

Vacunas

Prevenición de enfermedades
protección de la salud

Ciro A. de Quadros, editor



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Vacunas

Prevención de enfermedades
protección de la salud

Ciro A. de Quadros, editor



**Organización
Panamericana
de la Salud**



*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*

525 23rd. St NW
Washington, DC 20037
www.paho.org

2004

Se publica también en inglés con el título:
Vaccines: Preventing disease and protecting health
ISBN 92 75 11596 6

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

Vacunas: prevención de enfermedades y protección de la salud.

Washington, DC: OPS, © 2004.

(Publicación Científica y Técnica No. 596)

ISBN 92 75 31596 5

I. Título II. Serie

1. VACUNAS

2. VACUNACIÓN

3. PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

4. ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EMERGENTES —
prevención y control

5. CONTROL DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

6. SALUD PÚBLICA

NLM QW806

La Organización Panamericana de la Salud da las gracias a Albert B. Sabin Vaccine Institute, American Cyanamid, Aventis Pasteur, Baxter HealthCare, Chiron, GlaxoSmithKline, Merck, Serum Institute of India y a la Organización Mundial de la Salud, por la ayuda financiera que otorgaron para la realización de la Conferencia sobre Vacunas, Prevención y Salud Pública: una Visión del Futuro y la publicación de este libro.

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2004

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

CONTENIDO

Prefacio	ix
Introducción	xi

EL CONTEXTO

Las vacunas y el desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes: del VIH/SIDA al bioterrorismo	3
<i>Anthony S. Fauci</i>	
Un siglo de vacunas e inmunización en las Américas	15
<i>Ciro A. de Quadros</i>	

PARTE I. EL PRESENTE

Poliomielitis: situación actual y políticas posteriores a la erradicación	25
<i>Daniel Tarantola</i>	
Posibilidad de circulación de los poliovirus derivados de las vacunas	33
<i>Philip Minor</i>	
¿Es factible la erradicación mundial del sarampión?	38
<i>Ciro A. de Quadros</i>	
Nuevas formulaciones y nuevos sistemas de administración de la vacuna antisarampionosa y su posible aporte a la reducción de la mortalidad por sarampión alrededor del mundo	46
<i>María Teresa Aguado y Ana María Henao-Restrepo</i>	
La carga del síndrome de la rubéola congénita.	57
<i>Louis Z. Cooper</i>	
Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de la rubéola congénita: experiencias en las Américas.	66
<i>Gina Tambini, Carlos Castillo-Solórzano, Mónica Brana y Ciro A. de Quadros</i>	

El desafío de la fiebre amarilla	71
<i>Thomas P. Monath</i>	

PARTE II. LO MÁS RECIENTE

<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B: la carga en Asia	83
<i>John Clemens y Paul Kilgore</i>	

Desarrollo de una vacuna de virus vivo contra la varicela: situación actual y perspectivas	87
<i>Michiaki Takahashi</i>	

Vacunas contra la hepatitis A	98
<i>Stanley M. Lemon</i>	

Vacunas antimeningocócicas conjugadas para África	108
<i>F. Marc LaForce</i>	

Eficacia y efectividad de las vacunas antineumocócicas conjugadas	114
<i>Keith P. Klugman</i>	

PARTE III. EL FUTURO

Vacunas contra rotavirus	121
<i>Roger Glass, Umesh Parashar, Joseph Bresee, Jon Gentsch, Reina Turcios y Baoming Jiang</i>	

Vacunas contra la fiebre tifoidea y el cólera	131
<i>Myron M. Levine</i>	

Progreso en el desarrollo de la vacuna contra <i>Shigella</i>	142
<i>Karen L. Kotloff</i>	

Virus del papiloma humano	153
<i>Ian H. Frazer</i>	

Éxito logrado en la vacunación contra <i>Helicobacter pylori</i>	158
<i>Steven J. Czinn</i>	

Hepatitis C	164
<i>Stephen Coates, Qui-Lim Choo, George Kuo, Kevin Crawford, Christine Dong, Mark Wininger, Amy Weiner, Sergio Abrignani y Michael Houghton</i>	

Adelantos en el desarrollo de la vacuna contra la influenza 171
John Treanor

Perspectivas de desarrollo de una vacuna contra el virus sincial
respiratorio 182
Peter F. Wright

PARTE IV. LA BÚSQUEDA

Una nueva generación de vacunas antituberculosas 193
Michael J. Brennan

¿Una nueva vacuna contra la poliomielitis? 199
*Jerónimo Cello, Nidia De Jesús, Konstantin Chumakov, Jiang Yin,
Aniko V. Paul, Matthias Gromeier y Eckard Wimmer*

La búsqueda de una vacuna preventiva contra el VIH/SIDA. 206
José Esparza

Vacunas contra el dengue 218
David W. Vaughn

Vacuna contra la malaria: progresos hasta la fecha 226
Regina Rabinovich

La anquilostomiasis en las Américas: progreso en el desarrollo
de una vacuna contra esta enfermedad 233
Peter J. Hotez

PARTE V. NUEVOS CONCEPTOS SOBRE EL DESARROLLO DE VACUNAS, COADYUVANTES Y SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

Vacunas mucosas para producir inmunidad celular contra
la infección por el VIH y otras infecciones víricas 245
Jay A. Berzofsky e Igor M. Belyakov

Inmunización materna 261
W. Paul Glezen

Vacunas de ADN: una revisión. 269
Margaret A. Liu

Vacunas orales obtenidas de plantas transgénicas 281
*Charles J. Arntzen, Richard T. Mahoney, Hugh S. Mason
y Dwayne D. Kirk*

Nuevos coadyuvantes	289
<i>Nathalie Garçon y Moncef Slaoui</i>	

Administración epidérmica de vacunas de ADN por el sistema PowderJect: una nueva técnica	299
<i>John Beadle</i>	

PARTE VI. VACUNAS Y BIOTERRORISMO

La vacuna antivariólica	309
<i>Donald A. Henderson</i>	

Carbunco	316
<i>Arthur M. Friedlander</i>	

Vacunas contra las fiebres hemorrágicas virales	320
<i>Clarence J. Peters</i>	

PARTE VII. REGLAMENTACIÓN Y SEGURIDAD

La perspectiva del sector público	331
<i>Manfred Haase</i>	

La perspectiva industrial	334
<i>Luis Barreto</i>	

La perspectiva del consumidor	341
<i>David M. Salisbury</i>	

PARTE VIII. VACUNAS, PREVENCIÓN Y SALUD PÚBLICA

La función de la prevención en el ámbito de la salud y la salud pública: retos para el futuro	353
<i>Carlyle Guerra de Macedo</i>	

El financiamiento externo de los programas de inmunización: ¿ha llegado el momento de modificar el paradigma?	358
<i>Dean T. Jamison</i>	

Una visión acerca de la sostenibilidad futura del financiamiento nacional de los programas de inmunización	367
<i>Julio Frenk Mora, Roberto Tapia Conyer y José Ignacio Santos</i>	

La función de las instituciones de financiamiento multilateral en el apoyo a los programas de inmunización	376
<i>Alfredo Solari</i>	
La repercusión potencial de la reforma de salud en los programas de inmunización	380
<i>Fernando Muñoz, Oscar Arteaga, Sergio Muñoz y Mario I. Tarride</i>	
Perspectivas para la eliminación y erradicación de enfermedades usando vacunas	390
<i>Walter R. Dowdle</i>	
 EPÍLOGO: CONFERENCIA SOBRE VACUNAS, PREVENCIÓN Y SALUD PÚBLICA: UNA VISIÓN DEL FUTURO	
Palabras de bienvenida	401
<i>George A.O. Alleyne</i>	
Sumario.	403
<i>Donald A. Henderson</i>	
Agenda de la “Conferencia sobre vacunas, prevención y salud pública: una visión del futuro”.	407
Lista de participantes	412

PREFACIO

A lo largo de toda su historia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se ha valido de las vacunas para combatir las enfermedades y mejorar la salud en las Américas. A comienzos del siglo XX, por ejemplo, se hicieron notables esfuerzos por erradicar la fiebre amarilla y la viruela de la Región. No obstante, fue con la creación del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) a fines de los años setenta cuando la función de las vacunas y los programas de inmunización para mejorar la salud de los pueblos de las Américas produjeron un cambio sustancial. Se elevaron las tasas de cobertura, que pasaron de un exiguo 10% a un promedio de 80% a 90%; también aumentó sin pausa el número de vacunas usadas rutinariamente en los programas de inmunización.

Los países de las Américas y la OPS, impulsados por un auténtico sentimiento de panamericanismo y en busca de la equidad, han trabajado con el PAI para lograr resultados asombrosos. La Región de las Américas fue la primera que erradicó la viruela y la poliomielitis, y el sarampión está a punto de ser eliminado. Estas iniciativas pioneras han convertido a nuestra Región en un modelo e inspiración para el resto del mundo. El PAI ha hecho valiosísimas contribuciones en términos de movilización social y participación de la comunidad, y ha dado perdurables lecciones sobre el desarrollo de modelos e instrumentos para la cooperación interinstitucional. Continuaremos fortaleciendo el PAI para asegurar que su aporte a la salud, la información, la vigilancia y los sistemas locales de salud perduren en el futuro.

Los retos futuros para las vacunas y los programas de inmunización son onerosos. En los próximos años, tendremos que ver a los agentes infecciosos como riesgos naturales con los que hay que lidiar en un planeta globalizado. Debemos ir más allá de simplemente tratar de eliminar los agentes infecciosos e intentar reducir la vulnerabilidad de los individuos. Lograda la supervivencia mediante la selección natural de unos cuantos, debemos ahora intentar fortalecer a todos en forma equitativa. Tenemos que considerar la vacunación como un elemento básico para la protección de la salud. En otras palabras, no solo debemos buscar el alivio al sufrimiento, sino que es preciso aspirar a mejorar la calidad de la vida y el bienestar de la población.

También tendremos que afrontar retos en términos de la sostenibilidad financiera, política y operativa de los programas de inmunización dentro de sistemas de salud complejos y cambiantes. En este contexto, las vacu-

nas deben convertirse en un derecho básico de nuestras poblaciones y no ser simplemente un instrumento para reducir la enfermedad. Si avanzamos en esta dirección, no dudo de que los esfuerzos por desarrollar vacunas atraerán nuevos aliados, con lo cual se asegurará la sostenibilidad política y financiera de las vacunas y, especialmente, su sostenibilidad ética.

Vacunas: prevención de enfermedades y protección de la salud examina el éxito de la labor de inmunización en el pasado; esboza el futuro de las actividades de desarrollo de vacunas orientadas a combatir enfermedades nuevas y que implican nuevos sistemas de suministro de vacunas; explora la función de las vacunas en la defensa contra el bioterrorismo, y analiza aspectos de la reglamentación, la seguridad y el financiamiento, así como la función futura de las vacunas y los programas de inmunización en la salud pública. Como tal, este libro se convertirá en una poderosa arma del arsenal de la salud pública para los encargados de formular políticas, los académicos, los funcionarios de salud pública, los científicos que trabajan en el desarrollo de vacunas y, lo que tal vez sea más importante, para los infatigables trabajadores y voluntarios de salud de toda la Región, que han llevado en alto el estandarte de la misión de la salud pública. Úsenlo adecuadamente.

Mirta Roses Periago

Directora

Organización Panamericana de la Salud

INTRODUCCIÓN

Los países de las Américas han logrado avances extraordinarios en el mejoramiento de la salud de los pueblos de la Región desde que se estableció la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hace poco más de 100 años. Estas mejoras fueron en gran parte resultado de la puesta en práctica de programas nacionales de inmunización. Esos programas, en particular los que han funcionado durante los 25 años transcurridos desde que se estableció en las Américas el Programa Ampliado de Inmunización, han conseguido poner bajo control varias enfermedades infecciosas prevenibles mediante vacunación.

Las Américas fue la primera región del mundo en erradicar la viruela. Más tarde, fue también la primera en erradicar la poliomielitis, cuyo último caso autóctono en las Américas se presentó en Perú en 1991. Este éxito llevó al Consejo Directivo de la OPS a establecer la meta de erradicación del sarampión para el año 2000. En el momento en que escribo esto, ha pasado más de un año desde que se detectó el último caso autóctono de sarampión en septiembre de 2002 en Venezuela. En septiembre de 2003, la 44.º Reunión del Consejo Directivo de la OPS estableció la meta de erradicación de la rubéola en la Región para 2010.

Así como las iniciativas de erradicación de enfermedades puestas en marcha en las Américas se han expandido en el mundo, las estrategias innovadoras de aplicación de programas de inmunización en la Región también han sido emuladas en otras partes.

Hasta hace unos años, los programas de inmunización usaban solo unas cuantas vacunas que habían sido desarrolladas varios años atrás. Entre ellas estaban las vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la tuberculosis, el sarampión y la poliomielitis. No obstante, en el último decenio los importantes avances en biotecnología hicieron posible desarrollar varias vacunas nuevas y ahora se investigan muchas candidatas. Por consiguiente, uno de los retos para los encargados de formular las políticas sanitarias ha sido cómo introducir estas vacunas recientemente desarrolladas en los programas nacionales de inmunización. Este es un tema particularmente importante porque las vacunas nuevas ya disponibles y las que están en desarrollo ciertamente costarán mucho más que las tradicionales que ya están en uso. Un buen ejemplo de esto ha sido la introducción de las vacunas contra la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, que fueron desarrolladas hace más de 20 y 10 años atrás, respectivamente, y que solo hace muy poco comenzaron a ser introducidas en los

países menos desarrollados. Los países latinoamericanos y del Caribe han iniciado la rápida introducción de estas vacunas gracias al elevado compromiso político de los gobiernos y a los mecanismos financieros establecidos por el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS. Este último mecanismo conjunta las necesidades de todos los países, con lo cual se logran economías de escala que permiten obtener precios más favorables. El Fondo también permitió a los países pagar sus deudas en monedas nacionales.

No obstante, los retos futuros parecen aun más grandes. Consideremos la vertiginosa aceleración del desarrollo de vacunas en el tiempo. Por ejemplo, Jenner desarrolló la vacuna contra la viruela en 1796 y pasaron 100 años antes de que Pasteur desarrollara la vacuna antirrábica a fines del siglo XIX. Por el contrario, la primera mitad del siglo XX presenció el desarrollo de varias vacunas; en la segunda mitad hubo un salto sin precedentes en la tecnología que permitió la investigación y el desarrollo en relación con más de 30 enfermedades y abrió perspectivas reales de obtener vacunas para enfermedades que se consideraban crónicas y degenerativas, pero que hoy se sabe que son el resultado de enfermedades infecciosas. Entre estas están las vacunas contra el virus del papiloma humano, una causa importante de cáncer cervicouterino, y *Helicobacter pylori*, que desempeña una función importante en la patogénesis de la úlcera péptica y el cáncer gástrico. El enorme progreso en la investigación y el desarrollo en este campo nos hace pensar que el siglo XXI será el "siglo de las vacunas".

Dado este progreso acelerado y con el propósito de conmemorar el primer centenario de la Organización, la Organización Panamericana de la Salud convocó a una conferencia para que los expertos a la vanguardia en el campo de las vacunas y la inmunización pudieran revisar los conocimientos actuales y considerar las perspectivas para los próximos años. Entre el 25 y el 27 de noviembre de 2002, se celebró en la sede de la OPS en Washington, DC, la Conferencia sobre Vacunas, Prevención y Salud Pública: una Visión del Futuro, que reunió a más de 300 expertos de todo el mundo. Los trabajos presentados allí marcaron el comienzo de este libro.

En los capítulos de este libro se analiza el progreso logrado mediante las vacunas usadas en la mayoría de los programas de inmunización del mundo; se describe la situación de la introducción de vacunas más nuevas actualmente disponibles para los programas de inmunización; se examina el avance en el desarrollo de vacunas contra algunas enfermedades bacterianas y víricas responsables de gran parte de la mortalidad provocada por trastornos diarreicos y respiratorios agudos, así como la búsqueda de vacunas contra la infección por el VIH/SIDA, la malaria y el dengue. Una sección aborda aspectos tecnológicos del desarrollo de vacunas, como los conceptos recientes, incluyendo los coadyuvantes y sistemas de administración nuevos. También se examinan las enfermedades que podrían ser usadas como armas biológicas por el terrorismo, como la viruela y el carbunco.

A causa de la creciente importancia que tiene la reglamentación para el desarrollo y el empleo de vacunas, así como por el interés cada vez mayor de los consumidores por estar mejor informados acerca del empleo de las

vacunas, en este libro se presenta una discusión de aspectos de la reglamentación y la seguridad relacionados con el desarrollo, la producción y la utilización de vacunas.

En la última sección se considera el futuro, en particular la economía de las vacunas y la inmunización, y las repercusiones que tal vez tengan algunos aspectos de los procesos de reforma sanitaria en la sostenibilidad de los programas y las perspectivas de la erradicación futura de enfermedades.

Esta publicación es resultado de la labor de los mejores científicos en sus campos, quienes no solo participaron en la conferencia sino también brindaron tiempo y dedicación a trabajar en los capítulos incluidos en el libro. La Organización Panamericana de la Salud en general y yo en particular les damos las gracias. La OPS también expresa su agradecimiento a los patrocinadores de la conferencia y a todos aquellos que ayudaron a convertir este libro en una realidad.

En 1970, la Organización Panamericana de la Salud convocó a la Conferencia Internacional sobre la Aplicación de Vacunas contra Enfermedades Víricas, Rickettsiales y Bacterianas Humanas. Esa conferencia fue el comienzo del Programa Ampliado de Inmunización, de la Iniciativa de Vacunas para la Infancia y la recientemente formada Alianza Global para Vacunas e Inmunización. Esperamos que, del mismo modo, este libro preparará el camino para varias iniciativas nuevas en el campo de las vacunas y la inmunización, con lo cual se controlarán más enfermedades y se ofrecerá a los pueblos del mundo un entorno más sano, ya que la inmunización es y continuará siendo la intervención de salud más eficaz en función del costo en nuestro arsenal médico.

Por último, se dedica este libro a los miles de trabajadores de salud de todas las Américas, en particular a los que trabajan con vacunas e inmunización, quienes dedican sus vidas a mejorar las de sus conciudadanos.

Ciro A. de Quadros
Editor

EL CONTEXTO

LAS VACUNAS Y EL DESAFÍO DE LAS ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES: DEL VIH/SIDA AL BIOTERRORISMO

*Anthony S. Fauci*¹

Como es del pleno conocimiento de los profesionales de salud pública, las amenazas que representan las enfermedades infecciosas no han desaparecido. Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que las enfermedades infecciosas y parasitarias causaron 26% de todas las defunciones alrededor del mundo en 2001 (1). En lo que respecta al número de años de vida saludable perdidos, la situación es aún peor: las enfermedades infecciosas afectan desproporcionadamente a los jóvenes y causan alrededor de dos terceras partes de las defunciones de niños menores de 5 años (2).

