas (cuadro 3).

Inmunosupresión

Las vacunas de virus vivos pueden provocar reacciones graves en pacientes inmunocomprometidos. Dado que la replicación del virus tiene el potencial para desarrollarse sin obstáculos en un receptor inmunocomprometido y tal vez causar la enfermedad, los pacientes inmunocomprometidos —por ejemplo con leucemia o con linfoma— no deberían recibir vacunas de virus vivos (37, 38).

Por el contrario, las vacunas inactivadas son generalmente seguras para utilizar en pacientes inmunocomprometidos dado que el antígeno no se replica, aunque es posible que en estos casos la inmunogenicidad de las vacunas inactivadas se vea disminuida.

Algunos fármacos, como los que se utilizan en quimioterapia, o los tratamientos prolongados con corticoides pueden producir inmunosupresión. No deben administrarse vacunas de virus vivos (por ejemplo, la vacuna oral antipoliomielítica —VOP—) a los pacientes que reciben estos fármacos. En general, si se suspende la quimioterapia durante al menos 3 meses, los pacientes pueden recibir otra vez vacunas de virus vivos (37, 39, 40). En el caso de tratamientos con corticoesteroides, deben tenerse en cuenta la dosis y la duración del tratamiento. Si los pacientes reciben corticoides en dosis de 2 mg/kg/día, ó 20 mg/día, durante más de 14 días, se debe seguir manteniendo la contraindicación.

Infección por VIH

Excepto en casos muy específicos, por lo común la inmunización es segura y beneficiosa para las personas infectadas por VIH. No se recomienda hacer exámenes de rutina para detectar el estado del VIH antes de proceder a la vacunación. Los pacientes con VIH pueden ser asintomáticos o mostrar síntomas que oscilen entre un inmunocompromiso leve a uno grave. En general, las reglas para estos pacientes son las mismas que se mencionan en el párrafo anterior: normalmente deben evitarse las vacunas de virus vivos (cuadro 4). La mayoría de los niños infectados por VIH tienen la capacidad de montar respuestas inmunitarias celulares y humorales durante los 2 primeros años de vida; durante los 2 años siguientes, estas 2 respuestas disminuyen. Sin embargo, las personas con

CUADRO 3. Vacunación de mujeres embarazadas.

Vacuna	Recomendación
Sin contraindicaciones	
Influenza	Después del primer trimestre de embarazo, las mujeres embarazadas deberían recibir la vacuna inactivada contra la influenza durante la temporada de influenza. Si una mujer embarazada sufre alguna afección médica que pudiera significar un riesgo mayor de complicaciones derivadas de la influenza, debería vacunarse en cualquier etapa de la gestación.
Tétanos/Difteria	Todas las mujeres con la serie de tétanos/difteria incompleta deberían vacunarse con Td en el momento del primer contacto con servicios prenatales.
Indicadas en circunstancias especiales	
Ántrax	Se recomienda la vacunación en los casos de exposición ocupacional o debido al bioterrorismo. El contacto con casos humanos no requiere inmunización.
Cólera	No se cuenta con información específica sobre la seguridad de la vacuna contra el cólera durante el embarazo. La decisión de utilizar o no esta vacuna debe tomarse caso por caso.
Encefalitis japonesa (EJ)	No se cuenta con información específica sobre la seguridad de la vacuna contra la EJ durante el embarazo, y se desconoce el riesgo teórico de que esta vacuna afecte al feto. La vacuna contra la EJ no se administra de forma rutinaria a las mujeres embarazadas. Si una mujer embarazada debe viajar a una zona endémica, la vacuna debe administrarse sólo si los beneficios previstos superan el riesgo.
Fiebre amarilla	Las mujeres embarazadas no deben vacunarse contra la fiebre amarilla ni viajar a zonas endémicas de esta enfermedad. Si una mujer embarazada debe viajar a una zona endémica, la vacunación debe considerarse sólo si el riesgo de fiebre amarilla en esa zona es muy elevado.
Hepatitis A	Si una mujer embarazada está en alto riesgo de contraer hepatitis A, podría considerarse la vacunación.
Hepatitis B	La infección por el virus de la hepatitis B durante el embarazo puede provocar enfermedad grave en la madre e infección crónica en el feto. Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B en las mujeres embarazadas en riesgo de contraer la infección por el virus de esta enfermedad.
Meningococo	Los estudios han demostrado que la vacuna contra el meningococo es segura y eficaz durante el embarazo. Se han encontrado niveles

(Continuación)

CUADRO 3. (Continuación)

Vacuna	Recomendación
	elevados de anticuerpos en el cordón umbilical. Los títulos de anticuerpos disminuyen en los primeros meses de vida sin afectar la respuesta a la vacunación posterior.
Neumococo	No se ha evaluado la seguridad de esta vacuna durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, no se han reportado eventos adversos en recién nacidos de madres que habían sido vacunadas inadvertidamente.
Peste bubónica	Se desconoce el efecto de esta vacuna sobre el feto en desarrollo. Debe instruirse a la madre acerca de las prácticas que reducen el riesgo de exposición. Esta vacuna sólo debe administrarse si el beneficio potencial supera el riesgo que representa para el feto.
Rabia	No existe evidencia de anomalías fetales asociadas con la vacuna contra la rabia. Si existe un riesgo elevado de exposición a la rabia, debe considerarse la vacunación contra la rabia durante el embarazo.
Vacuna inactivada de poliovirus	No existen contraindicaciones durante el embarazo o la lactancia.
Vacuna oral antipoliomielítica	Si bien no se han documentado eventos adversos en mujeres embarazadas o sus bebés, deberá evitarse la vacunación contra la polio durante el embarazo. Si fuera necesaria la inmunización inmediata de una mujer embarazada, deben seguirse las recomendaciones para adultos.
Contraindicadas	
BCG	Si bien no se ha reportado ninguna asociación entre la vacuna y eventos adversos en el feto o el recién nacido, esta vacuna no debe administrarse durante el embarazo.
Parotiditis	Si se la administra conjuntamente con las vacunas contra el sarampión y la rubéola (vacuna SRP), deben seguirse las mismas recomendaciones que para las otras dos vacunas.
Rubéola ^a	Se recomienda evitar la vacunación contra la rubéola durante el embarazo para evitar la implicación de la vacuna en cualquier evento que pudiera producirse. Sin embargo, no hay necesidad de recomendar a las mujeres que eviten quedar embarazadas después de recibir la vacuna contra la rubéola. Tampoco debe recomendarse interrumpir el embarazo si una mujer embarazada ha sido vacunada inadvertidamente.
Sarampión	El virus de la vacuna contra el sarampión no atraviesa la placenta; por lo tanto, no puede infectar al feto. No obstante, al igual que con la vacuna contra la rubéola, la vacuna contra el sarampión no debe administrarse a mujeres embarazadas para evitar la implicación de la vacuna en potenciales complicaciones durante el embarazo.

CUADRO 3. (Continuación)

Vacuna	Recomendación
Varicela	La vacuna contra la varicela no debe administrarse a las mujeres embarazadas. Se recomienda, además, evitar la concepción durante las cuatro semanas siguientes a la vacunación.
Viruela	Esta vacuna no debe administrarse a las mujeres embarazadas. Se han reportado casos de infección del feto después de la inmunización primaria, aunque no existe evidencia de malformaciones congénitas. Se indica la utilización de gammaglobulina específica (0,3 ml/kg) antes de la exposición al virus o si se ha administrado la vacuna inadvertidamente a una mujer embarazada.

^a No se han detectado casos de síndrome de rubéola congénita en recién nacidos de mujeres que fueron inadvertidamente vacunadas contra la rubéola durante el embarazo (34-36).

Fuente: Ávila ML, Castillo-Solórzano C. Vacunación en la mujer embarazada. *Acta Pediátrica Costarricense* 2005;19(3).

infección grave por VIH no deben recibir vacunas de virus vivos. Como sucede con otras causas de inmunocompromiso, la eficacia de la inmunización varía de un individuo infectado por VIH a otro, y la proporción de personas que responden disminuye a medida que la infección por VIH se transforma en SIDA. No obstante, las personas de cualquier edad infectadas por VIH que están bien controladas bajo tratamiento antirretroviral combinado (con carga viral no detectada o baja y mantenimiento de un buen nivel en el recuento de linfocitos CD4) tienden a responder positivamente a todas las vacunas (41–46).

En este capítulo no se tratarán los temas relacionados con el tiomersal, un conservante utilizado en algunas vacunas y otros productos biológicos desde el decenio de 1930. Como se explica en diversas publicaciones, no se halló ninguna asociación entre el tiomersal y el autismo u otros trastornos del desarrollo neurológico. Si desea encontrar más información sobre este tema, puede consultar los informes del Comité Mundial Asesor sobre Seguridad en la Vacunación (47) del Instituto de Medicina de Estados Unidos (48) y la actualización de la OPS sobre tiomersal y autismo (49).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Continuamente se agregan nuevas vacunas a los programas de inmunización de niños y adultos, con lo cual aumenta la probabilidad de que los eventos adversos coincidan con la vacunación. Será necesario mantener y controlar constantemente las condiciones adecuadas de vacunación, desde la calidad de la elaboración de la vacuna hasta su administración, a

CUADRO 4. Directrices para la inmunización de personas infectadas por el VIH.

Vacunas que deben ofrecerse de forma sistemática a todas las personas VIH positivas, tanto sintomáticas como asintomáticas, según el esquema estándar del país:

- Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP).
- Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).
- Toxoide tetánico y vacuna contra tétanos-difteria (inclusive durante la edad fértil y a mujeres embarazadas)

Vacunas que deben ofrecerse de forma sistemática a los niños VIH positivos, con algunas consideraciones específicas:

- Vacuna contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP): La vacuna SRP debe administrarse rutinariamente a los niños infectados por el VIH, a menos que estén gravemente inmunodeprimidos.^a La vacuna SRP debe administrarse tan tempranamente como sea posible, según el esquema recomendado a nivel nacional. En una situación de brote, los lactantes infectados (o que se sospecha que están infectados) por el VIH que estén en alto riesgo de exposición al sarampión deben recibir una primera dosis de vacuna contra el sarampión a los 6 meses de edad y una segunda dosis a los 9 meses de edad.
- Vacuna oral antipoliomielítica (VOP): No se ha observado que la VOP sea perjudicial cuando se administra a niños VIH positivos asintomáticos. Sin embargo, si la hay, es preferible administrar la vacuna de poliovirus inactivado (VIP), en especial a los individuos sintomáticos. Debido al riesgo teórico del efecto neurovirulento de la VOP en las personas inmunocomprometidas, se prefiere la VIP para los individuos seropositivos para VIH y para quienes están en contacto directo con ellos.
- Vacuna contra la hepatitis B: Las vacunas recombinantes contra la hepatitis B son seguras y se recomienda de acuerdo con el esquema nacional normalmente usado para individuos no infectados por el VIH. La inmunización temprana es especialmente importante, dado que el riesgo de convertirse en portador crónico es más elevado para las personas infectadas por el VIH que para las no infectadas. La respuesta inmunitaria puede ser deficientes entre los individuos VIH positivos, pero por el momento no se dispone de suficiente información para hacer recomendaciones firmes sobre la dosificación.

Vacunas que NO deben administrarse de forma sistemática a personas sintomáticas infectadas por el VIH (es decir, SIDA):

- BCG: La vacuna BCG está contraindicada en las personas con diagnóstico o sospecha de infección por el VIH si el riesgo de contraer tuberculosis es bajo. Sin embargo, si el riesgo de tuberculosis es alto, se recomienda administrar BCG al nacer o tan pronto como sea posible, según el esquema de país, dado que la vacuna BCG protegerá al lactante de las formas extrapulmonares de tuberculosis.
- Vacuna contra la fiebre amarilla: La vacuna contra la fiebre amarilla puede considerarse para las personas VIH positivas cuando el riesgo de contraer fiebre amarilla es alto.
- Vacuna viva atenuada contra la fiebre tifoidea.
- Vacuna contra la varicela.

Vacunas que deben considerarse para las personas infectadas por el VIH debido al mayor riesgo de contraer la enfermedad:

- Antineumocócica.
- Contra la influenza.

^a Recuento de linfocitos T CD4 según la edad que indica inmunopresión grave debido a infección por el VIH.

Edad	<12 meses	1–5 años	≥6 años
Número de CD4	<750† (0,75X10 ⁹ /l)	<500† (0,50X10 ⁹ /l)	<200† (0,20X10 ⁹ /l)

† Ó bien <15% de los linfocitos totales.

través de un sistema de monitoreo de ESAVI. Es de máxima importancia para el programa de inmunización asegurar que las vacunas no generen riesgos adicionales debidos a errores programáticos por los cuales no se cumplan una o más normas de vacunación. Los eventos adversos deben supervisarse y evaluarse de manera intensiva en el momento en que se producen. Deberán reforzarse los sistemas de manera tal que posibiliten la evaluación precisa de la causalidad. Los trabajadores de la salud que participan en programas de inmunización deberán estar muy bien capacitados en todos los aspectos que atañen a una vacunación segura, sobre todo en metodologías para la investigación minuciosa de los eventos adversos y para la comunicación de sus hallazgos al público. “Es mucho más fácil sembrar la duda y dañar la reputación de una vacuna que restablecerla” (50).

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura: módulos de capacitación. Washington, DC: OPS, 2007.
2. World Health Organization. Surveillance of adverse events following immunization: field guide for managers of immunization programmes. Geneva: WHO 1993. (WHO/EPI/TRAM/93.2).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications, and Precautions; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45(RR-12).
4. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. Geneva: WHO, 2000. (WHO/V&B/00.36).
5. Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1557–1581.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington, DC: Public Health Foundation, 2005.
7. Global Training Network on Vaccine Quality (GTN/VQ). Workshop on Establishing/Strengthening a National Immunization Safety Surveillance Programme. Cape Town, South Africa, 9–14 December 2002.
8. Grabenstein JD, Wilson JP. Are vaccines safe? Risk communication applied to vaccination. *Hosp Pharm* 1999;34(6):723–729.
9. Baylour NW, Midthun K. Regulation and testing of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1551.
10. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies [review]. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(5):438–445.
11. Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E. Unintended events following immunization with MMR: a systemic review. *Vaccine* 2003;21:3954–3960.

12. Organización Panamericana de la Salud. *Control de la difteria, tos ferina, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B: guía práctica*. Publicación Científica y Técnica No. 604. Washington, DC: OPS, 2006.
13. de Oliveira LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Brazil, 1989–1995. *Rev Panam Salud Pública* 2000;7(4):219–224.
14. de Oliveira LH, Struchiner CJ. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralyses in Brazil. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):757–763.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis Prevention in the United States: Introduction of a Sequential Vaccination Schedule of Inactivated Poliovirus Vaccine Followed by Oral Poliovirus Vaccine; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-3).
16. Centers for Disease Control and Prevention. NIP answers your questions: Polio. *What is the incidence of vaccine associated paralytic polio (VAPP) in the developing world?* <http://www.cdc.gov/nip/faqs/polio-faqs.htm#OPV>. Last accessed 7 June 2006.
17. World Health Organization. What to do in the event of an AEFI. http://www.who.int/immunization_safety/aeft/managing_AEFIs/en/index6.html. Last accessed 7 June 2006.
18. Burgess DC, Burgess MA, Leask J. The MMR vaccination and autism controversy in United Kingdom 1998–2005: Inevitable community outrage or a failure of risk communication? *Vaccine* 2006;24(18):3921–8.
19. Hennekens C, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Mayrent SL, ed. Boston: Little, Brown, 1987.
20. Institute of Medicine. Kathleen R. Stratton, Cynthia J. Howe, eds. *Adverse events associated with childhood vaccines –evidence bearing on causality*. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1994.
21. Rothman KJ, Greenland S, ed. *Modern epidemiology*, 2nd ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1998.
22. Van Staa A, Hardon A. Injection practices in the developing world. WHO Drug Action Programme. Geneva: WHO, 1996. (WHO /DAP/96.4.).
23. World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals. WHO policy statement: The use of opened multi-dose vials of vaccine in subsequent immunization sessions. Geneva: WHO, 2000. (WHO/V&B/00.09).
24. World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals. Tool for the assessment of injection safety. Geneva: WHO, 2001. (WHO/V&B/01.30).
25. World Health Organization. Injection Practices: Rapid Assessment and Response Guide. WHO. 1 October 2002. Basic support for institutionalizing child survival II. (WHO/BCT/02.11).
26. World Health Organization. Department of Protection of the Human Environment and Department of Vaccines and Biologicals. “First, do no harm”. Introducing auto-disable syringes and ensuring injection safety in immunization systems of developing countries. Geneva: WHO, 2002. (WHO/V&B/02.26).
27. World Health Organization. Department of Blood Safety and Clinical Technology. Managing an injection safety policy. The Injection Safety Policy Planner. Geneva: WHO, 2003. (WHO/BCT/03.01).

28. Heymann DL, ed. Toxic shock syndrome. In: *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 2004: 506–507.
29. World Health Organization. Safety of injections in immunization programmes: WHO recommended policy. Geneva: WHO, 1994. (WHO/EPI/LHIS/94.1).
30. Aylward B, et al. Reducing the risk of unsafe injections in immunization programmes: financial and operational implications of various injection technologies. *Bull WHO* 1995;73: 531–540.
31. Steinglass R, Boyd D, Grabowsky M, Laghari AG, Khan MA, Qavi A, Evans P. Safety, effectiveness and ease of use of a non-reusable syringe in a developing country immunization programme. *Bull WHO* 1995;73: 57–63.
32. Organización Panamericana de la Salud, División de Vacunas e Inmunización. Vacunación Segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington, DC: PAHO, 2002.
33. Ávila ML, Castillo-Solórzano C. Vacunación en la mujer embarazada. *Acta Pediátrica Costarricense* 2005;19(3).
34. Enders G. Rubella antibody titers in vaccinated and nonvaccinated women and results of vaccination during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7(suppl 1):S103–S107.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Current trends in rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988. *MMWR* 1989;38(17): 289–293.
36. Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *BMJ* 2001;322 (7300):1489.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42(RR-4):1–18.
38. Ljungman P. Vaccination in the immunocompromised host. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 155–167.
39. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases, 22nd edition. Peter G, ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics, 1991:48.
40. Asociación Española de Pediatría. *Manual de Vacunas en Pediatría*, 2nd ed. Latinoamericana, 2002.
41. Salisbury DM, Begg NT, eds. *Immunisation against infectious disease: the green book*. London: Department of Health, 1996.
42. Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações por pessoas infectadas pelo HIV. Coordenação de DST e AIDS, Brasília, 2001.
43. Canadian Medical Association. (2002). *Canadian immunization guide*, 6th ed. Ottawa.
44. World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals. Core information for the development of immunization policy: 2002 update. (WHO/V&B/02.28:9–11).

45. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:360–382.
46. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para la inmunización de personas infectadas por el VIH. *Boletín Informativo PAI* 2005;27(2): 6–7.
47. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Statement on Thimerosal. World Health Organization (WHO): August, 2003.
48. Institute of Medicine (IOM). *Immunization safety*. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2005.
49. Organización Panamericana de la Salud. Actualización sobre el tiomersal y el autismo. *Boletín de Inmunización* 2005;27(5): 4.
50. Ashraf H. US expert group rejects link between MMR and autism. *Lancet*. 2001;357:1341.

INTERPRETACIÓN DE LA SEROLOGÍA DEL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA

*Andrea S. Vicari, DVM, PhD,¹ Vance Dietz, MD, MPHTM,²
William J. Bellini, PhD,³ Joe Icenogle, PhD⁴
y Carlos Castillo-Solórzano, MD, MPH⁵*

INTRODUCCIÓN

La vigilancia epidemiológica es una de las estrategias esenciales de los programas de control del sarampión y la rubéola. Dado que las enfermedades que se caracterizan por fiebre y exantema, son comunes y tienen diferentes causas, la sospecha clínica de que un caso sea sarampión o rubéola no es suficiente para confirmarlo. El método estándar de laboratorio para confirmar las infecciones producidas por el virus del sarampión o de la rubéola es el ensayo inmunoenzimático (EIA, por sus siglas en inglés) para la detección de inmunoglobulina M (IgM), específica contra el virus (1). En general, los resultados serológicos de una única muestra de suero —obtenida la primera vez que el paciente se pone en contacto con el sistema de salud, pero no después de 28 ó 30 días de haber aparecido el

¹ Asesor Regional sobre Sarampión, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

² Director, Sección Mundial de Sarampión, División Mundial de Inmunización, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

³ Director, Sección de Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Virus del Herpes, División de Enfermedades Virales; Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, Centro de Coordinación de Enfermedades Infecciosas, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

⁴ Científico Principal, Sección de Laboratorio de Rubéola, Laboratorio del Virus de la Rubéola; Sección de Virus del Sarampión, Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

⁵ Asesor Regional sobre Vacunas e Inmunización, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

exantema— son suficientes para confirmar o descartar un caso en quien sospecha sarampión o rubéola (2, 3, 4), en particular cuando la enfermedad es endémica.

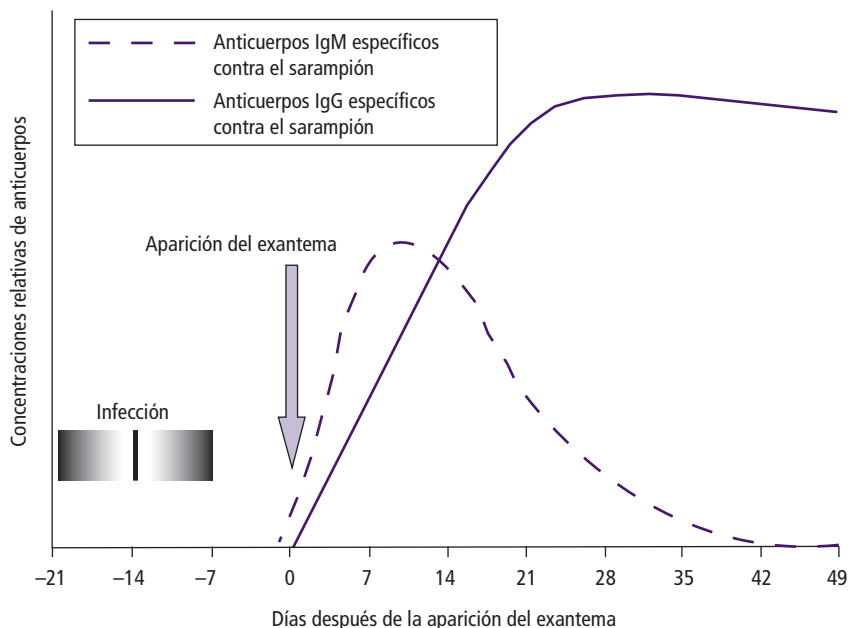
La incidencia de sarampión y de rubéola disminuyó de forma significativa una vez implementados los programas de control, después que los ministros de salud de los países de las Américas resolvieron eliminar el sarampión y la rubéola en 1994 y en 2003, respectivamente. Mientras que alguna vez tanto el sarampión como la rubéola fueron enfermedades ampliamente diseminadas en toda la Región de las Américas, en 2004 sólo se confirmaron 108 casos de sarampión y 3.103 casos de rubéola. El número de casos confirmados representa menos de 5% de los más de 35.000 casos sospechosos que se someten a pruebas cada año. En esas circunstancias, aun cuando los equipos que utilizan los laboratorios nacionales para el EIA son excelentes, el valor predictivo positivo de los resultados —es decir, la probabilidad de que los resultados serológicos positivos realmente identifiquen una infección por el virus del sarampión o rubéola— es mucho menor que en los lugares donde las enfermedades son endémicas.

