

LAS INVESTIGACIONES SOBRE LA VACUNA CONTRA EL SARAMPIÓN¹

P. Aaby² y C. J. Clements³

De acuerdo con las estimaciones del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año mueren de sarampión 1 600 000 niños en los países en desarrollo (sin contar la China), lo cual implica que de las seis enfermedades que el PAI ha incluido en sus actividades de control, el sarampión tiene la mayor letalidad. Otros investigadores, en cambio, han calculado que en los países en desarrollo se producen entre 900 000 y 1 500 000 defunciones anuales por sarampión (1, 2). La cifra de incidencia anual en el mundo entero asciende a unos 70 000 000 casos. Las discrepancias en los cálculos han dado origen a mucha controversia acerca de la verdadera tasa de mortalidad por sarampión y el valor de la inmunización contra la enfermedad.

Las muertes por sarampión se asocian, habitualmente, con la desnutrición y los ambientes de pobreza. De ahí que varios expertos hayan señalado que la enfermedad es mortal principalmente en niños propensos a morir de otras infecciones (3, 4). Si este es el caso, la inmunización tendrá muy poco efecto, o ninguno, en la supervivencia infantil, puesto que los niños que se salvan de morir de sarampión tarde o temprano morirán de otros padecimientos. Por otra parte, el sarampión puede dejar debilitados y desnutridos a los niños de tal manera que puede ocasionarles la muerte tardíamente (5, 6). Se podría decir, por consiguiente, que gracias a la inmunización sobreviven más niños de los que habrían muerto durante la fase aguda de la enfermedad.

La divergencia de opiniones determina, en parte, la importancia que se otorga al control del sarampión en los programas de atención primaria de salud. Esta situación nos ha llevado a revisar los datos disponibles sobre las tasas de letalidad y sobre el efecto que tienen en la mortalidad la infección por sarampión y la vacunación.

La mortalidad por sarampión

La etapa aguda. Es posible que se hayan subestimado las cifras oficiales de defunción por sarampión agudo. El PAI ha calculado que la tasa de letalidad (TL) durante la fase aguda de la infección, para individuos de todas las edades, es de 2 a 4% en los países en desarrollo, de 3 a 4% en África y Asia y de 2% en la mayor parte de los países de América del Sur. Sin embargo, en muchas de estas regiones las tasas

¹ Publicado en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 67, No. 4, 1989, con el título "Measles immunization research: a review". © Organización Mundial de la Salud, 1989.

² Instituto de Antropología, Universidad de Copenhague, Copenhague, Dinamarca, y Proyecto de Atención Primaria de Salud MINSAP/DCA, Guinea-Bissau.

³ Las solicitudes de separatas del original en inglés deben dirigirse a este autor a la siguiente dirección postal: Organización Mundial de la Salud. Programa Ampliado de Inmunización. 1211 Ginebra 27, Suiza.

son muy difíciles de estimar debido a que el registro no es confiable. Datos obtenidos mediante estudios longitudinales en distintas comunidades indican que en el África la TL oscila entre 34 y 0% en las zonas rurales (7-14) y 21 y 6% en las zonas urbanas (4, 15, 16), y en otras partes (17-22) entre 5% y 0% . Con pocas excepciones (13, 19, 21, 22), las TL observadas en estos estudios, al menos durante sus primeras etapas, son más altas que las calculadas por el PAI (12, 13). En el caso de África en particular, hay diferencias muy marcadas entre las estimaciones oficiales y los datos obtenidos en los estudios. Es probable que en la parte occidental y central del continente africano la mortalidad por sarampión sea dos o tres veces superior al 3% calculado.

Efectos tardíos en la mortalidad y la morbilidad

Los datos disponibles parecen indicar que los niños que han tenido sarampión presentan tasas de morbilidad y mortalidad mucho más altas que otros niños. Si el sarampión de hecho deja secuelas que perduran más allá de la fase aguda de la infección, su influencia en la mortalidad sería mucho mayor de la que comúnmente se supone (5). Lamentablemente, son muy pocos los estudios en que se ha examinado la influencia de un episodio previo de sarampión en la morbilidad y mortalidad posteriores y los que lo han hecho han adolecido de graves problemas metodológicos.