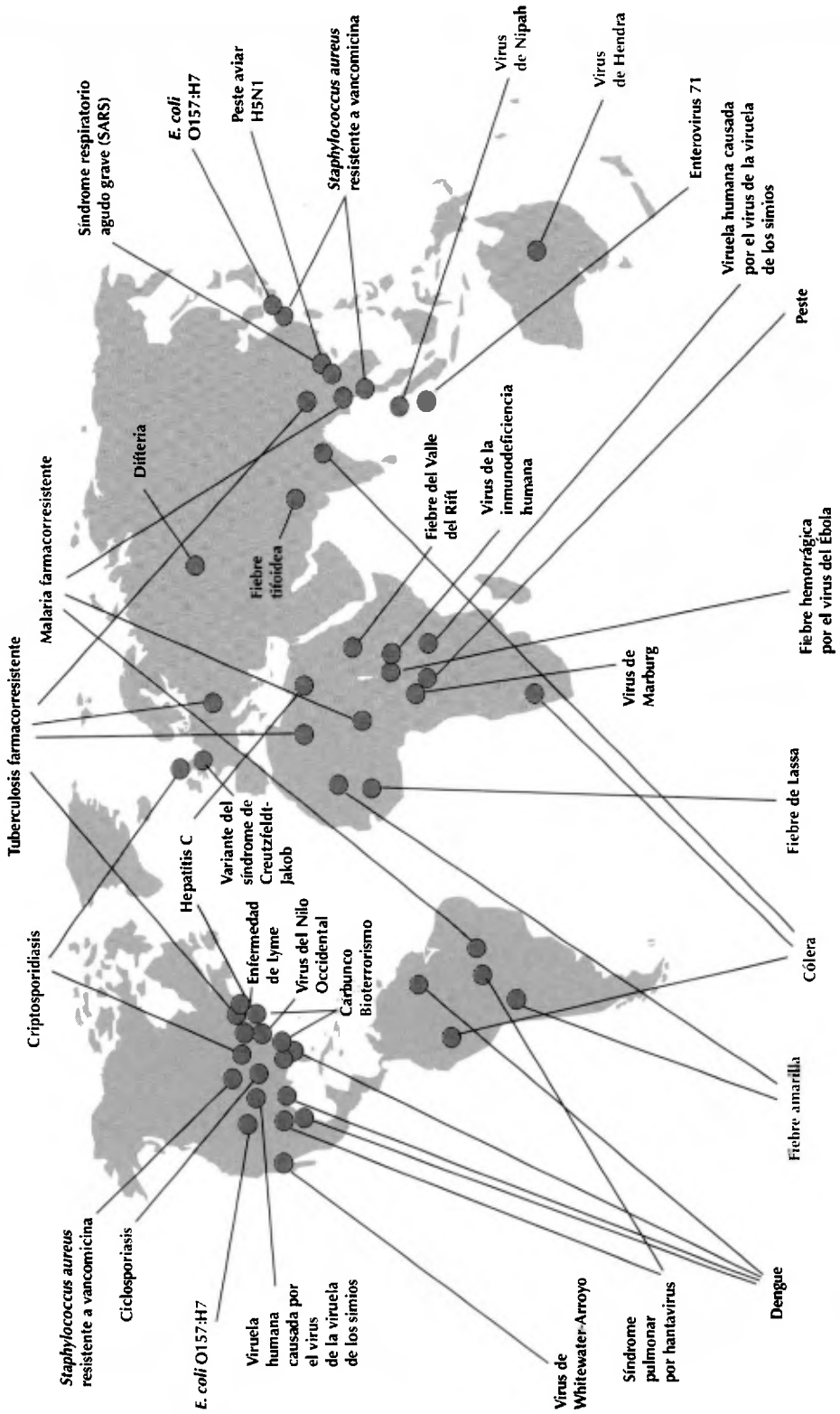
Los profesionales de salud pública saben también que el efecto y la escala geográfica de las amenazas de enfermedades infecciosas van y vienen constantemente, a medida que surgen nuevas enfermedades y reaparecen otras antiguas (figura 1). Un breve análisis de cuatro acontecimientos ocurridos en los más de 100 años de existencia de la OPS confirman ampliamente ese hecho. Por ejemplo, a comienzos

del siglo pasado, la pandemia de influenza A de 1918–1919 cobró más de 20 millones de vidas alrededor del mundo. Hoy en día, la pandemia emergente del VIH todavía no ha alcanzado su punto máximo. Un año antes del centenario de la OPS, los ataques de carbunco de 2001 nos llevaron a todos a confrontar el espectro del uso deliberado de agentes infecciosos para propagar el terror y la muerte. En época más reciente tuvimos que enfrentar todavía otra enfermedad emergente: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS: *Severe Acute Respiratory Syndrome*).

Hemos logrado notables adelantos con las vacunas en el pasado, que han llevado a la erradicación o casi erradicación de varias enfermedades importantes. Sin embargo, todavía debemos confrontar dos cuestiones difíciles. Primero, faltan vacunas inocuas y eficaces para la mayoría de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, incluso las que pueden emplearse como agentes de bioterrorismo. Segundo, aun cuando tengamos vacunas eficaces, no se utilizan en todo el mundo con el grado de eficiencia deseable. Si podemos responder con éxito a estos dos desafíos, reduciremos notablemente las graves amenazas para la salud pública que se nos avecinan.

¹ Director, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Sociales, EUA.

FIGURA 1. Distribución geográfica mundial de algunas enfermedades emergentes y reemergentes.



Este capítulo contendrá un amplio debate sobre la importancia fundamental de las vacunas para resolver las dificultades creadas por las enfermedades emergentes y reemergentes, y sobre las nuevas estrategias de desarrollo de vacunas. También se discutirán brevemente cuatro amenazas representadas por las enfermedades emergentes o reemergentes —la infección por el VIH/SIDA, el virus del Nilo Occidental, el bioterrorismo y el SARS— y la importancia que tendrán las vacunas en nuestro empeño por enfrentar esas amenazas.

DESARROLLO DE VACUNAS

El desarrollo de vacunas es un intenso esfuerzo conjunto. Para pasar del concepto al producto acabado se necesita de la participación, de una u otra manera, de los organismos gubernamentales de investigación y salud, las organizaciones de promoción de la salud pública sin fines de lucro, los grupos internacionales como la OPS, los centros académicos de investigación, las pequeñas empresas incipientes de biotecnología y las grandes compañías farmacéuticas, entre otros. Ninguna organización ni ningún grupo solo puede hacer todo lo que se necesita.

Sin un trabajo en equipo extenso y productivo de todos los grupos interesados, no se producirán las vacunas que necesitamos, inocuas, eficaces y ampliamente disponibles (3).

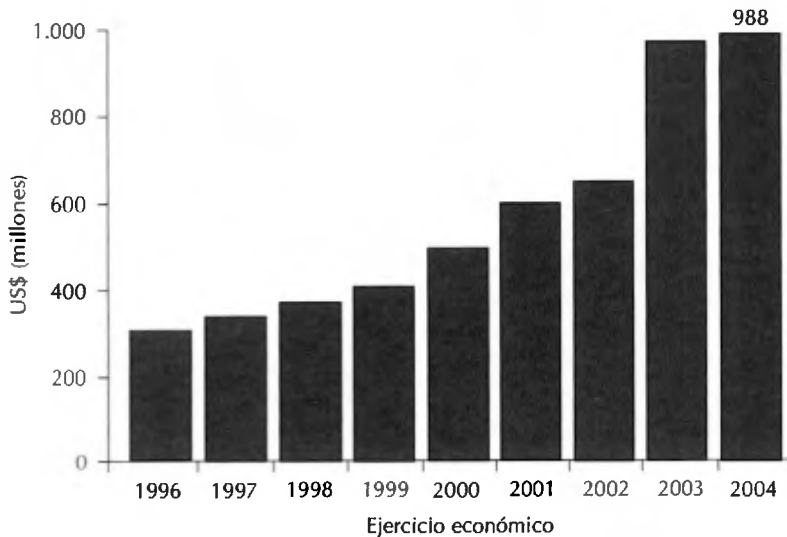
Los Institutos Nacionales de Salud (NIH: *National Institutes of Health*), en particular el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), desempeñan una importante función en esta actividad conjunta en los Estados Unidos. En el Informe de Jordan (*The Jordan Report*) recientemente publicado como edición conmemorativa del vigésimo aniversario del NIAID se examina la evolución reciente de la vacunología y se traza un mapa para el desarrollo acelerado de nuevas vacunas en el futuro (4).

El desarrollo de nuevas vacunas es parte central del mandato del NIAID. El fundamento de la vacunología es la investigación básica, y, en ese sentido, el NIAID contribuye de manera importante. No obstante, es preciso realizar muchos pasos antes de que una vacuna llegue al punto de evaluación sobre el terreno y de desarrollo del producto. Esos pasos exigen la participación de muchos otros colaboradores (figura 2).

FIGURA 2. Participantes en el desarrollo de vacunas en los Estados Unidos de América.



FIGURA 3. Crecimiento del fondo de investigaciones sobre vacunas en los Institutos Nacionales de Salud, ejercicios económicos 1996–2004.



Nota: Las cifras para 2003 son estimaciones. Las cifras para 2004 corresponden al monto de los fondos presupuestarios del Presidente.

El presupuesto de los NIH para desarrollo de vacunas aumentó constantemente a mediados del decenio de 1990 y se aceleró mucho en el ejercicio económico de 2003 (figura 3). Los nuevos recursos para desarrollo de vacunas en 2003 están disponibles como resultado directo de entender mejor que el bioterrorismo constituye una amenaza sumamente grave y que las vacunas son parte vital de nuestra estrategia de defensa biológica.

NUEVAS ESTRATEGIAS, NUEVAS OPORTUNIDADES

El mayor financiamiento de los NIH para investigación y desarrollo de vacunas llega en un momento propicio. El potencial de la vacunología ha tenido un crecimiento de grandes proporciones apenas en los últimos años. Al dedicar más recursos a la investigación y al desarrollo de vacunas, estamos en excelentes condiciones de aprovechar ese nuevo potencial. Los nuevos conceptos en materia de vacunas van más allá de los métodos clásicos empleados con tanto éxito en el pasado. Entre los ejemplos de nuevas estrategias de preparación

de vacunas cabe citar el uso de proteínas recombinantes, partículas no infecciosas, replicones, vectores víricos recombinantes, péptidos y vacunas de ácido nucleico. La revolución biotecnológica también ha facilitado nuevos instrumentos poderosos, sobre todo secuenciación genómica de organismos enteros y genómica funcional postsecuenciación. No solamente tenemos ahora toda la secuencia del genoma humano, sino que hemos logrado determinar con rapidez la secuencia de una amplia gama de agentes patógenos microbianos. Consideremos, por ejemplo, la situación de la malaria, que causa la muerte de más de un millón de personas al año. Ahora tenemos secuencias del genoma completo del *Plasmodium falciparum*, que causa la forma más grave de malaria, y del *Anopheles gambiae*, uno de los mosquitos vectores de mayor importancia (5, 6). Aunque estas secuencias no darán respuestas por sí mismas, sin duda alguna abrirán muchas puertas a nuevos objetivos para preparación de vacunas y a mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

Nuestra comprensión cada vez mayor del sistema inmunitario humano también ha ayu-

dado a acelerar el desarrollo de vacunas. Este es particularmente el caso de los conocimientos recientemente adquiridos sobre la respuesta inmunitaria innata, que es mucho más antigua desde el punto de vista de la evolución, menos específica y de acción más rápida que la respuesta adaptativa que ha sido el blanco tradicional de la preparación de vacunas. Al entender la inmunidad innata con mayores detalles y elucidar su relación con el sistema inmunitario adaptativo, surgirán oportunidades para crear coadyuvantes de vacuna más eficaces. Por ejemplo, las secuencias de ADN sintético que contienen un patrón de repetición de CpG simulan la actividad estimulante ejercida por los fragmentos de ADN bacteriano en el sistema inmunitario innato. Estas secuencias han mostrado ser prometedoras como coadyuvantes de vacunas que aceleran y fortalecen la respuesta inmunitaria (7). Podemos esperar con interés más adelantado de esta clase mientras seguimos aprendiendo sobre la compleja interacción de la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa.

VIH/SIDA

La pandemia del VIH/SIDA es uno de los mayores azotes de la historia. Alrededor del mundo, por lo menos 20 millones de personas han muerto de SIDA y más de 42 millones tienen actualmente la infección por el VIH, según las últimas estimaciones del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). La prevalencia de infección en África al sur del Sahara pasa de 30% en la población adulta de algunos países (8). La magnitud de la pandemia mundial es descomunal, especialmente cuando se considera que es causada por un virus emergente identificado hace solo 20 años.

La perspectiva que presenta esta pandemia para el futuro es sombría si las intervenciones en salud pública para combatir el VIH/SIDA no son más eficaces. Las recientes estimaciones indican que, en el año 2010, habrá 45 millones de nuevas infecciones alrededor del mundo. Al llegar el año 2020, es posible que 70 millones

de personas hayan muerto de la enfermedad. El virus se propagará en forma explosiva en muchos países, incluso en China, la India y Rusia. En estos países populosos y estratégicamente importantes, aun un modesto aumento de la tasa de infección podría tener consecuencias devastadoras (9). En un país como la India, con una población de 1.000 millones de personas, por ejemplo, un cambio en la tasa de infección de 1% a apenas 2% significaría un enorme aumento del número de personas afectadas. Las consecuencias serían devastadoras y podrían eclipsar lo que ya hemos visto en África al sur del Sahara. Ese escenario es muy probable si mantenemos el camino actual.

La necesidad de tener una vacuna inocua y eficaz contra el VIH es obvia. Esa vacuna beneficiaría a un sinnúmero de personas al prevenir la infección o al prevenir, retrasar la evolución o aliviar la enfermedad. Una vacuna tendría beneficios obvios para la salud pública al desacelerar, si no cambiar, el curso de esta epidemia.

Es instructivo examinar el cambio del enfoque de la investigación de la vacuna contra el VIH desde el comienzo de la pandemia. El desarrollo de la vacuna contra el VIH comenzó en el decenio de 1980 con proteínas de envoltura monoméricas destinadas a activar la producción de anticuerpos, a veces junto con novedosos coadyuvantes. Pasamos luego a centrarnos más en activar la producción de linfocitos T citotóxicos (LTC), con el uso de vectores víricos recombinantes, vacunas de ADN y algunos péptidos novedosos. En fecha más reciente, hemos tenido alentadores resultados preliminares con el uso de otros vectores, como adenovirus y vaccinia Ankara modificada. Por ende, con el transcurso de los años, el péndulo ha oscilado desde la atención prestada a los anticuerpos sin considerar a los LTC, pasando quizá por demasiada atención relativa a los LTC, hasta nuestro actual reconocimiento de que ambas respuestas son muy probablemente necesarias para prevenir la infección y limitar la enfermedad (10).

Una serie de estudios publicados en los últimos años ilustra claramente esta oscilación del

péndulo. Por muchos años, varios investigadores han creído que una vacuna que pudiera reducir la carga vírica de una persona infectada y desacelerar la evolución al SIDA sería un instrumento muy útil, aunque no pudiera prevenir la infección. Hace tres años, Barouch y colaboradores (11) informaron que, de hecho, una vacuna de plásmidos de ADN podía prevenir la evolución de la enfermedad en macacos expuestos al virus de la inmunodeficiencia humana y simia (VIHS), un híbrido del VIS y del VIH ampliamente usado en investigaciones sobre vacunas. Los ocho monos vacunados se infectaron durante la inoculación, pero las respuestas de producción de LTC pronto redujeron la carga vírica a concentraciones mínimas y evitaron tanto la pérdida de linfocitos T CD4+ como la manifestación de síntomas. Por desgracia, esos mismos investigadores notificaron el año pasado que la protección había fracasado en un caso. Apareció una mutación en un solo punto en un epítipo reconocido por LTC especializado en la proteína Gag que permitió que el virus evadiera la supresión por esos linfocitos. Después de que esta mutación apareció, aumentó la carga vírica, se redujo el recuento de linfocitos T CD4+ y el mono murió (12). Otros grupos han notificado también casos similares de "enfermedad atenuada" en otros animales vacunados que antes mantenían el virus bajo control.

Estos resultados sirven para recordar que no debemos perder de vista la meta de inducir inmunidad esterilizante. Por lo tanto, debemos ser aún más audaces en la búsqueda de un método conjunto para preparar una vacuna contra el VIH que pueda provocar la producción de anticuerpos protectores y de LTC.

Otra cuestión importante en la investigación sobre la vacuna contra el VIH es el hecho de que hay muchos clades o subtipos del VIH alrededor del mundo. Aunque se ha indicado que los anticuerpos dirigidos contra un clade o subtipo vírico pueden tener una reacción cruzada con los epítipos de otro, es posible que eso no sea suficiente para prevenir la infección. El Centro de Investigación sobre Vacunas de los NIH dio un importante paso hacia el desa-

rollo de una vacuna de varios subtipos, cuando comenzó un estudio de la fase 1 de la vacuna de ADN que contenía las secuencias genéticas *gag*, *pol* y *env* de los tres subtipos del VIH más prevalentes en noviembre de 2002.

La investigación de la vacuna contra el VIH enfrenta ahora varios desafíos científicos de importancia. Uno es mejorar el diseño de la vacuna para poder lograr tanto respuestas celulares como la producción de anticuerpos neutralizantes de amplia reacción. Otro desafío es elucidar plenamente las correlaciones de inmunidad contra el VIH. Un importante paso hacia adelante sería el logro de un mejor entendimiento de la razón por la cual el sistema inmunitario no puede contener al VIH una vez que ocurre la infección. Un tercer desafío radica en continuar avanzando en los ensayos de eficacia de la vacuna contra el VIH. Una vacuna experimental para prueba en la fase 3 emplea una estrategia de refuerzo inductor, en que se administra primero un vector de poxvirus recombinante preparado con técnicas de ingeniería genética para demostrar la existencia de antígenos contra el VIH, seguida de un refuerzo con una proteína monomérica gp120. Muchas otras estrategias para crear una vacuna contra el VIH están en fase de rápido desarrollo (recuadro 1), pero todavía no está claro cuál es el mejor camino hacia adelante. Necesitamos planear nuestros próximos pasos con gran cuidado, pero también recordar que existe una urgente necesidad de seguir hacia

RECUADRO 1. El espectro de las estrategias de preparación de la vacuna contra el VIH.

- Proteínas de superficie víricas
- Vectores víricos vivos
- Combinación de elementos
- ADN desnudo
- Péptidos del VIH
- Vectores bacterianos vivos
- Pseudoviriones
- Replicones
- VIH muerto entero
- VIH atenuado vivo

adelante. Por ende, es preciso considerar con cuidado la posibilidad de realizar varios ensayos de eficacia en forma simultánea.

EL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

En el verano de 1999, apareció el virus del Nilo Occidental en Queens, Nueva York (Estados Unidos de América), y desde entonces se ha propagado a todo el país (figura 4). La llegada y rápida propagación de ese virus ha llevado a concentrar la atención del público estadounidense y de los dirigentes políticos del país en el problema de las enfermedades emergentes y reemergentes. La velocidad con que se ha desplazado el virus del Nilo Occidental obviamente no tomó por sorpresa a quienes trabajamos en el campo de la salud pública, pero sí al resto de la población estadounidense. Cuando señalamos a los dirigentes políticos que, casi con seguridad, este virus iba a propagarse por todo el continente, preguntaron por qué estábamos tan seguros. La respuesta fue muy sencilla. Sabíamos que el virus del Nilo Occidental ha sido epidémico en muchos países en desarrollo por varios decenios. A raíz de la entrada del virus a los Estados Unidos, ya estaban juntos este, el vector y el huésped, por lo que no fue difícil pronosticar el resultado. A medida que el virus se afianzó en los Estados Unidos, se cumplió nuestro pronóstico: en octubre de 2003 ya se había propagado a 44 estados. Las estadísticas para el año 2003 recopiladas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) registran 7.386 casos en el país, con 155 defunciones al 22 de octubre (13).

El NIAID tenía un vigoroso programa de investigación sobre el virus del Nilo Occidental y otros flavivirus antes de que aquel apareciera en los Estados Unidos y ese programa se ha ampliado mucho en los últimos tiempos. Nuestro programa de investigación sobre el virus del Nilo Occidental comprende investigación básica, terapia antivírica, biología del vector, modelos animales y métodos de diagnóstico rápido. El desarrollo de una vacuna también será una parte muy importante del es-

fuerzo general. Como ejemplo del rápido progreso que puede ocurrir en el desarrollo de una vacuna en el siglo XXI, asignamos fondos para un proyecto de vía rápida en la empresa Acambis para crear una vacuna quimérica basada en la estructura básica del virus de la vacuna de la fiebre amarilla preparada con técnicas de ingeniería genética para revelar proteínas de la envoltura del virus del Nilo Occidental (14). Los datos preclínicos han sido alentadores y es inminente la prueba de la fase 1 en seres humanos.