En los países donde la transmisión endémica del virus del sarampión y de la rubéola ha sido interrumpida, la interpretación de los resultados positivos de IgM puede representar un desafío para las autoridades nacionales. Con frecuencia, el dilema consiste en establecer si el resultado positivo se debe a una infección por algún tipo de virus salvaje importado, a una vacunación reciente, a una infección por algún agente del que se sabe que puede producir una reacción serológica cruzada, o a alguna otra causa. Para hacer una interpretación acertada, podría ser necesaria una segunda muestra en la etapa convaleciente. En todo caso, la interpretación siempre debe considerar la información clínica y epidemiológica.

En este capítulo se analizan, en primer lugar, los fundamentos de la respuesta inmune ante una infección por el virus del sarampión o la rubéola y las características del EIA para la detección de anticuerpos IgM contra sarampión/rubéola. Luego se trata la interpretación de los resultados serológicos para casos relacionados con la vacunación o considerados falsos positivos, y el uso particular de la serología para la rubéola durante el embarazo. Por último, se presenta el estado actual de los especímenes novedosos para los procedimientos serológicos que se realizan en casos de sospecha de sarampión o rubéola.

PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS M Y G ESPECÍFICAS PARA EL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA DESPUÉS DE LA INFECCIÓN PRIMARIA, LA REEXPOSICIÓN Y LA VACUNACIÓN

El inicio clínico del sarampión y la rubéola coincide con nuestra capacidad para detectar respuestas inmunitarias específicas a los virus del sa-

FIGURA 1. Respuesta serológica en la infección aguda por sarampión.

rampión y la rubéola por medio de métodos serológicos (5, 6). En el diagnóstico serológico se utilizan habitualmente dos clases de anticuerpos: la IgM y la inmunoglobulina G (IgG). Se han documentado con claridad las concentraciones séricas relativas de anticuerpos IgM e IgG en un individuo susceptible al sarampión (es decir, una persona que no haya estado previamente expuesta al sarampión ni recibido una vacuna antisarampión) en relación con los días transcurridos a partir de la aparición del exantema (figura 1).

Los anticuerpos IgM específicos para el sarampión y la rubéola aparecen antes que los IgG y pueden detectarse en el momento de la aparición del exantema o pocos días después. Mientras que aproximadamente 70% de los casos de sarampión son IgM positivos cuando aparece el exantema, sólo son positivos 50% de los casos de rubéola. Los anticuerpos IgM alcanzan las concentraciones máximas alrededor de una semana más tarde, luego disminuyen gradualmente y casi no pueden detectarse al cabo de 4 y 6 semanas después que aparece el exantema para el sarampión y la rubéola, respectivamente. La diferencia principal entre las infecciones por sarampión y rubéola es que la IgM específica para la rubéola se eleva algo más tardíamente y disminuye con mayor lentitud que la IgM específica para el sarampión.

Los anticuerpos IgG aparecen dentro de la semana siguiente al inicio del exantema, alcanzan su pico alrededor de dos semanas después de la

aparición del exantema y se los puede detectar durante años después de la infección. En general, el suero de los individuos susceptibles cuadruplica o más los títulos de IgG en dos muestras adecuadamente espaciadas: la primera obtenida durante la fase aguda del sarampión o la rubéola (normalmente durante el primer contacto con el paciente, de 0 a 10 días después de la aparición del exantema) y la segunda, durante la fase de convalecencia (de 14 a 21 días después de la aparición del exantema, al menos 7 días después de obtenida la primera muestra).

La reexposición al virus del sarampión y la rubéola de una persona con inmunidad preexistente induce una respuesta inmunitaria anamnésica característica, con un aumento rápido de las concentraciones de IgG. En general, los ensayos serológicos no detectarán la IgM en los individuos re-expuestos. La vacunación primaria y la revacunación (de una persona que respondió a la vacunación primaria) generan un esquema de respuesta serológica similar al que se observa después de una infección primaria natural y de la reexposición. Si bien las concentraciones de anticuerpos tienden a ser más bajas después de la vacunación que después de la infección natural, en la práctica estas diferencias no sirven para determinar si una enfermedad eruptiva está asociada con una infección producida por algún tipo de virus salvaje o con la vacunación.

CARACTERÍSTICAS DEL EIA PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGM ESPECÍFICOS CONTRA EL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA

Los métodos más comúnmente utilizados para detectar tanto la IgM como la IgG son los ensayos inmunoenzimáticos (EIA), que ofrecen la ventaja de un diagnóstico rápido, preciso, reproducible y eficaz. El EIA para la detección de IgM se realiza utilizando un formato indirecto y uno de captura. Los cambios en los títulos de IgG —en particular, el aumento al cuádruple o más de los títulos serológicos entre la fase aguda y la convaleciente durante la infección primaria— pueden evaluarse con un EIA semicuantitativo para la detección de IgG, con una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés) o con la inhibición de la hemaglutinación (HI). Entre los métodos serológicos, la PRNT y la HI están consideradas como el *gold standard* para el diagnóstico de laboratorio del sarampión y la rubéola, respectivamente, aunque estos métodos sólo se emplean en laboratorios especializados. La PRNT y la HI son los únicos métodos que realmente miden las propiedades de la inmunidad, dado que apuntan directamente a los anticuerpos neutralizantes.

Como se mencionó en la sección anterior, las concentraciones séricas de los anticuerpos varían con la progresión natural de la respuesta inmuni-

taria. No sorprende entonces que el tiempo transcurrido entre la infección y la obtención de la muestra de suero determine la sensibilidad (la capacidad para la identificación correcta del suero de los individuos infectados) del EIA para detectar los anticuerpos IgM contra el sarampión y la rubéola. Los EIA indirectos y de captura tienen una sensibilidad similar para detectar los anticuerpos IgM. Los EIA para la detección de anticuerpos IgM contra el sarampión y la rubéola disponibles en el mercado muestran, en general, alta especificidad (la capacidad de descartar el suero proveniente de individuos no infectados). Sin embargo, algunos de los EIA comerciales han mostrado una mayor proporción de reacciones cruzadas a agentes causales de otras enfermedades eruptivas (que no son sarampión ni rubéola), como los virus del dengue (ver la sección siguiente sobre especificidad del EIA para la detección de IgM contra el sarampión y la rubéola).

Sensibilidad del EIA en la detección de anticuerpos IgM contra el sarampión

Utilizando el método de captura de IgM, Helfand et al. (8) examinaron los anticuerpos IgM contra el sarampión en las tasas de seropositividad de un conjunto de 166 personas detectadas en contextos diversos y para las cuales se contaba con muestras de suero pareadas. Entre las personas cuya segunda muestra resultó IgM positiva para el sarampión, la primera muestra fue IgM positiva en 77% y en 100% de los casos cuando esa primera muestra había sido obtenida dentro de los 3 días siguientes a la aparición del exantema y dentro de los 4-11 días siguientes a la aparición del exantema, respectivamente. Entre las personas no vacunadas, la tasa de seropositividad a la IgM disminuyó de 100% 4 días después de la aparición del exantema hasta 94% y 63% a las 4 y 5 semanas después de la aparición del exantema, respectivamente. Los autores llegaron a la conclusión de que cuando se utiliza un EIA de captura de IgM es suficiente una única muestra de suero, obtenida entre los 4 y 28 días siguientes a la aparición del exantema, para diagnosticar una infección aguda por el virus del sarampión.

Junto con el EIA de captura de IgM utilizado en el estudio anterior, Ratnam et al. (9) evaluaron 5 EIA comerciales para la detección de IgM, 4 indirectos y uno de captura. El suero provino de 100 pacientes que habían contraído sarampión durante una gran epidemia en Canadá y para quienes los títulos de IgG específicos contra el sarampión se habían, por lo menos, cuadruplicado en muestras pareadas. Dado que no todos los pacientes conocían con certeza la fecha en que había aparecido el exantema, se utilizó la fecha del primer síntoma informado (en general, fiebre) para establecer el intervalo entre el inicio de la enfermedad y la obtención de las muestras. La seropositividad de la primera muestra (obtenida en una

mediana de 4 días después de la aparición del síntoma) de la IgM fue de entre 58% y 70% para el EIA indirecto, y entre 77% y 80% para el de captura. La seropositividad de la IgM aumentó con la segunda muestra (obtenida en una mediana de 18 días después de la aparición del síntoma): entre 92% y 96% para el EIA indirecto, y 97% para el de captura. La tasa notablemente aumentada de detección en el suero de la etapa de convalecencia repitió observaciones previas (10, 11).

Los resultados anteriores sólo se repitieron de forma parcial para Tip-ple et al. (12), quienes compararon 3 EIA comercializados para la detección de IgM, 2 de captura y uno indirecto. Con ese fin, analizaron 423 muestras de suero pareadas obtenidas de pacientes con sarampión detectados por la vigilancia epidemiológica en Irán y confirmadas por la cuadruplicación de la IgG o por la repetición de los resultados IgM positivos. Para los 2 EIA de captura, la seropositividad a la IgM fue >90% el día en que apareció el exantema y subió a >95% 5 días más tarde. Para el EIA indirecto, la seropositividad a la IgM fluctuó alrededor de 85%, independientemente del día en que se obtuvo la muestra. Si bien la diferencia entre los resultados de los 2 ensayos de captura y el indirecto pareció significativa, no se expuso ninguna razón que la explicara.

Sensibilidad del EIA en la detección de anticuerpos IgM contra la rubéola

Los estudios sobre la sensibilidad del EIA en la detección de IgM específicos contra la rubéola produjeron resultados similares a los del mismo estudio para el sarampión. Con 15 EIA comerciales, se analizaron 72 muestras de suero de pacientes con infección primaria, reinfección, rubéola congénita y vacunación primaria (13). La presencia de anticuerpos IgM específicos contra la rubéola se había establecido previamente por medio del radioinmunoensayo de captura de anticuerpos M. Las sensibilidades oscilaron entre 63% y 92%. Bellini e Icenogle (14) reportaron una sensibilidad de 100% el día quinto después de la aparición del exantema. La influencia del tiempo transcurrido entre la infección y el momento en que se obtiene la muestra sobre la sensibilidad del ensayo se describió en detalle en un estudio que evaluó 7 EIA comerciales para la detección de IgM específica para la rubéola (15). Cuatro de los ensayos utilizaron el formato indirecto y 3 el de captura. La sensibilidad se probó en cada uno de los ensayos con 174 muestras de suero pareadas, obtenidas como parte de la vigilancia de sarampión/rubéola llevada a cabo en Irán, de casos que habían sido confirmados como rubéola por seroconversión de IgG, por cuadruplicación o más de los títulos de IgG ó por seroconversión de IgM en el suero obtenido en la etapa de convalecencia en todos los ensayos. En general las sensibilidades oscilaron entre 69% y 79%, y las diferencias

entre los ensayos no fueron estadísticamente significativas. Definitivamente, la sensibilidad dependió del momento en que se obtuvieron las muestras: las sensibilidades obtenidas para el suero agudo (todas las muestras se obtuvieron dentro de los 10 días siguientes a la aparición del exantema; en promedio, dentro de los 2 días de haber aparecido el exantema) oscilaron entre 40% y 58%, mientras que las sensibilidades para el suero convaleciente (todas las muestras se obtuvieron después de 10 días de haber aparecido el exantema; en promedio, 19 días) oscilaron entre 94% y 99%. Excepto cuando las muestras se obtuvieron el día en que apareció el exantema (en que la sensibilidad resultó más elevada que 1 a 14 días después de la aparición del exantema), recién se alcanzó una sensibilidad a la IgM >60% con las muestras de la fase convaleciente (obtenidas 10 días después, o más, de la aparición del exantema).

La gran influencia que el tiempo transcurrido entre la aparición del exantema y la obtención de la muestra ejerce sobre la sensibilidad del EIA para IgM contra sarampión/rubéola reforzaría la necesidad de obtener una segunda muestra de suero cada vez que una muestra obtenida durante la fase aguda temprana resulte IgM negativa y se sospeche infección por sarampión o rubéola. Sin embargo, la implementación generalizada de dicho principio dentro del contexto de la vigilancia epidemiológica de una transmisión muy reducida, o incluso ausente, de sarampión/rubéola (es decir, cuando la gran mayoría entre miles de muestras es negativa) tiene consecuencias importantes, opuestas a lo que podría esperarse intuitivamente. En primer lugar, la carga de trabajo y los costos que representa obtener y procesar una segunda muestra serían enormes. En segundo lugar, es difícil obtener la participación de los pacientes una vez superada la fase aguda de la enfermedad y, por lo tanto, es posible que en la mayoría de los casos no pueda lograrse el seguimiento. En tercer lugar, teóricamente, la proporción de resultados falsos positivos podría aumentar y, así, aumentarían también los casos difíciles de interpretar (ver próxima sección). Por último, obtener una segunda muestra puede, de hecho, reducir la oportunidad de la vigilancia. En un país de América Central se recogió una segunda muestra para el diagnóstico de sarampión y rubéola 5 o más días después de la aparición del exantema cada vez que una muestra obtenida dentro de las 72 horas siguientes a la aparición del exantema resultaba negativa. Con el tiempo, el personal del centro de salud comenzó a omitir la obtención de una muestra en el momento del primer contacto con el paciente para tomar, en cambio, una muestra el día quinto posterior a la aparición del exantema, o después. Es posible que algunos casos se hayan perdido durante el seguimiento antes de que pudiera obtenerse alguna muestra.

Mientras que todo caso sospechoso de sarampión o rubéola sea objeto de un seguimiento epidemiológico oportuno y exhaustivo, la menor sen-

sibilidad dada por el uso de una sola muestra obtenida durante el primer contacto con el paciente sospechoso, como se maneja en un sistema de vigilancia integrada para sarampión y rubéola, no sería un obstáculo para alcanzar y mantener la eliminación de estas enfermedades. En las Américas, el seguimiento de cada caso es considerado como un requisito permanente, incluso después de que la transmisión del virus del sarampión y la rubéola se haya interrumpido. Es necesaria una vigilancia simple a fin de que se mantenga el compromiso de calidad en el personal de campo.

En una epidemia, el resultado negativo de una muestra obtenida en la fase aguda temprana no bastará para descartar ningún caso sospechoso que tenga un vínculo epidemiológico establecido con un caso confirmado. De manera similar, se indica una segunda muestra para todo caso sospechoso de sarampión/rubéola que haya viajado a zonas con estas enfermedades 7–21 días (para el sarampión) o 12–23 días (para la rubéola) antes de la aparición del exantema y cuya muestra de la fase aguda temprana haya resultado IgM negativa.

Especificidad del EIA para la detección de anticuerpos IgM contra el sarampión y la rubéola

Especialmente en los lugares donde la transmisión es poca o inexistente, la confirmación del sarampión y la rubéola requiere una serie de procedimientos de laboratorio. Sin embargo, los EIA comerciales para detectar IgM específicos para el sarampión y la rubéola muestran reactividad cruzada a los anticuerpos IgM específicos para otros agentes infecciosos, muchos de los cuales también producen enfermedades eruptivas difíciles de distinguir clínicamente del sarampión y la rubéola. En ensayos para detectar sarampión, se ha reportado reactividad cruzada a los IgM en pacientes con rubéola (12, 16), con infección por el parvovirus humano B19 (12, 16, 17), con infección por el herpes virus 6 humano (12) y con infección por los virus del dengue (Graham Tipples, comunicación personal). Ratman et al. (9) también informaron sobre casos de muestras de suero que mostraron reactividad simultánea en ensayos para el sarampión y para el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, micoplasma o factor reumatoide, pero los autores no ofrecieron detalles sobre las enfermedades que en realidad afectaban a los pacientes de los que provenía el suero. En ensayos para detectar rubéola, se ha informado reactividad cruzada a los IgM en pacientes con sarampión (15, 18), con infección por el parvovirus humano B19 (15, 16), con infección por el virus de Epstein-Barr, con infección por micoplasma, con artritis reumatoide (15) y con infección por los virus del dengue (Graham Tipples, comunicación personal). Además, es posible que se produzca la reactivación de respuestas de

los IgM a múltiples virus —incluidos el del sarampión, de la rubéola y el parvovirus B19— ante la presencia de cualquiera de ellos (16).

La tasa esperada de reacciones cruzadas puede deducirse a partir de la especificidad observada en los ensayos. En una evaluación de 3 EIA comerciales para detectar IgM para el sarampión, Tipples et al. (12) compararon la especificidad de los ensayos con un panel exento de sarampión, compuesto por 224 muestras de suero obtenidas de casos confirmados de rubéola (208 muestras), infección por el herpes virus 6 humano (12) e infección por el parvovirus humano B19 (4). Las especificidades generales de dos ensayos fueron superiores a 98% (es decir, menos de 2% de los resultados positivos fueron falsos positivos). Aunque estadísticamente más pequeña, la especificidad del tercer ensayo aún fue de 95%. La tasa de resultados falsos positivos varió tanto en función del agente causal de la infección como del ensayo comercial utilizado. En la evaluación de 6 ensayos comerciales para detectar IgM para el sarampión, la tasa de resultados falsos positivos de 57 muestras de suero obtenidas durante una epidemia de rubéola varió entre 0% y 16%, y la correspondiente a 142 muestras obtenidas durante un brote de parvovirus humano B19 varió entre 0% y 32% (9). Mientras que un ensayo no produjo ningún resultado falso positivo, 2 no tuvieron la misma eficacia para las muestras de suero con rubéola y con parvovirus B19.

En una evaluación de 7 EIA comerciales para detectar anticuerpos IgM contra la rubéola, Tipples et al. (15) compararon la especificidad de los ensayos con paneles exentos de rubéola (entre 156 y 499 sueros analizados en cada ensayo), compuestos por casos confirmados de sarampión, de infección por parvovirus humano B19, de infección por el virus de Epstein-Barr, de infección por el herpes virus 6, de infección por micoplasma y de artritis reumatoide. Cinco ensayos mostraron especificidades generales similares (rango: 94%–97%); los dos restantes mostraron una especificidad más baja, estadísticamente significativa (86%). Con excepción del suero de los casos con infección por herpes virus 6 humano, las muestras obtenidas de personas con las otras infecciones fueron falsos positivos para la rubéola. Como sucede con los ensayos para el sarampión, la tasa de reacciones cruzadas varió debido tanto al agente causal como al ensayo comercial utilizado. En un ensayo en particular, 25% o más de los sueros provenientes de 3 conjuntos diferentes de casos produjeron resultados falsos positivos para la rubéola. Datos no publicados de este estudio indican que de 100 muestras de suero obtenidas de pacientes con dengue confirmado, entre 3 y 20 sueros resultaron positivos (Graham Tipples, comunicación personal). Este resultado es de especial importancia para muchos países de las Américas donde el dengue es endémico. Los responsables de la vigilancia del sarampión y la rubéola deben tener muy en cuenta la presen-

cia de otras enfermedades eruptivas en las áreas geográficas bajo su responsabilidad, que podrían dar lugar a resultados falsos positivos de IgM para el sarampión y la rubéola.

DILEMAS PRÁCTICOS EN LA CLASIFICACIÓN DE CASOS: CASOS RELACIONADOS CON LAS VACUNAS Y CASOS CON RESULTADOS SEROLÓGICOS CONSIDERADOS FALSOS POSITIVOS

Cuando no se han confirmado casos de sarampión durante años, la aparición de un resultado de IgM positivo genera gran preocupación en las autoridades sanitarias nacionales, y los funcionarios sanitarios con frecuencia cuestionan la precisión de dichos resultados. La Organización Panamericana de la Salud revisó este tema en las Américas y estableció directrices prácticas (19, 20, 21) que ampliaron las conclusiones derivadas de la experiencia americana en relación con la vigilancia del sarampión. En principio, mientras no haya evidencia de lo contrario, todo caso sospechoso de sarampión o rubéola con un resultado positivo de IgM debe considerarse un caso confirmado por laboratorio. Si no está ya en curso, debe iniciarse de inmediato la investigación y tomarse las medidas de control adecuadas. En un país donde no existe transmisión reconocida, el hallazgo de casos esporádicos de sarampión o rubéola con muy poca —o ninguna— transmisión secundaria no representa el resurgimiento de la transmisión endémica del sarampión ni el fracaso de las iniciativas para eliminar estas enfermedades. Los hallazgos periódicos de casos esporádicos de sarampión o de pequeños grupos de casos de sarampión en Canadá y Estados Unidos muestran que la vigilancia es suficientemente sensible como para detectar casos importados o relacionados con la importación desde otros continentes (una amenaza constante en las Américas) y que los niveles de cobertura de vacunación local son adecuados para prevenir epidemias. En otras palabras, la detección regular de casos esporádicos de sarampión o rubéola que las investigaciones vinculan con la importación de virus respalda firmemente el sostenimiento de la eliminación del sarampión y la rubéola en un país.