Hull y sus colaboradores notificaron un brote de sarampión en una aldea de Gambia y regresaron a ella a los tres y nueve meses para evaluar las consecuencias de la enfermedad (23, 24). Sus resultados revelaron que, en relación con otros niños de la comunidad, los que habían contraído el sarampión corrían un riesgo muy aumentado de morir después de la fase aguda de la infección. Las defunciones se distribuyeron a lo largo de los ocho meses de seguimiento y el aumento de la mortalidad afectó especialmente a los menores de un año. Otros estudios en Gambia (25), Nigeria⁴ y Burkina Faso (26) sugieren que la tasa de mortalidad asciende en los meses posteriores a la infección aguda. Además, en Guinea-Bissau una investigación ha revelado que el aumento de la mortalidad perdura a lo largo del segundo año (6), y en el mismo país también se observó un aumento similar de la mortalidad en 1984 a raíz de una epidemia de sarampión que comenzó a principios de 1983.⁵

La morbilidad que se presenta tardíamente después de un episodio de sarampión ha sido investigada por lo menos dos veces (27, 28). En una de las investigaciones se demostró que los niños que habían sufrido sarampión tenían un número total de días de enfermedad 10 veces mayor que el de otros niños, y la diferencia más marcada se observó en los tres primeros meses después de la infección.

Es preciso que en futuros estudios se ajusten los datos para compensar la posible influencia de factores subyacentes, tanto en el riesgo de contraer sarampión como en el de morir de otras causas. Sin embargo, las diferencias de mortalidad observadas son tan grandes que es muy poco probable que se deban a factores subyacentes insospechados.

Los resultados de estudios indican que los niños que contraen el sarampión antes de cumplir un año corren un riesgo de defunción tardía mucho más alto que otros niños. La mayor parte de las investigaciones han resaltado la im-

⁴ Osagle HF Delayed mortality and morbidity 12 months after measles in young children in Nigeria. [Tesis de Maestría] Londres: Universidad de Londres, Instituto de Salud Infantil; 1986

⁵ Aaby P, et al. Report on preventive efforts in Bandim I. Documento inédito, 1984 (en portugués).

portancia crítica que tiene, en este sentido, el período entre el primero y el tercero o sexto mes después de la infección. No obstante, no se ha examinado lo suficiente la posibilidad de que la diferencia de riesgo se extienda aun más allá de este período.

La infección por sarampión

La exposición temprana al virus. Los niños expuestos al sarampión en los primeros meses de vida sufren efectos más perjudiciales que aquellos que contraen la enfermedad más tarde. Por ejemplo, en Guinea-Bissau la tasa de mortalidad infantil fue tres o cuatro veces más alta entre los niños en cuyo domicilio hubo casos de sarampión antes de que cumplieran los seis meses (29). Esto mismo se ha observado en varias ocasiones en Bissau, la capital, a raíz de diversos brotes de sarampión. Si esta misma tendencia llegara a detectarse en otras partes, resultaría evidente que los lactantes menores de seis meses son los más vulnerables y que una buena parte de las defunciones en niños de esta edad podría guardar relación con el antecedente de una infección primaria por sarampión.

De lo anterior se desprende la necesidad de corroborar estos hallazgos mediante más observaciones y de determinar con mayor precisión si la tasa de mortalidad por sarampión varía según la edad en que la persona se expone a la infección. Si se descubren asociaciones de este tipo en futuras investigaciones, quedará confirmada la importancia de la lucha antisarampionosa, sobre todo en los niños de corta edad.