DEFENSA BIOLÓGICA

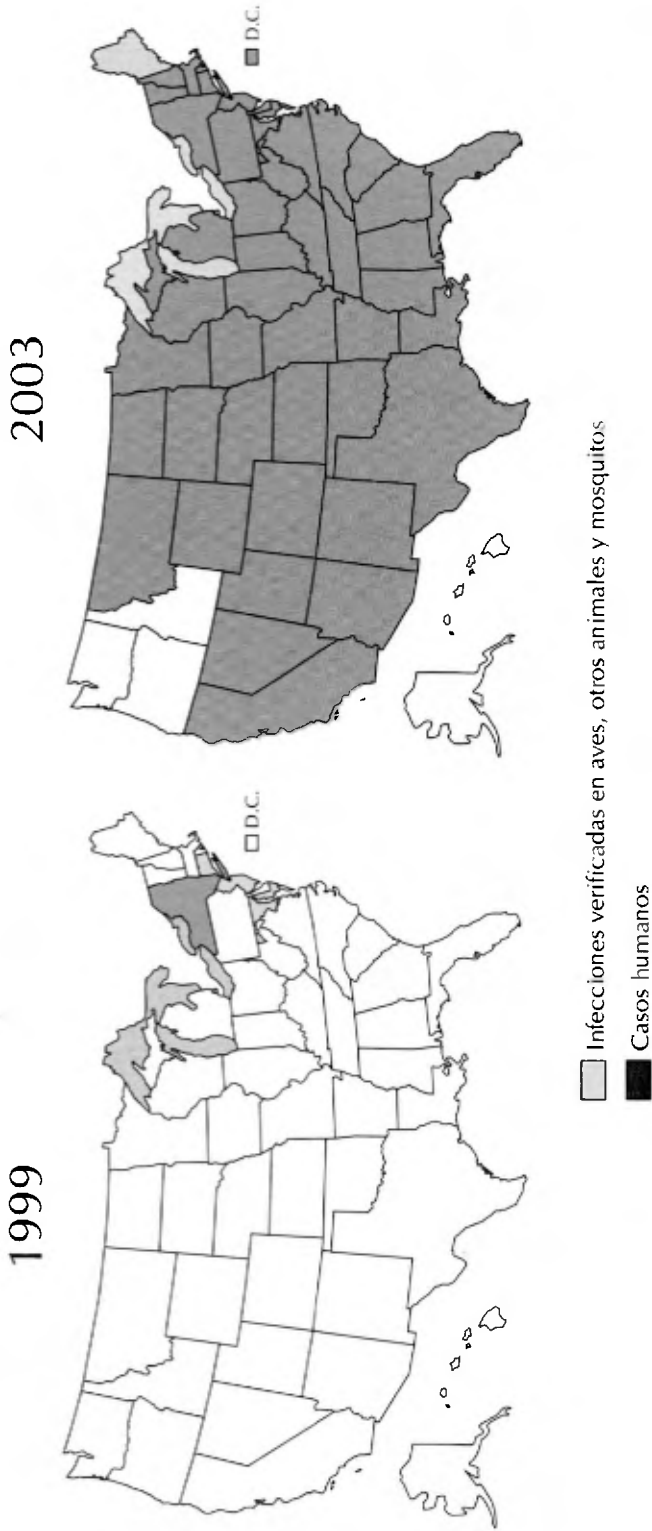
Ahora debemos encarar todavía otra dificultad, a saber, la amenaza de la propagación deliberada de enfermedades infecciosas en forma de bioterrorismo. Este es un gran desafío no solamente para el campo de la medicina en los Estados Unidos, sino también para el campo de la medicina y de la salud pública de todo el mundo (15).

Ya hemos logrado mucho. El financiamiento de los NIH para investigación sobre defensa biológica ha aumentado a pasos agigantados apenas en dos años, de menos de US\$ 275 millones en 2001 a US\$ 1.550 millones en el año fiscal de 2003 (figura 5). Esto representa el máximo aumento en apoyo de cualquier disciplina particular en la historia de los NIH.

No concuerdo con quienes afirman que este aumento es indebidamente desproporcional. Más bien, sirve para demostrar lo que se puede lograr cuando los dirigentes públicos y políticos están motivados para combatir una grave amenaza para la salud pública. La conciencia cada vez más profunda que se tiene con respecto a la amenaza que presenta el uso deliberado de agentes patógenos para fines terroristas también ha servido para ayudar a las personas a entender la amenaza de otros microbios emergentes y reemergentes.

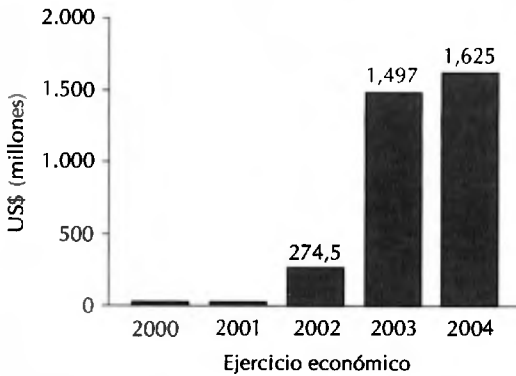
El uso eficaz de ese aumento masivo de fondos obviamente exige una cuidadosa planificación y el NIAID ha trabajado en forma muy ardua para crear sólidos planes estratégicos que orienten nuestras actividades de investigación

FIGURA 4. Propagación del virus del Nilo Occidental en los Estados Unidos, 1999–2003.



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

FIGURA 5. Crecimiento de los fondos de investigación sobre defensa biológica en los Institutos Nacionales de Salud, ejercicios económicos 2000–2004.



Nota: Las cifras de 2003 son una estimación. Las cifras de 2004 corresponden al monto de los fondos presupuestarios del Presidente.

Fuente: Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), Bethesda, Maryland.

sobre defensa biológica (16). Sin embargo, a medida que ejecutamos esos planes nos enfrentamos a la pregunta de cómo aplicar los programas clásicos de investigación en salud pública para la defensa biológica. En ese sentido, prestamos extraordinaria atención a la forma de traducir mejor la investigación básica en productos útiles.

En las discusiones que tuve en 2002 con el Presidente Bush y el Secretario del Departamento de Seguridad del Territorio Nacional, Tom Ridge, me preguntaron qué podría hacer el NIAID con más de 1.000 millones de dólares. Era muy claro que mi respuesta debía ir más allá de la promesa de adquirir conocimientos,

para “aprender mucho”. Más bien, debemos usar esos fondos para convertir el conocimiento adquirido por medio de investigación básica en puntos finales claramente definibles, así como productos y procedimientos que nos preparen mejor para responder a un ataque biológico (17).

El bioterrorismo encierra algunas lecciones sobre otras enfermedades emergentes y re-emergentes. Si se puede decir algo bueno de haber salido de una amenaza de bioterrorismo es que ha recalado la importancia del desarrollo de vacunas para todos los ciudadanos, incluso los jóvenes, los ancianos, los enfermos, las mujeres embarazadas y las personas inmunodeficientes.

Nuestro empeño por confrontar la amenaza de la liberación deliberada del virus de la viruela refleja esta mayor conciencia y la urgencia de nuestro proceder. La rapidez con que hemos abordado la amenaza de la viruela es, a todas luces, impresionante. Consideremos nuestras existencias de vacunas, por ejemplo. A fines de 2001, los CDC tenían 15,4 millones de dosis de Dryvax, una preparación liofilizada del virus vaccinia. Rápidamente mostramos que este material se puede diluir cinco veces y mantener aún su potencia; los datos indican que una dilución de 1:10 también provocaría una respuesta inmune adecuada (18) (cuadro 1). Estos descubrimientos aumentaron inmediatamente nuestras existencias eficaces por lo menos a 77 millones de dosis. Aventis Pasteur donó luego 75 millones de otra vacuna de virus vivos contra la vaccinia. La prueba de este material indica también que mantiene una alta inmunogenicidad y puede diluirse cinco

CUADRO 1. Tasa de éxito^a de la vacunación inicial y repetida con Dryvax.

Vacuna	No. de sujetos	Éxito de la vacunación inicial (%)	Éxito de la vacunación inicial o subsiguiente (%)
Sin diluir	106	97,2	97,2
Dilución de 1:5	234	99,1	100,0
Dilución de 1:10	340	97,1	98,8

^a El éxito se definió por la formación de vesículas de 7 a 9 días después de la inoculación.

Fuente: Frey SE, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;346(17):1265–1274.

veces y mantener su potencia. También contratamos sin demora la compra de más de 200 millones de una vacuna contra la viruela de segunda generación a partir de la vacuna de virus vivos contra la vaccinia fabricada con modernas técnicas de cultivo celular. Esperamos la entrega de este material para fines de 2003 y la autorización plena para su empleo a mediados de 2004. Con esto, nuestras existencias totales pasarán de 600 millones de dosis.

Ahora luchamos con el equilibrio del riesgo-beneficio de las vacunas de virus vivos contra la vaccinia, a partir de datos obtenidos hace decenios durante la campaña de erradicación de la viruela. Los mejores datos históricos que tenemos indican que por cada millón de personas vacunadas, entre 14 y 52 personas sufren complicaciones graves potencialmente mortales por la vacuna y una o dos personas mueren (19). Hemos tomado medidas para ampliar nuestra capacidad de tratar las complicaciones de la vacuna aumentando las existencias de inmunoglobulina de vaccinia y tenemos datos que indican que cidofovir, un medicamento producido para tratar la infección por citomegalovirus en personas infectadas por el VIH, podría ser útil para tratar la viruela propiamente dicha y las complicaciones de la vacuna (20). La elevada tasa de complicaciones crea, sin embargo, un enigma de política difícil de resolver. Si la vacuna tuviera un mejor perfil de inocuidad, es casi seguro que ya se habría establecido y completado un programa nacional de vacunación. Obviamente, necesitamos una vacuna más inocua. Una vacuna experimental prometedora es la de vaccinia Ankara modificada (MVA), que es una vacuna muy atenuada de virus vivos contra la vaccinia que se puede administrar por inyección mejor que por escarificación. La MVA no se puede duplicar en la mayoría de las líneas celulares de los mamíferos, aunque provoca una importante respuesta inmunitaria en modelos animales. El perfil de inocuidad ha sido excelente históricamente, incluso cuando se ha empleado en grupos expuestos a riesgo, como las personas inmunodeficientes. También están en fase de desarrollo otras vacunas experimentales con-

tra la viruela, y el NIAID probará las más prometedoras en su red de Unidades de Evaluación de Vacunas y Tratamiento y en el Centro de Investigación de Vacunas de los NIH.

SARS

En 2003, el mundo tuvo que hacer frente a la amenaza de otra enfermedad infecciosa, a saber, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS: *Severe Acute Respiratory Syndrome*), causado por un coronavirus que no se había identificado previamente. El SARS se notificó por primera vez en Asia en febrero de 2003, aunque se cree que los primeros casos ocurrieron en la provincia china de Guangdong en noviembre de 2002. En los meses siguientes, la enfermedad se propagó a más de dos docenas de países en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. Al 26 de septiembre de 2003, se había notificado a la OMS un total de 8.098 casos de SARS y 774 defunciones por esa causa (21). El brote mundial de SARS ocurrido en 2003 pudo contenerse; sin embargo, es posible que la enfermedad vuelva a surgir. Por tanto, se realizan esfuerzos mancomunados alrededor del mundo para mejorar los preparativos del sector de salud pública y buscar métodos de diagnóstico, tratamientos y vacunas inocuas y eficaces contra el SARS. El NIAID apoya la rápida preparación de vacunas para prevenir el SARS por medio de programas internos y externos, incluso por medio de su Centro de Investigaciones de Vacunas en las instalaciones de los NIH. Nuestro enfoque inicial se centró en el desarrollo de una vacuna de virus inactivado similar a las que han sido tan eficaces contra muchas otras enfermedades víricas. Otros tipos de vacunas experimentales contra el SARS también están en la lista de productos en fase de desarrollo, incluso algunos métodos basados en vacunas recombinantes y basadas en vectores, y vacunas de ADN (22). Por casualidad, las vacunas contra los coronavirus comunes en el medio veterinario suelen emplearse para prevenir enfermedades graves en animales pequeños, por ejemplo, una vacuna administrada a los cerdos para

prevenir la enfermedad entérica grave por coronavirus. Los conocimientos adquiridos con las vacunas de coronavirus comunes en el medio veterinario podrían ser útiles a medida que desarrollamos vacunas para proteger al ser humano y para dar esperanzas de que se puede preparar una vacuna útil contra el SARS en el ser humano.

CONCLUSIÓN

Para concluir, deseo recordar a todos que nunca acabará nuestra necesidad de crear vacunas para combatir las enfermedades infecciosas. Hace algunos años, mi predecesor en la Dirección del NIAID, Richard Krause, publicó una serie de ensayos titulados *The Restless Tide* (23). En esos ensayos, señala que todos nosotros, como miembros de la especie humana, somos continuamente vulnerables a una incesante ola de enfermedades emergentes y reemergentes. Durante el curso de nuestra vida hemos tenido experiencia directa con esta ola incesante; por lo tanto, es profunda la importancia de la vacunología para poder navegar en esa ola.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la salud en el mundo 2002: reducir los riesgos y promover una vida sana*. Ginebra: OMS; 2002.
2. World Health Organization. WHO Mortality Database [Sitio en Internet]. Disponible en: www3.who.int/whosis/menu.cfm?path=whosis,mort&language=english. Acceso el 26 de octubre de 2003.
3. Folkers GK, Fauci AS. The role of US Government agencies in vaccine research and development. *Nature Medicine* 1998;4(5 Suppl):491-494.
4. United States of America, Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *The Jordan Report 20th Anniversary: Accelerated Development of Vaccines 2002*. Bethesda: NIAID; 2002.
5. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, Sutton GG, Charlab R, Nusskern DR, et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science* 2002;298(5591):129-149.
6. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berriman M, Hyman RW, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002;491(6906):498-512.
7. Bendelac A, Medzhitov R. Adjuvants of immunity: harnessing innate immunity to promote adaptive immunity. *J Exp Med* 2002;195(5):F19-F23.
8. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. *Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, diciembre 2002*. Ginebra: ONUSIDA; 2002.
9. United States of America, Central Intelligence Agency, National Intelligence Council. The Next Wave of HIV/AIDS: Nigeria, Ethiopia, Russia, India, and China [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cia.gov/nic/pubs/index.htm. Acceso el 1 de abril de 2003.
10. Nabel GJ. HIV vaccine strategies. *Vaccine* 2002; 20(15):1945-1947.
11. Barouch DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, et al. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science* 2000;290(5491):486-492.
12. Barouch DH, Kunstman J, Kuroda MJ, Schmitz JE, Santra S, Peyerl FW, et al. Eventual AIDS vaccine failure in a rhesus monkey by viral escape from cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 2002; 415(6869):272-273.
13. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus 2003 Human Cases [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount03.htm. Acceso el 27 de octubre de 2003.
14. Monath TP. Prospects for development of a vaccine against the West Nile virus. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:1-12.
15. Lane HC, Fauci AS. Bioterrorism on the home front: a new challenge for American medicine. *JAMA* 2001;286(20):2595-2597.
16. United States of America, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIAID Biodefense Research, Strategic Plan [Sitio en Internet]. Disponible en: www.niaid.nih.gov/biodefense/research/strat_plan.htm. Acceso el 27 de octubre de 2003.
17. Fauci AS. Biodefence on the research agenda. *Nature* 2003;421(6925):787.
18. Frey SE, Couch RB, Tacket CO, Treanor JJ, Wolff M, Newman FK, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;346(17):1265-1274.
19. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox Vaccine: Adverse Event Rates, 1968 [Sitio en Internet]. Disponible en:

- safety/adverse-events-chart.asp. Acceso el 27 de octubre de 2003.
20. Neyts J, Clercq ED. Therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections: historical background and perspectives. *Antiviral Res* 2003; 7(1-2):25-33.
 21. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Sitio en Internet]. Disponible en: www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/. Acceso el 27 de octubre de 2003.
 22. De Groot AS. How the SARS vaccine effort can learn from HIV-speeding towards the future, learning from the past. *Vaccine* 2003;21(27-30): 4095-4104.
 23. Krause RM. *The Restless Tide: The Persistent Challenge of the Microbial World*. Bethesda: US National Foundation for Infectious Diseases; 1981.

UN SIGLO DE VACUNAS E INMUNIZACIÓN EN LAS AMÉRICAS

Ciro A. de Quadros¹

El presente capítulo trata de las actividades de inmunización emprendidas en la Región de las Américas en el transcurso del último siglo, y muy en particular, las de los últimos 25 años, cuando los países de las Américas aceleraron sus actividades de inmunización. Hace un siglo, en 1902, Walter Reed descubrió que la fiebre amarilla era transmitida por un mosquito. En 1937, Max Theiler preparó la primera vacuna contra la fiebre amarilla en Nueva York, y en ese mismo año se empleó en el Brasil.

Posteriormente, se iniciaron varias actividades de erradicación de enfermedades en la Región de las Américas (cuadro 1). En 1911, el General William Crawford Gorgas lanzó la primera campaña de eliminación de la fiebre amarilla, seguida, cuatro años después, por la propuesta de la Comisión Rockefeller para la erradicación mundial de esa enfermedad. Más tarde, Fred Soper propuso la erradicación de la viruela en las Américas y la Región fue la primera en lograrlo. La experiencia adquirida en las Américas llevó a formular una iniciativa para la erradicación mundial de la viruela, lo cual se logró con éxito en 1977, tras una campaña de 10 años encabezada por Donald A. Henderson (1). En fecha más reciente, la Re-

gión de las Américas pudo erradicar la poliomielitis, y este importante logro llevó al lanzamiento de una iniciativa mundial de erradicación de la poliomielitis. En 1994, los Ministros de Salud de las Américas lanzaron la iniciativa de erradicación del sarampión, y como resultado de la cual esa enfermedad está a punto de desaparecer de la Región. La erradicación de la malaria en la Región, se destaca como un fracaso en el marco de los logros obtenidos durante estos decenios en el empeño por erradicar varias enfermedades en las Américas.

Los programas de inmunización en todo el mundo, y particularmente en las Américas, han sido sumamente fructíferos en su tarea de ampliar la cobertura de inmunización. En 1970, el año en que la OPS convocó la Conferencia Internacional sobre la Aplicación de Vacunas contra las Enfermedades Víricas, Rickettsiales y Bacterianas Humanas, las tasas de cobertura de inmunización, con las escasas vacunas empleadas en los programas de la Región, que eran básicamente DPT, BCG, antipoliomielítica y toxoide tetánico, eran inferiores a 10%. Hoy en día, la cobertura de vacunación, que ahora incluye las vacunas contra el sarampión, la rubéola, la parotiditis, *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B, se mantiene entre un promedio de 80% a 90%.