No obstante, existen dos situaciones en las que los resultados positivos de anticuerpos IgM para el sarampión o rubéola no están asociados con casos infectados por tipos salvajes de estas enfermedades. Estos casos deben considerarse más como excepción que como regla y deben evaluarse caso por caso. En primer lugar, un paciente que ha recibido recientemente una vacuna con virus de sarampión o rubéola y presenta un exantema (hasta 5% de los pacientes lo presentan después de recibir la vacuna trivalente para sarampión-rubéola-parotiditis [SRP]) se notificará

como caso sospechoso y, en general, tendría resultados IgM positivos para el sarampión o la rubéola. En segundo lugar, como se expone en la sección anterior, los ensayos para la detección de IgM contra el sarampión o la rubéola no tienen 100% de especificidad. Es posible que algunos pacientes con una enfermedad eruptiva como la infección por el parvovirus B19 o el dengue tengan resultados positivos para los IgM contra el sarampión o la rubéola.

Casos relacionados con la vacuna

Además de los resultados de laboratorio, los criterios para clasificar un caso como relacionado con la vacuna deberán incluir la presentación clínica, el tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio de la enfermedad, el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la obtención de la muestra, y la información epidemiológica. Específicamente, un presunto caso de sarampión/rubéola puede descartarse y diagnosticarse como exantema relacionado con la vacuna si satisface estos cinco criterios:

1. El paciente presentó una enfermedad eruptiva, con o sin fiebre, pero no tuvo tos ni otros síntomas respiratorios relacionados con el exantema.
2. El exantema apareció entre 7 y 14 días después de la vacunación con una vacuna que contenía el virus del sarampión.
3. La muestra de sangre IgM positiva se obtuvo entre los 8 y 56 días después de la vacunación.
4. Una minuciosa investigación de campo no identificó un caso índice ni ningún caso secundario.
5. Las investigaciones de campo y de laboratorio no pudieron identificar otras causas (incluida la imposibilidad de detectar virus de tipo salvaje del sarampión o la rubéola en cultivos o muestras clínicas).

Es obvio mencionar que el aislamiento o la detección en la muestra del paciente de un virus cuya secuencia molecular corresponda a la de la cepa que contiene la vacuna por sí sola confirma la relación con la vacuna. Esto destaca la importancia de obtener muestras adecuadas para el aislamiento y la detección viral en todos los casos sospechosos de sarampión o rubéola (exudados faríngeos obtenidos durante el primer contacto con los pacientes dentro de los 7 días posteriores a la aparición del exantema). Se asume que los 5 criterios mencionados anteriormente darán lugar a la confirmación de unos pocos casos sospechosos cuya enfermedad estaba realmente relacionada con la vacuna. Este error en la clasificación debe entenderse como un compromiso para garantizar la mayor sensibilidad y coherencia en la vigilancia del sarampión y la rubéola.

Un análisis realizado en las Américas entre 2003 y 2005 de presuntos casos de sarampión/rubéola clasificados como relacionados con la vacuna (259 [0,7%] de 38.894 casos sospechosos notificados a través del Sistema de Vigilancia para la Eliminación del Sarampión) reveló que sólo 38% de estos casos satisfacían el criterio de aparición del exantema entre 7 y 14 días después de la vacunación (22). De hecho, en 55% de los casos el exantema apareció 15 días o más después de la vacunación (en 20% de los casos, 31 días o más después de la vacunación). Muchos países de las Américas han flexibilizado los parámetros que atañen al tiempo que tarda el exantema en aparecer después de la vacuna SRP, basándose particularmente en la creencia de que el exantema relacionado con el componente de la rubéola de la vacuna SRP podría producirse hasta 30 días después de su administración. Sin embargo, una revisión literaria exhaustiva y la consulta a expertos confirmaron una vez más que el exantema relacionado con la vacuna aparece específicamente entre los 7 y 14 días después de la administración de la SRP (22). En particular, dos estudios prospectivos que incluyeron grupos de control encontraron que la proporción de casos de exantema después de la segunda semana de administrada la vacuna SRP no es significativamente diferente entre los grupos vacunados y los de control (23, 24). Este hallazgo sugiere enfáticamente que el exantema observado después de la segunda semana de aplicada la vacuna SRP no está relacionado con ella. El texto publicado que se cita con frecuencia para respaldar la afirmación de que el exantema relacionado con la rubéola puede aparecer hasta 30 días después de la vacunación de hecho se refiere sólo a la artralgia (25). Los casos clasificados como relacionados con la vacuna cuando el exantema aparece después de los 7–14 días de la administración podrían originarse por infecciones producidas por otros agentes —diferentes del virus del sarampión y de la rubéola— que también provocan enfermedades eruptivas. Esta situación puede dar lugar a resultados de IgM falsos positivos. Debería haberse hecho un seguimiento de estos casos según se describe en la siguiente sección.

Casos con resultados falsos positivos

Mientras que una investigación minuciosa con frecuencia da lugar a la confirmación de un caso relacionado con la vacuna, es complejo evaluar un resultado falso positivo para IgM. Desde el punto de vista del laboratorio, una respuesta concluyente depende de que existan muestras de suero de la fase aguda y convaleciente para la comparación de títulos de IgG y de que se hayan realizado pruebas para otros agentes causales. Si no se dispone de resultados de IgG para el suero de la fase aguda y convaleciente o no puede confirmarse otro diagnóstico con los métodos de laboratorio apropiados, el caso sospechoso como sarampión o rubéola debe

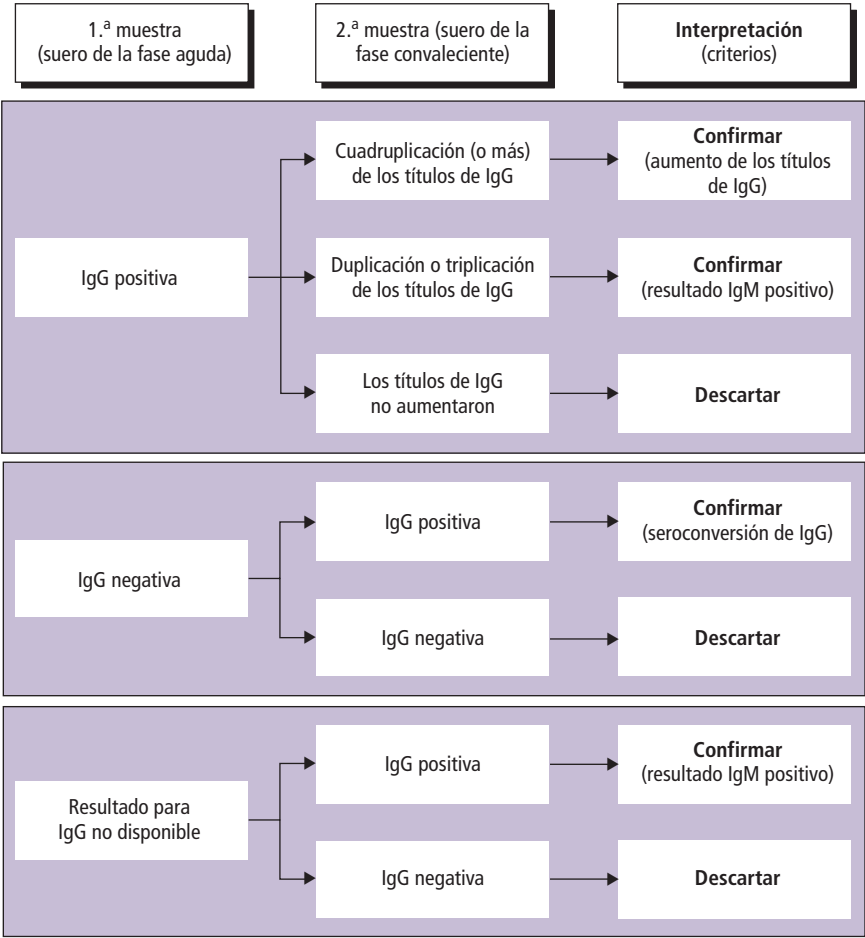
confirmarse en función del resultado positivo para IgM. Excepto en mujeres embarazadas durante una epidemia de rubéola, los resultados falsos positivos en realidad sólo representan un problema para los casos esporádicos de sarampión o rubéola.

Cada resultado falso positivo para IgM necesita considerarse individualmente teniendo en cuenta la presentación clínica, los antecedentes de vacunación, el resultado de la investigación epidemiológica y los resultados de laboratorio. En el laboratorio, el procedimiento más crítico es la comparación de los títulos de IgG en las muestras de suero pareadas —la primera muestra obtenida dentro de los 7 días siguientes a la aparición del exantema, y la segunda, una o 2 semanas más tarde—. En aquellos países donde las posibilidades de laboratorio son limitadas, éste es, con frecuencia, el único procedimiento viable (sin tener que enviar las muestras a un laboratorio regional de referencia). Se utilizan EIA comerciales para la detección de IgG específicos contra el sarampión y la rubéola. A menudo resultan útiles los algoritmos que ayudan a interpretar los resultados serológicos para los casos sospechosos de sarampión o rubéola con resultados IgM positivos considerados falsos positivos en función de los títulos pareados de IgG (figura 2). Siempre que sea posible, debe utilizarse un EIA para la detección de IgM contra otros agentes de enfermedades eruptivas diferentes del sarampión y la rubéola para complementar la comparación de los títulos de IgG específicos contra el sarampión o la rubéola. En aquellos países que cuentan con los equipos de laboratorio necesarios, también pueden emplearse ensayos de detección o aislamiento viral y de avidez de IgG.

En América Latina, los sueros IgM positivos con frecuencia vuelven a analizarse con un segundo EIA para la detección de IgM cuyas características sean mejores o con un formato diferente. Después de verificar que la especificidad y la sensibilidad de todos los EIA para la detección de IgM utilizados en la Región eran comparables, Dietz et al. (21) llegaron a la conclusión de que este segundo análisis de IgM no debía ser necesario ni considerado “confirmatorio”. No obstante, estos autores sí consideraron útil que los laboratorios de referencia contaran con un segundo EIA para la detección de IgM en el caso de que se interrumpiera la producción del ensayo estándar o de que pudiera cuestionarse la calidad de un lote de EIA en particular. La obtención de múltiples resultados para la IgM sin tener resultados para la IgG a partir de muestras pareadas y resultados de IgM para otros agentes de enfermedades eruptivas, en general confunde aún más la interpretación de los resultados considerados falsos positivos para IgM.

Con el fin de estandarizar la vigilancia, antes de que un funcionario sanitario pueda afirmar que un resultado de IgM es realmente un falso positivo y descartar la posibilidad de que se trate de un caso de sarampión/rubéola deben cumplirse dos requisitos. Primero: debe haberse llevado a

FIGURA 2. Algoritmo de interpretación de los resultados serológicos para los casos sospechosos de sarampión o rubéola con resultados IgM positivos considerados falsos positivos en función de los títulos pareados de IgG.



cabo una exhaustiva investigación de campo que no haya podido identificar ningún caso de sarampión-rubéola (ya fuera un caso índice o casos secundarios). Segundo: el análisis de los títulos de IgG no puede ser compatible con el correspondiente a una infección aguda por el virus del sarampión o la rubéola, o los resultados de laboratorio deben confirmar un diagnóstico diferente del de sarampión o rubéola que sea compatible con la presentación clínica del paciente. Un caso sospechoso nunca debe descartarse sólo en función de una presentación clínica que no se considera típica para el sarampión o la rubéola.

Cuando se den resultados de IgM o IgG indeterminados para el sarampión o la rubéola, las muestras de suero deben volver a analizarse en un laboratorio de referencia que utilice los mismos ensayos. En las Américas, los casos sospechosos de los cuales provino el suero pueden descartarse si se cumplen tres condiciones. Primero: una investigación epidemiológica exhaustiva no logró identificar una fuente de infección ni otros casos sospechosos. Segundo: la vacunación contra el sarampión y la rubéola en el área donde vive el paciente del que se sospecha la enfermedad es superior a 90%. Tercero: el laboratorio de referencia reportó un resultado negativo o no determinado.

DIAGNÓSTICO DE LA RUBÉOLA DURANTE EL EMBARAZO

Durante las primeras 12 semanas de embarazo, la infección por el virus de la rubéola está asociada con 90% de riesgo de malformaciones congénitas en el recién nacido, a lo que llamamos también síndrome de rubéola congénita (SRC). La posibilidad de una infección por rubéola genera siempre una gran ansiedad en las mujeres embarazadas y sus familias, y con frecuencia hace que se considere la idea de interrumpir el embarazo. Por lo tanto, es necesario evaluar los resultados de laboratorio teniendo en cuenta tanto las características y las limitaciones del método que se aplica como la información clínica y epidemiológica. Entre las consideraciones específicas que deben evaluarse se incluyen el tiempo transcurrido entre la exposición y la obtención de la muestra, los antecedentes de vacunación y los resultados previos de laboratorio.

En las mujeres embarazadas, el método de detección de IgM sólo debe intentarse cuando se sospecha de una infección reciente por el virus de la rubéola. Específicamente, la mujer embarazada debió haber padecido, en las semanas anteriores, alguna enfermedad que sugiriera infección por el virus de la rubéola o haber tenido algún contacto significativo con alguien que tuviera la enfermedad. En las zonas en que la circulación del virus de la rubéola es limitada (como sucede en los países que han eliminado la enfermedad o están por alcanzar ese objetivo), los resultados positivos para la IgM en muestras de suero provenientes de mujeres embarazadas siempre deben interpretarse con precaución dado el bajo valor predictivo positivo del EIA en este contexto. Como se mencionó en secciones anteriores, se sabe que los resultados falsos positivos surgen de reacciones cruzadas con otros agentes infecciosos u otras enfermedades autoinmunes. Además, para la infección primaria tanto en mujeres como en hombres, se documentó una prolongada persistencia de IgM específica contra la rubéola más allá del período normal de las 6 semanas siguientes a la aparición del

exantema. La presencia de IgM específica contra la rubéola puede prolongarse durante varios meses o aún años, a menudo en concentraciones elevadas (26). En estos casos, los títulos de la IgG específica contra la rubéola se mantienen, en general, bajos. También se ha documentado la reinfección con el virus de la rubéola después de la infección natural y de la vacunación. Ushida et al. (27) informaron un caso de SRC en un bebé nacido de una mujer que había recibido una dosis de vacuna con el virus de la rubéola durante su adolescencia, cuyas muestras obtenidas durante 2 embarazos anteriores presentaban IgG específica contra la rubéola y que había estado expuesta a un virus salvaje de la rubéola durante el embarazo de este lactante. La reinfección con el virus de la rubéola representa un riesgo de menor de 5% de daño congénito cuando la madre sufre una infección subclínica. No se ha determinado el riesgo para los casos en que la madre sufra una enfermedad eruptiva (28). Si bien el riesgo de infección intrauterina por el virus de la rubéola después de la reinfección es menor que después de la infección primaria, y aunque el SRC en recién nacidos de madres reinfectadas es raro, el riesgo no puede considerarse como algo sin importancia. Mientras que en casos de reinfección sería común una respuesta de refuerzo (ausencia de IgM pero rápido aumento y disminución de IgG), a veces se da una producción transitoria de IgM (29). Por lo general, la cantidad de títulos de IgM producidos después de la reinfección es más baja y de menor duración que la producida después de la infección primaria.

Por lo tanto, la susceptibilidad previa a la exposición sólo puede establecerse con un método que detecte los anticuerpos IgG específicos contra la rubéola. Las pautas establecidas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos recomiendan que el estado de susceptibilidad de las mujeres en edad fértil se determine de forma sistemática por medio de una prueba verificable de la vacunación o de un resultado serológico IgG positivo (30). Las mujeres susceptibles y no embarazadas serán vacunadas. Las mujeres susceptibles embarazadas deben vacunarse después de dar a luz. Se les recomendará que eviten todo contacto con personas que padezcan una enfermedad eruptiva y se les hará un seguimiento con el fin de detectar signos de rubéola durante el embarazo.

En los países donde los recursos de laboratorio son limitados, el seguimiento de mujeres embarazadas en quienes se sospecha infección con rubéola debe incluir al menos la obtención de muestras de suero pareadas, la primera durante la fase aguda de la enfermedad (dentro de los 7–10 días de la aparición del exantema) y la segunda durante la fase convaleciente (14–21 días después de la aparición del exantema y al menos 7 días después de la primera muestra). Es fundamental que se obtenga la muestra de la fase convaleciente, independientemente de los resultados que produzca la primera muestra, y que se analice la presencia de IgM e IgG específicas

CUADRO 1. Índice de avidez de sueros obtenidos de mujeres inadvertidamente vacunadas contra la rubéola, cuyas pruebas de IgM para la rubéola fueron positivas.

Días después de la vacunación	Cantidad de muestras de suero	Sueros por índice de avidez (%)		
		Bajo	Intermedio	Alto
<30	22	77	14	9
30–49	42	62	19	19
50–79	61	13	28	59
>80	45	0	11	89

Fuente: M. M. Siqueira, comunicación personal.

para la rubéola en ambas muestras. Lamentablemente, no siempre es posible obtener las 2 muestras, lo que dificulta mucho la evaluación.

Otra prueba que puede ser muy útil para determinar la posibilidad de una infección primaria por rubéola en una mujer embarazada es el EIA de avidez de IgG. Lamentablemente, desde 2006 sólo unos pocos laboratorios selectos cuentan con este ensayo. El método se basa en el proceso de maduración que atraviesa la producción de IgG a medida que pasa el tiempo, mientras evoluciona a partir de la exposición primaria al virus. Específicamente, la fuerza de unión entre la IgG y el antígeno relativo —denominada afinidad— aumenta con el tiempo y con las generaciones siguientes de IgG. Mientras que en las semanas iniciales después de la infección primaria la mayor proporción de la IgG humoral total está constituida por IgG de baja avidez, la IgG de alta afinidad va aumentando con el tiempo. En el cuadro 1 se ilustra este concepto a partir de un estudio que determinó los índices de avidez de sueros obtenidos de mujeres embarazadas vacunadas cuyas pruebas de IgM para la rubéola habían sido positivas (M. M. Siqueira, comunicación personal). Cuando un análisis de EIA para la afinidad de la IgG da como resultado un bajo índice de avidez, puede sospecharse de una infección primaria reciente (o de vacunación). Un índice de alta avidez dentro de los 2 días siguientes a la aparición del exantema podría ser indicador de una infección anterior. Un índice elevado de avidez sería de poca ayuda 3 o más días después de la aparición del exantema.

MUESTRAS ALTERNATIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DEL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA

La muestra estándar para la serología del sarampión y de la rubéola ha sido sangre obtenida por flebotomía. Una vez obtenida la muestra, la sangre entera debe enviarse a un laboratorio dentro de 24 horas. De lo contrario, el suero debe separarse —preferentemente por centrifugado. El al-

macenamiento y el envío de la sangre entera y el suero deben realizarse a una temperatura entre 4 °C y 8 °C. Estos requerimientos para la obtención y la manipulación plantean un desafío práctico para el sistema de vigilancia del sarampión y la rubéola. Los pacientes o sus padres con frecuencia perciben la flebotomía como una técnica invasiva. Las condiciones ambientales y los escasos recursos de muchos países en desarrollo hacen que la separación de la sangre entera y el control de la cadena de frío constituyan verdaderos desafíos. Para remediar esta situación se han desarrollado y evaluado 2 técnicas alternativas para la obtención de muestras.

La primera se basa en el fluido oral. La técnica se desarrolló por primera vez en el Reino Unido a principios del decenio de 1990 para los programas de eliminación del sarampión y la rubéola (31, 32) y hoy es una técnica avanzada tanto para el diagnóstico del sarampión como para el de la rubéola. Consiste en recoger saliva frotando alrededor del borde de la encía con un colector de esponja especialmente diseñado. Luego, el colector se introduce en el tubo correspondiente y se envía a un laboratorio. En comparación con una muestra de sangre, la muestra de fluido oral es indolora y fácil de obtener. Sin embargo, la necesidad de un dispositivo especial para la obtención es, potencialmente, una desventaja. En el Reino Unido, la estabilidad de las muestras de fluido oral durante 7 días a 20 °C no ha significado ningún problema para el estudio de la IgM con el EIA de captura. En el Reino Unido, las muestras se envían por correo normal. Sin embargo, aún no se ha probado la estabilidad de las muestras a temperaturas más elevadas. Se cuenta con ensayos para la detección de IgM e IgG tanto para la serología del sarampión como de la rubéola, y se ha determinado su rendimiento. Las mediciones de las concentraciones de anticuerpos en el fluido oral son menos precisas que las mediciones realizadas en muestras de suero. Las muestras de fluido oral analizadas con EIA de captura para IgM específica contra el sarampión, por ejemplo, mostraron, al compararlas con muestras de suero estándar, una sensibilidad relativa de 71% y de 90% los días 0–5 y 6–8 después de la aparición del exantema, respectivamente (33). Dado el reducido valor predictivo positivo en contextos de baja incidencia, los pacientes en quienes se sospecha la presencia de sarampión y que tienen muestras de fluido oral IgM positivas deberían volver a analizarse utilizando una muestra de suero estándar. Lo mismo vale para los casos en los que las muestras de fluido oral muestran concentraciones bajas de anticuerpos. A partir de junio de 2006 sólo se contó con un ensayo comercial para la detección de IgM contra el sarampión. En comparación con las muestras de suero estándar, la capacidad para analizar otras causas de enfermedades eruptivas también es limitada en las muestras de fluido oral. Sin embargo, el ácido nucleico del virus del sarampión y de la rubéola puede detectarse en las muestras de fluido oral con la —reverso-transcripción-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)—.

El genoma del virus del sarampión pudo secuenciarse con éxito en las 53 muestras de fluido oral recogidas durante un brote en Etiopía (33).