Efecto del estado nutricional. Siempre ha prevalecido la noción de que la gravedad del sarampión depende, en gran medida, de factores ambientales adversos y especialmente del estado nutricional. Por lo tanto se ha sostenido que la vacunación contra la enfermedad no alteraría apreciablemente las tasas de mortalidad general, ya que los niños inmunizados probablemente morirían de desnutrición y otras causas. No obstante, los resultados de estudios recientes en distintas comunidades contradicen esas opiniones, pues sugieren que el estado de nutrición antes de contraer el sarampión no necesariamente guarda relación con la gravedad o letalidad del episodio (7, 30). En cambio, es posible que la intensidad de la exposición y el hacinamiento sean factores mucho más influyentes en el pronóstico (15, 21, 31). Si los niños que mueren de sarampión no son los más debilitados, puede ser que la vacunación influya más en la supervivencia de lo que anteriormente se pensaba. En realidad, el número de vidas salvadas por la vacunación es, posiblemente, mayor que el número de defunciones por sarampión agudo que se evitan, ya que aun mucho después de terminada la fase aguda de la enfermedad, los niños pueden ser proclives a morir por otras causas.

La inmunización contra el sarampión

Efectos en la mortalidad y la morbilidad. El efecto de la inmunización anti-sarampionosa en la mortalidad y morbilidad es difícil de determinar debido a las dificultades que entraña la selección de los casos testigo. La única información disponible al respecto proviene de un estudio de Hartfield y Morley que se realizó antes

23).¹² Asimismo, mientras más temprano se administra la vacuna, mayor es el descenso de la mortalidad (4, 6, 33, 36).¹³ Aunque estas aseveraciones merecen una investigación más detenida, los datos pertinentes han aportado un nuevo elemento a las deliberaciones sobre la edad en que los niños deben ser vacunados contra el sarampión en los países en desarrollo. Todo parece indicar que el sarampión en los niños pequeños se debe prevenir a toda costa.

Siempre se ha creído que una mayor cobertura con la vacuna contra el sarampión producirá un aumento de la edad promedio en que se contrae la enfermedad y una disminución correspondiente del riesgo de exposición antes de los nueve meses de edad (41). Si así fuese, la edad de la vacunación podría postergarse hasta los 12 meses, cuando la seroconversión es más eficiente (42). Sin embargo, esa creencia no siempre se justifica. En las zonas urbanas del África donde hay programas de vacunación, las investigaciones han revelado que de 20 a 45% de los casos de sarampión corresponden a menores de nueve meses (41, 43, 44). Esto equivale a decir que entre 5 y 10% de los niños contraen la enfermedad antes de esa edad, lo cual coincide con los resultados de investigaciones en zonas urbanas donde no se han establecido programas de vacunación (31, 45).

Es lamentable que una cobertura moderada no reduzca apreciablemente el riesgo de contraer sarampión antes del año de edad. Basándose en estudios con modelos, McLean y Anderson han pronosticado que una buena cobertura de los niños mayores no garantiza la protección de los lactantes menores de nueve meses en lugares donde las tasas de transmisión son muy altas (46). Hace falta estudiar más a fondo la incidencia del sarampión en niños menores de nueve meses, los factores que contribuyen al alto riesgo de transmisión en este grupo de edad y las intervenciones necesarias para reducir dicha transmisión. En vista de estos datos, por el momento no es factible que se incremente la edad recomendada para la vacuna contra el sarampión; más bien, abundan los motivos para reducirla.

Una opción bastante recomendable es la de usar una vacuna de una sola dosis para inmunizar a los niños de 4 a 5 meses de edad o menores, aunque todavía estén protegidos por los anticuerpos maternos. La vacuna contra el sarampión elaborada con la cepa Edmonston-Zagreb se presta para ello, y cada vez surgen más pruebas de que es más inmunogénica que la vacuna preparada con la cepa Schwarz (47-50).¹⁴ Sin embargo, antes de que la primera pueda usarse a gran escala, habrá que investigar su eficacia clínica en niños menores de nueve meses, la dosis óptima, la edad ideal para administrarla, y otros factores pertinentes (51).

Mientras se desarrollan nuevas vacunas contra el sarampión se puede usar la vacuna en dos dosis en aquellas zonas donde la propagación de la enfermedad es muy alta. La primera dosis podría administrarse entre los 6 y 7 meses de edad, por ejemplo, y la segunda alrededor de los nueve meses. Si bien, hasta el momento, los resultados de estudios preliminares con modelos indican que la vacunación en dos dosis no aportaría ventaja alguna (46), el asunto merece un análisis más detenido.

¹² Véase la nota 4 al pie de página.

¹³ Véase la nota 6 al pie de página.