Han pasado 12 años desde que ocurrió el último caso de poliomielitis autóctona en la Región de las Américas (figura 1) (2). En el pe-

¹Director de Programas Internacionales, Instituto de Vacunas Sabin, Washington, DC, EUA. Ex Director, División de Vacunas e Inmunización, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

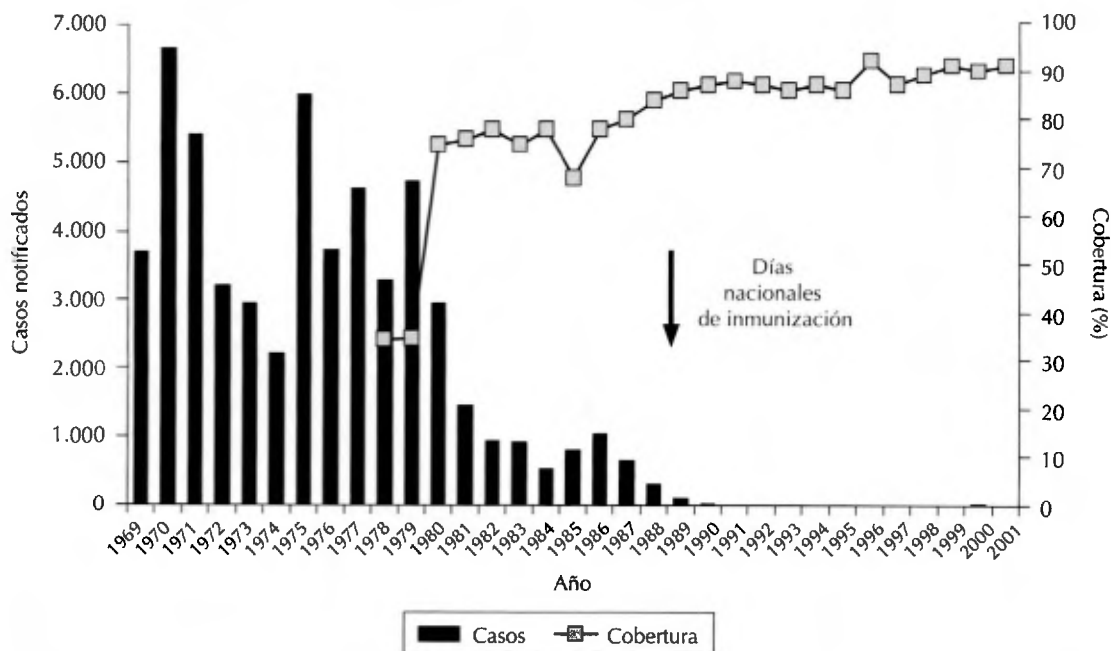
CUADRO 1. Iniciativas de erradicación de enfermedades en la Región de las Américas y en todo el mundo, 1911–1994.

Año	Iniciador	Enfermedad	Alcance
1911	William Crawford Gorgas	Fiebre amarilla	Región de las Américas
1915	Comisión Rockefeller	Fiebre amarilla	Todo el mundo
1950	Fred Soper	Viruela	Región de las Américas
1958	Viktor M. Zhdanov	Viruela	Todo el mundo
1955	OMS	Malaria	Todo el mundo
1985	OPS	Poliomielitis	Región de las Américas
1988	OMS	Poliomielitis	Región de las Américas
1994	OPS	Sarampión	Región de las Américas

riodo 2001–2002 resurgió la poliomiélitis en la República Dominicana y Haití. El pequeño brote se debió a un virus de la poliomiélitis derivado de la vacuna, no a la reintroducción del poliovirus salvaje, y se controló muy rápidamente. La dificultad radica ahora en mantener el compromiso político de vacunación continua contra una enfermedad que ya ha desaparecido, y en fortalecer la vigilancia para poder

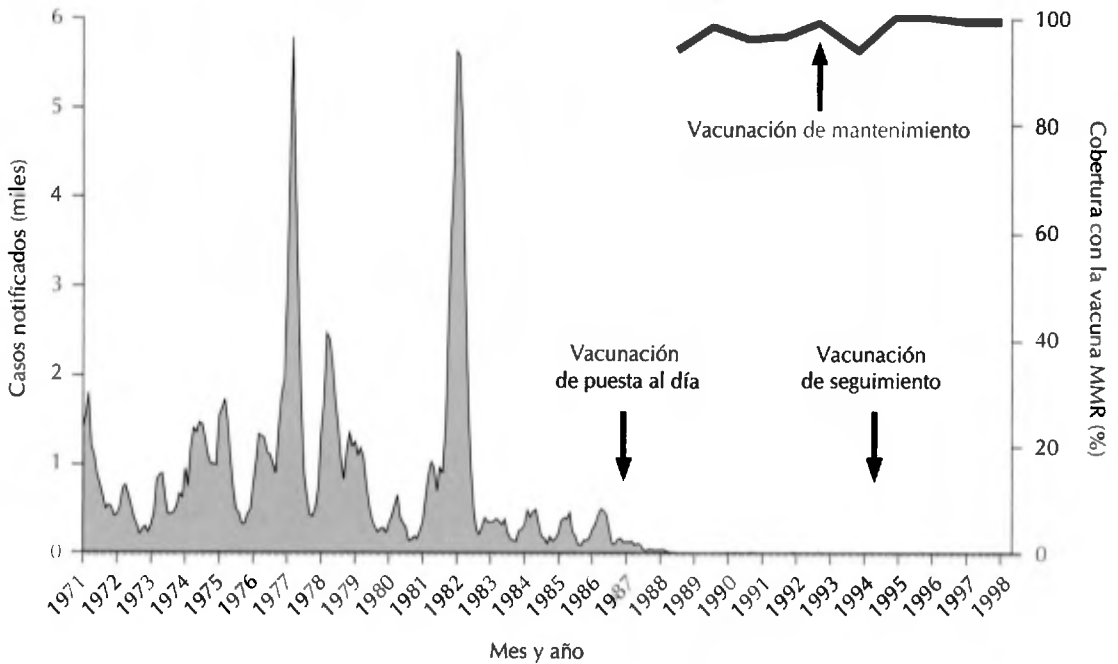
detectar y controlar sin demora acontecimientos como los que ocurrieron en la República Dominicana y Haití (3).

El sarampión está a punto de erradicarse de las Américas. La estrategia utilizada para erradicar el sarampión en la Región se ensayó primero en Cuba, con una campaña de vacunación de “puesta al día” centrada en todos los niños de 1 a 14 años de edad, “manteni-

FIGURA 1. Cobertura con la vacuna VPO3 e incidencia de poliomiélitis paralítica, Región de las Américas, 1969–2001.

Nota: Los datos de cobertura corresponden a niños <1 año de edad. Virus del tipo 1 derivado de la vacuna (VPO) en 2000 y 2001.
Fuente: Organización Panamericana de la Salud, Unidad de Inmunizaciones.

FIGURA 2. Casos notificados de sarampión por mes, Cuba, 1971–1998.

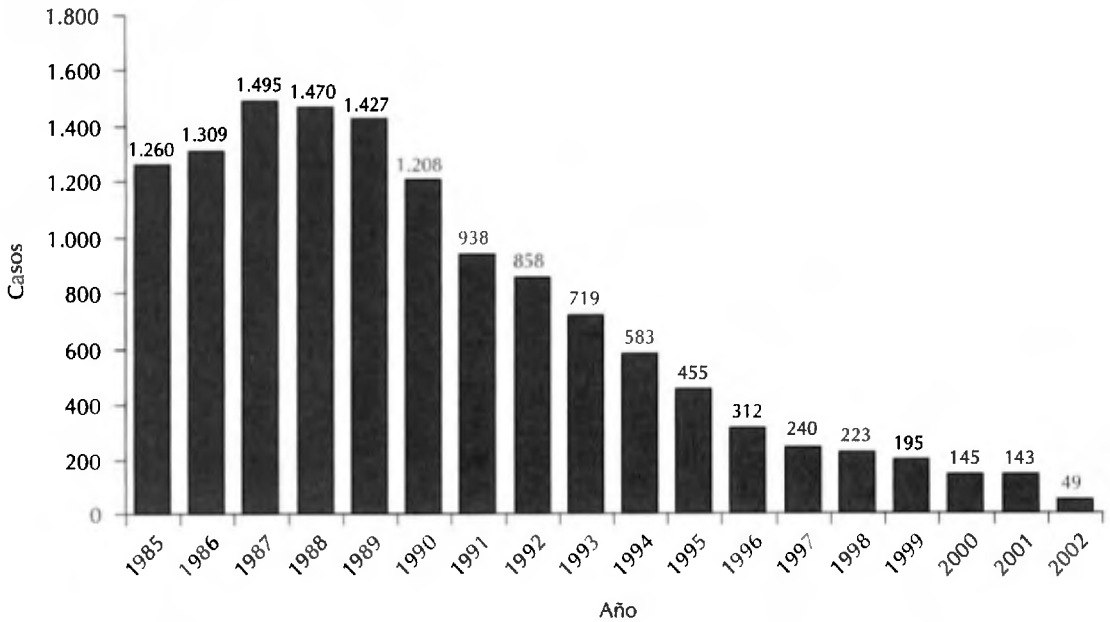


Fuente: Ministerio de Salud, Cuba.

miento" de un grado de cobertura muy alto en nuevas cohortes de niños y campañas periódicas de "seguimiento" cada cuatro años dirigidas a los niños de 1 a 4 años de edad. Esta estrategia está destinada a evitar la acumulación de niños susceptibles, puesto que la vacuna no tiene una eficacia de 100% (figura 2) (4). En 1990, hubo más de 250.000 casos de sarampión en la Región de las Américas. Dado que la vigilancia fue inadecuada, esta cifra bien podría ser de cinco a diez veces mayor. En 2001 hubo solamente 545 casos en la Región, la mitad de ellos en la República Dominicana y Haití y otro 25% en Venezuela. Este país, que había estado exento de la transmisión autóctona del sarampión por más de dos años, tuvo una importación de Europa, lo que produjo un brote de grandes proporciones, porque el programa de inmunización de dicho país no era apropiado en ese entonces. Hasta el 16 de noviembre de 2002, se habían notificado 2.548 casos, 94% en Venezuela y 5% en Colombia en la frontera con Venezuela, debido a importación

de este último país. Los pocos casos ocurridos en otros países guardaron relación en su totalidad con importaciones de Europa, Asia u otras regiones. En 2002, gracias a los extraordinarios esfuerzos desplegados por los Gobiernos de Colombia y Venezuela, así como por todos los países de la Región, por primera vez en la historia pasaron 10 semanas sin que se detectara transmisión del sarampión en ningún lugar de la Región. El último caso notificado en Colombia ocurrió en la semana 36 y en Venezuela en la semana 38. La Región de las Américas está a punto de interrumpir la transmisión autóctona del sarampión.

El tétanos neonatal está bajo control en la Región, con un promedio anual de casos que oscila entre 50 y 100 (figura 3). Estos casos ocurren en menos de 1% de más de 13.000 distritos de la Región. La Región de las Américas ha sido la primera en lograr la meta establecida en la Cumbre Mundial en Favor de la Infancia, de tener menos de un caso por 1.000 nacidos vivos en cada distrito de cada país. El trabajo

FIGURA 3. Casos de tétanos neonatal por año, países seleccionados de las Américas, 1985–2002.^a

^a Datos hasta la semana 26.

Nota: Países con casos en los últimos tres años: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana y Venezuela.

Fuente: Informes de país.

que se realiza en los países está dirigido a los pocos distritos que todavía muestran casos de tétanos neonatal y a la eliminación de las oportunidades perdidas de vacunar a las mujeres en edad reproductiva. Este último aspecto tiene gran importancia, ya que la mayoría de los casos de tétanos neonatal se producen en mujeres multíparas, lo que indica que han acudido a centros de salud en embarazos anteriores, pero nunca fueron vacunadas.

Los casos de tos ferina y difteria se han venido reduciendo constantemente en los últimos años. Ahora se combaten la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita (SRC). Con la eliminación del sarampión, se ha descubierto que hay un "mar" de rubéola en América Latina. Casi todos los países tienen ahora vacunación contra la rubéola en sus programas nacionales de inmunización, y los dos o tres países que todavía no incluyen esta vacuna tienen planes de introducirla en 2003.

La vigilancia de la rubéola se ha unido a la del sarampión. Algunos países ya han logrado interrumpir la transmisión de la rubéola. Cuba fue el primero, al emplear la vacuna MMR en los niños de 1 a 14 años y la vacuna contra la rubéola en la población de 15 a 29 años, como parte de su campaña de vacunación de puesta al día contra el sarampión a fines del decenio de 1980. Luego, a comienzos de los años noventa, los países de habla inglesa del Caribe administraron la vacuna MMR a todos los hombres y mujeres de hasta 39 años de edad, y hace poco Costa Rica celebró una campaña similar que tuvo mucho éxito (5). Otros países, como Chile y Brasil, han comenzado a vacunar a todas las mujeres de edad reproductiva (figura 4). En una reunión reciente, el Grupo Técnico Asesor para Vacunas e Inmunización (GTA) de la OPS recomendó que los países que realizaran campañas de vacunación en masa contra la rubéola se concentraran en las pobla-

FIGURA 4. Introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b a las Américas, 2001.^a



- ^a 15.889.000 vacunaciones en 2001 representaron:
- 92% de todos los recién nacidos en la Región y
 - 89% de todos los recién nacidos en América Latina.

ciones femeninas y masculinas, con miras a interrumpir la transmisión de esa enfermedad. Creo que la rubéola será la primera enfermedad en erradicarse de las Américas durante el segundo centenario de la OPS.

En la actualidad, se combate la hepatitis B y prácticamente cada país ha incluido la vacuna contra la hepatitis B en sus programas nacio-

nales, muchos de los cuales usan una vacuna combinada con DPT o con DPT y Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b).

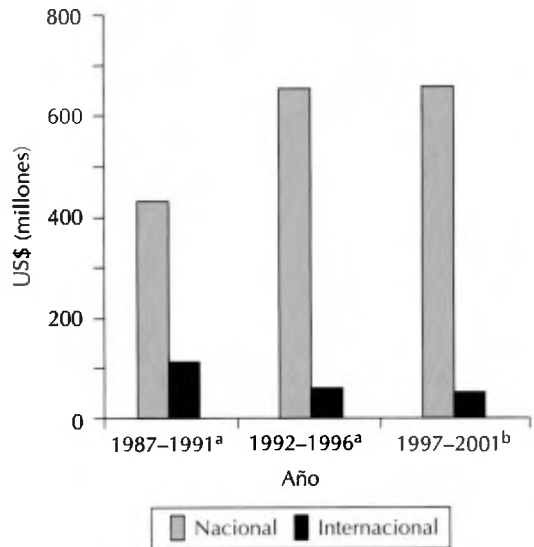
Cuando se fundó la Organización Panamericana de la Salud, la fiebre amarilla era uno de los principales problemas, y la vacuna contra esa enfermedad fue la primera que se administró en la Región. Ahora, 100 años después,

la fiebre amarilla sigue siendo una amenaza para la Región. No obstante, el número de casos se ha venido reduciendo en los últimos 15 a 20 años por causa de importantes actividades de vacunación realizadas en países como Bolivia, Brasil, Colombia, Perú y Venezuela. Por ejemplo, en el Brasil se ha vacunado a cerca de 80 millones de personas en todo el país en los últimos cinco años. El GTA de la OPS recomienda mantener la cobertura de vacunación en un nivel muy alto en las zonas enzoóticas, así como en las zonas contiguas infestadas por *Aedes aegypti*, que ahora se encuentra en todo el continente. Es preciso vacunar a todos los viajeros a esas zonas, particularmente ahora con el surgimiento del ecoturismo. Alrededor de una tercera parte de los casos ocurridos en el Brasil han sido de turistas que visitan esas zonas. También se debe fortalecer la vigilancia.

En los últimos cinco años, se ha introducido también la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (6). En 1996, la vacuna se empleó solamente en el Canadá, Chile, los Estados Unidos y Uruguay, siendo este último el primer país latinoamericano en introducir esta vacuna, seguido de Chile. Los logros alcanzados con esta vacuna en el Uruguay y Chile mostraron su eficacia, y eso alentó a otros países a introducirla. En la actualidad, 90% de los recién nacidos en América Latina viven en países donde se emplea la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b en el Programa Nacional de Vacunación (figura 5).

La manera en que se introdujo la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b en las Américas es importante para la futura introducción de nuevas vacunas que están actualmente en vías de desarrollo y/o producción. Para la introducción de la vacuna Hib se tuvieron en cuenta los programas nacionales y regionales de inmunización reconocidos, el alto grado de sensibilización de la población con respecto a la importancia de la inmunización, la producción de una vacuna muy inocua y eficaz, y la concienciación de los profesionales de la salud y los padres de familia con respecto a la enfermedad. El Consejo Directivo de la Or-

FIGURA 5. Gasto nacional e internacional en programas de inmunización en las Américas, 1987-2001.



^a Incluye erradicación de la poliomielitis.

^b Incluye erradicación del sarampión (estimación).

ganización Panamericana de la Salud aprobó una resolución en la cual insta a los gobiernos a utilizar la vacuna, y mediante sus reuniones del Grupo Técnico Asesor y de publicaciones sobre el impacto de la vacuna, promovió el uso de esta. Por último, pero no por ello menos importante, el uso del Fondo Rotatorio de la OPS para la compra de la vacuna llevó a lograr economías de escala que permitieron proporcionar la vacuna a un precio asequible.

El resultado fue una asombrosa diferencia entre las Américas y otras regiones del mundo en la utilización de esta vacuna. Al examinar la situación imperante hace algunos años, los programas de inmunización eran muy similares en el mundo desarrollado y en desarrollo. Sin embargo, a medida que se dispuso de nuevas vacunas de mayor costo, comenzó a abrirse una brecha entre esos dos grupos de países, y los países en desarrollo se quedaron atrás en el uso de esas nuevas vacunas. No obstante, en la Región de las Américas esta brecha ha comenzado a cerrarse con rapidez, debido al serio compromiso de los gobiernos.

Prueba de ese compromiso es el hecho de que entre 1987 y 1991 hubo una inversión de más de US\$ 500 millones en programas de inmunización en la Región, de los cuales cerca de US\$ 430 millones provinieron de presupuestos nacionales y alrededor de US\$ 114 millones, de socios y colaboradores internacionales (7). En el quinquenio de 1992–1996, los países aumentaron mucho sus contribuciones a los presupuestos nacionales, con lo que se redujo la necesidad de apoyo externo. Este patrón se repitió en el quinquenio siguiente (1997–2001) y se estimó que se mantendrá la tendencia en el quinquenio 2002–2006, período que exigirá aún más recursos, dada la introducción de las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B, así como influenza, neumonía y varicela en algunos países.

Al mirar hacia el futuro del segundo siglo de trabajo de la OPS, habrá muchas más posibilidades de elección porque se dispondrá de muchas vacunas. Habrá nuevas poblaciones destinatarias para vacunación, desde niños hasta adultos y abuelos. Eso exigirá mejor comunicación sobre la necesidad de la vacunación, sus beneficios y riesgos, particularmente ahora con el surgimiento de grupos de presión contra las vacunas que cuestionan su uso, especialmente a medida que se controlan las enfermedades.

Entre las dificultades que se avecinan está la necesidad de tener una base jurídica para la sostenibilidad financiera y política de las prioridades de salud pública en todos los niveles. Las vacunas deben considerarse como un bien público con financiamiento adecuado y sostenible con el tiempo, con una partida específica en los presupuestos nacionales. En los últimos años, muchos países de las Américas han promulgado leyes de protección del presupuesto para los programas nacionales de inmunización. Otros desafíos comprenden el fortalecimiento de la capacidad de gestión en el ámbito local, particularmente en un medio de sistemas de salud descentralizados, y la aplicación de indicadores que puedan medir el impacto del programa en el mínimo nivel en los países,

con el fin de poder descubrir la falta de equidad y corregirla sin demora.

Para la OPS, la principal dificultad es mantener los logros alcanzados por los países hasta ahora, hacer todo lo posible por introducir las nuevas vacunas a medida que se disponga de ellas, pasar a la inmunización de adultos y garantizar la seguridad de la vacunación.

Por último, habría sido imposible que los programas de inmunización en los países de esta Región tuvieran éxito, sin una alianza de todos los países y territorios de las Américas y todas las demás instituciones y organizaciones no gubernamentales, bilaterales y multilaterales, con la coordinación regional de la OPS, en los últimos 100 años y muy en particular, en los últimos 25.