La segunda técnica, también llamada sangre en papel de filtro, consiste precisamente en recoger gotas de sangre en un papel de filtro. A principios de 2006, el desarrollo de esta técnica estaba bien avanzado para el diagnóstico del sarampión y era prometedor en cuanto al diagnóstico de la rubéola. No menos de 3 gotas de sangre venosa obtenidas al pinchar un dedo se depositan en un papel de filtro y se dejan secar a temperatura ambiente. Una vez que las gotas se han secado, el papel de filtro se coloca en una bolsa plástica sellada y, si es necesario, puede enviarse a través del servicio normal de correo. Mientras la muestra se mantenga en condiciones de baja humedad (por ejemplo, agregando un absorbente a la bolsa sellada), no es necesaria una cadena de frío para transportar la muestra hasta el laboratorio. Una vez allí, pueden utilizarse ensayos comerciales después que la muestra ha sido eluída. Los resultados muestran una gran coincidencia cuando se compara la sangre en papel de filtro con las muestras de suero estándar. Utilizando un EIA para la detección de IgM específica contra el sarampión, Riddell et al. (34) demostraron 100% de sensibilidad y 97,1% de especificidad para sangre en papel de filtro que había sido almacenada a 4° C durante menos de 6 meses. Sin embargo, la proporción de resultados equívocos comenzó a crecer después de los 6 meses de almacenamiento. En Holanda se obtuvieron resultados comparables en sangre en papel de filtro conservada a temperatura ambiente durante 5 meses después de haber sido congelada durante uno o 2 años después de su recolección (95% de sensibilidad y 96% de especificidad) (35). En un estudio que realizaron después de una vacunación, Helfand et al. (36) mostraron una gran coincidencia entre los valores obtenidos a partir de sangre en papel de filtro y los obtenidos de muestras de suero estándar, tanto para los anticuerpos específicos contra el sarampión como contra la rubéola: 98% para la IgM contra el sarampión, 93% para la IgG contra el sarampión, 94% para la IgM contra la rubéola y 93% para la IgG contra la rubéola. Desde noviembre de 2005 están pendientes los resultados de un estudio realizado en Perú en personas con infecciones por el virus de la rubéola adquiridas naturalmente (37). Tal vez, la limitación para la prueba de laboratorio de sangre en papel de filtro sea el volumen limitado de sangre para diagnósticos repetidos o diferenciales y el aumento en la carga de trabajo que representa la elución de la muestra y su procesamiento. Incluso así, la RT-PCR se ha utilizado para detectar el virus del sarampión en sangre en papel de filtro (35, 38).

En 2004, un panel de expertos de la OMS llegó a la conclusión de que, una vez evaluados minuciosamente, los beneficios de las técnicas alternativas de muestreo podrían depender de la etapa en que se encuentre el control del sarampión o la rubéola en una región o un país determinado

(39). En concreto, los expertos creen que las zonas con transmisión endémica de la enfermedad podrían ser las que más se beneficien con las técnicas alternativas, dado que la obtención de la muestra y los requisitos para el envío son más simples y, por consiguiente, facilitarían la implementación de un sistema de vigilancia. Se reduciría asimismo la necesidad de laboratorios locales puesto que el traslado de las muestras a un laboratorio nacional mejoraría notablemente. Sin embargo, los expertos creen que las áreas donde el sarampión o la rubéola se han eliminado o están por ser eliminados no obtendrían un beneficio sustancial, excepto allí donde se haya probado que la recolección o el envío de muestras de suero estándar no es óptima. Por último, la obtención complementaria de muestras de fluido oral para la detección de virus y su caracterización deberían mejorar la calidad general de la vigilancia.

CONCLUSIONES

Los tres elementos básicos de un sistema de vigilancia de sarampión y rubéola son la sospecha clínica, la investigación epidemiológica y la confirmación del laboratorio. Por sí solo, cada uno de estos elementos presenta limitaciones específicas, y la consistencia de un sistema de vigilancia dependerá, en última instancia, de la capacidad para integrar la información que cada elemento aporta. Si bien los ensayos serológicos son eficaces para confirmar las sospechas clínicas de sarampión y rubéola, los resultados serológicos deben ser interpretados en el contexto de la información clínica (por ejemplo, signos clínicos, momento en que se obtiene la muestra) y epidemiológica (por ejemplo, el contacto con casos anteriores, antecedentes de viajes, aparición de enfermedades eruptivas). En circunstancias específicas, puede indicarse la recolección de muestras adicionales y la realización de nuevas pruebas. Los profesionales responsables de los programas de control del sarampión y la rubéola deben tener presente estas necesidades.

Referencias

1. Featherstone D, Brown D, Sanders R. Development of the Global Measles Laboratory Network. *J Infect Dis* 2003;187(suppl 1):S264–S269.
2. World Health Organization, Europe Regional Office. *Surveillance guidelines for measles and congenital rubella syndrome in the WHO European Region*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2003: 72.
3. World Health Organization, Africa Regional Office. *Guidelines for measles surveillance*. Harare, Zimbabwe: World Health Organization, Regional Office for Africa, 2004: 38.

4. Organización Panamericana de la Salud. *Eliminación del sarampión. Guía práctica*, 2nd ed. Washington, DC., Organización Panamericana de la Salud, 2005:97.
5. Plotkin SA, Reef S. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:707–743.
6. Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:389–440.
7. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis* 2003;187(suppl 1):S283–S290.
8. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 1997;175:195–199.
9. Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. *J Clin Microbiol* 2000;38(1):99–104.
10. Mayo DR, Brennan T, Cormier DP, Hadler J, Lamb P. Evaluation of a commercial measles virus immunoglobulin M enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1991;29:2865–2867.
11. Ozanne G, d'Halewyn MA. Performance and reliability of the Enzygnost measles enzyme-linked immuno-sorbent assay for detection of measles virus-specific immunoglobulin M antibody during a large measles epidemic. *J Clin Microbiol* 1992;30:564–569.
12. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Parkyn G, Head C, Ratnam S. Assessment of immunoglobulin M enzyme immunoassays for diagnosis of measles. *J Clin Microbiol* 2003;41:4790–4792.
13. Hudson P, Morgan-Capner P. Evaluation of 15 commercial enzyme immunoassays for the detection of rubella-specific IgM. *Clin Diagn Virol* 1996;5:21–6.
14. Bellini WJ, Icenogle J. Measles and rubella virus. In: Murray P, ed., *Manual of clinical microbiology*, 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003:1389–1403.
15. Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Ball J, Head C, Ratnam S. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol* 2004;30:233–238.
16. Thomas HI, Barrett E, Hesketh LM, Wynne A, Morgan-Capner P. Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. *J Clin Virol* 1999;14:107–118.
17. Jenkerson SA, Beller M, Middaugh JP, Erdman DD. False positive rubeola IgM tests. *N Engl J Med* 1995;332:1103–1104.
18. Donovan SM. False-positive results of an enzyme immunoassay for rubella IgM in a case of measles. *Clin Infect Dis* 1997;24:271–272.
19. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación de casos de sarampión. Dilemas frecuentes en el campo. *Boletín Informativo PAI* 2001;23(5):4–5.
20. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación de casos de sarampión, segunda parte. *Boletín Informativo PAI* 2001;23(6):3–4.
21. Dietz V, Rota J, Izurieta H, Carrasco P, Bellini W. The laboratory confirmation of suspected measles cases in settings of low measles transmission: conclusions from the experience in the Americas. *Bull WHO* 2004;82:852–857.
22. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación de casos sospechosos de sarampión/rubéola como “relacionados con la vacuna”: cumplimiento de las recomendaciones de la OPS. *Boletín de Inmunización* 2006;28(1):5.

23. Peltola H, Heinonen O. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet* 1986;26:939-942.
24. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccine effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106:E62.
25. Banatvala JE, Best JM. Rubella. In: Collier L, Balows A, Sussman M, eds. *Microbiology and microbial infections*, 9th ed. New York: Oxford University Press, 1998:571.
26. Thomas HI, Morgan-Capner P, Roberts A, Hesketh L. Persistent rubella-specific IgM reactivity in the absence of recent primary rubella and rubella reinfection. *J Med Virol* 1992;36:188-192.
27. Ushida M, Katow S, Furukawa S. Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Japanese J Infect Dis* 2003;56:68-69.
28. Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002;5:59-71.
29. Morgan-Capner P, Hodgson J, Hambling MH, Dulake C, Coleman TJ, Boswell PA, Watkins RP, Booth J, Stern H, Best JM, et al. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. *Lancet* 1985;1(8423):244-246.
30. United States Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-12):1-23.
31. Brown DW, Ramsay ME, Richards AF, Miller E. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-3. *BMJ* 1994;308:1015-1017.
32. Ramsay ME, Brugha R, Brown DW, Cohen BJ, Miller E. Salivary diagnosis of rubella: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-4. *Epidemiol Infect* 1998;120:315-319.
33. Nigatu W, Jin L, Cohen BJ, Nokes DJ, Etana M, Cutts FT, Brown DW. Measles virus strains circulating in Ethiopia in 1998-1999: molecular characterisation using oral fluid samples and identification of a new genotype. *J Med Virol* 2001;65:373-380.
34. Riddell MA, Leydon JA, Catton MG, Kelly HA. Detection of measles virus-specific immunoglobulin M in dried venous blood samples by using a commercial enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2002;40:5-9.
35. de Swart RL, Nur Y, Abdallah A, Kruining H, El Mubarak HS, Ibrahim SA, Van Den Hoogen B, Groen J, Osterhaus AD. Combination of reverse transcriptase PCR analysis and immunoglobulin M detection on filter paper blood samples allows diagnostic and epidemiological studies of measles. *J Clin Microbiol* 2001;39:270-273.
36. Helfand RF, Keyserling HL, Williams I, Murray A, Mei J, Moscattiello C, Icenogle J, Bellini WJ. Comparative detection of measles and rubella IgM and IgG derived from filter paper blood and serum samples. *J Med Virol* 2001;65:751-757.

37. World Health Organization. Summary and recommendations. In: Third WHO Global Measles and Rubella Laboratory Network Meeting held in Geneva on August 25-26. Geneva: World Health Organization, 2005:5.
38. El Mubarak HS, Yuksel S, Mustafa OM, Ibrahim SA, Osterhaus AD, de Swart RL. Surveillance of measles in the Sudan using filter paper blood samples. *J Med Virol* 2004;73:624–630.
39. World Health Organization. Conclusions and recommendations. In: Meeting for the Evaluation of Alternative Sampling Methods for Measles and Rubella Case Confirmation held in Geneva on July 14. Available online: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/ (1/11/2005). Geneva: World Health Organization, 2004:3.

PREPARACIÓN PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA

*Albert Osterhaus, DVM, PhD,¹ Thais dos Santos²
y Otavio Oliva, MD³*

AMENAZA DE PANDEMIA

Las pandemias de influenza, que a lo largo del tiempo se han producido a intervalos irregulares e impredecibles, han estado asociadas con una morbilidad humana considerable, perturbación social y pérdidas económicas significativas (ver 1 para un análisis). En el siglo XX, el mundo enfrentó tres pandemias de influenza: la “influenza española” (A/H1N1) en 1918–1919; la “influenza asiática” (A/H2N2) en 1957, y la “influenza de Hong Kong” en 1968. La pandemia de la “influenza española”, por mucho la más devastadora, fue la causa de enfermedad aguda en 25%–50% de la población mundial y provocó la muerte de más de 40 millones de personas en todo el mundo (alrededor de 1%–2% de la población mundial). Esta pandemia produjo una mortalidad excepcionalmente elevada entre los adultos jóvenes. Durante las pandemias posteriores de la “influenza asiática” y la “influenza de Hong Kong”, la mortalidad fue considerablemente menor —alrededor de 1–4 millones de personas en cada una— y se concentró principalmente en los grupos de riesgo clásicos: las personas de edad avanzada y las personas con enfermedades crónicas. No obstante, estas dos pandemias también estuvieron asociadas con morbilidad, perturbación social y pérdidas económicas considerables. Los conocimientos actuales sobre la biología, la ecología y la epidemiología de los virus A de

¹ Departamento de Virología, Centro Médico Erasmus, Róterdam, Holanda.

² Responsable Técnica, Unidad de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud.

³ Asesor Regional sobre Enfermedades Virales, Unidad de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud.

la influenza permiten suponer que se producirán nuevas pandemias en el futuro, aunque por el momento es imposible predecir cuándo golpeará la próxima pandemia de influenza ni de cuál virus A se originará. La celeridad en los cambios del comportamiento humano y la ecología animal podrían incluso predisponer al mundo para una rápida propagación de una pandemia de influenza cuando ésta se produzca. Tanto los avances recientes en el desarrollo de vacunas y fármacos antivirales eficaces con tecnología de vanguardia como la mejor vigilancia en humanos y animales deben proporcionar herramientas más efectivas para combatir una futura pandemia de influenza.

Las aves silvestres son reservorio de subtipos de virus A de la influenza. Hasta la fecha, se han identificado virus A de la influenza portadores de 16 subtipos antigénicos de hemaglutinina (HA) y 9 subtipos antigénicos de neuraminidasa (NA) en aves acuáticas silvestres y en aves de corral (2). Desde 1997, las investigaciones epidemiológicas se han orientado hacia la transmisión directa de los virus A de la influenza aviar a los humanos. Más aún, es posible que la propagación del H5N1 en las aves silvestres en áreas que, según se observó más tarde, estaban afectadas por casos humanos pueda representar la transmisión directa del virus a los humanos que estén en contacto con las aves silvestres. En 1997, 18 personas en Hong Kong resultaron clínicamente infectadas con un virus A de la influenza aviar (H5N1) que había producido una influenza aviar altamente patógena (HPAI, por sus siglas en inglés) en las aves de corral en la misma región. Seis de esos pacientes fallecieron con signos clínicos de influenza grave (3, 4, 5). Después de eliminar aproximadamente 1,5 millones de aves del mercado de aves vivas en Hong Kong, no se identificaron más casos humanos infectados por ese virus durante ese año. Aparentemente, el virus no tenía la capacidad de transmitirse de una persona a otra.

Desde entonces, la transmisión de aves a humanos del virus A de la influenza aviar que ocasiona la enfermedad clínica se describió con una frecuencia creciente. En 1999, en el sudeste asiático la infección por los virus A de la influenza aviar H9N2 y H5N1 provocó una cantidad limitada de infecciones clínicas en seres humanos y la muerte de, al menos, una persona (6, 7). Durante un brote grande de HPAI entre las aves de corral de Holanda, en 2003, en la que debieron ser sacrificados más de 30 millones de gallinas, el virus causante de la HPAI (el H7N7) se identificó también en 86 humanos que habían manipulado aves infectadas y en 3 miembros de sus familias (8, 9). El virus estaba estrechamente relacionado con virus de influenza aviar de baja patogenicidad (LPAI, por sus siglas en inglés) identificados en patos silvestres con anterioridad al brote (8). Los humanos infectados contrajeron conjuntivitis o enfermedades similares a la influenza, pero la infección también produjo neumonía fatal con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave en una persona (8, 9). Más tarde

se produjeron infecciones por virus A de la influenza aviar (H7N2 y H7N3) en humanos en Estados Unidos (2003) y en Canadá (2004), que resultaron en uno y dos casos clínicos, respectivamente (6, 10, 11). Desde diciembre de 2003 se ha identificado una cantidad creciente de infecciones por un virus A de la influenza aviar (H5N1) en humanos en el sudeste asiático, donde el contacto directo o indirecto con aves de corral infectadas y con sus excreciones fueron las causas de infección más probables en la mayoría de los casos, si no en todos. En Azerbaiján, Camboya, China, Yibuti, Egipto, Indonesia, Irak, Tailandia, Turquía y Vietnam se identificaron más de 200 casos de infección por este virus en humanos, con una tasa de casos fatales superior a 50% (datos actualizados en http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/es/index.html). La mayoría de estas infecciones estuvieron asociadas con enfermedades respiratorias, aunque en uno o dos pacientes también se describieron diarrea y síntomas neurológicos sin enfermedad respiratoria grave (12).

Luego de la infección experimental, la patogenicidad de este virus H5N1 para diferentes especies de mamíferos parece haber aumentado gradualmente con el tiempo (13). Se han informado infecciones fatales en tigres y leopardos alimentados con carne de aves. Es probable que el virus también se haya transmitido de animal a animal en los tigres (14, 15). La infección experimental de gatos domésticos dio lugar a la propagación sistémica del virus. También se observó transmisión de animal a animal (16, 17). Durante los primeros cuatro meses de 2006, el virus A de la influenza (H5N1) se propagó hacia el oeste a través de Asia, probablemente con las aves migratorias, y alcanzó la Unión Europea. En 54 países se infectaron tanto las aves silvestres como las domésticas (datos actualizados en http://www.oie.int/downld/AVIAN%20INFLUENZA/e_AI-Asia.htm). En Turquía, donde el virus generó extensos brotes de HPAI en las aves de corral, 12 personas resultaron clínicamente infectadas después del contacto directo o indirecto con aves afectadas; cuatro fallecieron.

Ahora, la pregunta clave es si estos eventos zoonóticos del decenio pasado, aún vigentes, aumentan el riesgo de que se produzca una pandemia de influenza en los humanos. Hasta 1997, en general se creía que el riesgo principal involucraba la infección simultánea de una especie mamífera, como los cerdos, con un virus A de la influenza humano y uno aviar. Entonces, esto podría generar la aparición de un virus reasortante que podría propagarse entre los humanos ante la ausencia virtual de inmunidad específica preexistente en la población humana en general. De hecho, las pandemias ocasionadas por la "influenza asiática" y la "influenza de Hong Kong" fueron el producto de virus reasortantes entre los virus A de la influenza aviar y de la influenza en los mamíferos. La infección directa de los humanos por el virus A de la influenza aviar, tal como se ha visto con frecuencia desde 1997, crearía la posibilidad de que esos virus reasor-

tantes aparecieran directamente en los humanos si esas infecciones se dieran durante episodios de epidemias de influenza en los humanos.

Otro escenario donde podría surgir un virus de influenza pandémica sería si un virus A de influenza aviar infectara a humanos y luego se adaptara gradualmente a los humanos por medio de mutación secuencial que, a su vez, abriría las puertas para una contundente transmisión entre humanos. Es probable que el virus de la pandemia de la “influenza española” no fuera el resultado de un proceso de reagrupamiento sino de una adaptación a los humanos gracias a la mutación secuencial, aunque se desconoce si otras especies mamíferas se vieron involucradas (18, 19). Por el momento, es difícil predecir si las infecciones actuales por el virus A de la influenza (H5N1) producidas en humanos en Eurasia serán el punto de partida de la próxima pandemia de influenza. Sin embargo, aun cuando no lo sean, es importante tener presente la urgencia de implementar sistemas de advertencia temprana y planes de preparación para la pandemia con el fin de poder enfrentar la coyuntura.

Varios países han redoblado sus esfuerzos creando comités nacionales de preparación que han diseñado e implementado planes nacionales. No obstante, aún queda mucho por hacer para que los países estén realmente bien preparados.

VACUNAS PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA: ¿QUÉ LUGAR OCUPAN?

En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló el primer plan integral diseñado para responder a una amenaza de pandemia de influenza. En el pasado, el trabajo se había sustentado principalmente en tareas de vigilancia virológica en humanos para una epidemia de influenza y durante más de medio siglo contó con la participación activa del centro nacional de la influenza y los centros colaboradores de la OMS. El programa fue actualizándose constantemente y en los últimos tiempos dio lugar al desarrollo del Programa Mundial de la OMS contra la Influenza (www.who.int/influenza), cuya misión se amplió de la vigilancia a la preparación para la pandemia, la evaluación del impacto de la influenza y la mayor utilización de la vacuna. Lo fundamental en la preparación para la pandemia de influenza es la capacidad de producir y distribuir de inmediato una vacuna específica. Dado el tiempo que se requiere para desarrollar y producir dicha vacuna, es obvio que no estará disponible para su distribución durante los primeros 6 meses de un brote de pandemia. Por lo tanto, para cubrir la brecha entre el inicio del brote y el comienzo de la distribución de la vacuna para la pandemia, tener reservas de fármacos antivirales sería una medida importante en los esfuerzos por reducir tanto la

propagación del virus como la morbilidad en este período. Debido principalmente a la resistencia antiviral preexistente o en rápido desarrollo, los fármacos más antiguos contra la influenza —los adamantanos— probablemente sean de poca utilidad. En consecuencia, los fármacos de última generación contra la influenza —los inhibidores de la neuraminidasa (IN)— quizá sean los fármacos de elección. Dado que, cuando son utilizados intensamente, estos fármacos pueden desarrollar resistencia antiviral, es aconsejable usar combinaciones de diferentes grupos de fármacos contra la influenza (20). Más aún, debería tenerse presente que la capacidad actual de producción mundial de IN sólo permitirá producir una cantidad que cubriría el uso terapéutico en 1% ó 2% de la población mundial. Un acuerdo sobre la licencia entre las empresas que producen IN en la actualidad y otras compañías en otros lugares del mundo podría ayudar a resolver parcialmente los problemas de suministro.

La producción, la capacidad de distribución y la eficacia son también puntos clave en la vacunación contra la pandemia de influenza. Las vacunas que hoy existen para la epidemia de influenza o para las fases inter-pandémicas son predominantemente subunidades inactivadas —divididas— o vacunas de virus completos, aunque en los últimos tiempos también se han introducido vacunas vivas atenuadas adaptadas al frío (CAIV-T, por sus siglas en inglés) (21). Para producir todas estas vacunas aún se utilizan como sustrato huevos embrionados de gallina, lo que limita notablemente la flexibilidad de la capacidad de producción. Por lo tanto, el reciente advenimiento de los sistemas de cultivos celulares como sustrato, que utilizan líneas celulares continuas como la MDCK y las células Vero, se considera un adelanto importante (22, 23). Este avance generará una disponibilidad continua de la capacidad de producción, con grandes posibilidades para nuevos avances y la optimización de los procesos de producción. Hoy, muchas compañías comerciales están dirigiendo sus esfuerzos hacia estas tecnologías y es posible que pronto estén en el mercado las primeras vacunas producidas a partir de cultivos celulares.

La pronta generación de cepas semilla para la producción de vacunas es otra área que puede ayudar a reducir el tiempo de preparación. Hoy en día, los centros colaboradores de la OMS producen semillas de virus cada vez que la OMS recomienda la inclusión de una cepa del virus de influenza epidémica antigénicamente nueva en la vacuna para la fase inter-pandemia. Típicamente, estas cepas semilla para la vacuna se producen mediante la doble infección de huevos de gallina embrionados, utilizando la cepa viral recomendada y la cepa PR8 de laboratorio (en elevada cantidad de títulos en estos huevos) a fin de producir un reagrupamiento genético de gran desarrollo. La utilización de la genética reversa para este objeto brinda varias ventajas respecto del enfoque clásico de reagrupamiento: es un método más racional y directo, ahorra tiempo y resuelve el

problema de la posible presencia de virus oportunistas en el aislamiento del virus de la epidemia que podrían, eventualmente, contaminar la cepa semilla para la producción de la vacuna. Por último, ofrece la oportunidad de modificar la HA en la etapa del plásmido para eliminar los rasgos patógenos, como un sitio de segmentación básico. Esto último puede realizarse reemplazando el sitio de segmentación básico de un virus de HPAI por el de un virus de LPAI. En condiciones de calidad controlada, la cadena de un virus de alta producción puede ajustarse a una línea celular válida para la producción de vacunas, como la línea celular MDCK o las células Vero (24, 25). La genética reversa puede, también, tener un papel en la generación de mayor producción de virus o HA en dichos sustratos celulares nuevos.