¹⁴ Véase la nota 6 al pie de página.

Referencias

1. Walsh J, Warren KS. Selective primary health care. *N Engl J Med*. 1979;301:967–974.
2. Assaad F. Measles: a summary of worldwide impact. *Rev Infect Dis*. 1983;5:452–459.
3. Hendrickse RG. Problems of future measles vaccination in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1975;69:31–34.
4. The Kasongo Project Team. Influence of measles vaccination on survival pattern of 7–35 month-old children in Kasongo, Zaire. *Lancet*. 1981;1:764–767.
5. Aaby P, et al. Measles vaccination and child mortality. *Lancet*. 1981;2:93.
6. Aaby P, et al. Measles vaccination and reduction in child mortality: a community study from Guinea-Bissau. *J Infect*. 1984;8:3–21.
7. Aaby P, et al. Determinants of measles mortality in a rural area of Guinea-Bissau: crowding, age and malnutrition. *J Trop Pediatr*. 1984;30:164–169.
8. Pison G, Bonneuil N. Increased risk of measles mortality for children with siblings among the Fula Bande, Senegal. *Rev Infect Dis*. 1988;10:468–470.
9. McGregor IA. Measles and child mortality in the Gambia. *West Afr Med J*. 1964;14:251–257.
10. Lamb WH. Epidemic measles in a highly immunized rural West African (Gambian) village. *Rev Infect Dis*. 1988;10:457–462.
11. Morley DC, et al. Measles in West Africa. *West Afr Med J*. 1967;16:24–31.
12. Muller AS, et al. The impact of measles in a rural area of Kenya. *East Afr Med J*. 1977;54:364–372.
13. Leeuwenburg J, et al. The epidemiology of measles. En: van Ginneken JK, Muller AS, eds. *Maternal and child health in rural Kenya*. Londres: Croom Helm; 1984:77–94.
14. Stephens PW. *Reliability of lay-reporting of morbidity and cause-of-death data. an evaluation of reported cases and deaths from measles in rural Senegal*. Trabajo presentado en el Seminario sobre Estudios Comparativos de Mortalidad y Morbilidad: Métodos Antiguos y Nuevos de Medición y Análisis, efectuado por la Unión Internacional para el Estudio Científico de la Población, Siena, Italia, 1986.
15. Aaby P, et al. Overcrowding and intensive exposure as determinants of measles mortality. *Am J Epidemiol*. 1984;120:49–63.
16. Aaby P, et al. Measles mortality: further community studies on the role of overcrowding and intensive exposure. *Rev Infect Dis*. 1988;10:474–477.
17. Gordon JE. Measles in rural Guatemala. *J Pediatr*. 1965;66:779–786.
18. Mata LJ. *The children of Santa María Cauqué: a prospective field study of health and growth*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 1978.
19. Sinha DP. Measles and malnutrition in a West Bengal village. *Trop Geograph Med*. 1977;29:125–134.
20. Koster FT, et al. Synergistic impact of measles and diarrhoea on nutrition and mortality in Bangladesh. *Bull WHO*. 1981;59:901–908.
21. Bhuiya A, et al. Measles case fatality among under-fives: a multivariate analysis of risk factors in a rural area of Bangladesh. *Soc Sci Med*. 1987;24:439–443.
22. Reddy V, et al. Relationship between measles, malnutrition, and blindness: a prospective study in Indian children. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:924–930.