REFERENCIAS

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. *Smallpox and its Eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988.
2. Robbins FC, de Quadros CA. Certification of eradication of indigenous transmission of wild poliovirus in the Americas. *J Infect Dis* 1997; 175(Suppl 1):S281–285.
3. Landaverde M, Venczel L, de Quadros CA. Brote de poliomiélitis en Haití y la República Dominicana debido a un virus derivado de la vacuna antipoliomielítica oral [Temas de actualidad]. *Rev Panam Salud Publica* 2001;9(4):272–274.
4. de Quadros CA, Olive JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, et al. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996;275(3):224–229.
5. Castillo-Solórzano C, de Quadros CA. Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas [Temas de actualidad]. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(4):273–276.
6. Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, de Quadros CA. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay [Temas de actualidad]. *Rev Panam Salud Publica* 1999;5(3): 200–206.
7. de Quadros CA, Tambini G, Di Fabio JL, Brana M, Santos JI. State of immunization in the Americas. Infectious disease clinics of North America. *Emerging and Re-Emerging Diseases in Latin America* 2000; 14(1).

PARTE I
EL PRESENTE

POLIOMIELITIS: SITUACIÓN ACTUAL Y POLÍTICAS POSTERIORES A LA ERRADICACIÓN

*Daniel Tarantola*¹

La historia de la poliomielitis y su desaparición en muchas partes del mundo no podría contarse sin hablar de la singular e histórica alianza que nos ha llevado a esa etapa crítica: la recta final de la erradicación de la poliomielitis. Esta alianza básica está formada por la Fundación Rotaria (*Rotary Internacional*), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). También hay muchas otras instituciones, como la Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y la Media Luna Roja, cuyos millones de voluntarios al servicio de las comunidades han contribuido a este trabajo. Asimismo, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y muchas otras entidades nacionales e internacionales han prestado valioso apoyo a las actividades mundiales de erradicación de la poliomielitis. En este capítulo se describirá el progreso alcanzado hasta la fecha por los asociados locales, nacionales e internacionales en la interrupción de la transmisión de la poliomielitis. Se presentarán varias cuestiones en proceso de evolución relacionadas con la certificación mundial y se discutirá la formula-

ción de políticas de inmunización posteriores a la erradicación.

INTERRUPCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LA POLIOMIELITIS

El Grupo Consultivo Técnico sobre la Erradicación Mundial de la Poliomielitis, un órgano independiente que supervisa el trabajo de la OMS y de sus asociados en pro de la erradicación de la poliomielitis, nos ha recordado que la interrupción de la transmisión de la poliomielitis debe seguir siendo nuestra máxima prioridad (1). Desde el lanzamiento de la iniciativa de erradicación de la poliomielitis en 1988, se ha reducido drásticamente el número de casos de poliomielitis en relación con una cifra superior a 350.000 casos notificados ese año. Por ejemplo, ya en noviembre de 2002, los casos notificados habían disminuido a 1.100, lo que representaba una reducción superior a 99%. De la misma manera, también se había reducido el número de países donde la poliomielitis es endémica, de cerca de 125 en 1988 a apenas 7 en noviembre de 2002. Hoy en día, 209 de los 216 países, territorios y zonas del mundo están exentos de poliomielitis.

Desde que en 1992 la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó la resolución de erradicar la poliomielitis (2), se han certificado a tres regiones de la OMS como libres de poliomielitis: la Región de las Américas fue

¹ Director, Departamento de Vacunas y Sustancias Biológicas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

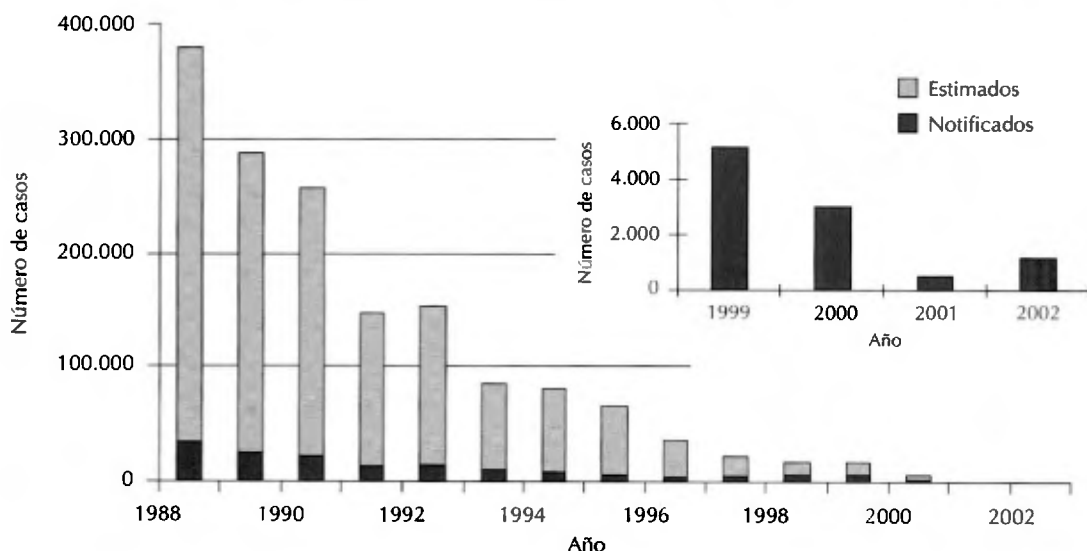
la primera en septiembre de 1994, seguida de la Región del Pacífico Occidental en octubre de 2000, y, en fecha más reciente, Europa se unió a ese grupo en junio de 2002. El número de casos notificados alrededor del mundo se había reducido a 483 en 2001, pero repuntó a 1.100 en 2002. En conjunto, la India y Nigeria representan 85% de esos casos. Casi todo el progreso alcanzado en los dos últimos años se ha centrado en la Región de África. También es importante señalar que no se ha registrado transmisión de la poliomielitis en Bangladesh y la República Democrática del Congo, hecho bastante notable, dado el tamaño de la población de esos países. No se ha detectado poliovirus salvaje tipo 2 desde octubre de 1999, lo que indica que la erradicación de la poliomielitis es factible aun en los medios más difíciles. Sin embargo, el surgimiento del poliovirus derivado de la vacuna (VDPV) tipo 2 en Madagascar en 2002 sirve para recordarnos que mientras tengamos poliomielitis en el mundo y usemos la vacuna antipoliomielítica oral (VPO), siempre habrá un riesgo de reaparición del poliovirus.

El número de casos de poliomielitis se redujo drásticamente entre 1988 y 2001 (figura 1). Luego, en 2002, hubo una proliferación del número de casos relacionada con una baja cobertura de vacunación, sobre todo en minorías étnicas o en otros tipos de poblaciones subatendidas. Las zonas de alta transmisión siguen siendo la India, Nigeria y el Pakistán. Más de 80% de todos los casos notificados en 2002 se encontraron apenas en seis de los 76 estados y provincias de esos tres países.

También hay algunas zonas de poca transmisión. Una de ellas es Egipto, donde se notificó un nuevo caso en septiembre de 2002, después de más de un año sin notificación de casos. Sin embargo, las muestras de aguas negras han indicado constantemente la circulación del poliovirus salvaje en el medio ambiente. En una evaluación internacional y nacional conjunta se recomendó abordar la calidad de la vigilancia en Egipto, medida ya puesta en práctica.

Es importante señalar dos nuevos países exentos de poliomielitis, a saber Etiopía y el Sudán, donde no se han encontrado casos al

FIGURA 1. Número de casos estimados y notificados^a de poliomielitis en el mundo por año, 1988–2002.



^a Casos notificados en 2001, 483; casos notificados en 2002, 1.127.

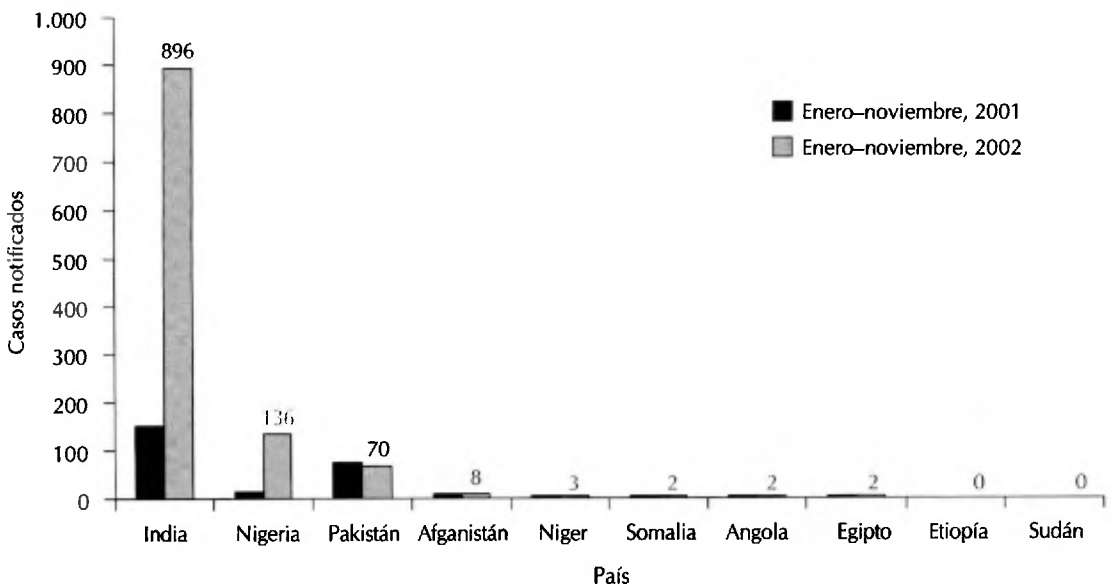
menos durante 18 meses (1). También hay lugares, como Afganistán, Angola, Níger, Pakistán y Somalia, donde el número de casos comienza a reducirse. En la actualidad, sigue habiendo una concentración de casos en el norte de la India, particularmente en los Estados de Uttar Pradesh y Bihar, y en el norte de Nigeria, donde los Estados de Kano y Kaduna representan más de 50% de los casos de ese país. Por ende, esas zonas serán un importante punto de enfoque de las actividades en pro de una alianza mundial, particularmente por medio del fortalecimiento de la cobertura de inmunización y su extensión a las poblaciones con las que todavía no se ha establecido contacto.

Es alentador señalar que actualmente se despliega un enorme esfuerzo en la India y Nigeria para reducir el número de casos de poliomielitis. La India ha establecido programas para organizar a los trabajadores de salud locales, que ahora están asignados para realizar actividades de movilización social en los dis-

tritos y vecindarios. Cabe señalar que los grupos más desproporcionadamente afectados por la poliomielitis son las comunidades musulmanas minoritarias que viven dentro de una población hindú mayoritaria. Con el fin de llegar a ese grupo de una forma apropiada y eficiente, se ha hecho participar a los dirigentes y organizaciones populares musulmanes en el proceso de planificación y ejecución de actividades complementarias de inmunización. En Uttar Pradesh, comienza a aumentar el número de equipos de vacunación al menos con un miembro del sexo femenino, lo mismo que el número de equipos con un tercer miembro escogido en la comunidad.

La figura 2 presenta la contribución relativa por país a la carga mundial de la poliomielitis en 2001 y 2002 y muestra que, en la actualidad, la contención geográfica de la poliomielitis es mucho mayor que en cualquier otra época. El principal contribuyente a la poliomielitis alrededor del mundo es la India, seguida de Nigeria y del Pakistán. Varios otros países han noti-

FIGURA 2. Casos de infección por poliovirus salvaje, algunos países, 2001 y 2002.^a



^a La comparación entre 2001 y 2002 se hizo el 12 de noviembre de cada año.

Nota: 80% de los casos se presentaron en 6 de los 76 estados y provincias de la India, Nigeria y el Pakistán.

ficado o han detectado menos de 10 casos durante este período. Como se indicó antes, más de 80% de los casos de poliomielitis notificados en 2002 se descubrieron apenas en 6 de los 76 estados y provincias de la India, Nigeria y el Pakistán.

Hasta 2002, la India había tenido un notable progreso en las actividades de eliminación de la poliomielitis. En 1999, había 192 distritos infectados en el país. Esta cifra descendió a 89 en 2000 y a 62 en 2001, lo que demostró obviamente que es posible eliminar el poliovirus de la India. Sin embargo, el número de distritos infectados en ese país aumentó a 262 a fines de 2002.

En el ámbito mundial, ha mejorado mucho la vigilancia de la poliomielitis; con todo, en algunas zonas se siguen observando signos de autosatisfacción. Se han alcanzado las metas de los indicadores de vigilancia en un gran número de países. No obstante, en la Región de las Américas la vigilancia de la poliomielitis se deterioró entre 2001 y 2002, lo cual recuerda a quienes se han comprometido a la erradicación mundial de la poliomielitis que no puede haber campo para autosatisfacción. Los sistemas de vigilancia deben mantenerse en constante estado de alerta, aunque eso a veces crea dificultades muy particulares en zonas exentas de poliomielitis por un período prolongado. La alianza mundial observará de cerca la situación de las Américas para aprender de su experiencia. Obviamente, en el futuro la OPS y sus Gobiernos Miembros podrán dar importantes lecciones sobre la forma de superar la fatiga y la autosatisfacción para mantener un alto grado de vigilancia.

Hay lugares que siguen siendo motivo de preocupación. Uno de ellos es la poblada isla de Papua Nueva Guinea, donde la vigilancia deficiente, junto con una baja tasa de vacunación, aumentan mucho la posibilidad de una situación de emergencia, como un brote de poliovirus derivado de la vacuna (VDPV). En Madagascar, existe otra situación potencialmente peligrosa, donde varía la idoneidad del sistema de recolección de muestras de materia fecal de una región a la otra. Sudáfrica, el pri-

mer país africano en eliminar la poliomielitis, es una tercera región que es motivo de preocupación, pero que actualmente muestra una tendencia hacia la autosatisfacción y el incumplimiento de las normas epidemiológicas. Asimismo, la vigilancia de la parálisis flácida aguda (PFA) permanece todavía en niveles inferiores a los normales en algunas partes de África Central.

CERTIFICACIÓN MUNDIAL

En 2002, los 51 países de la Región Europea de la OMS fueron certificados como países exentos de poliomielitis, lo que significa que habían transcurrido tres años consecutivos sin surgimiento del poliovirus salvaje tipo 2 en la Región. En otras partes del mundo, como Bangladesh y la República Democrática del Congo, en ese mismo año se notificaron dos años sin transmisión de la poliomielitis. Por ende, en la actualidad existen tres reservorios de importancia crítica en el mundo, a saber, el norte de la India, el norte de Nigeria/Níger y Pakistán/Afganistán. Esos reservorios pueden mantener la transmisión en todo el transcurso de 2003, a menos que se movilicen y revitalicen debidamente los programas de vigilancia e inmunización que en el pasado han dejado de cumplir con las metas mundiales.

En enero de 2002, el Grupo Consultivo Técnico sobre la Erradicación Mundial de la Poliomielitis recomendó que los países exentos de esa enfermedad, que tuvieran zonas fronterizas endémicas o mínima cobertura de inmunización deben seguir realizando anualmente días nacionales o subnacionales de inmunización, según proceda. Recomendó además que los países exentos de poliomielitis por lo menos por tres años, pero que no hayan logrado ni mantenido coberturas mayores de 90%, deben seguir realizando días nacionales de inmunización por lo menos una vez cada tres años para evitar la acumulación de personas susceptibles. Estas recomendaciones fueron reiteradas en la reunión de dicho Grupo en noviembre de 2002. El Grupo señaló su extrema preocupación por la situación surgida

en la India y Nigeria y fijó normas específicas para reforzar las actividades de inmunización.

Se estima que se han evitado más de un millón de muertes infantiles y cinco millones de casos de poliomielitis desde el lanzamiento de la actividad mundial de erradicación en 1988. Además, se ha comprobado que la erradicación de la poliomielitis es factible en el futuro próximo si hay un compromiso nacional e internacional suficiente y continuo. El obstáculo que constituye la peor amenaza para el logro de la meta de erradicación es la falta de fondos por un monto de US\$ 275 millones necesarios para apoyar las actividades de lucha contra la poliomielitis en el período 2003–2005. Los esfuerzos colectivos de la alianza para subsanar esa deficiencia han demostrado ser prometedores, pero el camino no será fácil de recorrer y los miembros deben mantenerse incansablemente firmes en su determinación de movilizar el respaldo financiero necesario para poder tomar los próximos pasos hacia la meta de erradicación.

Como se señaló antes, la fatiga y la auto-satisfacción presentan otros riesgos. Necesitamos preocuparnos por el legado de erradicación de la poliomielitis, que debe establecerse firmemente. De hecho, estos dos asuntos están vinculados y la mejor forma de superar los peligros que presentan es ampliar las lecciones aprendidas y los importantes beneficios que nuestra experiencia en poliomielitis representa para la salud pública. En muchos países, las actividades de erradicación de la poliomielitis han fortalecido mucho la base de la infraestructura de la atención de salud en general. La capacidad de vigilancia ha mejorado mucho y ha permitido que los sistemas de salud utilicen la infraestructura epidemiológica creada para detectar la poliomielitis, con el fin de identificar e investigar otras enfermedades de importancia. Al mismo tiempo que crece la capacidad para ampliar los servicios de inmunización, se crean nuevas oportunidades para incorporar dentro de esos programas el tratamiento de otras enfermedades de la infancia, por ejemplo, la carencia de vitamina A. Asimismo, en Afganistán se ha considerado la po-

sibilidad de unir los servicios de planificación familiar con las actividades de extensión referentes a la poliomielitis. En definitiva, todas estas iniciativas tendrán un efecto multiplicador en las poblaciones destinatarias.

Se ha establecido una estructura mundial para responder a las solicitudes de certificación de exención de poliomielitis de otras Regiones y Países Miembros de la OMS, a medida que se presenten. En cada una de las seis Oficinas Regionales de la OMS se ha establecido una comisión regional de certificación. A su vez, estas últimas están apoyadas por comités nacionales de certificación compuestos por personal de vigilancia de laboratorio. Se puede certificar a las regiones como exentas de poliomielitis después de que se haya comprobado la ausencia del poliovirus salvaje por lo menos durante tres años, mediante un riguroso sistema de vigilancia. La Comisión Mundial para la Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis, establecida en 1995, amplió los criterios en 1997 para incluir el tema de la contención regional en laboratorios de alta seguridad de las muestras del poliovirus virus salvaje que se encuentran en muestras fecales en los laboratorios de diagnóstico. Por tanto, la certificación mundial será el resultado de las certificaciones regionales —tres de las cuales, como se señaló anteriormente, ya han sido dadas— junto con la contención regional, que está teniendo lugar en la actualidad.

POLÍTICAS DE INMUNIZACIÓN POSTERIORES A LA CERTIFICACIÓN

Los riesgos de la poliomielitis paralítica son un aspecto central de la evolución de las políticas de certificación y las actividades de inmunización posteriores a la certificación. Por ejemplo, hay riesgos relacionados con el uso de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO), la poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (VAPP: *Vaccine Associated Paralytic Case*). También hay riesgos relacionados con el poliovirus salvaje surgido en sitios de fabricación de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) o con la liberación intencional o no intencional

CUADRO 1. Proyecciones decenales de la carga de la poliomielitis en el período posterior a la certificación.^a

Fuente	Casos	Prevención	Mecanismo
VAPP	3.750	Suspensión de la VPO	ND
cVDPV	250-500	Suspensión de la VPO	Vacunación suplementaria en masa con VPO
iVDPV	10	Suspensión de la VPO	Examen durante los días de inmunización
Fabricantes de VPI	0	Contención	VPI local
Liberación inadvertida	0	Contención	VPI local
Liberación inadvertida	0	Contención	VPI local
Liberación intencional	0	Contención	VPI universal

^a Las proyecciones suponen la aplicación de las políticas nacionales vigentes sobre VOP/VPI y las actividades complementarias de inmunización cada tres años.

por parte de los laboratorios que tienen muestras de poliovirus salvajes.