El proceso de generación de cepas semilla para las vacunas contra la pandemia a través del reagrupamiento genético o de la genética reversa puede evitarse utilizando directamente el antepasado del virus de la LPAI o virus relacionados a partir de las tareas de vigilancia de aves silvestres (26, 27). Alternativamente, y por medio de la genética reversa, puede utilizarse la HA completa de ese virus de LPAI relacionado para construir directamente una cepa semilla de LPAI utilizando la cadena de un virus de alta producción (27). Por lo tanto, los programas actuales de vigilancia de aves silvestres, importantes como sistema de advertencia temprana para la aparición de una HPAI, también pueden ser el punto de partida para la generación de una variedad de virus de LPAI relacionados con posibles futuros virus de pandemia de influenza humana. Los virus de esos depósitos podrán utilizarse, entonces, para el rápido desarrollo de cepas semilla para la producción de vacunas. Es requisito previo para este procedimiento que los análisis adecuados, en curso y ampliados, de las propiedades antigénicas de esos virus de LPAI, tanto de las líneas de Eurasia como americana, se realicen de manera tal que permitan eventualmente la selección de cepas semilla para vacunas prototipo con las propiedades antigénicas correspondientes. Esto puede lograrse según los principios de estudios de cartografía de antígenos recientemente publicados, que se basan en algoritmos de escalamiento multidimensional (28).

Las vacunas inactivadas contra la influenza para la fase interpandémica que se utilizan actualmente se basan sobre todo en el principio de inducción de anticuerpos neutralizantes de virus (e inhibidores de la HA) directamente contra la HA del virus. Por ejemplo, se está considerando también la utilización de vacunas que sólo consisten en HA, producida como una proteína recombinante expresada por sistemas de producción alternativos altamente eficaces como los sistemas de baculovirus, para las vacunas durante la epidemia y la pandemia de influenza (29). En este sentido, se le está prestando poca atención a la contribución de la NA del virus. Dado que sólo se han identificado 9 subtipos de NA versus 16 de

HA en los virus A de la influenza y que, probablemente, la NA sea menos susceptible a la variación antigénica que la HA, los esfuerzos deberán concentrarse en la mejor comprensión del potencial de la NA como inmunógeno. Esto también puede inducir anticuerpos neutralizantes de virus. Mientras se preparan los depósitos de cepas semilla de virus potenciales de la pandemia, será preciso dedicar más atención al potencial de la NA para inducir más ampliamente respuestas inmunitarias protectoras. Una tercera proteína del virus A de la influenza que puede generar respuestas de anticuerpos protectores es la proteína M2. La M2 es mínimamente inmunogénica después de la infección natural y la vacunación convencional, lo cual explicaría su relativa conservación entre los virus A de la influenza humana. Sin embargo, se ha documentado que, cuando está unido a un portador adecuado como las partículas del core viral de la hepatitis B, el dominio externo de esta proteína (M2e) se vuelve altamente inmunogénico e induce anticuerpos que pueden proteger a los ratones de una descarga letal de virus de influenza (30). Si bien estos resultados no fueron confirmados por algunos grupos de investigadores cuyos estudios sólo mostraron una actividad de las células NK mediada, dependiente por anticuerpos, de débil protección (31), otros investigadores han demostrado exacerbación de la enfermedad en cerdos después de someterlos a este procedimiento (32). Es necesario llevar a cabo otros estudios que puedan conducirnos a vacunas de más amplia protección contra los virus de pandemias de influenza emergentes.

Poco se entienden aún las correlaciones de la protección contra la infección o la enfermedad provocadas por el virus de la influenza. Además de los anticuerpos neutralizantes de virus dirigidos contra la HA, la NA o el M2e, se desconoce hasta qué punto la inmunidad mediada por las células cumple la función de protección. La inmunidad mediada por las células puede dirigirse a otras proteínas diferentes de las glucoproteínas de la superficie, como a las regiones más conservadas de las proteínas internas, para proporcionar así una amplia inmunidad por reacción cruzada entre los diferentes subtipos de virus. Hasta el momento es limitado el trabajo realizado en esta área que pudiera contribuir al desarrollo de vacunas de reacción cruzada más amplia. En principio, cabe esperar que la nueva generación de CAIV vivas atenuadas induzca inmunidad mediada por linfocitos T citotóxicos (LTC) similar a la producida por la infección natural. Sin embargo, las vacunas CAIV-T se basan en el denominado sistema de genética reversa 2-6, en el que sólo la HA y la NA se expresan en una cadena de alta producción. De este modo, es posible que las respuestas de los LTC generadas hacia las proteínas internas de la CAIV no reaccionen en forma cruzada con las de los virus de la pandemia emergente. En estudios preclínicos y, recientemente, también en estudios clínicos se utilizaron las for-

mulaciones clásicas sin adyuvante de vacunas inactivadas para vacunas prototipo para las pandemias y se demostró que las inyecciones múltiples, aun con concentraciones elevadas de antígenos, no podían inducir concentraciones de anticuerpos neutralizantes de virus que funcionaran como protectoras en modelos animales o que pudieran ser protectoras en humanos (33, 34). En consecuencia, deberían realizarse de inmediato estudios en humanos con vacunas prototipo para las pandemias formuladas con adyuvante con el fin de demostrar su eficacia en cuanto a la capacidad para inducir concentraciones adecuadas de anticuerpos neutralizantes de virus y de determinar si son seguras. Los pocos ensayos realizados en humanos hasta el momento con vacunas prototipo que utilizaron alumbre o MF59 como adyuvante han demostrado que deberían aplicarse al menos dos inyecciones con concentraciones de HA relativamente altas. Tanto en lo referido a las estrategias para economizar antígenos como a la reducción de la cantidad de inyecciones necesarias para inducir inmunidad de protección, es necesario llevar a cabo, lo antes posible, nuevos estudios clínicos en humanos con otros adyuvantes (cuadro 1).

SUMINISTRO MUNDIAL DE LA VACUNA CONTRA LA INFLUENZA

El desarrollo, la producción y la distribución mundial de las vacunas contra la pandemia de influenza plantean serios problemas. La mayor prioridad para producir una vacuna contra la pandemia es el pronto desarrollo de cepas semilla, utilizando tecnología de vanguardia con cepas de virus disponibles. Temas tales como los derechos de propiedad intelectual, la última tecnología —por ejemplo la genética reversa—, las cepas de virus y la tecnología de producción que utiliza líneas celulares continuas deben resolverse en el período interpandemia. En las circunstancias actuales no está totalmente claro qué formulación de vacuna inactivada debe utilizarse, con qué adyuvante, ni qué concentración de antígenos o qué cantidad de inyecciones hacen falta para brindar una protección segura y eficaz contra un virus de pandemia de influenza emergente. Como ya se ha dicho, para resolver estos problemas deben llevarse a cabo, tan pronto como sea posible, estudios clínicos de vacunas en humanos que demuestren la seguridad y la eficacia de vacunas prototipo para la pandemia. Las vacunas contra la influenza interpandemias son únicas desde el punto de vista de la licencia, dado que el proceso de otorgamiento de la licencia incluye un procedimiento para la rápida actualización anual de las cepas para las vacunas (24). En el caso de una pandemia de influenza, las autoridades reguladoras también deben anticipar un rápido proceso de otorgamiento de licencias

CUADRO 1. Principales oportunidades para mejorar las vacunas contra la pandemia de influenza, circunstancias actuales y posibles mejoras para el futuro.

Oportunidades	Circunstancias actuales	Mejoras futuras
Selección de la cepa	Vigilancia en humanos	• Técnicas de mapeo antigénico • Vigilancia de aves (depósitos)
Producción de cepas semilla	Reagrupamiento clásico	• Genética reversa
Sustrato para la producción	Huevos embrionados de gallina	• Líneas celulares continuas • Proteína HA recombinante (y otras, por ej.: sistema de baculovirus)
Objetivos de vacunación en función de los correlatos de la protección	Proteínas HA	• Proteínas N • Proteínas M2 • Inmunidad mediada por las células • Inmunidad mucosal
Adyuvantes para vacunas inactivadas	Sin adyuvante (excepción: MF59)	• Sales de aluminio • MF59 • Virosomas • Complejos inmunoestimulantes (ISCOM) • Otros

para nuevas vacunas. Más aún, los organismos nacionales deben hacer los arreglos para indemnizar a los productores de vacunas en caso de que se hicieran demandas por responsabilidad contra ellos.

La capacidad de producción de vacunas que se apoya en la tecnología de la que se dispone actualmente y que utiliza huevos embrionados de gallina definitivamente no será suficiente para satisfacer la necesidad mundial de vacunas durante la pandemia (35). Si bien la utilización de vacunas contra la influenza entre pandemias va en aumento, especialmente en los países menos desarrollados, 60%–70% de las vacunas contra la influenza que se utilizan en el mundo se fabrican actualmente en Europa. La mejor preparación para la pandemia en términos de capacidad de producción y distribución de vacunas es utilizar más la vacuna entre pandemias. Por esta razón, Canadá ha incrementado considerablemente la producción y el uso nacional de vacunas en la etapa entre pandemias (36) y el Grupo Europeo de Trabajo Científico sobre Influenza (ESWI, por sus siglas en inglés) ha promulgado un aumento de la cobertura anual de vacunas en epidemias para un tercio de la población europea (www.eswi.org). También es importante destacar aquí que la planificación de la preparación para una pandemia de influenza no es una prioridad para la salud pública de mu-

RECUADRO 1. Temas clave que se deben resolver en la fase interpandémica para que las vacunas puedan producirse y distribuirse rápidamente a todo el mundo durante una pandemia

- Deberán desarrollarse, oportunamente, cepas semilla de virus a partir de los datos de la vigilancia y utilizando tecnología de vanguardia.
- Deberán identificarse en estudios clínicos en humanos vacunas prototipo seguras y eficaces contra la pandemia de influenza, prestando especial atención a los adyuvantes para las vacunas inactivadas que permiten la inducción de inmunidad protectora, preferentemente en una sola inyección y con un contenido mínimo de antígenos.
- Las autoridades reguladoras deberán implementar procedimientos rápidos de registro y autorización para vacunas candidatas contra la pandemia de influenza, de tal modo que dichas vacunas puedan utilizarse a la brevedad en todo el mundo.
- Deberán resolverse los problemas relacionados con los derechos de la propiedad intelectual del desarrollo y la tecnología de producción de las nuevas vacunas.
- Deberán implementarse indemnizaciones para los productores de vacunas para el caso de demandas por responsabilidad en su contra.
- Deberá aumentarse el nivel de utilización de vacunas contra la influenza en la fase interpandémica para que sea posible la producción y la distribución global de vacunas durante la pandemia.
- Deberán resolverse los problemas relacionados con la distribución equitativa y oportuna de las vacunas contra la pandemia de influenza en todo el mundo.

chos países en desarrollo; por lo tanto, la cobertura de la vacunación entre pandemias es baja en estos países. La distribución equitativa de la vacuna para la pandemia de influenza en todo el mundo es, en consecuencia, un punto clave que también debe tratarse con urgencia (recuadro 1).

CONSIDERACIONES SOBRE UN PLAN ESTRATÉGICO: ESTABLECIMIENTO DE GRUPOS DE TRABAJO PARA LA INFLUENZA

Siguiendo las recomendaciones incluidas en el Programa Mundial de la OMS contra la Influenza (www.who.int/influenza), todos los organismos nacionales responsables de la salud pública deberían desarrollar, actualizar constantemente y someter a pruebas planes de preparación para una pandemia de influenza. Con el fin de garantizar que todos los países del mundo estén bien preparados para la próxima pandemia de influenza, los organismos nacionales responsables deberán multiplicar los esfuerzos en este sentido. Dado que, como la mayoría de las infecciones virales que amenazan la salud de los seres humanos, la pandemia de influenza se ori-

gina en reservorios animales, responder a un brote pandémico requerirá la intervención de muchas disciplinas. Para comprender claramente la amenaza mundial que representa la influenza aviar, debe incorporarse como parte esencial del programa de preparación mundial para la pandemia la investigación bien coordinada sobre los virus de la influenza en las poblaciones de aves silvestres y de aves de corral (37).

La proliferación del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) es una amenaza mundial reciente para la salud pública, producida por una infección viral originada en un reservorio animal. El SARS se originó en Asia y se extendió rápidamente a muchos otros países. Como consecuencia, unas 8.000 personas fueron infectadas, de las cuales unas 800 fallecieron. La respuesta de la OMS ante este brote fue ejemplar. La Organización creó grupos de expertos para responder con prontitud al surgimiento de esta amenaza para la salud mundial, uno de los cuales fue el grupo de la OMS para la etiología del SARS. Dicho grupo estuvo formado por laboratorios de la región en la que se originó el brote y laboratorios con idoneidad específica en el área de enfermedades infecciosas emergentes en otros lugares del mundo. Esta respuesta coordinada hizo posible la pronta identificación y caracterización del agente etiológico—coronavirus del SARS (CoV del SARS)— y el desarrollo de estrategias eficaces de intervención en sólo un par de semanas (38, 41). Si bien las características epidemiológicas de los virus de la influenza son bastante diferentes de las del CoV del SARS, esta experiencia demostró que la colaboración interdisciplinaria global bajo el liderazgo de una organización de las Naciones Unidas como lo es la OMS será, sin duda, fundamental para combatir una pandemia emergente de influenza.

El 30 de septiembre de 2005 el Secretario General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), Kofi Anan, anunció el nombramiento de un coordinador del sistema de las Naciones Unidas para la pandemia de influenza. Este nombramiento tiene como objeto coordinar a los organismos pertinentes dentro del sistema de la ONU para dirigir la respuesta centralizada a dicho acontecimiento y apoyar a los Estados Miembros en este esfuerzo. Entre otras actividades prioritarias, se recomienda la detección viral temprana de los virus de la influenza en aves silvestres y domésticas y en otras especies animales como medida de primera línea para la defensa contra la pandemia de influenza. La vigilancia en humanos deberá continuar apoyándose en la red de vigilancia de la influenza de la OMS, pero también deberá hacer aportes a esta vigilancia de manera que se satisfagan los requisitos más sensibles del Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005) recientemente adoptado por la Organización. Esta iniciativa también brindará apoyo a los Estados Miembros en sus esfuerzos por desarrollar planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza, especialmente en los países en desarrollo.

Aunque nunca antes se intentó contener una pandemia, en los últimos tiempos han surgido modelos alentadores. Dos grupos han demostrado que con la detección temprana adecuada de la transmisión entre humanos puede ser posible detener una pandemia de influenza en las primeras etapas a través del uso profiláctico de fármacos antivirales en una población objetivo y de la adopción de intervenciones no farmacéuticas (42). Para que este enfoque sea factible, cada país deberá haber implementado sistemas de detección temprana y rápida respuesta ante el brote de acuerdo con las pautas establecidas por la OMS y en coordinación con otros organismos especializados de la ONU, como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO).

PREPARACIÓN PARA LA INFLUENZA EN LAS AMÉRICAS

Durante la Cumbre Presidencial de las Américas en Mar del Plata, Argentina, en noviembre de 2005, los países de la Región se comprometieron —con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)— a completar sus planes nacionales para enfrentar la amenaza potencial encerrada en el brote actual de influenza causado por el H5N1 (ver el cuadro 2 con respecto al estado de estos planes de preparación). Antes de que se acordara este compromiso, la OPS había establecido un grupo de trabajo (denominado EAR, por sus siglas en inglés) interprogramático y multidisciplinario para el alerta y la respuesta a una epidemia con el objeto de satisfacer la creciente demanda de cooperación técnica requerida por el surgimiento de una cepa de influenza con potencial pandémico. El grupo de trabajo EAR asesora, coordina y controla todas las actividades de la OPS relacionadas con la planificación y la implementación de la preparación y la respuesta a una pandemia de influenza. Todas las actividades de EAR están enmarcadas en los mandatos establecidos por el Reglamento Sanitario Internacional 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (RSI-2005), que estipula que los países deben desarrollar, reforzar y mantener las capacidades esenciales para detectar, evaluar e intervenir con rapidez con el fin de controlar eventos de importancia para la salud pública internacional relacionados con riesgos o enfermedades. La naturaleza interprogramática del grupo de trabajo responde a un complejo proceso vinculado con la implementación y la planificación para una pandemia de influenza contemplado en el RSI-2005. Este trabajo también requiere que una diversidad de sectores, incluido el privado, participen en los esfuerzos coordinados.

Dentro de este marco interprogramático del grupo de trabajo EAR, la cooperación técnica para la preparación para la influenza ha incluido el apoyo a los Estados Miembros a fin de que puedan desarrollar sus propios

CUADRO 2. Estado de los planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza en la Región de las Américas, hasta el 16 de mayo de 2006.

País	Actividades en curso para la preparación	Diseño del plan recibido por la OPS	Plan publicado o disponible en Internet	Plan avalado por las autoridades del país
Antigua y Barbuda	SÍ	NO	NO	NO
Argentina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Bahamas	SÍ	NO	NO	NO
Barbados	SÍ	SÍ	NO	NO
Belice	SÍ	SÍ	NO	NO
Bolivia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Brasil	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Canadá	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Chile	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Colombia	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Costa Rica	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Cuba	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Dominica	SÍ	SÍ	NO	NO
Ecuador	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
El Salvador	SÍ	SÍ	NO	NO
Estados Unidos de América	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Granada	SÍ	NO	NO	NO
Guatemala	SÍ	SÍ	NO	NO
Guyana	SÍ	SÍ	NO	NO
Haití	SÍ	NO	NO	NO
Honduras	SÍ	SÍ	NO	NO
Jamaica	SÍ	NO	NO	NO
México	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Nicaragua	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Panamá	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Paraguay	SÍ	SÍ	NO	NO
Perú	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Puerto Rico	SÍ	SÍ	NO	NO
República Dominicana	SÍ	SÍ	NO	NO
Saint Kitts y Nevis	SÍ	NO	NO	NO
Santa Lucía	SÍ	NO	NO	NO
San Vicente y las Granadinas	SÍ	SÍ	NO	NO
Suriname	SÍ	SÍ	NO	NO
Trinidad y Tabago	SÍ	SÍ	NO	NO
Uruguay	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Venezuela	SÍ	SÍ	SÍ	NO

Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza (NIPPP, por sus siglas en inglés). La OPS ha contribuido al esfuerzo mediante la distribución de guías en múltiples idiomas. Asimismo, con el fin de calcular el posible impacto de una pandemia en función de una variedad de circunstancias, se han llevado a cabo talleres subregionales que utilizaron programas informáticos de diseño. Los resultados de los ejercicios de diseño ayudaron a comprobar que los planes de los países son flexibles y pueden responder a muchas contingencias, incluso en la difícil situación en la que no hubiera vacunas ni medicamentos antivirales. Esta planificación también manifiesta la necesidad de que los NIPPP den prioridad a las intervenciones y traten otros asuntos importantes como el acceso a la atención de la salud.

La OPS ha desarrollado una herramienta de evaluación a partir de la lista de verificación de la OMS en preparación para la influenza pandémica (<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/vir-flu-oms-lista-verificacion.htm>), con objeto de evaluar los planes nacionales. Los ejercicios de evaluación con delegaciones multidisciplinarias de los diferentes países permiten realizar una amplia autoevaluación de los planes nacionales de preparación para la pandemia de influenza e intercambiar ideas y estrategias. Según lo aprendido de experiencias pasadas, es perentorio tratar problemas relacionados con la cadena de mando y la coordinación que puedan surgir durante una pandemia o durante el período de alerta. Los países de las Américas también han efectuado ejercicios de simulación a partir de los cuales se desarrollarán planes de acción destinados a cubrir las brechas identificadas durante las autoevaluaciones y las simulaciones. Luego será necesaria la colaboración de múltiples sectores para el perfeccionamiento de esos planes.

La OPS respalda también a los Estados Miembros en la puesta en marcha de los planes nacionales de preparación para la influenza a nivel local, para asegurar una respuesta efectiva contra la pandemia. Con esta idea, se están llevando a cabo intervenciones piloto en países seleccionados como una forma de armonizar la implementación local de los planes nacionales y asegurar así que las comunidades más vulnerables a una posible pandemia estén preparadas para resistirla.

Referencias

1. Potter CW. Chronicles of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Malden, MA: Blackwell Publishing, 1998: 3–18.
2. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B, Osterhaus AD. Characterization of a novel in-

- fluenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005;79(5):2814–2822.
3. de Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD, Webster RG, Lim WL. A pandemic warning? *Nature* 1997;389(6651):554.
 4. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998 Feb 14;351(9101):472–477. Erratum in: *Lancet* 1998;351(9111):1292.
 5. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279(5349):393–396.
 6. Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, Subbarao K, Guan Y, Krauss S, Shortridge K, Webster R, Cox N, Hay A. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(17):9654–9658.
 7. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, Orr WK, Shortridge KF. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354(9182):916–917.
 8. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(5):1356–1361.
 9. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenbergen J, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands *Lancet* 2004;363(9409):587–593.
 10. Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 2005;5(3):184–188.
 11. Hirst M, Astell CR, Griffith M, Coughlin SM, Moksa M, Zeng T, et al. Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2192–2195.
 12. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, Beld M, Le TP, Truong HK, Nguyen VV, Tran TH, Do QH, Farrar J. *N Engl J Med* 2005;352(7):686–691.
 13. Maines TR, Lu XH, Erb SM, Edwards L, Guarner J, Greer PW, Nguyen DC, Szretter KJ, Chen LM, Thawatsupha P, Chittaganpitch M, Waicharoen S, Nguyen DT, Nguyen T, Nguyen HH, Kim JH, Hoang LT, Kang C, Phuong LS, Lim W, Zaki S, Donis RO, Cox NJ, Katz JM, Tumpey TM. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol* 2005;79(18):11788–11800.
 14. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theambooniers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus DM, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;10(12):2189–2191.

15. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, Damrongwatanapokin S, Theamboonlers A, Payungporn S, Nanthapornphiphat K, Ratanamungklanon S, Tunak E, Songserm T, Vivatthanavanich V, Lekdumrongsak T, Kesdangsakonwut S, Tunhikorn S, Poovorawan Y. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):699–701. Erratum in: *Emerg Infect Dis* 2005;11(6):976.
16. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306(5694):241. Epub 2004 Sep 2.
17. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RA, Osterhaus AD, Kuiken T. Influenza A Virus (H5N1) Infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006;168(1):176–183.
18. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Science* 1997;275(5307):1793–1796.
19. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310(5745):77–80.
20. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353(25):2667–2672.
21. Belshe RB. Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the US. *Virus Res* 2004;103(1–2):177–185.
22. Brands R, Visser J, Medema J, Palache AM, van Scharrenburg GJ. Influvac: a safe Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cell culture-based influenza vaccine. *Dev Biol Stand* 1999;98:93–100; discussion 111.
23. Oxford JS, Manuguerra C, Kistner O, Linde A, Kunze M, Lange W, et al. A new European perspective of influenza pandemic planning with a particular focus on the role of mammalian cell culture vaccines. *Vaccine* 2005;23(46–47):5440–5449.
24. Nicolson C, Major D, Wood JM, Robertson JS. Generation of influenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system. *Vaccine* 2005;23(22):2943–2952.
25. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA, McClain-Moss LR, Peiris JS, Rehg JE, Tuomanen EI, Webster RG. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004;363(9415):1099–1103.
26. Munster VJ, Wallensten A, Baas C, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Olsen B, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, northern Europe. *Emerg Infect Dis* 2005;11(10):1545–1551.
27. de Wit E, Munster VJ, Spronken MI, Bestebroer TM, Baas C, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Protection of mice against lethal infection with highly pathogenic H7N7 influenza A virus by using a recombinant low-pathogenicity vaccine strain. *J Virol* 2005;79(19):12401–12407.
28. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 2004;305(5682):371–376. Epub 2004 Jun 24.

29. Fiers W, De Filette M, Birkett A, Neiryck S, Min Jou W. A "universal" human influenza A vaccine. *Virus Res* 2004;103(1–2):173–176. Review.
30. Jegerlehner A, Schmitz N, Storni T, Bachmann MF. Influenza A vaccine based on the extracellular domain of M2: weak protection mediated via antibody-dependent NK cell activity. *J Immunol* 2004;172(9):5598–5605.
31. Heinen PP, Rijsewijk FA, de Boer-Luijze EA, Bianchi AT. Vaccination of pigs with a DNA construct expressing an influenza virus M2-nucleoprotein fusion protein exacerbates disease after challenge with influenza A virus. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 8):1851–1859.
32. Rimmelzwaan GF, Claas EC, van Amerongen G, de Jong JC, Osterhaus AD. ISCOM vaccine induced protection against a lethal challenge with a human H5N1 influenza virus. *Vaccine* 1999;17(11–12):1355–1358.
33. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, Katz JM. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005;191(8):1210–1215. Epub 2005 Mar 14.
34. Fedson DS. Vaccination for pandemic influenza: a six point agenda for inter-pandemic years. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 suppl):S74–S77.
35. Tam T, Sciberras J, Mullington B, King A. Fortune favours the prepared mind: a national perspective on pandemic preparedness. *Can J Public Health* 2005 Nov-Dec;96(6):406–408.
36. Fouchier R, Kuiken T, Rimmelzwaan G, Osterhaus A. Global task force for influenza. *Nature* 2005;435(7041):419–420.
37. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY, SARS Study Group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1319–1325.
38. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967–1976. Epub 2003 Apr 10.
39. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ, SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953–1966. Epub 2003 Apr 10.
40. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, Peiris M, Lim W, Stohr K, Osterhaus AD. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;423(6937):240.
41. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, Iamsirithaworn S, Burke DS. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005;437(7056):209–214. Epub 2005 Aug 3.
42. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309(5737):1083–1087. Epub 2005 Aug 3.

INTRODUCCIÓN DE VACUNAS NUEVAS Y SUBUTILIZADAS: PERSPECTIVAS DE LAS AMÉRICAS

*Jon Kim Andrus, MD,¹ John Fitzsimmons, MURP²
y Ciro A. de Quadros, MD, MPH³*

ANTECEDENTES

En este mundo complejo y en cambio continuo, lograr que los niños y las familias que más necesitan las vacunas, nuevas o antiguas, accedan a ellas debería ser la prioridad número uno (1). Las estrategias de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para introducir vacunas nuevas y subutilizadas incluyen tres principios fundamentales dominantes: 1) aumentar el acceso y la equidad, 2) acelerar el control de la enfermedad a nivel regional, y 3) desarrollar infraestructura para la salud pública. En este capítulo se expondrá la manera en que estos principios han enmarcado las lecciones aprendidas al introducir nuevas vacunas en las Américas.

La equidad surge como un concepto crítico de corte intersectorial que conduce el trabajo de la OPS y de los Estados Miembros (2). En términos de vacunación, el desafío constante es asegurar que toda la comunidad se beneficie del impacto potencial de estas nuevas tecnologías. Reducir la brecha de la disponibilidad de vacunas nuevas en los países en desarrollo significa acelerar el tiempo transcurrido entre la investigación y el desarrollo y la introducción de las vacunas, que normalmente oscila entre 10 y 15 años. La estrategia para acortar este lapso debe estar acompañada de esfuerzos por negociar precios asequibles para todos. Este proceso

¹ Asesor Técnico Principal, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

² Oficial Técnico, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

³ Director de Programas Internacionales, Instituto Albert A. Sabin.

debe incluir también la percepción de que las vacunas son una de las intervenciones más eficaces de las que dispone la salud pública. Lamentablemente, en muchas partes del mundo se subestima el valor de las vacunas, lo cual genera un apoyo insuficiente para su desarrollo, su producción y el uso de las mismas (3).

En las Américas, los esfuerzos realizados en los últimos 20 años por controlar las enfermedades han generado mejoras significativas en la infraestructura de salud pública, particularmente en lo que concierne a la administración de los programas, la vigilancia y los laboratorios de salud pública. En algunos países, como Brasil, el desarrollo de la capacidad del sector público orientada a producir vacunas también se ha convertido en máxima prioridad (4). Tal capacidad del sector público es la base para la independencia regional, la competencia entre productores privados (que reduce los precios de las vacunas) y la implementación de cadenas de suministro sostenibles y seguras que contribuyan a la cooperación entre países. En la actualidad, Brasil produce vacunas contra la fiebre amarilla que se han utilizado en países vecinos (en algunos casos, se han donado) que atravesaban brotes de fiebre amarilla.

Con el fin de robustecer estos esfuerzos, las decisiones políticas sólidas sobre la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas deben combinar diferentes factores, incluidos (5–8):

- datos sobre la carga de la enfermedad;
- características de la nueva vacuna y su impacto sobre la factibilidad del programa;
- percepción general del riesgo, incluida la percepción del riesgo que tiene el público;
- análisis económicos de las intervenciones;
- suministro de la vacuna;
- compromiso y respaldo político; y
- alianzas y su sostenibilidad.

La información requerida para tomar decisiones políticas sólidas es parte de un paquete que complementa los datos científicos generados a partir de una exhaustiva investigación realizada antes del otorgamiento de la licencia.

DATOS SOBRE LA CARGA DE LA ENFERMEDAD

Reconocer que una enfermedad prevenible con vacunas es un problema de salud pública —según lo demuestran los datos sobre la carga de la enfermedad— es un importante primer paso en el proceso de desarrollo de

políticas. Si se dispone de inmediato de los datos correspondientes a la investigación y la vigilancia, la carga de la enfermedad puede reconocerse fácilmente y así facilitar el desarrollo de políticas. Éste fue el caso de la eliminación del sarampión a principios del decenio de 1990 (10). Contrariamente, cuando no hay datos suficientes para calcular la carga de la enfermedad —como sucedió con el síndrome de rubéola congénita (SRC)— la elaboración de políticas se debilita. Esto ocurrió en 1994, previo al lanzamiento de la iniciativa para la eliminación del sarampión, cuando sólo unos pocos países de la Región habían introducido la vacuna contra la rubéola en su programa de rutina (11).

En 1994, tras la erradicación de la poliomielitis en las Américas, el reconocimiento y la comprensión de la morbilidad del sarampión llevó a los ministerios de salud de la Región a adoptar una iniciativa para eliminar el sarampión para el año 2000 (12). En 1990 se reportaron cerca de 240.000 casos de sarampión en la Región de las Américas, pero sólo 7.640 casos de rubéola y ninguno de SRC. Antes de 1992, sólo 4 países presentaron informes sobre casos de rubéola. Para 1998, ya todos los países de la Región reportaban casos. Para 1996, los casos reportados de sarampión en la Región habían disminuido a la cantidad récord de 2.109 (13). Ese mismo año se informaron 95.010 casos de rubéola. Para 1998, la Región informó 14.332 casos de sarampión, 123.815 de rubéola y 44 de SRC. Los casos de SRC comenzaron a reportarse en 1998, pero no todos son notificados. La mayor comprensión de la rubéola que se adquirió a través de la vigilancia de enfermedad febril exantemática en la búsqueda de la eliminación del sarampión generó un aumento en los casos reportados de rubéola, poniendo así de manifiesto una enfermedad fatal que hasta entonces había permanecido silenciosa (14). Aún es necesario realizar una mejor vigilancia del SRC en la Región para poder elaborar un mapa completo de la carga de la enfermedad.

CARACTERÍSTICAS DE LA NUEVA VACUNA Y SU IMPACTO EN LA FACTIBILIDAD DEL PROGRAMA

Entre las características fundamentales que deben demostrarse antes de introducir nuevas vacunas se incluyen:

- inmunogenicidad y eficacia,
- duración de la inmunidad,
- interacción con otros antígenos,
- perfiles de seguridad y de eventos adversos,
- dosis y vía de administración, y
- almacenamiento y termoestabilidad.

La inmunogenicidad puede variar en función de la edad y del estado inmunológico. En lactantes y niños pequeños, las vacunas polisacáridicas son menos inmunogénicas que sus equivalentes más costosas, las conjugadas. En las Américas, los esfuerzos por lograr que la vacuna conjugada Hib fuera asequible en prácticamente todos los países fueron un éxito (excepto en Haití). El desarrollo de la vacuna heptavalente conjugada para reemplazar a la antineumocócica de polisacáridos, menos inmunogénica, utilizada en Estados Unidos significó un gran avance, ya que proporcionó a los niños una mayor protección contra la enfermedad neumocócica. En Estados Unidos, esta vacuna se administró a todos los niños, no sólo a aquéllos que habitaban en zonas de alto riesgo. Si bien el cólera constituye un grave problema para la salud pública en muchas áreas tropicales del mundo, las vacunas no han resultado tan eficaces, por lo cual las estrategias para controlar el cólera no se basan en la vacunación.

Las vacunas cuya protección se extiende por períodos más breves requieren dosis de refuerzo más frecuentes y sistemáticas, como sucede con la vacuna antitetánica. Afortunadamente, esta vacuna es económica y ha tenido un gran impacto en la morbilidad asociada con el tétanos en neonatos. Las vacunas vivas tienen menos problemas con la inmunidad decreciente, pero suelen brindar una protección inferior a 100%. La experiencia reciente en numerosos países puso de manifiesto la necesidad de brindar una segunda oportunidad a la vacuna contra el sarampión para garantizar que la protección se acerque a 100%. La vacuna contra la rubéola confiere inmunidad de por vida y es operativamente mucho más fácil de utilizar para el control de la enfermedad. También existen otros aspectos, como la inmunidad de grupo, que pueden influir sobre el impacto potencial de una vacuna en el control de la enfermedad.

La dosis y la vía de administración son también características importantes en una vacuna. Las vacunas que pueden integrarse con facilidad a un esquema sistemático de inmunización de los niños de 2, 4 y 6 meses de edad (tal como la vacuna contra el rotavirus) son mucho más aceptables que aquéllas que requieren visitas adicionales, fuera de las programadas, al centro de salud (15). No obstante, es posible que las limitaciones impuestas por los requisitos relacionados con las dosis o los problemas de termogenicidad determinen la necesidad de contar con una capacidad de almacenamiento excepcional o de almacenar a temperaturas más bajas, lo cual dificultaría, desde el punto de vista operativo, la incorporación de ciertas vacunas a los programas nacionales de inmunización.

No hay duda que las características de una vacuna están inextricablemente relacionadas con temas que atañen a la factibilidad de los programas. La cadena de frío y el sistema de distribución, por ejemplo, son componentes fundamentales de la factibilidad del programa y deben ana-

lizarse. Pese a que el consenso para la introducción de una nueva vacuna en particular puede ser amplio, es posible que la capacidad existente no sea suficiente para absorber esa introducción, a menos que se consideren los asuntos de logística e infraestructura. Los elementos de esta capacidad incluyen, entre otros, la disponibilidad de una cadena de frío, la existencia de personal capacitado y la vigilancia poscomercialización. Cuando se introdujo en las Américas la vacuna pentavalente, la capacidad relacionada con la cadena de frío era suficiente para absorber con rapidez esta nueva actividad (16).

PERCEPCIÓN GENERAL DEL RIESGO, INCLUIDA LA PERCEPCIÓN DEL PÚBLICO

Los grandes países industrializados tienden a ser los que primero introducen las nuevas vacunas, seguidos por los países de ingresos medios y más bajos. La percepción del riesgo difiere de un país a otro y esto puede influir sobre el proceso. La vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) es desde hace tiempo una de las vacunas tradicionalmente incluidas en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de los países en desarrollo. El impacto que esta vacuna ha tenido en estas tres enfermedades fatales de la infancia ha sido impresionante, a tal punto que la gente en general se olvida la forma en que las tres sembraban el pánico en las comunidades durante los brotes que surgían antes de su existencia.

A medida que la incidencia de una cierta enfermedad disminuye con la vacunación, la población comienza a prestar más atención a los efectos secundarios y a los eventos adversos que produce la vacuna y menos a los beneficios de la protección contra la enfermedad. Se ha sugerido que, cuando esto sucede en un país, la peor amenaza para el éxito es la resistencia a continuar con la vacunación. El público necesita tener la certeza de que las vacunas son seguras y que representan una buena práctica para la salud pública, y que se realiza un seguimiento y una investigación minuciosa de los efectos secundarios relacionados con la vacuna, aunque estos sólo ocurran esporádicamente (17).

En Estados Unidos, los juicios de indemnización por daños y sus costos fueron el punto de partida para la Ley de Compensación por Lesiones Causadas por las Vacunas (*Vaccine Injury Compensation Act* en inglés) (18). La ley autorizó una compensación para las familias por los eventos adversos derivados de la vacunación, pero estableció un límite para el monto. Antes de promulgar la ley, las indemnizaciones habían llegado a niveles tales que ponían en riesgo la sustentabilidad financiera del programa federal. En 1997 se introdujo un cambio en la política, remplazando la ad-

ministración de DTP (con un componente de células enteras de tos ferina) por la de DTPa (con un componente acelular de tos ferina) (19, 20). Los factores que más influyeron en esta medida fueron la percepción del público en cuanto al riesgo de tos ferina (la vacuna acelular contra la tos ferina tiene menos efectos secundarios que la tradicional, de células enteras, utilizada en la DTP) y la necesidad de reducir las pérdidas financieras en un entorno cada vez más litigioso que promovía juicios de indemnizaciones por lesiones.

Por otro lado, los países de América Latina y el Caribe aún utilizan la vacuna DTP tradicional de células enteras. Y, si bien la carga de la enfermedad ha disminuido notablemente, todavía ocurren brotes ocasionales de difteria (en Paraguay en 2003, República Dominicana en 2004) (21, 22) y de tos ferina (en El Salvador en 2005). La percepción del riesgo en muchos de estos países de menores ingresos se ve afectada por la presencia de la infección natural y no por los esporádicos eventos adversos graves de las vacunas en sí. Además, es probable que en América Latina y el Caribe no exista el mismo ambiente litigioso que prevalece en Estados Unidos.

Si bien la percepción del riesgo es importante, existen también argumentos científicos bien fundamentados en pro de continuar utilizando las vacunas de células enteras contra la tos ferina en aquellos países que sufren brotes periódicamente. La eficacia alcanzada cuando se utilizan muchas vacunas DTP parece ser tan buena —o mejor— que la alcanzada con algunas vacunas DTPa (23). Los costos son otro factor de peso, y la DTP es considerablemente más económica. Dados estos aspectos y la necesidad de mantener el acceso y la equidad, la OPS recomienda utilizar la vacuna pentavalente que contiene antígenos contra difteria, tos ferina de células enteras, tétanos, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b.

SUMINISTRO DE LA VACUNA

Si los países deben usarlas, las vacunas deben ser asequibles. Sin embargo, el precio de una vacuna debe ser suficientemente elevado como para permitir al fabricante recuperar los costos de desarrollo y fabricación y así garantizar el suministro y, por otro lado, suficientemente bajo como para permitir que un país con recursos limitados para la salud pueda comprarla (24).

Antes de la creación del Fondo Rotatorio de la OPS para la Compra de Vacunas en las Américas, a menudo los países agotaban su inventario de vacunas requeridas para proteger a los niños de las enfermedades fatales. El Fondo Rotatorio implementó un mecanismo a través del cual se estabilizó y se garantizó el suministro de vacunas a los países participantes. El Fondo autoriza a la OPS a comprar vacunas en su nombre, y la Organiza-

ción se encarga de todo el trabajo administrativo de negociar precios asequibles, redactar los contratos, realizar los pedidos y garantizar su entrega segura y puntual. Por este trabajo, la OPS cobra un honorario mínimo de 3% para sostener la capitalización del Fondo. Los países pueden comprar la vacuna seguros de que la OPS actuará de inmediato para que esa vacuna esté disponible, y cuentan con 60 días para reintegrar el dinero al Fondo.

Para que los fabricantes puedan planificar y producir las vacunas requeridas, es esencial un pronóstico preciso, medido en función de la demanda y del suministro disponible. El Fondo Rotatorio trabaja arduamente para mantener un pronóstico preciso de la demanda, consciente de que las interrupciones en la demanda afectan negativamente los precios cuando los productores se ven obligados a retener las vacunas producidas. Intrínsecamente vinculada con la demanda está la aceptación de la vacuna por parte del público, actitud que variará de un país a otro (25). Por cierto, éste fue el caso con la incorporación de la vacuna contra la fiebre amarilla en las Américas, en cuyas áreas tropicales aún se producen brotes anuales con tasas elevadas de casos fatales.

Algunas vacunas son más difíciles de producir tecnológicamente, disminuyendo la posibilidad de mantener inventarios suficientes. Por ejemplo, la producción de cada dosis de la vacuna contra la influenza requiere un huevo embrionado. Afortunadamente, las nuevas tecnologías como el cultivo de células vero o las técnicas genéticas pueden superar este impedimento y permitir existencias de vacunas suficientes para cubrir las necesidades de la población mundial. Otro ejemplo es la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente que se utiliza actualmente en Estados Unidos y que comprende siete serotipos, cada uno de los cuales requiere una labor tan intensa como la producción de una vacuna simple.

ANÁLISIS ECONÓMICOS E INTERVENCIONES

De las diversas herramientas que permiten evaluar si vale la pena invertir en vacunas e inmunización o no, las más útiles son el análisis de costos, el análisis de costo-beneficio, el análisis de costo-efectividad y el análisis de la relación costo-utilidad. Estos tipos de análisis demostraron uniformemente que la inmunización es una excelente inversión (26).

El análisis del costo-beneficio es útil para determinar el balance general de los costos y los beneficios asociados con un programa en particular. Al igual que otros tipos de análisis, el de costo-beneficio asigna un valor monetario a todos los costos y a todos los beneficios de una política o programa. Los beneficios se calculan estimando el costo total de la enfermedad en ausencia de la intervención y restándole los costos totales de la enfermedad residual ocurrida durante el programa (27). Esto resulta útil

cuando se compara el uso de programas de salud con la ausencia de dichos programas. En el Caribe, por ejemplo, el análisis de costo-beneficio determinó que la eliminación del síndrome de rubéola congénita costaría 7% del costo total requerido para tratar y rehabilitar los casos de síndrome de rubéola congénita que se produjeran en ausencia de un programa de eliminación (27). Estos datos fueron extremadamente útiles en el lanzamiento de la iniciativa pro eliminación de la rubéola y del síndrome de rubéola congénita en el Caribe, la primera iniciativa de este tipo en las Américas.

El análisis de costo-efectividad también es útil para determinar cuánto cuesta una intervención para producir un resultado en particular. Los resultados de estos análisis se expresan en términos de costo por caso o muerte evitada, o costo por año de vida ganado. El análisis de costo-efectividad permite también la comparación entre varias estrategias que logran un efecto único. El análisis de la relación costo-utilidad es una forma específica de análisis de costo-efectividad en el cual los resultados se filtran a un común denominador, como año de vida ajustado por discapacidad. En el caso de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en las Américas, sabemos que el costo por año de vida ajustado por discapacidad ganado es comparable al obtenido con la lactancia (28). Esto ha sido de enorme ayuda para generar la defensa activa y el interés por una vacuna que, potencialmente, podría ayudar a manejar un grave problema de salud pública en las Américas.

Los ministros de salud pueden recurrir a la justificación científica para introducir nuevas vacunas como una manera de cerrar la brecha en la equidad y poner estas tecnologías al alcance de quienes más las necesitan, pero deben negociar fondos mayores con los ministros de finanzas. Con demasiada frecuencia, el riesgo de extraer recursos financieros de un sector del programa para respaldar otro se convierte en una realidad poco afortunada. En este contexto, será fundamental considerar la posibilidad de crear un espacio fiscal que permita identificar nuevas fuentes de ingresos para financiar la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas, que no compitan con los programas existentes ni afecten la estabilidad macroeconómica. La lotería nacional de Costa Rica y el Fondo Nacional de la Salud en Jamaica (establecido a través de la recaudación de impuestos "pecaminosos" sobre el consumo de alcohol y de tabaco) son excelentes ejemplos de nuevas fuentes de ingresos que pueden derivarse para financiar actividades de inmunización. Algunos países están considerando también la manera de mejorar el manejo de los sistemas existentes de administración de impuestos para reducir la evasión y aumentar la recaudación a fin de financiar la expansión de los programas sociales. En el caso de la OPS, los ahorros del Fondo Rotatorio en costos, identificados a lo

largo de su cadena de suministro, generan ganancias en la eficacia y crean así mayor espacio fiscal dentro del sector (29).