23. Hull HF, et al. Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet*. 1983;1: 972–975.
24. Williams PJ, Hull HF. Status of measles in the Gambia, 1981. *Rev Infect Dis*. 1983;5:391–394.
25. Hull HF. The effect of crowding on measles mortality in the Gambia, 1981. *Rev Infect Dis*. 1988;10: 463–467.
26. Van de Walle E. Anatomie d'une épidémie de rougeole vue par la lorgnette d'une enquête à passages répétés. En: Cantrelle P, et al., eds. *Estimation de la mortalité du jeune enfant (0–5 ans) pour guider les actions de santé dans les pays en développement*. Paris: Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM); 1986:419–428.
27. Shahid NS, et al. Long-term complications of measles in rural Bangladesh. *J Trop Med Hyg*. 1983;86:77–80.
28. Bhaskaram P, et al. Effect of measles on the nutritional status of preschool children. *J Trop Med Hyg*. 1984;87:21–25.
29. Aaby P, et al. Delayed excess mortality after exposure to measles during the first six months of life. *Am J Epidemiol*. [En prensa].
30. Bhaskaram P, et al. Immune response in malnourished children with measles. *J Trop Pediatr*. 1986;32:123–126.
31. Aaby P, et al. High measles mortality in infancy related to intensity of exposure. *J Pediatr*. 1986;109:40–44.
32. Hartfield J, Morley D. Efficacy of measles vaccine. *J Hyg*. 1963;61:143–147.
33. Garenne M, Cantrelle P. Rougeole et mortalité au Sénégal: étude de l'impact de la vaccination effectuée à Khombole 1965–1968 sur la survie des enfants. En: Cantrelle P, et al., eds. *Estimation de la mortalité du jeune enfant (0–5 ans) pour guider les actions de santé dans les pays en développement*. Paris: Institut nationale de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM); 1986:515–532.
34. Chen LC, et al. Anthropometric assessment of energy-protein malnutrition and subsequent risk of mortality among preschool aged children. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:1836–1845.
35. Chen LC, et al. Epidemiology and causes of death among children in a rural area of Bangladesh. *Int J Epidemiol*. 1980;9:25–33.
36. Aaby P, et al. Child mortality related to seroconversion or lack of seroconversion after measles vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. [En prensa].
37. Harris MF. The safety of measles vaccine in severe illness. *South African Med J*. 1979;55:38.
38. Glyn-Jones R. Measles vaccine and gammaglobulin in the prevention of cross-infection with measles in an acute paediatric ward. *Cent Afr J Med*. 1972;18:4–9.
39. Natu M, et al. Measles vaccination. Prevention strategy for malnutrition. *Indian Pediatr*. 1985;22: 597–600.
40. Bhaskaram P, et al. Immunological response to measles vaccination in poor communities. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1986;40C:295–299.

de la introducción de la inmunización a gran escala (32). En un período de seguimiento de 18 meses, estos investigadores no observaron ninguna defunción en un grupo de 23 niños vacunados contra el sarampión, mientras que de 25 casos testigo que habían recibido la vacuna combinada contra el tétanos y la tos ferina, tres fallecieron, dos de ellos de sarampión ($P = 0,27$ [prueba exacta de Fisher]).

En Kasongo, Zaire, se realizó un estudio comparativo muy extenso en el que se advirtió que durante el período de mayor mortalidad infantil (de los 7 a los 35 meses), la mortalidad total atribuible al sarampión fue de 1,8 a 2,5 veces menor en el grupo vacunado que en los tres grupos testigo. Esto representa una reducción de la mortalidad de 45 a 60%.

Al analizarse nuevamente los datos obtenidos en la zona de Khombole, Senegal (33), también se descubrió que los niños que habían sido vacunados contra el sarampión tenían una mortalidad global 31% más baja que los niños testigo de seis meses a tres años de edad ($P = 0,028$). Además, otras investigaciones realizadas en Bangladesh (20, 34, 35)^{6,7} y en Guinea-Bissau (6, 7, 36) parecen indicar que después de la vacunación la mortalidad se reduce más de lo que podría deberse a una menor mortalidad por sarampión.

En dos estudios por lo menos se ha examinado el impacto en la mortalidad de vacunar a los niños contra el sarampión antes de hospitalizarlos (37, 38). En uno de ellos, la tasa de mortalidad total del hospital se redujo a la mitad de la registrada el año anterior sin haberse introducido ningún cambio importante en los métodos de tratamiento que pudiera explicar la reducción.

La vacuna contra el sarampión reduce la morbilidad además de la mortalidad (39, 40).⁸ En varias investigaciones se ha advertido que este efecto es más pronunciado en el caso de los niños vacunados tempranamente (4, 6, 33, 36).⁹ Asimismo, en Zaire (4) y en Guinea-Bissau (6) la vacunación de los niños menores de nueve meses, sin ninguna revacunación, confirió un alto grado de protección contra la muerte.