El cuadro 1 muestra la carga potencial de la poliomielitis durante 10 años, en el período posterior a la certificación, proveniente de varias fuentes, con la presunta aplicación de las políticas nacionales vigentes sobre la VPO/VPI y actividades complementarias de inmunización cada tres años. En el período posterior a la certificación, existe la opción de suspender el uso de la VPO. Estos son verdaderos obstáculos durante los períodos anteriores y posteriores a la certificación y, con todo, es importante destacarlos en este momento crítico como recordatorio de que hay que vivir con esas actividades y mantenerlas dentro de normas muy estrictas durante varios años. El último caso de transmisión de la poliomielitis no significará la interrupción de esas actividades que, por el contrario, necesitarán continuar por varios años en el futuro. En este sentido, revestirá importancia crítica el mantenimiento de la inmunidad de la población contra la poliomielitis mediante una cobertura muy elevada con la vacuna antipoliomielítica. También es preciso mantener rigurosas normas de vigilancia. Al mismo tiempo, la vigilancia de la poliomielitis debe unirse a la de otras enfermedades, como es el caso en África donde, por ejemplo, la vigilancia del sarampión, la fiebre amarilla y la meningitis se realiza junto con la de la poliomielitis.

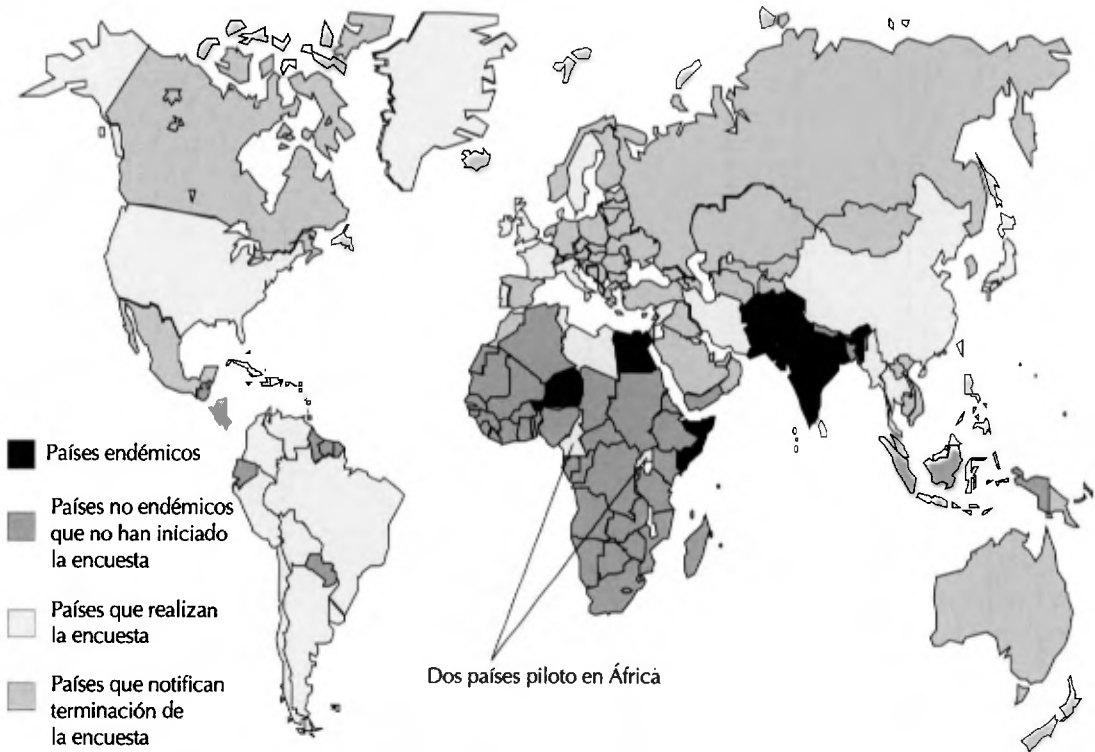
Al desplazarse hacia las fases de certificación y contención, será importante establecer un punto focal y un grupo de trabajo especial para supervisar el proceso de vigilancia de los

laboratorios que pueden albergar el poliovirus salvaje, la subsiguiente destrucción de esos especímenes y la aplicación de normas de seguridad biológica. La Región del Pacífico Occidental fue la primera en iniciar este proceso y ahora está en marcha en Europa.

La figura 3 muestra los países que todavía están por comenzar la fase de encuesta, los países donde ya está en marcha y los que notificaron que la habían terminado en 2002. Se había previsto que para 2003 todos los países habrían terminado su respectiva encuesta, con excepción de los de África salvo Marruecos, y los de la mayoría de los países del Sudeste Asiático y el Yemen, Siria, Jordania, Irán y Afganistán en el Medio Oriente.

Actualmente, el trabajo de la OMS en relación con el programa de investigación sobre poliomielitis está orientado por un comité asesor científico. En abril de 2002, el comité proporcionó valiosa orientación a la Organización en la formulación de las políticas de inmunización posteriores a la certificación. En noviembre de 2002, cuando el comité se reunió de nuevo, observó que se había avanzado mucho en el trabajo de subsanar algunas de las deficiencias señaladas apenas seis meses antes. Es importante destacar que no puede formularse ninguna política sin tener una base sólida de comprobación. Esa base proporciona los cimientos sobre los que se formulará esa política. La OMS, como organismo técnico, dependerá mucho de los resultados de esa investigación para forjar futuras políticas, incluso las políticas de inmunización posteriores a la

FIGURA 3. Progreso en la fase de encuesta e inventario de la estrategia de contención del poliovirus salvaje en los laboratorios, 2002.

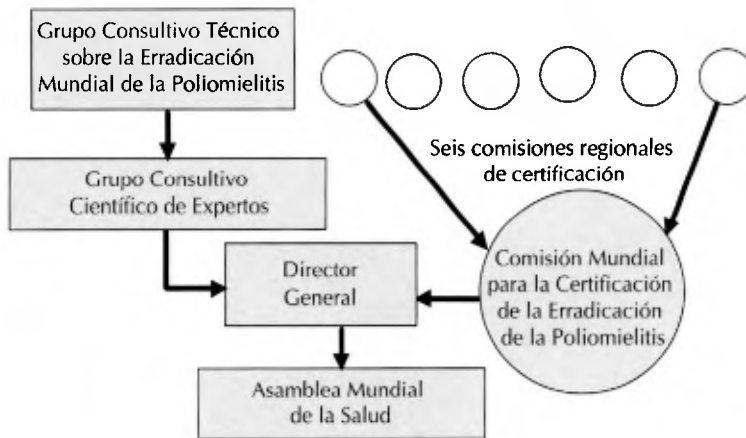


certificación. Las necesidades de investigación identificadas comprenden el tratamiento antivírico, el uso exploratorio de la VPI y la acumulación de existencias de VPO monovalente o trivalente.

La próxima meta es crear modelos simplificados de decisión política. En 2003, la OMS esperaba ver actividades muy intensas en el campo de formulación de política. Se han adaptado las que representan acontecimientos de importancia y, a la larga, se enviarán a la Asamblea Mundial de la Salud para la consideración de los Estados Miembros de la OMS. Sin embargo, las experiencias pasadas nos alertan sobre el hecho de que las resoluciones de dicha Asamblea no siempre son de cumplimiento obligatorio. Algunos ejemplos incluyen una resolución que instaba a la retención temporal del virus de la viruela y otra que trataba de la comercialización internacional de sucedáneos de la leche materna, que se beneficiaba de un aporte muy sólido de las organiza-

ciones no gubernamentales. Por razones prácticas, esas resoluciones deben considerarse más como un acuerdo, en virtud del cual los países se comprometen a cumplir con las propuestas presentadas por la Asamblea Mundial de la Salud. En cambio, el Convenio Marco para la Lucha Antitabáquica será de cumplimiento obligatorio después de que haya sido firmado y ratificado por los Estados Miembros, lo mismo que el Reglamento Sanitario Internacional, sometido a revisión y que se presentó a la Asamblea Mundial de la Salud en 2003. Es importante señalar estos otros ejemplos porque dentro del marco de la política de erradicación de la poliomielitis posterior a la certificación, dicho Reglamento proporcionará un modelo que incorporará compromisos de cumplimiento obligatorio por parte de los Estados. Hay dos procesos que ofrecerán información a la Asamblea Mundial de la Salud sobre la política de inmunización posterior a la certificación, como se indica en la figura 4.

FIGURA 4. Proceso de formulación de políticas de inmunización contra la poliomiélitis.



En conclusión, el progreso alcanzado desde 1988 en la erradicación de la poliomiélitis ha sido realmente notable. Con todo, hoy en día nos encontramos en la fase más crítica de este largo recorrido. El aumento del número de casos en la India en 2002 no debe distraernos de la principal tarea pendiente, que es mejorar y mantener las tasas de cobertura de inmunización y la calidad de todas las actividades de inmunización y vigilancia. El proceso de certificación está en marcha y en la actualidad hay tres Regiones de la OMS certificadas como exentas de poliomiélitis. Se ha iniciado el proceso de contención y se han comenzado a abordar las políticas de inmunización posteriores a la certificación. El apoyo de estas actividades tiene máxima prioridad para la OMS y revestirá importancia crítica para que la Organización pueda proporcionar actualizaciones de vez en cuando y consultar con nuestros Cuerpos Directivos. Seguimos firmes en nuestro compromiso de realizar esa tarea y esperamos que todas las Regiones de la OMS hayan terminado o se encuentren próximas a terminar su aporte a la certificación mundial en 2005.

REFERENCIAS

1. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Report of the Interim Meeting*

of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis. Geneva, 13–14 November 2002. Geneva: WHO; 2003. (WHO/V&B/03.04).

2. Organización Mundial de la Salud. Resolución WHA41.28: erradicación mundial de la poliomiélitis para el año 2000. En: Organización Mundial de la Salud. Vol III: *Manual de Resoluciones y Decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo (1985–1992)*. 3a. edición. Ginebra: OMS; 1993:100–101.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. *WHO Global Action Plan for Laboratory Containment of Wild Polioviruses*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2002.
- World Health Organization. Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2001. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77(13):98–107.
- World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication, European region, June 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77(27):221–223.
- World Health Organization. Paralytic poliomyelitis in Madagascar, 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77(29):241.
- World Health Organization. Global progress towards laboratory containment of wild poliovirus, July 2001–August 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77(45):375–379.
- World Health Organization. Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis, 2001–2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77(46):385–388.

POSIBILIDAD DE CIRCULACIÓN DE LOS POLIOVIRUS DERIVADOS DE LAS VACUNAS

*Philip Minor*¹

INTRODUCCIÓN

El programa mundial para la erradicación del poliovirus ha tenido un adelanto extraordinario hacia el logro de la meta de eliminar del mundo la enfermedad causada por el virus del tipo salvaje. En la actualidad, la poliomielitis se limita a algunos países de África y del Sudeste de Asia. Si bien ha habido retrasos en el período 2002–2003, específicamente en el norte de la India, donde se notificaron más casos en 2002 que en los 12 meses precedentes, no hay ninguna razón técnica ni logística que impida alcanzar la meta a fines de 2003. Una de las señales más asombrosas del éxito del programa es el aislamiento del último virus salvaje natural del tipo 2 en octubre de 1999. Como consecuencia, por lo menos uno de los tres serotipos parece estar extinto en la naturaleza. Eso da lugar a la pregunta sobre la línea de acción que debe seguirse una vez que se hayan erradicado todos los virus del tipo salvaje y, en particular, cómo puede suspenderse con seguridad la vacunación y si en algún momento del futuro conviene hacerlo.

Las vacunas empleadas en el programa de erradicación se derivan de las cepas atenuadas vivas creadas por Albert Sabin, que provocan inmunidad al imitar la infección natural. Las

tres, una de cada serotipo, se derivan, en definitiva, de cepas circulantes del tipo salvaje producidas mediante adaptación en el laboratorio (1) y que pueden causar poliomielitis con una frecuencia mínima, estimada en un caso por 750.000 personas vacunadas por primera vez o en un caso por dos millones de personas vacunadas en general (2). Las vacunas también pueden causar enfermedad en los contactos de los vacunados. Por ende, el asunto que debe considerarse al suspender la vacunación es si la tasa de incidencia de parálisis causada por las cepas de la vacuna y la tasa de transmisión de una persona a otra son suficientemente bajas para permitir la suspensión de la vacunación con seguridad. En ese sentido, la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) es muy diferente de la vacuna contra la viruela, que tiene efectos secundarios graves más comunes, pero no puede causar la enfermedad propiamente dicha.

EVOLUCIÓN DE LAS CEPAS EN VACUNADOS SALUDABLES

Desde que comenzaron a emplearse las vacunas antipoliomielíticas, se ha sabido que los microorganismos que contienen cambian al multiplicarse en el intestino humano y pueden recobrar su virulencia total o parcialmente. La complejidad y precisión del proceso se reveló solamente al realizar estudios moleculares. En el decenio de 1980 y a comienzos del de 1990,

¹ División de Virología, Instituto Nacional de Normas y Control Biológicos, Reino Unido.

los métodos de análisis basados en la biología molecular elucidaron la base de la atenuación de las cepas atenuadas vivas de poliovirus producidas por Sabin (3). En general, había pocas mutaciones; los tres serotipos presentaban mutaciones en la región no codificadora 5' del virus en puntos muy similares y una o solo algunas mutaciones en las proteínas estructurales. Estos estudios se basaron en la identificación de mutaciones que afectaban la virulencia en modelos animales al comparar las cepas de la vacuna con sus precursores virulentos o con un aislado de un caso de poliomielitis causado por las vacunas; los cambios en los aislados de otros casos causados por las vacunas fueron compatibles con las conclusiones en el sentido de que hubo reversión o supresión indirecta de las mutaciones. No obstante, al examinar a las personas vacunadas sanas, se observó la misma clase de mutaciones (4). Con respecto a la cepa del tipo 3, se perdieron las mutaciones en un orden bien definido: primero la ocurrida en la región no codificadora 5' al cabo de dos o tres días y luego la correspondiente a las proteínas estructurales al cabo de 11 días. Al mismo tiempo, cuando se perdió la última mutación el virus excretado se convirtió en recombinante, con proteínas estructurales derivadas de la cepa del tipo 3 y no estructurales derivadas de la cepa del tipo 2 ó 1. También ocurrieron cambios en los sitios antigénicos que, por lo que se sabe, son la meta de los anticuerpos neutralizantes. En parte, los cambios afectaron claramente las propiedades de proliferación del virus, por ejemplo, al modificar su temperatura óptima para crecimiento de 35 °C a cerca de 37 °C como se observa en el intestino humano. Muchos de los demás cambios siguen siendo de efecto desconocido, aunque se seleccionan con un alto grado de reproducibilidad. Ocurren cambios similares en los tres serotipos hasta cierto punto y es obvio que el virus puede adaptarse al intestino humano de una manera muy rápida y eficaz. Por ende, parece probable que responda a cualquier presión de selección debidamente aplicada con la misma velocidad y eficacia.

EL RELOJ MOLECULAR Y LA DETERMINACIÓN DE LA ANTIGÜEDAD DE VIRUS ANCESTRALES COMUNES

Las secuencias de poliovirus cambian con rapidez como resultado de la adaptación al intestino en que crecen, pero también lo hacen de una manera estable y aparentemente aleatoria durante las epidemias o los casos raros de infección de las personas por largo tiempo. La tasa de cambio es notablemente constante, aunque se ha expresado de diferentes maneras. Al parecer, es independiente del serotipo o de la cepa. Un ejemplo de cambio en una epidemia provino de un ensayo de una novedosa cepa de vacuna del tipo 3 producida en Polonia en 1968 (5). La cepa se produjo en reemplazo de la cepa del tipo 3 de Sabin, que resultó difícil de producir de una manera sistemática. La novedosa cepa tenía excelentes propiedades para análisis en el laboratorio en cuanto a la estabilidad de su atenuación al producirla en cultivo, y a la inmunidad provocada en las personas vacunadas. En Polonia, se vacunaron algunos niños sin efectos adversos, pero unos seis meses después hubo una epidemia de poliomielitis en una ciudad vecina. Se demostró que los aislados guardaban una relación sumamente estrecha con la cepa de la vacuna usada. Además, al comparar las secuencias de la región del genoma codificador de las proteínas estructurales, teniendo en cuenta solo los cambios no codificadores de la tercera posición, que presuntamente tienen un efecto insignificante en la proliferación del virus, la tasa de cambio fue perfectamente lineal al situarse en cerca de 2,7% anual.

Algunas personas carentes de respuesta inmunitaria humoral pueden excretar poliovirus por largo tiempo si se inmunizan en forma inadvertida. A continuación se discuten con más detalles los poliovirus derivados de las vacunas provenientes de personas inmunodeprimidas que excretan virus por largo tiempo (iVDPV), pero la tasa de cambio en aislados del virus de esas personas es prácticamente idéntica a la observada en epidemias. En un caso, la acumulación de mutaciones de la ter-

cera posición en la región codificadora de proteínas estructurales se mantuvo también perfectamente lineal en un período de dos años con un valor de 2,7% anual (6).

Estas observaciones ofrecen el instrumento apropiado para fijar una fecha precisa para la divergencia de virus relacionados provenientes de un antepasado común cercano y de otro más distante en una forma más aproximada. Por ende, si se hace un aislado relacionado con las vacunas, es posible decir por cuánto tiempo se ha multiplicado en el ser humano desde la administración de la vacuna.

POLIOVIRUS CIRCULANTES DERIVADOS DE LA VACUNA

En 2000–2001 hubo un pequeño brote de poliomiélitis en la isla de La Española, formada por Haití y la República Dominicana (7). Hubo apenas un poco más de 20 casos en total. El último brote causado por cepas del tipo salvaje había ocurrido a mediados de los años ochenta y toda la Región de las Américas se había declarado exenta de poliomiélitis en 1994. Obviamente, las cepas causantes del brote se transmitían en forma libre y guardaban una estrecha relación con la cepa del tipo 1 de Sabin, de la cual diferían solo en cerca de 2% en general. Esto corresponde a unos dos años de circulación puesto que se consideraron todas las posiciones y no apenas la localización en la tercera posición. Al hacer un examen más detallado, se observó que todas las cepas eran de virus recombinantes en que las proteínas estructurales se derivaban de la cepa de las vacunas y la mayor parte de las proteínas no estructurales de un virus distinto del de la cepa del tipo 2 ó 3 de Sabin. Por creerse que no hay poliovirus del tipo salvaje en esa región geográfica, se supone que el virus compañero es un enterovirus del grupo C, que incluye virus como el de algunas cepas de Coxsackie A y el virus de la poliomiélitis. De esa forma, la compatibilidad de los genomas de los enterovirus del grupo C suscita otros argumentos para el cese de la vacuna, como se discute a continuación. De hecho, se identificaron varias cepas

recombinantes distintas, lo que implica una multiplicidad de acontecimientos de recombinación. Obviamente, la recombinación entre poliovirus es común, como se demuestra en las personas vacunadas; esta observación implica que también puede ser común entre enterovirus del mismo grupo.

Se han notificado otros brotes causados por cepas derivadas de las cepas de la vacuna de Sabin en Egipto, donde la cepa circulante del tipo 2 por unos cinco años se derivó de la vacuna; las Filipinas, donde se notificó un brote mínimo del tipo 1 en 2001, y Madagascar, donde se notificó en 2002 un brote causado por dos cepas del tipo 1 derivadas por separado. En todos los casos, las cepas fueron recombinantes, en las que el compañero no se identificó, pero se supuso que era un enterovirus del grupo C y que la circulación había pasado sin detectarse por unos dos años. No hay ninguna razón virológica conocida por la cual las cepas deban ser recombinantes, pero en los casos bien documentados, hasta ahora lo han sido. No se ha comprobado la razón del desarrollo de las cepas circulantes; sin embargo, un modelo muy factible es la posibilidad de reducción de la vigilancia y la cobertura vacunal de rutina después de la erradicación de la poliomiélitis y de la asignación de prioridad a otras cuestiones de salud. Por ende, una pequeña proporción de lactantes puede recibir la vacuna y eliminar el virus vivo de la vacuna al relacionarse con sus compañeros sin vacunar. Eso proporciona condiciones virológicamente ideales para la selección de cepas transmisibles que pueden persistir por años. En esas condiciones, la producción de poliovirus circulantes derivados de la vacuna (cVDPV) parece casi inevitable.