COMPROMISO Y RESPALDO POLÍTICOS

Si bien hay mucho de qué enorgullecerse si se piensa en los avances logrados por los programas de inmunización infantil en todo el mundo, tal sentimiento no parece ser universal (30). El resurgimiento de la poliomielitis en Nigeria en 2004 y 2005, y en otros lugares en el mundo, es un buen ejemplo de lo que puede suceder cuando el compromiso político que sostiene el progreso en la erradicación mundial de la poliomielitis queda rezagado (31).

La inmunización es un derecho que debe protegerse a través del proceso político. Ahora más que nunca, los líderes políticos reconocen que la inmunización durante la niñez es un emprendimiento que ahorra costos y que devuelve a la sociedad mucho más de lo que le cuesta. El Consejo Directivo de la OPS funciona como foro donde los ministros de salud de las Américas debaten y desarrollan políticas regionales (32). Allí se adoptaron iniciativas tales como la erradicación de la poliomielitis y la eliminación del sarampión y la rubéola. De no haber sido por el compromiso político colectivo que mostraron los ministros de salud, la reciente introducción de la vacuna contra la rubéola nunca se hubiera concretado como política regional. En 2003 y, una vez más, impulsando el acceso, el control acelerado de la enfermedad y el desarrollo de infraestructura para la salud pública, el Consejo Directivo adoptó la iniciativa de eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita de las Américas para el año 2010. Con el fin de maximizar el impacto de la eliminación de la rubéola, los países están compartiendo experiencias sobre la utilización de la iniciativa para mejorar la salud de las mujeres, la vigilancia y el seguimiento de defectos congénitos y los cuidados perinatales en general (33).

La enfermedad provocada por el rotavirus es otro ejemplo en el cual el compromiso político tuvo un papel fundamental en la priorización de intervenciones para la salud pública. En los países centroamericanos, se producen brotes de rotavirus cada año (34). En sociedad con el Instituto de Vacunas Albert B. Sabin y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, en julio de 2004 la OPS convino una reunión técnica en la ciudad de México para analizar la situación epidemiológica y el desarrollo y la introducción de una vacuna contra el rotavirus. En las Américas, el rotavirus causa la muerte de aproximadamente 16.000 niños y genera más de 77.000 hospitalizaciones cada año. Una vez analizados estos datos, los representantes de los países que habían asistido a la reunión decidieron adoptar una resolución para acelerar

la introducción de la vacuna contra el rotavirus. Desde entonces, esta declaración —denominada la Resolución de la Ciudad de México— ha servido como herramienta de defensa activa cuyo objeto es lograr el respaldo para enfrentar este gran desafío (35). Tal como había sucedido con las iniciativas regionales para la poliomielitis, el sarampión y la rubéola, este compromiso surgió a partir de todo un movimiento subyacente de actividades nacionales y de esfuerzos por la defensa activa.

El compromiso político también ha sido el puente hacia el desarrollo de marcos legislativos que ayudaron a garantizar la sostenibilidad de los programas nacionales de inmunización. En 2003, 19 países contaban con legislación que establecía la obligación de proveer servicios de inmunización a todos los niños. Esta legislación representó un paso importante hacia la disminución de la inequidad en inmunización y salud (36). Para 2005, la cantidad de países que contaban con legislación sobre inmunización había aumentado a 26, y otros 3 estaban en proceso de promulgar leyes similares (figura 1). Un análisis comparativo de esta legislación en los diferentes países muestra que los temas clave relacionados con los fundamentos, los recursos, la adquisición y la vacunación pueden identificarse en diferentes niveles dentro del proceso (cuadro 1). Los factores que con mayor frecuencia se relacionaron con buenas prácticas fueron la vacunación como bien público y la inclusión en el presupuesto nacional de artículos asociados con la vacunación. La realización de nuevos análisis ayudaría a fortalecer la legislación ya existente y serviría como referencia para aquellos países que están considerando introducir nueva legislación.

ALIANZAS

En un estudio en el que se evaluaron los factores que promovieron decisiones políticas en los países se encontró que la participación de la comunidad que trata los temas pediátricos, en particular los líderes de opinión dentro de esta comunidad, era fundamental para el proceso (37). Un proceso similar fue también el que generó la introducción de la vacuna pentavalente en los países de las Américas. Pediatras y sociedades pediátricas clave apoyaron la mejor vigilancia de enfermedades bacterianas invasivas, lo que dio lugar a una mayor comprensión de la prevalencia de la Hib en los países (16). Otro de los temas relacionados con la vigilancia y la carga de la enfermedad fue la necesidad de una mayor comprensión del desarrollo de la resistencia antimicrobiana. Chile, Estados Unidos y Uruguay habían introducido la vacuna contra la Hib y podían demostrar una significativa reducción en la incidencia de la enfermedad. Estas experiencias fueron el trampolín para que los ministerios de salud de otros países, respaldados por la comunidad de atención pediátrica, promovieran la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b.

FIGURA 1. Países que han promulgado leyes sobre vacunas, Región de las Américas, 2005.



Fuente: Informes de países a la OPS hasta abril de 2005.

RESUMEN

La estrategia de la OPS para apoyar la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas en programas nacionales de inmunización en las Américas es multifacética y apunta a fortalecer la información disponible con el fin de que los responsables de las políticas y los profesionales de la salud pública puedan tomar decisiones bien fundadas. La introducción de dichas vacunas se desarrolla según principios de equidad en el acceso a los servicios que las suministran y en un esfuerzo por acelerar el control de una en-

CUADRO 1. Análisis de leyes sobre vacunas en países seleccionados de las Américas, 2005.

Temas clave	Países					
	Honduras	Ecuador	Paraguay	Venezuela	Costa Rica	Perú
Facilidades de registro						✓
Normas sobre suministro					✓	
Regulaciones de aduana				✓		✓
Regulaciones de desembolso		✓	✓		✓	
Flexibilidad contractual	✓	✓			✓	
Exención fiscal	✓			✓	✓	
Vacunación obligatoria			✓	✓	✓	✓
Cumplimiento de la ley	✓		✓	✓	✓	
Vacunación gratuita ^a	✓		✓	✓	✓	✓
Línea presupuestaria ^b	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Año de promulgación	1998	1997	2003	1996	2001	2002

^a Significa que el país está comprometido con el bienestar de la población.

^b Significa que la vacunación es una prioridad en el país.

Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

fermedad determinada, al tiempo que se garantiza que el modo de introducir la vacuna robustece la infraestructura para la salud pública. Ésta ha sido la norma en la introducción de las vacunas con Hib, en especial la vacuna pentavalente DTP-HB-Hib, y continuará siendo el modelo para la introducción de otras vacunas nuevas y subutilizadas. Lograr los objetivos para reducir la mortalidad infantil requiere, también, que la introducción de nuevas vacunas sea coherente con la política nacional de salud y con las prioridades presupuestarias. Con esta idea, el apoyo de la OPS a los países hace hincapié en el desarrollo y la utilización de pruebas que sirvan como guía para las decisiones acerca de la introducción de una nueva vacuna, incluido el uso de los datos sobre la carga de la enfermedad y la realización de análisis de costo-efectividad y otros análisis económicos.

Referencias

1. Andrus JK, Fitzsimmons J. Introduction of new and underutilized vaccines: Sustaining access, disease control and infrastructure development. *PLoS* 2005;2(10):E286, 0101–2.
2. Andrus JK, Roses Periago M. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas: another opportunity to address inequities in health. *Rev Panam Salud Publica* (editorial) 2004;15(3):145–146.
3. Hausdorff WP. Prospects for the use of new vaccines in developing countries: cost is not the only impediment. *Vaccine* 1996;14(3):1179–1186.

4. Mahoney RT, Maynard JE. The introduction of new vaccines into developing countries. *Vaccine* 1999;17:646–652.
5. Andrus JK, Tambini G, di Fabio JL, Roses Periago M. Anticipating new vaccines in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16(6):369–370.
6. World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services: management guidelines, including information for health workers and parents. Geneva: WHO, 2001.
7. World Health Organization. Introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine into immunization programmes: management guidelines, including information for health workers and parents. Geneva: WHO, 2000.
8. Aylward B, Kane M, Batson A, McNair R. A framework for the evaluation of vaccines for use in the Expanded Programme on Immunization. *Vaccine* 1994; 12:1155–1159.
9. Clemens JD. Thinking downstream to accelerate the introduction of new vaccines for developing countries. *Vaccine* 2003;21:S2/114–S2/115.
10. Andrus JK, de Quadros CA. Global access: deployment, use, and acceptance. In: Khan P, Gust I, Koff W, eds. *Accelerating AIDS vaccine development: challenges and opportunities*. Norfolk, United Kingdom: Horizon Scientific Press (In press).
11. De Quadros CA, Izurieta H, Venczel L, Carrasco P. Measles eradication in the Americas: progress to date. *J Infect Dis* 2004;189(suppl 1):S227–S235.
12. Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, de Quadros CA. New horizons in control of rubella and congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis*. 2003;187:S146–S152.
13. Pan American Health Organization. Final Measles Surveillance Data, 1996. Special Program for Vaccines and Immunization Expanded Program on Immunization.
14. Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión para el año 2000. *Boletín Informativo PAI* 1994;16:1-2.
15. Halsey N. Practical considerations regarding the impact on immunization schedules of introduction of new combined vaccines. *Ann NY Acad Sci* 1995; 754:250.
16. Roper AM, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK. Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *J Clin Virol*. 2005; 34 Suppl 2:S14-9.
17. Salisbury DM, Beverley PCL, Miller E. Vaccine programs and policy. *Br Med Bull* 2002;62:201–211.
18. Brink EW, Hinman AR. The Vaccine Injury Compensation Act: the new law and you. *Contemp Pediatr* July 1989;6(3):28-32, 35–36, 39, 42.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-7):2, 25.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: recommended childhood immunization schedule—United States, 1997. *MMWR* 1997; 46(02): 35–39.
21. Organización Panamericana de la Salud. Brote de difteria en Paraguay. *Boletín Informativo PAI* 2002;24(3):6.
22. Organización Panamericana de la Salud. Brote de difteria en la República Dominicana. *Boletín Informativo PAI* 2004;26(3):1.

23. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:509.
24. Offit P. Why are pharmaceutical companies gradually abandoning vaccines? *Health Aff* 2005;24(3):622–630.
25. Streefland PH. Introduction of a HIV vaccine in developing countries: social and cultural dimensions. *Vaccine* 2002;21:1304–1309.
26. Hinman AR. Economic aspects of vaccines and immunization. *Life Sciences* 1999;322:989–994.
27. Hinman AR, Irons B, Lewis M, Kandola K. Economic analyses of rubella and rubella vaccines: a global review. *Bull WHO* 2002;80(4):264–270.
28. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD and Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005;192(suppl 1):X133–X145.
29. Stotsky JG, WoldeMariam A. Central American Tax Reform: Trends and Possibilities, IMF Working Papers 02/227. International Monetary Fund, 2002: 35–37.
30. Hinman AR. Immunization. Equity, and human rights. *Am J Prev Med* 2004; 26(1):84–88.
31. Aylward RB, Heymann DL. Can we capitalize on the virtues of vaccines? Insights from the polio eradication initiative. *Am J Public Health* 2005;95(5): 773–777.
32. Tambini G, Andrus JK, Fitzsimmons JW, Roses Periago M. Regional programs for health: immunization as a model for strengthening inter-country cooperation and control of infectious diseases. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20(1): 54–59.
33. Castillo-Solórzano C, Andrus JK. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):2017–2021.
34. Organización Panamericana de la Salud. Situación actual del rotavirus. *Boletín de inmunización* 2005;27(3):1.
35. Organización Panamericana de la Salud. Regional meeting for the Americas assesses progress against rotavirus. *Rev Panam Salud Publica* 2004;15(1):66–69.
36. Organización Panamericana de la Salud. Paraguay aprueba una ley de vacunas. *Boletín de inmunización* 2003;25(6):6–8.
37. Wenger JD, di Fabio J-L, Landaverde JM, Levine OS, Gaafar T. Introduction of Hib conjugate vaccines in the non-industrialized world: experience in four ‘newly adopting’ countries. *Vaccine* 1999;18:736–742.

DESARROLLOS RECIENTES EN VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Merle Lewis, DrPH, MPH¹ y Felicity Cutts, MD, MSc, MBChB²

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Uno de los hallazgos más importantes de los últimos 25 años del siglo XX en relación con la biología del cáncer es la evidencia de que la causa de prácticamente todos los casos de carcinoma de cuello uterino es la infección del tracto genital inferior por tipos específicos del virus del papiloma humano (VPH) de “alto riesgo”. Desde el punto de vista de la etiología, la evidencia también vincula estas infecciones con una fracción menor, menos definida, de cánceres de vulva, vagina, ano y pene. Durante dos décadas, muchos estudios epidemiológicos, clínicos y de biología molecular han confirmado al VPH como la causa necesaria y posiblemente suficiente de la neoplasia cervical (1–7). Estos significativos avances, junto con una mejor comprensión de la inmunobiología de estos virus, abrieron camino para el consecuente desarrollo de vacunas y, por ende, representaron una oportunidad excepcional para la prevención del cáncer cervicouterino mediante la vacunación (8, 9).

Los VPH son virus pequeños, no encapsulados, con ADN de doble cadena, que infectan exclusivamente a los humanos. Son totalmente epiteliotrópicos e infectan la piel o la mucosa anogenital y orofaríngea (10–12). Las lesiones más frecuentemente asociadas con el VPH son la verrugas, que pueden ser planas (subclínicas), papulares o con forma de coliflor. Alrede-

¹ Asesora Regional sobre Investigación y Desarrollo de Vacunas, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

² Científica, Iniciativa de Investigación sobre Vacunas; Inmunizaciones, Vacunas y Productos Biológicos; Organización Mundial de la Salud.

dor de 70% de las infecciones por VPH se resuelven de manera espontánea, sin manifestaciones clínicas, y se estima que la mediana de la duración de estas infecciones transitorias puede oscilar entre 5 y 8 meses, según el tipo de virus que las produzca. No obstante, las infecciones por VPH en el cuello uterino a veces persisten e inducen anomalías citológicas que pueden empeorar progresivamente y generar transformaciones malignas. Se considera que la infección persistente —definida, en general, como la presencia de ADN del mismo VPH en muestras cervicovaginales obtenidas en 2 ó más ocasiones separadas al menos 6 meses una de la otra, de mujeres cuyos resultados de base fueron negativos para el tipo en cuestión— indica un gran riesgo de progresión hacia una displasia de alto grado y cáncer cervical (13, 14).

Se han secuenciado y caracterizado casi 100 VPH, de los que se sabe que 40 infectan principalmente el epitelio genital (15). En función de la extensa evidencia epidemiológica molecular, estos VPH genitales se han subdividido en tipos oncogénicos de bajo y de alto riesgo. Los tipos de bajo riesgo como el VPH 6 y el VPH 11 causan alrededor de 90% de las verrugas genitales (*Condylomata acuminata*), que se presentan en las superficies externas de la vulva, el ano y la vagina. Los tipos oncogénicos, de alto riesgo, de los cuales existen al menos 13 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), están asociados con cáncer cervicouterino invasivo (7). De éstos, el VPH 16 es por mucho el más común, dado que está presente en aproximadamente la mitad de los cánceres cervicouterinos en todo el mundo, seguido del VPH 18, responsable de aproximadamente 17% de la carga mundial de cáncer de cuello uterino. En América Latina y el Caribe, los tipos 45, 33 y 31 del virus son también causas importantes del cáncer cervicouterino (7, 15–17). Si bien el tipo 18 del VPH es causa de menos cánceres cervicouterinos de células escamosas que el VPH 16, produce una mayor proporción de adenocarcinomas, aunque se desconoce el mecanismo exacto del tropismo celular específico por tipo de VPH (12).

CARGA DE ENFERMEDAD DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

Desde el punto de vista de la salud pública, el cáncer cervicouterino es la secuela más importante de una infección producida por el VPH. Esta enfermedad constituye un problema de salud devastador: es el segundo cáncer más común entre las mujeres de todo el mundo y el tumor maligno predominante entre las mujeres de los países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) calculan que cada año se producen alrededor de medio millón de casos nuevos y más de 230.000 muertes por cáncer cervicouterino en todo el mundo, mientras

que aproximadamente 80% de la carga mundial de esta enfermedad se concentra en las mujeres de los países menos desarrollados (18, 19).

Se ha estimado que en las Américas se producen cada año 92.136 nuevos casos y 37.640 muertes por esta neoplasia maligna, 84% y 81% de los cuales, respectivamente, corresponden a América Latina y el Caribe. Estimaciones recientes de la OMS indican que, cuando la carga de la enfermedad se mide en “años de vida ajustados por discapacidad” (AVAD) el cáncer cervicouterino es en la actualidad responsable de 3,28 millones de AVAD en el mundo y de 502.000 en las Américas (19).

Es importante destacar que, además de los casos de cáncer cervicouterino invasivo, los cálculos de la carga total de enfermedad grave causada por el VPH incluyen también otros cánceres relacionados con el VPH (vulvar, peneal, anal, de la cavidad oral y de amígdalas) y la ocasional papilomatosis respiratoria recurrente. En términos económicos y sociales, gran parte de la carga asociada con el VPH recae en las mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto y bajo grado y en las que padecen infecciones causadas por el VPH sin evidencia de anormalidades citológicas. En general, estas mujeres requieren servicios médicos extensos de seguimiento, citología, virología, colposcopia e histología, según esté indicado. La IARC ha calculado que anualmente se producen en las mujeres 300 millones de nuevas infecciones por VPH sin evidencia de anormalidades citológicas en el cuello uterino, 30 millones de displasias de bajo grado (neoplasia intraepitelial cervical grado 1 [CIN1] y 10 millones de displasias de alto grado [CIN2 y CIN3]) (20). En los Estados Unidos, donde se realizan cada año unos 50 millones de frotis de Papanicolaou, se identifican anualmente 1,2 millones de casos de displasia de bajo grado, 300.000 casos de displasia de alto grado y 10.000 casos de cáncer cervicouterino (21).

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

Durante los últimos 50 años, el frotis de Papanicolaou (Pap) para el análisis de muestras ha hecho posible la prevención secundaria eficaz del cáncer cervicouterino. En los Estados Unidos, las tasas de cáncer cervicouterino han disminuido drásticamente, 75% desde que se introdujo la prueba Pap hace más de 40 años (22). En varios países europeos, el redireccionamiento de los exámenes hacia programas poblacionales, organizados, con sistemas de “visita y seguimiento” de las mujeres produjo tasas de reducción entre 25% y 30% más elevadas que las alcanzadas a través de los exámenes de detección oportunos (23). Más recientemente, informes de Valdivia, Chile, señalan que un aumento sostenido de casi 80% en la cobertura del examen entre 1993 y 2003 redujo la morbilidad por cáncer cervicouterino a un punto tal que las muertes de mujeres de

15 años y más han disminuido drásticamente de 18,9/100.000 en 1993 a 4,6/ 100.000 en 2003 (24).

En los países en vías de desarrollo, incluidos muchos de América Latina y el Caribe, los programas de prevención del cáncer cervicouterino no han producido las reducciones marcadas en la morbilidad observadas en los países industrializados de Europa y Norteamérica (25). Las razones son multifacéticas e incluyen: a) la falta de reconocimiento del cáncer cervicouterino como un problema de salud pública prevenible; b) la administración y la coordinación subóptimas de los programas de prevención y control; c) el hecho de que no se hayan sostenido adecuadamente los recursos necesarios de infraestructura para garantizar servicios de calidad en los cuidados para el cáncer, y d) los desafíos socioculturales particulares que enfrentan las mujeres (26). La prueba de Papanicolaou tiene también limitaciones propias: una única muestra convencional del cuello uterino pasa por alto entre 40% y 50% de los precursores de cáncer de alto grado confirmados por biopsia y de los cánceres cervicouterinos (25). Esta relativa falta de sensibilidad requiere de pruebas frecuentes para lograr una protección óptima contra el cáncer y, a su vez, compromete su razón de costo-efectividad y reduce las posibilidades de que la paciente cumpla con los exámenes programados.

Los programas de prevención y control del cáncer cervicouterino basados en el examen, el diagnóstico y el tratamiento también han sido muy costosos. En 2001, Costa Rica reportó inversiones en programas para el cáncer cervicouterino que superaban los EUA\$ 86 millones (26); en Estados Unidos, el costo total de atención médica asociado con el examen de detección y el tratamiento del cáncer cervicouterino se calcula en EUA\$ 6.000 millones por año (21, 27).

Dada la situación derivada de los elevados costos de los programas, los temas relacionados con la calidad y los desafíos socioculturales que enfrenta la prevención secundaria, una vacuna contra el VPH sería una herramienta de prevención primaria muy bien recibida que podría mejorar significativamente las posibilidades generales de control del cáncer cervicouterino.

DESARROLLO DE LA VACUNA CONTRA EL VPH

Hasta la fecha, el desarrollo de la vacuna contra el VPH ha mostrado avances en dos aspectos: como vacunas profilácticas para la prevención de la primera aparición de infecciones por el VPH y como vacunas terapéuticas para inducir el aclaramiento (*clearance*) viral y la remisión de lesiones precancerosas preexistentes. El desarrollo de una vacuna terapéutica contra el VPH constituiría un gran logro para las 5 millones de mujeres en el mundo

que ya han sido infectadas por el VPH, pero los avances en vacunas terapéuticas son más lentos que los realizados en vacunas profilácticas. En este capítulo trataremos estos últimos.

VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL VPH

La utilización de viriones vivos atenuados o inactivados ha tenido éxito en el desarrollo de vacunas profilácticas eficaces contra infecciones como la poliomielitis, el sarampión y la fiebre amarilla. Sin embargo, estas estrategias no sirvieron para el desarrollo de una vacuna contra el VPH por dos razones importantes. Primero, dado que los VPH son virus tumorales de ADN que contienen oncogenes, existe el argumento teórico de que la presencia de dichos genes en una vacuna podría alterar los controles del crecimiento celular normal y producir una carcinogénesis inducida por la vacuna. Segundo, dado que la replicación y el ensamblaje del virus están estrechamente relacionados con el programa de diferenciación de las células epiteliales (los viriones infecciosos sólo se producen en las células diferenciadas en la fase terminal y se liberan como células escamosas con carga viral), no ha sido posible propagar el VPH a través de los métodos de cultivo celular monocapa normalmente empleados, lo cual impide la producción en gran escala. En consecuencia, se ha buscado desarrollar una vacuna contra el VPH a través de un enfoque en las subunidades, en cuyo caso la vacuna sólo se compone de una proteína importante de la cápside, la L1, que tiene la capacidad intrínseca de autoensamblarse en partículas similares a virus (VLP, *virus-like particles*), morfológicamente no distinguibles de los viriones auténticos. El polipéptido L1 del VPH de los genotipos pertinentes está expresado en la levadura recombinante (*Saccharomyces cerevisiae*) o en vectores de baculovirus. Tanto en estudios realizados en animales (28) como en estudios Fase I en voluntarios humanos, se demostró que las VLP de L1 inducen la producción de gran cantidad de títulos de anticuerpos IgG neutralizantes tipo-específicos que impidieron la infección con el tipo en cuestión ante la exposición posterior.