En los 12 meses posteriores a un episodio de sarampión pueden producirse tantas defunciones como las ocurridas durante la fase aguda de la enfermedad (23).¹⁰ El hecho de que en algunas áreas la eficacia protectora de la vacunación sea más alta que la proporción de defunciones por sarampión podría atribuirse principalmente a que los casos previamente infectados tienen una tasa elevada de mortalidad tardía. Además, es posible que la vacuna contra el sarampión estimule el sistema inmunitario (6, 40). Por consiguiente, un buen programa de vacunación reducirá el riesgo de morir de la enfermedad, tanto durante la fase aguda como en los meses posteriores, cuando las defunciones parecen obedecer a otras causas pero siguen debiéndose, en última instancia, al sarampión (33).¹¹

La edad óptima para la inmunización. Los efectos tardíos del sarampión son más marcados cuando los niños contraen la enfermedad antes de cumplir un año (6,

⁶ Uddin N, *et al*. Studies on measles vaccination. Informe presentado ante la Overseas Development Administration, Londres, junio de 1986.

⁷ Clemens JD, *et al*. Impact of measles vaccination upon childhood mortality in rural Bangladesh. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1986 (Documento inédito WHO/EPI/GAG/86).

⁸ Andersson N, *et al*. Acute respiratory infections in early childhood and immunization against measles. Guerrero, México: Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Universidad Autónoma de Guerrero, México.

⁹ Véase la nota 6 al pie de página.

¹⁰ Véase la nota 4 al pie de página.

¹¹ Véase la nota 7 al pie de página.

41. Heyman DL, et al. Measles control in Yaounde: justification of a one dose, nine-month minimum age vaccination policy in tropical Africa. *Lancet*. 1983;2:1470–1472.
42. Halsey NA, et al. Response to measles vaccine in Haitian infants 6 to 12 months old. Influence of maternal antibodies, malnutrition, and concurrent illnesses. *N Engl J Med*. 1985;313:544–549.
43. Loening WEK, Coovadia HM. Age-specific occurrence rates of measles in urban, peri-urban, and rural environments: implications for time of vaccination. *Lancet*. 1983;2:324–326.
44. Taylor WR, et al. Measles control efforts in urban Africa complicated by high incidence of measles in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1988;127:788–794.
45. Aaby P. Malnutrition and overcrowding-exposure in severe measles infection. A review of community studies. *Rev Infect Dis*. 1988;10:478–491.
46. McLean AR, Anderson RM. The predicted impact of mass vaccination. *Epidemiol Info Bull*. 1988;100:419–442.
47. Whittle H, et al. Immunization of 4–6-months-old Gambian infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet*. 1984;2:834–837.
48. Khanum S, et al. Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwartz strains of measles vaccine given by aerosol or subcutaneous injection. *Lancet*. 1987;1:150–153.
49. Aaby P, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet*. 1988;2:809–811.
50. Whittle H, et al. Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet*. 1988;2:811–814.
51. World Health Organization, Expanded Programme on Immunization, Global Advisory Group. *Weekly epidemiological record*. 1989;64(2):5–10. □

El mayor peligro para menores de 5 años

Según datos de la OMS de junio de 1991, las enfermedades respiratorias agudas causaron 4,3 millones de muertes y las enfermedades diarreicas, 3,2 millones de muertes entre niños menores de cinco años de todo el mundo en 1990. Estas 7,5 muertes constituyen más de la mitad de todos los niños (12,9 millones) de todas partes del planeta que no alcanzaron a vivir hasta los cinco años. Algunas de las defunciones se debieron a manifestaciones respiratorias de dos enfermedades prevenibles por inmunización, el sarampión y la tos ferina. Sin embargo, la mayor parte de ellas fueron consecuencia de neumonías y diarreas. El tratamiento de estas dolencias es sencillo, pero requiere la capacitación de los trabajadores de salud, un suministro básico de medicamentos esenciales y mejoras en la nutrición. La OMS y la OPS han preparado guías que abordan todos los aspectos del control de estas enfermedades y piden a los países que no cejen en sus esfuerzos por derrotarlas.