POLIOVIRUS DERIVADOS DE LAS VACUNAS PROVENIENTES DE PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS QUE EXCRETAN VIRUS POR LARGO TIEMPO

Por algún tiempo se ha sabido que los pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral tienen dificultades particulares con los entero-

virus y los poliovirus, en particular. En un ensayo clínico realizado en el Reino Unido a comienzos del decenio de 1960, se administró a 30 de esos pacientes la vacuna viva para tratar de provocar alguna clase de inmunidad y, en todo caso, reducir sus posibilidades de infección por el virus del tipo salvaje. Casi todos excretaron el virus por un período normal que, en promedio, es de cinco a seis semanas después de administrar la primera dosis de vacuna. Uno excretó el virus del tipo 1 por unos tres años y otro, el virus del tipo 3 por casi dos años, como se explicó antes (8). La excreción crónica del virus no es común, aunque se desconoce la incidencia, puesto que los pacientes no se someten a examen regular. Se han notificado unos 20 casos, en su mayoría reconocidos porque los pacientes quedaron paralizados. El resto se descubrió por casualidad (9), incluso en un súbdito británico en quien se había comprobado excreción del virus del tipo 2 durante ocho años, según aislados disponibles de 1995 a 2003. De hecho, el paciente ha venido excretando virus por mucho más tiempo y la magnitud del cambio aun de los aislados de la cepa de la vacuna en 1995 es muy alto. A partir de los antecedentes de vacunación de esa persona, se cree que la excreción del virus ha sido continua desde los 11 años, es decir, por más de 20 años. El virus es sumamente virulento en modelos animales y ha perdido todos los marcadores moleculares de atenuación. También se excreta a un título comparable con el observado en la mayoría de las personas vacunadas o en las infectadas por cepas del tipo salvaje. Esas personas podrían constituir el punto central de una epidemia si quienes las rodean no se inmunizan y si dejan de seguir buenas prácticas de higiene.

Los tratamientos intentados en el súbdito británico han incluido la administración de inmunoglobulina por vía oral que, al parecer, tiene algún efecto en el título de virus excretado en la materia fecal. No está bien establecido el tratamiento de esos pacientes con agentes quimioterapéuticos, aunque se ha considerado la posibilidad de usar algunos. El virus excretado es resistente al medicamento

de uso previsto más común. El paciente recibió leche de un banco de leche materna en la región y eso, al parecer, tuvo un efecto, aunque al suspender el tratamiento, la excreción del virus alcanzó rápidamente los altos títulos registrados antes. En la actualidad, no hay tratamiento para esos pacientes. Algunos dejan de excretar el virus espontáneamente por razones desconocidas, pero el número de interés se desconoce en la actualidad.

POSIBLES SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS DE LOS POLIOVIRUS DERIVADOS DE LAS VACUNAS

Parece razonable afirmar que los cVDPV como los causantes de los brotes ocurridos en La Española y otras regiones podrían evitarse si los programas rutinarios de inmunización se mantuvieran en sumo grado de excelencia o se abandonaran del todo después de hacer un último esfuerzo de cobertura general para inmunizar a la población. La hipótesis consistiría en la eliminación del virus a un ritmo más rápido que el de crecimiento de la población susceptible necesaria para mantenerlo. Tal vez se podría usar la vacuna inactivada para mantener la protección mientras se vigila el medio ambiente para ver si el virus de la poliomielitis está eliminándose.

Se podrían evitar nuevos iVDPV al suspender el uso de la vacuna antipoliomielítica oral pero, en la actualidad, no hay cura para los casos existentes que, de todos modos, probablemente son raros.

Pese a no derivarse de la vacuna, tal vez un enterovirus del grupo C podría evolucionar para llenar el nicho que ha dejado el virus de la poliomielitis después de su erradicación (10) y hay otros escenarios por medio de los cuales podría reaparecer el virus, incluso un escape de los laboratorios o las instalaciones de fabricación o por medio de actos de bioterrorismo. Las cuestiones suscitadas por la erradicación del poliovirus son potencialmente difíciles y es preciso disponer de alguna estrategia para abordar su posible resurgimiento. Al parecer, es poco probable que la respuesta sea un eterno

programa de vacunación contra una enfermedad que no existe.

REFERENCIAS

1. Sabin AB, Boulger L. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. *J Biol Stand* 1973;1:115–118.
2. Nkowane BM, Wassilak SG, Orenstein WA, Bart KJ, Schonberger LB, Hinman AR, *et al.* Vaccine-associated paralytic poliomyelitis. United States: 1973 through 1984. *JAMA* 1987;257(10):1335–1340.
3. Minor PD. The molecular biology of poliovaccines. *J Gen Virol* 1992;73(Pt 12):3065–3077.
4. Minor PD, John A, Ferguson M, Icenogle JP. Antigenic and molecular evolution of the vaccine strain of type 3 poliovirus during the period of excretion by a primary vaccine. *J Gen Virol* 1986;67(4):693–706.
5. Martin J, Ferguson GL, Wood DJ, Minor PD. The vaccine origin of the 1968 epidemic of type 3 poliomyelitis in Poland. *Virology* 2000;278(1):42–49.
6. Martin J, Dunn G, Hull R, Patel V, Minor PD. Evolution of the Sabin strain of type 3 poliovirus in an immunodeficient patient during the entire 637-day period of virus excretion. *J Virol* 2000;74(7):3001–3010.
7. Kew O, Morris-Glasgow V, Landarverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, *et al.* Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;296(5566):356–359.
8. MacCallum FO. Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. VII. The role of humoral antibodies in protection against and recovery from bacterial and virus infections in hypogammaglobulinaemia. *Spec Rep Ser Med Res Counc (G B)* 1971;310:72–85.
9. Minor PD. Characteristics of poliovirus strains from long-term excretors with primary immunodeficiencies. *Dev Biol (Basel)* 2001;105:75–80.
10. Rieder E, Borbalenya AE, Xiao C, *et al.* Will the polio niche remain vacant? *Dev Biol (Basel)* 2001; 105:111–122.

¿ES FACTIBLE LA ERRADICACIÓN MUNDIAL DEL SARAMPIÓN?

*Ciro A. de Quadros*¹

ANTECEDENTES

El sarampión es una de las enfermedades más infecciosas. Antes de la introducción de la vacuna antisarampionosa, prácticamente todos los niños contraían esa enfermedad a la larga. El ser humano es el único reservorio de sarampión, aunque otros primates, como los monos, también pueden contraer la infección. La fase más infecciosa es la prodrómica, antes de la aparición de otros síntomas, como fiebre y exantema. La transmisibilidad disminuye con rapidez después de la aparición del exantema (1).

A fines de los años setenta ya había aumentado ampliamente en varias partes del mundo la administración de una vacuna antisarampionosa de virus vivo atenuado, cuyo uso se había autorizado en los Estados Unidos en 1963. Se ha documentado que esta vacuna confiere protección por más de 20 años, pero se cree que la inmunidad conferida dura toda la vida (2), y su eficacia es de aproximadamente 90% a 95%. Debido a la interferencia de los anticuerpos maternos, la eficacia de la vacuna aumenta después de los seis primeros meses de vida y llega a un máximo de 95% a 98% entre los 12 y los 15 meses de vida (3). A fines del decenio de 1980, casi todos los países del mundo

habían incorporado la vacuna antisarampionosa a sus programas rutinarios de vacunación y la cobertura de inmunización con esta vacuna había aumentado notablemente. Ya en 1990, el mundo notificó una cobertura aproximada de 70% de los niños de 2 años de edad.

Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el sarampión causa 10% de las defunciones de niños menores de 5 años en todo el mundo. A escala mundial, todavía ocurren anualmente unos 40 millones de casos y 800.000 muertes por sarampión, de las cuales más de la mitad ocurren en África. Por ende, la erradicación del sarampión sería importante para prolongar la supervivencia infantil.

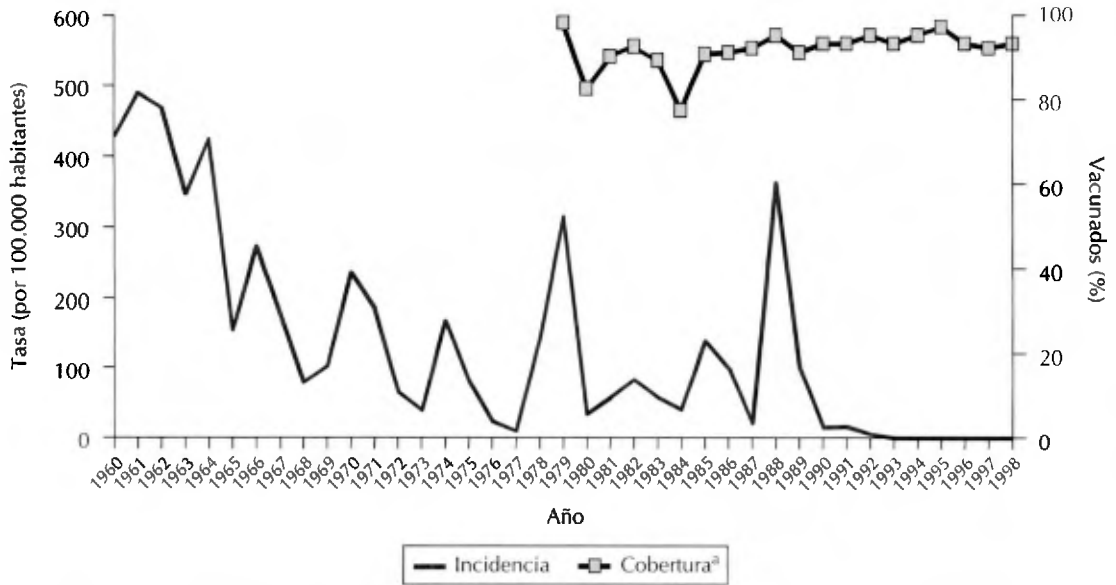
Para responder a la pregunta formulada en el título del presente capítulo, es necesario analizar las experiencias en materia de erradicación del sarampión en la Región de las Américas. En ese sentido, se hace aquí una breve descripción de las estrategias puestas en práctica en las Américas para interrumpir la transmisión autóctona del sarampión y de los resultados logrados hasta ahora.

ERRADICACIÓN DEL SARAMPIÓN EN EL CONTINENTE AMERICANO

La meta de erradicación del sarampión del continente americano fue establecida por la Conferencia Sanitaria Panamericana en 1994,

¹ Director de Programas Internacionales, Instituto de Vacunas Sabin, Washington, DC, EUA. Ex Director, División de Vacunas e Inmunización, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

FIGURA 1. Períodos interepidémicos de sarampión, era posvacunal, Chile, 1960-1998.



^a Cobertura de vacunación de los niños <1 año de edad.

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

al mismo tiempo que la Comisión Internacional para la Certificación de la Poliomielitis declaró a la Región exenta de poliomielitis (4). La razón justificativa de la estrategia empleada para alcanzar esa meta se basó en la epidemiología del sarampión antes y después de la introducción de la vacuna. Antes de la introducción de la vacuna, ocurría una epidemia de sarampión cada dos años, tan pronto había un grupo de personas susceptibles proporcionados por cada cohorte de nacimiento, para activar la transmisión cuando se reintroducía el virus en una población determinada. Después de la introducción de la vacuna y de aumentos subsiguientes de la cobertura de vacunación, se prolongaron los períodos interepidémicos, a veces por varios años. Por ejemplo, el período interepidémico duró nueve años en Chile (figura 1) y 12 años en los Estados Unidos.

Además, en el período anterior a las vacunas, ocurrían casos de sarampión en niños muy pequeños y a los 5 años casi todos habían sufrido la enfermedad. Con la introducción de la vacuna y una mayor cobertura, la tasa específica por edad aumentó en los niños mayo-

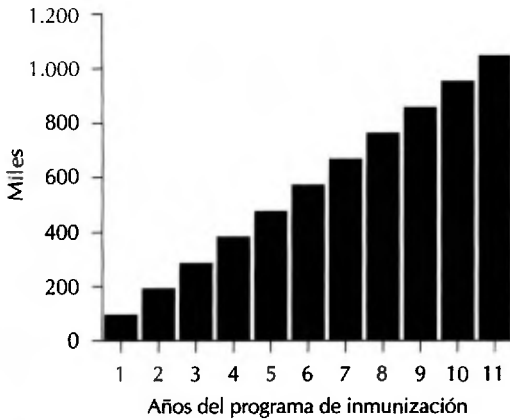
res y aun los adultos jóvenes y otros sufrieron sarampión (5).

Otro factor importante que debe considerarse es el alto número de niños que permanecen susceptibles por no haber recibido nunca la vacuna. Además, como la vacuna no tiene una eficacia de 100%, una pequeña proporción de los vacunados que fueron fracasos primarios de la vacuna también permanece susceptible. El resultado es que en el transcurso de algunos años, aun con un excelente programa de inmunización establecido, habrá acumulación de niños susceptibles (figura 2). En otras palabras, la cobertura vacunal no es igual a la inmunidad de la población.

ESTRATEGIAS

Dados estos antecedentes, la estrategia recomendada por la Organización Panamericana de la Salud exigió alta cobertura vacunal de la población susceptible en todo momento y efectiva vigilancia para detectar la transmisión del sarampión y responder de manera apropiada. La estrategia de vacunación (6) consta de tres

FIGURA 2. Acumulación de niños susceptibles durante un programa de inmunización.



Nota: 500.000 recién nacidos; cobertura vacunal = 90%; eficacia de la vacuna = 90%.

Fuente: de Quadros, CA et al. Measles elimination in the Americas. *Evolving strategies. JAMA* 1996; Jan. 17: 275(3):224-229.

componentes. El primero consiste en una campaña única de "puesta al día", que se realiza durante la estación baja de transmisión y se concentra en todos los niños de 1 a 14 años de edad, para tratar de interrumpir todas las cadenas de transmisión del sarampión. Se escogió este grupo de edad porque en esa población ocurrían más de 90% de los casos en el momento de iniciar el programa en las Américas. El segundo componente de la estrategia es el "mantenimiento" de la vacunación en los servicios de rutina, para lograr el máximo nivel posible de cobertura en las nuevas cohortes de nacimientos en todos los distritos de cada país, con el fin de retrasar la acumulación de personas susceptibles.

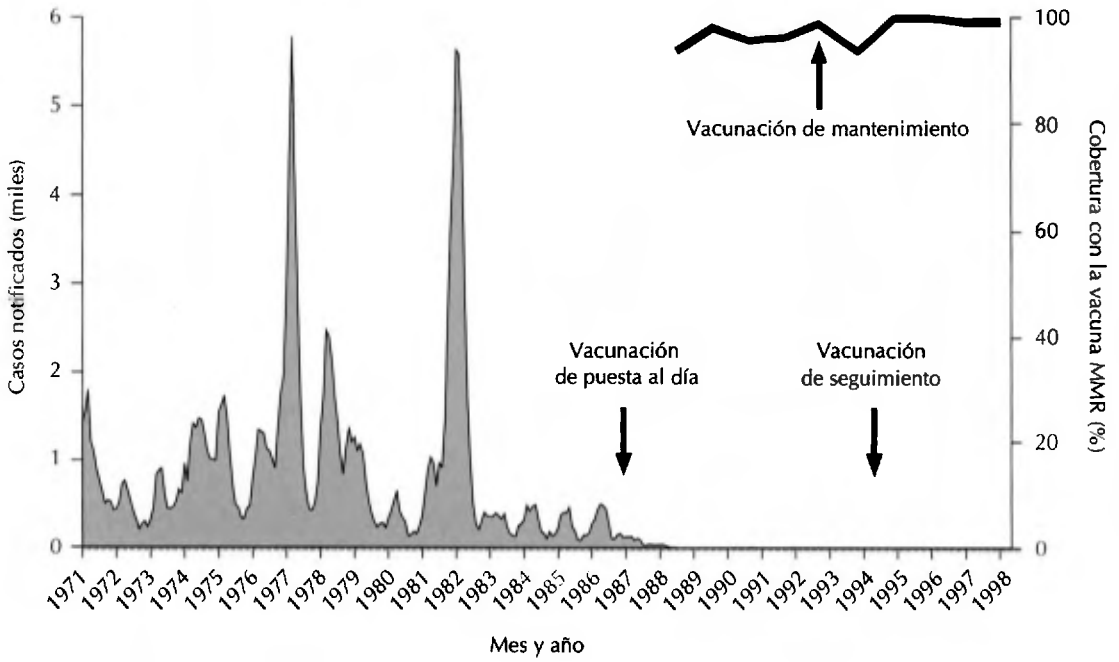
Sin embargo, aun con alta cobertura de vacunación en todos los distritos, podrá haber acumulación de personas susceptibles, bien porque algunos niños quedarán sin recibir la vacuna o porque otros vacunados, que sí la recibieron, son fracasos primarios de la vacuna, como se indicó antes. Con una cobertura promedio de vacunación de 80%, se estima que pasan cinco años para que la acumulación de niños susceptibles sea equivalente a una co-

horte de nacimiento. Cuando se alcance esa cifra, se recomienda realizar una campaña de "seguimiento" de todos los niños de 1 a 4 años, independientemente de su estado de vacunación anterior, para abordar la acumulación de niños susceptibles. Este es, por tanto, el tercer componente de la estrategia de vacunación. Esas campañas se realizan cada cuatro años y se concentran en todos los niños de 1 a 4 años de edad, independientemente de su estado de vacunación anterior, y su principal objetivo es llegar a los que no han recibido ni una sola dosis de la vacuna antisarampionosa. Esta estrategia ofrece a los niños una "segunda oportunidad" de recibir su primera dosis de la vacuna antisarampionosa, y los que han recibido una dosis anteriormente, se beneficiarán al recibir una segunda. El primer país en utilizar esta estrategia en las Américas fue Cuba, que pudo interrumpir con éxito la transmisión del sarampión a fines de los años ochenta (figura 3).

La estrategia de vigilancia de los casos de sarampión se diseñó para que fuera muy sencilla, oportuna, sensible para detectar brotes y de fácil entendimiento para el trabajador de salud, lo que permite una pronta y adecuada respuesta (figura 4). Básicamente, funciona de esta manera: si un trabajador de salud sospecha que hay sarampión, el caso sospechoso debe recibir una visita de un epidemiólogo adiestrado, quien decidirá si debe clasificarse como un caso sospechoso de sarampión que exige más investigación y toma de una muestra de sangre para confirmación por medio de una prueba de captura de IgM. Si no se tomó un espécimen adecuado, pero hubo un vínculo epidemiológico con un caso confirmado en el laboratorio, el caso también sería confirmado en el laboratorio; de lo contrario sería confirmado clínicamente. Esta última categoría de casos fue el resultado de deficiencias en el sistema de vigilancia.

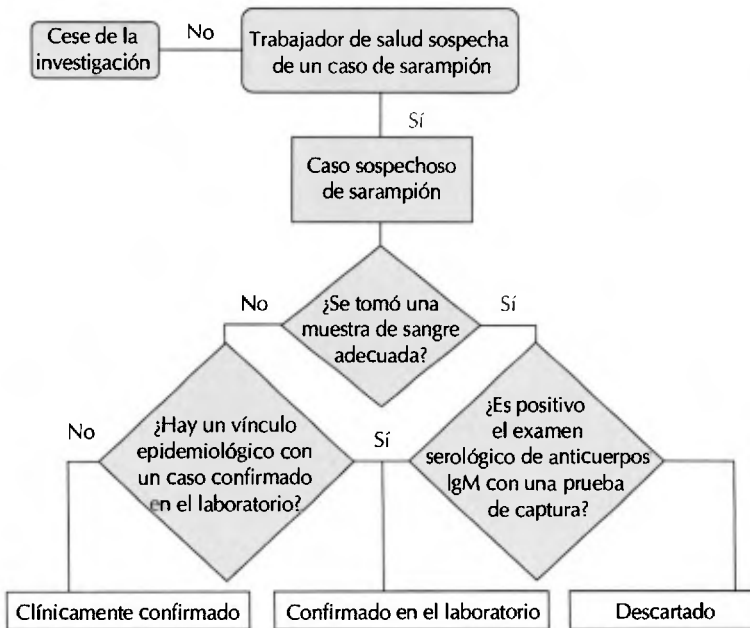
Al comienzo del programa, se confirmó clínicamente un gran número de casos, pero en la actualidad se descartan casi 100%, por tener especímenes adecuados y resultados negativos en el análisis de laboratorio. La vigilancia del sarampión se integró con la de la rubéola para ampliar al máximo las actividades relacionadas

FIGURA 3. Casos de sarampión notificados, por mes, Cuba, 1971-1998.