En 2001 se reportó que tres dosis de la vacuna de VLP de L1 del VPH 16, administradas vía intramuscular a 72 voluntarios sanos VIH seronegativos de entre 18 y 29 años, fueron bien toleradas y altamente inmunogénicas incluso sin adyuvante. La mayoría de los receptores de la vacuna alcanzaron títulos séricos de anticuerpos unas 40 veces más elevados que los observados para infecciones adquiridas naturalmente. En este estudio clínico Fase I, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna contra el VPH, el efecto secundario que se informó con mayor frecuencia fue dolor en el sitio de la inyección. El dolor fue leve y de corta duración, similar al

ocasionado por otras vacunas intramusculares de subunidades recombinantes, como la vacuna contra la hepatitis B.

En un estudio decisivo publicado en 2002, Koutsky y sus colegas reportaron los hallazgos correspondientes a un estudio clínico Fase II, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, que se llevó a cabo en Estados Unidos utilizando una vacuna de VLP de L1 del VPH 16. La población en estudio estuvo integrada por 2.392 mujeres entre 16 y 23 años, cuyos resultados en el momento del ingreso fueron negativos para el ADN del VPH 16 y para contra este anticuerpo. Aleatoriamente, las mujeres fueron asignadas para que recibieran 0,5 ml de placebo o de vacuna administrados por vía intramuscular el día 0, el mes 2 y el mes 6. Cada dosis de la vacuna contenía 40 µg de partículas similares al virus de L1 del VPH 16, formuladas en un adyuvante de aluminio. Se demostró que la vacuna es 100% eficaz (IC de 95%: 90–100) para prevenir la infección persistente por VPH puesto que no se produjo ningún caso de infección entre las mujeres vacunadas, mientras que sí hubo 41 casos en el grupo que recibió placebo, 9 de los cuales estuvieron asociados con displasia cervical de bajo o alto grado (30).

Luego del éxito del estudio de la prueba de principio con la vacuna monovalente de VPH 16, la Compañía Merck desarrolló y evaluó una vacuna tetravalente de VPH (6, 11, 16 y 18) en estudios multicéntricos que se llevó a cabo en Norteamérica, Brasil y Europa. Los resultados del estudio Fase II, reportados en 2005, mostraron 88% (IC de 95%: 72–96) de protección contra la infección persistente asociada con los 4 tipos de VPH que contiene la vacuna entre las mujeres vacunadas que integraban la cohorte con intención de tratar (31) (cuadro 1). A fines de 2005 se anunciaron los resultados de los estudios clínicos Fase III de la vacuna de Merck. Estos resultados mostraron una protección de 100% contra la CIN de grado 2 ó más alto, sin que se produjeran casos entre las mujeres que recibieron la vacuna mientras que sí se produjeron 21 casos entre las mujeres que recibieron placebo, de acuerdo con el protocolo (32). Un análisis combinado de los 3 estudios clínicos realizados sobre el producto de Merck presentado recientemente estableció que la eficacia de la vacuna contra la CIN-2, la CIN-3 y el adenocarcinoma in situ es de 100% (33) (cuadro 2).

Actualmente está evaluándose en Costa Rica, en estudios multicéntricos y de base poblacional, la vacuna de GlaxoSmithKline (GSK), que contiene los tipos 16 y 18. En 2004, Harper y sus asociados reportaron los hallazgos obtenidos en un estudio clínico Fase II realizado en 1.113 mujeres de entre 15 y 25 años de edad en Brasil, Canadá y los Estados Unidos, utilizando una vacuna de VLP de L1 de los VPH 16–18 (34). La vacuna se administró con un adyuvante, ASO4, en un esquema de 3 dosis aplicadas en los meses 0, 1 y 6. Se demostró que esta vacuna bivalente es en general segura, bien tolerada y altamente inmunogénica, con una eficacia de 100% (IC de 95%: 76,8–100) contra la infección persistente por los genotipos 16 y 18 del VPH

CUADRO 1. Características de dos posibles vacunas profilácticas contra el VPH y resultados de los estudios correspondientes.

Características	Vacunas y resultados de los estudios	
	Vacuna tetravalente de Merck	Vacuna bivalente de GlaxoSmithKline
Partículas similares al virus (PSV) de los genotipos	6, 11, 16, 18	16, 18
Substrato	Levadura (<i>S. cerevisiae</i>)	Células de insectos infectadas con el baculovirus
Adyuvante	Alumbre (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	ASO4 (hidróxido de aluminio y lípido A monofosforilado)
Esquema de dosis	0, 2, 6 meses	0, 1, 6 meses
Países/regiones incluidos en el informe de la evaluación de la vacuna	Brasil (34%), Europa (21%), Estados Unidos (45%)	Brasil y Norteamérica (más del 50% de las mujeres eran brasileñas)
Respuestas del anticuerpo al tipo 16 de las vacunas en comparación con las generadas por la infección natural	260 veces más elevada en el pico, 35 veces más elevada 36 meses después de la vacunación	100 veces más elevada en el pico, 17 veces más elevada 51–53 meses después de la vacunación
Respuestas de anticuerpo al tipo 18 de las vacunas en comparación con las generadas por la infección natural	67 veces más elevada en el pico, 6 veces más elevada a los 36 meses	80 veces más elevada en el pico, 14 veces más elevada 51–53 meses después de la vacunación
Cantidad de casos en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo, y EV (eficacia de la vacuna) (IC 95%) frente a la infección persistente (evaluada en muestras 4–6 aparte) debido a los distintos tipos de vacunas	6 casos versus 47 EV: 88% (72–96) hasta los 36 meses	2 casos versus 34 EV: 94,4% (78,2–99,4)
Cantidad de casos en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo, y EV frente a la NIC (neoplasia intraepitelial cervical) (Merck) o ASCUS (células escamosas atípicas de importancia indeterminada)/NIC (GSK) debido a los distintos tipos de vacunas	0 casos versus 7 EV: 100% (32–100)	2 versus 44 EV: 95,7% (83,5–99,5)
Protección cruzada	Aún no reportado	Reducción significativa en los casos nuevos de infección por el tipo 45, EV: 94,2% (63,3–99,9) y el tipo 31, EV: 54,5% (11,5–77,7)

Fuentes: Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus [types 6, 11, 16 and 18] L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase 11 efficacy trial. *Lancet* 6:271–278, 2005. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 364:1757–1765, 2004. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Mosciki AB, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 367:1247–1255, 2006. (Disponible en <http://www.thelancet.com> 15 de abril de 2006).

CUADRO 2. Actualización de las características de la vacuna tetravalente de Merck autorizada.

Características	Vacuna tetravalente de Merck	Fuentes de los datos
Cantidad de casos en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo, y EV (eficacia de la vacuna) (IC 95%) frente a la infección persistente debido a los distintos tipos de vacunas	2 casos <i>versus</i> 46 EV: 96% (84–100) hasta los 60 meses	Resumen presentado por Villa y sus colaboradores ¹ en la Reunión de la Organización Europea de Investigación en Infecciones Genitales y Neoplasia (Meeting of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia) [EUROGIN], abril de 2006, París, Francia
Cantidad de casos en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo, y EV frente a lesiones genitales o del cuello uterino debido a los distintos tipos de vacunas	1 caso <i>versus</i> 113 EV: 99% (95–100) contra verrugas genitales y neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal de cualquier grado	Resumen presentado por Luisa Villa ² en nombre del Grupo de Estudio Futuro II en la Reunión de la Organización Europea de Investigación en Infecciones Genitales y Neoplasia [EUROGIN], abril de 2006, París, Francia
Cantidad de casos en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo, y EV frente a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 + 0 AIS (adenocarcinoma in situ)	0 casos <i>versus</i> 36 EV contra la NIC2 –100% (89–100) 0 casos <i>versus</i> 53 EV contra la NIC2-3 + –100% (93–100) 0 casos <i>versus</i> 32 EV contra la NIC3 o AIS –100 (88–100)	Resumen presentado por Kevin Ault ³ en el Congreso Europeo sobre el Cáncer (European Cancer Conference) (ECCO 13), 30 de octubre al 3 de noviembre de 2005, París, Francia
Cantidad de casos en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo, y EV frente a la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) 2/3 o la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) 2/3	0 casos <i>versus</i> 10 EV frente a la NIV 2–3 ó la NIVa 2–3 –100% (56–100)	Resumen presentado por J. Paavonen ⁴ en la Reunión Anual 2006 de la Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos (American Society of Clinical Oncologists) (ASCO), junio de 2006, Estados Unidos

¹ Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up.

² Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine against external genital disease: a combined analysis.

³ Prophylactic use of quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 and adenocarcinoma in situ (AIS) risk.

⁴ Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine against vaginal and vulvar precancerous lesions: a combined analysis.

en la población del protocolo. A partir de los análisis de intención de tratar, se registró que la eficacia de la vacuna contra anormalidades citológicas cervicouterinas de cualquier estadio, incluidas las células escamosas atípicas de significado incierto asociadas con las infecciones por VPH 16–18, fue de 92,9% (IC de 95%: 70–98,3). Además, la vacuna indujo concentraciones de anticuerpos entre 80 y 100 veces más elevadas que las generadas por la infección natural. Los resultados de un extenso seguimiento de las mujeres que participaron en este estudio muestran que la protección se mantiene hasta una media de 47 meses después de la vacunación (cuadro 2). La eficacia contra la infección persistente producida en cualquier momento después de la tercera dosis de la vacuna fue de 96% (IC de 95%: 75,2–99,9). Si bien carecía de la potencia estadística para medir la eficacia contra la CIN 2+, este estudio del seguimiento reportó una eficacia de 100% (IC de 95%: –7,7–100) contra la displasia moderada o severa de cuello uterino, sin que se produjera ningún caso entre las receptoras de la vacuna y sólo 5 casos en el grupo que recibió placebo. Es interesante señalar que los autores también encontraron evidencia de protección cruzada contra casos nuevos de infección por los tipos 31 ó 45, estrechamente relacionados con los tipos 16 y 18 respectivamente. Aún no se ha reportado la protección contra la infección persistente producida por estos tipos del virus (35).

En resumen, los resultados de los estudios clínicos realizados hasta la fecha muestran que estas vacunas profilácticas son altamente eficaces contra la infección persistente provocada por el VPH; tienen la capacidad de reducir la incidencia de anormalidades cervicouterinas asociadas con tipos específicos; son bien toleradas y generan respuestas de anticuerpos humorales muy elevadas y sostenidas, en niveles superiores a los observados con las infecciones naturales. La inmunización sistémica con una vacuna de subunidades VLP del VPH, con o sin adyuvante, puede inducir inmunidad protectora contra una infección viral de la mucosa que se transmite sexualmente.

Se espera que pronto se publiquen los resultados de los estudios clínicos internacionales Fase III. Como ya se mencionó, la vacuna tetravalente contra los tipos 16, 18, 11 y 6 del VPH se ha probado en 25.000 voluntarios en un estudio clínico Fase III, en el cual participan —de América Latina— Perú, México, Brasil y Colombia. La vacuna bivalente de VLP de los VPH 16 y 18 se está probando en 90 centros de 14 países (incluidos Brasil y México), en 13.000 mujeres de entre 15 y 25 años, y también en un estudio de base poblacional en Guanacaste, Costa Rica. El objetivo primario de estos estudios clínicos Fase III es la prevención de la displasia precancerosa de alto grado asociada con un tipo incluido en la vacuna. También se evaluará la prevención de la infección persistente provocada por el VPH. En junio de 2006 se registró la vacuna tetravalente en México y en Estados Unidos, para su administración a mujeres de entre 9 y 26 años.

COSTO-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL VPH

La planificación racional para la prevención integral del cáncer cervicouterino requiere, entre otros datos importantes, información sobre la razón de costo-efectividad tanto para las intervenciones preventivas primarias y secundarias como para otras intervenciones que puedan aplicarse. La literatura publicada incluye mucha información sobre la razón de costo-efectividad de los exámenes de detección del cáncer cervicouterino. Por ejemplo, a partir de datos obtenidos de 5 países de bajos y medianos ingresos, incluido Perú, Goldie et al. han calculado que los exámenes de detección y el tratamiento pueden ser muy costo-efectivos si se utilizan las técnicas apropiadas para optimizar la eficacia (36). Un examen de detección en mujeres de 35 años, utilizando inspección visual del cuello uterino con ácido acético, o la realización de un análisis de ADN para detectar el VPH en muestras de células cervicales redujeron el riesgo de cáncer de por vida en aproximadamente 25% a 36% y costaron menos de US\$ 500 por año de vida salvada. Podrían alcanzarse reducciones de más del doble de éstas si se hacen dos exámenes de detección, a los 35 y 40 años, y aún mantenerse dentro del costo anual estimado por año de vida salvada considerado muy costo-efectivo. Actualmente, estos modelos (36–38) están extendiéndose para incorporar el cálculo del efecto de la vacunación contra el VPH (39–41). En general, todos estos estudios han determinado que un programa de vacunación contra el VPH que permita un inicio más tardío de los exámenes de detección e intervalos más prolongados entre ellos probablemente representaría una forma costo-efectiva de utilizar los recursos para la atención médica en países con programas de exámenes de detección ya establecidos (38).

En Estados Unidos, un modelo matemático de simulación demostró que la vacunación de niñas de 12 años contra el VPH mejoraría la esperanza de vida a un costo marginal de EUA\$ 246 en relación con la práctica actual, con un coeficiente incremental de la costo-efectividad de EUA\$ 22.755 por cada año de vida extra ajustado por la calidad (AVAC) ganado. Este modelo postula que la vacunación de la cohorte actual de niñas de 12 años de Estados Unidos (aproximadamente 1.988.600) evitaría más de 224.255 casos de VPH, 112.710 casos de lesiones intraepiteliales escamosas, 3.317 casos de cáncer cervicouterino y 1.340 muertes por esta enfermedad a lo largo de toda la vida de esta cohorte (39). Otro modelo ha calculado que la estrategia más eficaz con un coeficiente incremental de la costo-efectividad de menos de EUA\$ 60.000 por AVAC es la vacunación a los 12 años combinada con un examen citológico convencional cada 3 años comenzando a los 25 años. En comparación con ninguna intervención, dicha estrategia reduciría el riesgo absoluto de por vida de cáncer cervicouterino en un 94%

(40). En un tercer modelo, la vacunación combinada con el examen bienal pospuesto hasta los 24 años generó el coeficiente más atractivo de costo-efectividad, de EUA\$ 44.889 por año de vida salvada, en comparación con sólo el examen de detección a los 18 años y repetido cada 3 años (41).

Se sigue trabajando para calcular la razón de costo-efectividad para diversas estrategias: sólo vacunación, sólo examen de detección o vacunación más examen en situaciones de recursos limitados. Se prevé que estos modelos de costo-efectividad seguirán perfeccionándose a medida que se disponga de más resultados sobre: la dinámica de la transmisión de la infección por el VPH; los costos de los programas; la eficacia de los diferentes exámenes y modalidades de tratamiento y los algoritmos en los países en desarrollo; el costo de la vacuna; la duración de la protección y si existe o no la necesidad de refuerzos (42).

CONCLUSIONES

Las vacunas profilácticas contra el VPH han mostrado niveles de protección sin precedentes contra infecciones nuevas y persistentes provocadas por el VPH y, según los resultados preliminares con los que se cuenta hasta la fecha, contra las lesiones cervicales de alto grado relacionadas. Por lo tanto, estas vacunas son muy promisorias para prevenir el cáncer cervicouterino. Pese al inmenso avance logrado hasta hoy en el desarrollo de vacunas contra el VPH para prevenir el cáncer de cuello uterino, quedan pendientes varios temas importantes (40), entre ellos la duración, aún desconocida, de la inmunidad inducida por estas vacunas de VLP de L1. Los datos preliminares obtenidos de varios estudios clínicos Fase II han indicado que los títulos de anticuerpos disminuyen alrededor de un logaritmo desde los niveles pico alcanzados después de la inmunización, estabilizándose unos 18 meses después de la vacunación y persisten en niveles varias veces más elevados que los generados por la infección natural durante al menos 47 meses después de la vacunación. Otros interrogantes incluyen la seguridad y la eficacia de la vacuna en personas infectadas por el VIH; la coadministración con otras vacunas; la seguridad y la inmunogenicidad en poblaciones como las de África que, hasta la fecha, no han participado en estudios clínicos; el grado de flexibilidad en el esquema primario en términos de intervalos entre las dosis; el potencial para administrar la vacuna antes de los 9 años de edad (hasta hoy, la menor edad incluida en los estudios) y el grado de protección cruzada contra la infección persistente y las lesiones asociadas con otros tipos de alto riesgo. Es necesario determinar cuál es la costo-efectividad prevista para la vacunación contra el VPH combinada con una prevención secundaria en diferentes contextos.

Quedan, además, muchos desafíos programáticos y socioculturales asociados con la futura introducción de una vacuna cuyo grupo de edad objetivo primario es, probablemente, el que corresponde a adolescentes jóvenes (43). Será necesario crear vínculos y alianzas intersectoriales para brindar educación y defensa activa de la vacunación contra el VPH. Además del grupo objetivo primario, algunos países pueden optar por vacunar a adolescentes mayores y a las mujeres jóvenes.

Si bien existe un gran optimismo sobre la introducción de las vacunas contra el VPH para la prevención primaria del cáncer cervicouterino, es fundamental seguir recalcando que las mujeres deben contar con prevención secundaria a través de los exámenes de detección, dado que la vacuna no protegerá contra todos los tipos de alto riesgo causantes de cáncer cervicouterino. Es también poco probable que la vacuna prevenga el cáncer en mujeres que ya han sido infectadas con los tipos de alto riesgo incluidos en la vacuna. Dado que el examen de detección de cáncer cervicouterino es un método de prevención secundaria costo-efectiva, los países con programas de exámenes de detección funcionales necesitarán definir el papel de estos programas en el control y la evaluación de la vacunación contra el VPH.

Referencias

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:581-587.
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
3. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiologic evidence. *J Clin Virol* 2000;19(1-2):1-5.
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55: 244-265.
5. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
6. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-19.
7. Munoz, N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-527.
8. Schiller JT, Lowy DR. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer prevention. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2004:1259-1265.
9. Stanley MA. Human papillomavirus (HPV) vaccines: prospects for eradicating cervical cancer. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30(4):213-215.
10. Howley PM. Papillomavirinae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:2045-2076.

11. Shah KV, Howley PM. Papillomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:2077–2109.
12. Stoler MH. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia: implications for diagnostic criteria and testing. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8): 935–939.
13. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:1365–1371.
14. Schlecht NF, Platt RW, Negassa A, Duarte-Franco E, et al. Modelling the time dependence of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *Am J Epidemiol* 2003;158:878–886.
15. Schiffman MH, Burk RD. Human papillomaviruses. In: Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral infections in humans—epidemiology and control*, 4th ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1997.
16. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer [IBSCC] Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11):796–802.
17. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63–73.
18. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. *Globocan 2000 and Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon: IARC Press, 2002.
19. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. Anexo estadístico. 2004;3:140.
20. World Health Organization and International Agency for Research on Cancer. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Technical Meeting Report, Geneva, 16–18 February 1999.
21. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *Oncologist* 2005;10:528–538.
22. Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *N Engl J Med* 2006;354:1110.
23. European Cervical Cancer Association. Cervical cancer in Europe. Fact Sheet 1V, March 2006.
24. Guzman CS, Salas RP, Puente PR, Hott AH, Israel AE, Guzman SR. Pesquisa y control del cáncer cérvico-uterino en el Servicio de Salud de Valdivia (1993–2003). *Rev Med Chile* 2005;133:685–692.
25. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG* 2005;112:1204–1212.
26. Lewis MJ. A Situational Analysis of Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2004.
27. American Social Health Association, National HPV and Cervical Cancer Prevention Center. HPV. Background Information. Disponible en http://www.ashastd.org/learn/learn_hpv_bkgd.cfm
28. Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Han R, et al. Immunization with virus-like particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996;70:960–965.
29. Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284–292.

30. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, DR Brown CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645–1651.
31. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus [types 6, 11, 16 and 18] L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase 11 efficacy trial. *Lancet* 2005;6:271–278.
32. Merck's Investigational Vaccine GARDASIL Prevented 100 Percent of Cervical Pre-cancers and Non-invasive Cervical Cancers Associated with HPV Types 16 and 18 in New Clinical Study. Phase III Study Will Be Presented for the First Time at IDSA. Press release, October 6, 2005.
33. Muñoz N. For the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV [types 6, 11, 16, 18] L1 VLP vaccine against cervical intraepithelial neoplasia grades 1–3 and adenocarcinoma in situ: a combined analysis. In: *Human papillomavirus infection and global prevention of cervical cancer*. EUROGIN 2006, Abstract SS 15-1.
34. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, 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 randomized controlled trial. *The Lancet* 2004;364:1757–1765.
35. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Mosciki AB, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247–1255. Available at <http://www.thelancet.com>. Last accessed on April 15, 2006.
36. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, et al. Cost effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353:2158–2168.
37. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings. *JAMA* 2001;285:3107–3115.
38. Brown ML, SJ Goldie, Draisma G, et al. Health service interventions for cancer control in developing countries. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne GAO, et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed. Washington, DC: World Bank, 2006. Available at <http://www.dcp2.org>.
39. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. January 2003; online serial.
40. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16–18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604–615.
41. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781–789.
42. World Health Organization. WHO consultation on human papillomavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:297–304.
43. Kane M, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. In: Bosch FX, et al., eds. *HPV vaccines and screening for cervical cancer prevention*. September 2006.