Fuente: Ministerio de Salud, Cuba.

FIGURA 4. Estrategia de vigilancia de casos de sarampión.



con el control de la rubéola. Si un caso sospechoso de sarampión arroja resultados negativos en el laboratorio, se realizan pruebas para investigación de rubéola y viceversa. Se han introducido indicadores de manejo de los casos, como la proporción de casos sospechosos investigados al cabo de 48 horas de la notificación; la proporción de casos en que se han recolectado especímenes adecuados y que se han enviado al laboratorio, y la toma de muestras de orina, en cada brote, para aislamiento del virus. La proporción de resultados de laboratorio disponibles en un lapso de cinco días del recibo en el laboratorio sirve para medir el desempeño de la red de laboratorios. También se realiza periódicamente una búsqueda activa de casos en zonas que han sufrido brotes recientes, tienen poca cobertura o han notificado casos sospechosos por algún tiempo, o donde la población tiene poco acceso a servicios de salud.

El progreso alcanzado hasta la fecha ha sido notable. Casi todos los países han realizado campañas de "puesta al día" con un grado de

cobertura muy alto y ahora casi todos están en la fase de ejecución de campañas de "seguimiento". Por lo general, estas campañas han logrado una cobertura muy alta, más de 90% en el ámbito nacional (figura 5).

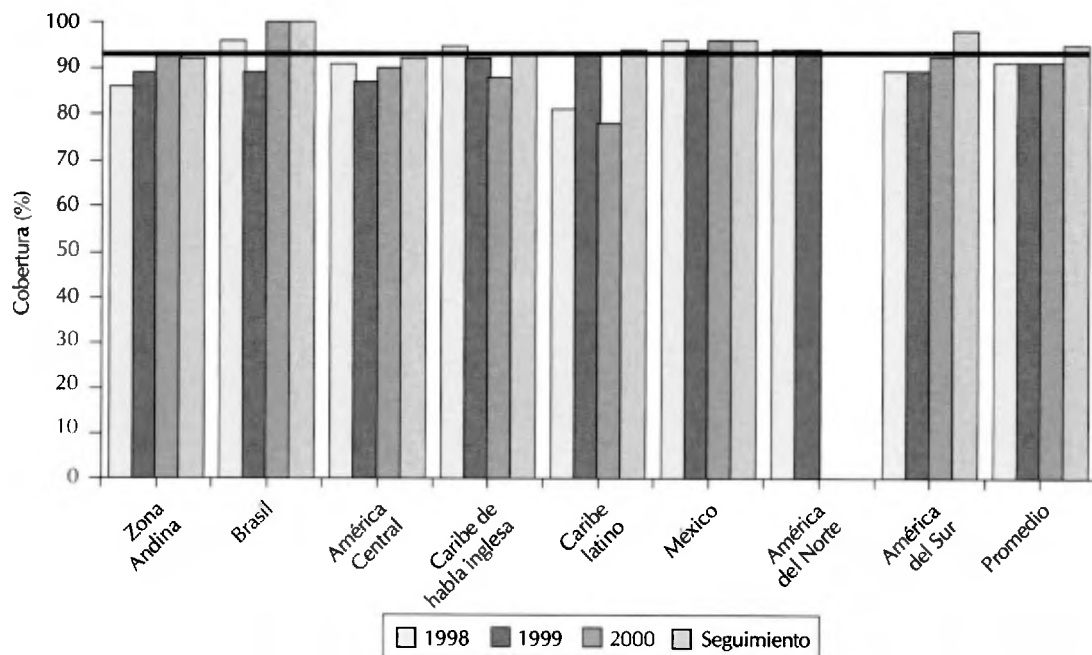
Los distritos situados por debajo del promedio nacional son identificados y luego se realizan otras campañas de "barrido" en los distritos expuestos a riesgo.

Hasta la fecha, se han mantenido indicadores de vigilancia a niveles apropiados (figura 6). La respuesta del laboratorio en un plazo de cinco días ha mejorado y los casos descartados alcanzan ahora más de 80% (7).

RESULTADOS

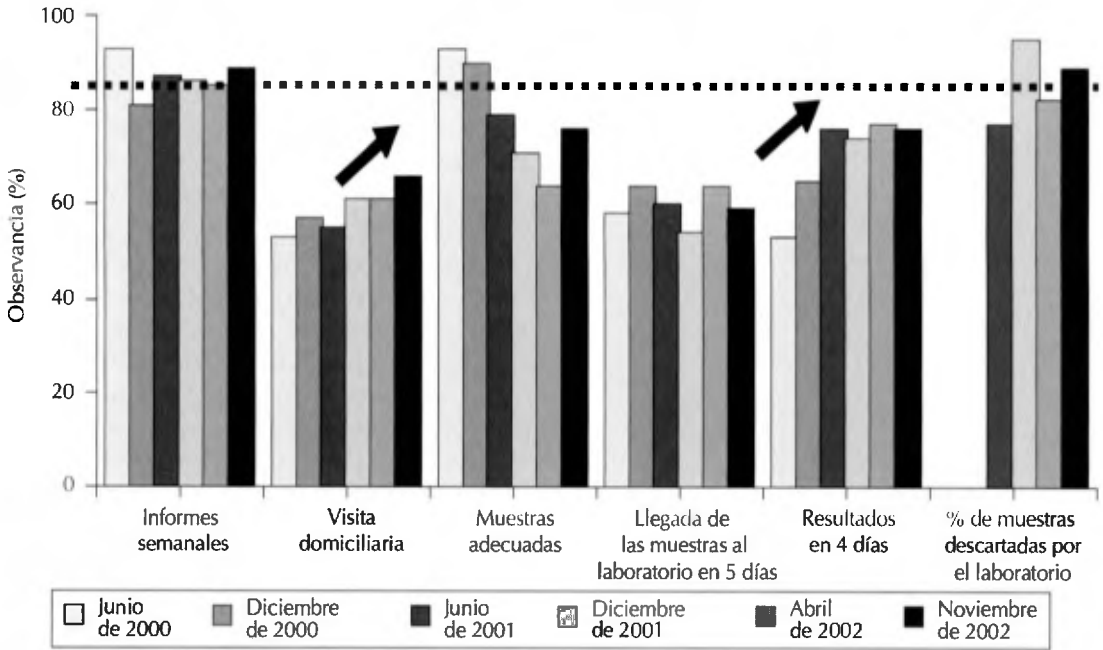
En 1990 se notificaron más de 240.000 casos de sarampión en la Región. En 1996 se notificaron solamente 2.106 casos de sarampión en el continente americano. De ese número, cerca de 50% se confirmaron en el laboratorio. A fines de 1996, el número de casos de sarampión

FIGURA 5. Cobertura con la vacuna antisarampionosa, por subregión, 1998-2000 y última campaña de "seguimiento".



Fuente: Informes de país. Los datos de los Estados Unidos provienen de una encuesta nacional de niños de 19 a 35 meses de edad.

FIGURA 6. Observancia promedio, indicadores de vigilancia del sarampión (%), Región de las Américas, junio de 2000–noviembre de 2002.



Fuente: Informes de país, datos obtenidos hasta el 15 de noviembre de 2002.

en las Américas se había reducido en 99%, en comparación con 1990. En 1997 hubo un resurgimiento del sarampión en São Paulo, Brasil, el único estado de ese país que no realizó una campaña de seguimiento en 1996, durante la campaña nacional. Un brote iniciado a comienzos de 1997, originado a partir de una probable importación de Europa, se propagó a otros estados y a varios otros países de la Región. A fines de 1997, se habían notificado más de 50.000 casos en las Américas, más de 90% de ellos originarios del Brasil (8).

En 1998, el número de casos se redujo a 14.000, después de la epidemia ocurrida en el Brasil en 1997, con propagación ulterior a Argentina, Bolivia y, más tarde, a Haití y la República Dominicana. Durante 2001, se notificaron solamente 545 casos en toda la Región, con transmisión epidémica a fines de 2001 solamente en Venezuela y algunas importaciones a las zonas fronterizas del norte de Colombia.

La transmisión en Haití y la República Dominicana se interrumpió a mediados de 2001. En su mayoría, los casos notificados en 2002

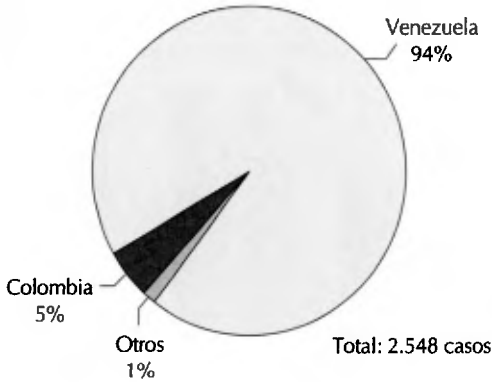
provinieron de Venezuela y otros países notificaron algunos casos relacionados con importaciones de otras regiones del mundo (figura 7).

Los últimos casos autóctonos en la Región se notificaron en Colombia en la semana 36 y en Venezuela en la semana 38. Hasta febrero de 2004 han pasado 16 meses sin que se detecte transmisión autóctona en ningún lugar del continente americano.

LECCIONES APRENDIDAS

En resumen, las campañas de “puesta al día”, las actividades de “mantenimiento” y las campañas de “seguimiento” han permitido interrumpir con éxito la transmisión del sarampión en las Américas. El sarampión ya no es una enfermedad endémica en las Américas y en la mayoría de los países se ha documentado interrupción de la transmisión. Treinta y ocho de 47 países y territorios han estado exentos de la transmisión autóctona del sarampión por más de dos años. En las Américas resurgió el sarampión en 2001/2002 por no haberse ejecutado to-

FIGURA 7. Distribución de casos de sarampión confirmados, Colombia, Venezuela y todos los demás países, Región de las Américas, 2002.^a



^a Datos obtenidos hasta el 16 de noviembre de 2002.

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

talmente la estrategia recomendada. En ese caso particular, la mayoría de los casos se observaron en niños de edad preescolar vacunados y en adultos jóvenes no vacunados, y los profesionales de salud desempeñaron una función muy importante en la cadena de transmisión. En 1997 y 1998 hubo un resurgimiento similar en el Brasil por la misma razón, es decir, por no haberse ejecutado completamente la estrategia.

Las importaciones de sarampión a los países que han seguido las estrategias recomendadas por la OPS no causaron epidemias y solo de vez en cuando produjeron algunos casos secundarios. Por ejemplo, en El Salvador se registró el último caso en 1996, pero en mayo de 2001, dos adultos jóvenes que viajaron por Europa volvieron infectados por sarampión, que quizá contrajeron en Suiza. No hubo transmisión secundaria a pesar de una activa búsqueda realizada en todo el país en que básicamente se visitó cada familia. El Perú tuvo varias importaciones de Bolivia, su vecino, durante el brote ocurrido en 2000. Solamente en pocas ocasiones se registraron casos secundarios dentro de la familia donde había ocurrido la importación. Los casos ocurridos en el Canadá y los Estados Unidos de América también se han vinculado a importaciones de Eu-

ropa. En México, hubo dos casos importados del Japón a Cancún, un centro turístico muy concurrido, pero no se propagaron a la comunidad en general.

La vigilancia ha mejorado notablemente en toda la Región y con una búsqueda activa no se ha detectado transmisión en ningún país. En Haití y la República Dominicana ha habido vacunación de casa en casa para controlar un brote de poliomielitis derivado de la vacuna, ocurrido en 2000–2001. Este brote de poliomielitis fue simultáneo a la importación de sarampión a ambos países; por lo tanto, en las campañas de vacunación se emplearon las vacunas antipoliomielítica y antisarampionosa. Además, se ofreció a los trabajadores de salud una recompensa de US\$ 100 si encontraban un caso de poliomielitis o sarampión durante las visitas domiciliarias. No se observaron casos de ninguna de las dos enfermedades.

Aunque el resurgimiento del sarampión en las Américas durante 1997 representó un importante aumento en comparación con el número de casos notificados en 1996, el total de 53.000 casos representa solamente alrededor de 10% de los casos notificados en 1990. No obstante, se pueden derivar importantes lecciones de esta experiencia.

Primero, la falta de una oportuna campaña de "seguimiento" en 1996 en São Paulo para niños de 1 a 4 años, junto con una baja cobertura de vacunación ordinaria (de "mantenimiento") de lactantes que han recibido por lo menos una dosis de la vacuna antisarampionosa, permitió una rápida y peligrosa acumulación de niños susceptibles. Segundo, la presencia de muchos adultos jóvenes no expuestos a la infección natural y que nunca habían sido vacunados, exacerbó el riesgo de un brote. Tercero, el virus del sarampión muy probablemente fue introducido de Europa a São Paulo. Por último, la gran densidad de población de la ciudad facilitó el contacto entre las personas infectadas y la población susceptible.

Los datos de vigilancia del sarampión, junto con los resultados de los estudios de epidemiología molecular, indican que los países de las Américas están continuamente expuestos

al virus del sarampión de otras regiones del mundo, donde esa enfermedad sigue siendo endémica.

Ha pasado más de un año desde la detección del último caso autóctono ocurrido en Venezuela, en septiembre de 2002. Se ha documentado la erradicación del subtipo (clade) 9 del virus del sarampión importado a ese país (9).

CONCLUSIÓN

La experiencia de los últimos cinco años con el programa de erradicación del sarampión en las Américas muestra que es posible interrumpir la transmisión del sarampión y mantener la interrupción durante un período prolongado si todos los países de la Región ponen plenamente en práctica la estrategia de vacunación que la OPS les ha recomendado.

La experiencia aquí descrita indica que la estrategia de la OPS puede lograr y mantener efectivamente la interrupción de la transmisión de la epidemia en una zona geográfica muy extensa, como la del continente americano. A partir de esta experiencia, creemos que la erradicación mundial es factible si se pone en práctica una estrategia apropiada. Además creemos que la actual vacuna contra el sarampión, aunque no es perfecta, ha sido adecuada para detener la transmisión de la enfermedad, hecho comprobado por la experiencia adquirida en las Américas. La erradicación del sarampión tendrá un gran efecto en la morbilidad y mortalidad infantiles. Aun en un nuevo paradigma en que no se descontinúa la vacunación después de erradicar la enfermedad, la erradicación del sarampión será una buena inversión para evitar costosas epidemias de esta enfermedad y, lo que es más importante, para salvar a casi un millón de niños que mueren anualmente por infección por el virus del sarampión.

Sin embargo, antes de lanzar una iniciativa de erradicación mundial del sarampión, es necesario demostrar que se ha erradicado la poliomielitis. También habrá obstáculos programáticos, políticos y financieros que será necesario superar antes de lanzar la iniciativa de erradicación mundial del sarampión. Las alianzas serán esenciales para apoyar a los gobiernos que se comprometan en esa empresa.

No es un sueño imaginarse un mundo libre de sarampión en el año 2015.

REFERENCIAS

1. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert C. *Infectious Diseases of Children*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 1985.
2. Krugman, S, Giles, JP, Jacobs AM, Friedman H. Studies with a further attenuated live measles-virus vaccine. *Pediatrics* 1963;31:919-928.
3. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(2):101-110.
4. Organización Panamericana de la Salud. ¡Eliminación del sarampión para el año 2000! *Boletín Informativo PAI* 1994;16(5):1-2.
5. Clements CJ, Strassburg M, Cutts FT, Torel C. The epidemiology of measles. *World Health Stat Q* 1992; 45(2-3):285-291.
6. de Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, et al. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996;275(3):224-229.
7. Hersh BS, Tambini G, Nogueira AC, Carrasco P, de Quadros CA. Review of regional measles surveillance data in the Americas, 1996-99. *Lancet* 2000;355(9219):1943-1948.
8. Organización Panamericana de la Salud. El sarampión en las Américas en 1997. *Boletín Informativo PAI* 1997;19(6):1-3.
9. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Absence of transmission of the d9 measles virus—Region of the Americas, November 2002–March 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(11):228-229.

NUEVAS FORMULACIONES Y NUEVOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA Y SU POSIBLE APORTE A LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD POR SARAMPIÓN ALREDEDOR DEL MUNDO

María Teresa Aguado¹ y Ana María Henao-Restrepo²

INTRODUCCIÓN

Aunque se ha progresado mucho en el control del sarampión en todo el mundo, se estima que en 2000 hubo 40 millones de casos, causantes de 800.000 defunciones (1). Los niños menores de 5 años representan cerca de 75% (600.000) de las defunciones por sarampión estimadas en ese año y alrededor de 60% del total de las registradas en la Región de África de la Organización Mundial de la Salud. El sarampión ocasionó 46% del total de defunciones infantiles estimadas por enfermedades prevenibles mediante vacunación en 2000 (figura 1) y fue la quinta causa principal de mortalidad infantil, habiendo ocasionado 5% del total de defunciones de niños menores de 5 años (2).

Las estrategias recomendadas para el control del sarampión comprenden el aumento de

la cobertura de vacunación rutinaria por lo menos a 90% en cada distrito y a escala nacional durante la primera oportunidad de inmunización, con una segunda oportunidad de inmunización antisarampionosa a todos los niños por medio de inmunización rutinaria o de campañas de inmunización complementaria, así como el mejoramiento de la vigilancia con confirmación de casos sospechosos de sarampión en el laboratorio (3).

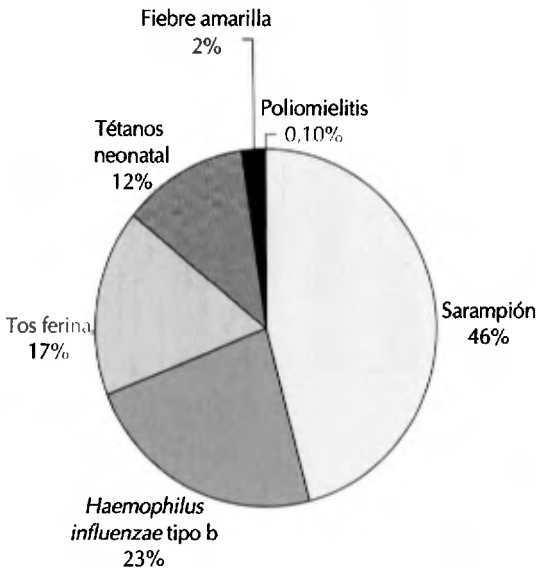
La falta de administración de por lo menos una dosis de la vacuna antisarampionosa a todos los lactantes sigue siendo el principal factor causante de las altas tasas de morbilidad y mortalidad por sarampión. En 2000, solo 74 países (35%) notificaron una cobertura de vacunación antisarampionosa superior a 90% y 16 países (con una población conjunta de 12 millones de niños menores de 1 año) notificaron una cobertura inferior a 50% (4).

Se han realizado campañas de vacunación complementaria para proporcionar una segunda oportunidad de inmunización contra el sarampión en varios países, en busca de reducir la mortalidad por sarampión o eliminar esa enfermedad (4). El número de niños inmuni-

¹ Coordinadora, Iniciativa de Investigación sobre Vacunas, Departamento de Vacunas y Sustancias Biológicas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

² Médica, Iniciativa de Investigación sobre Vacunas, Departamento de Vacunas y Sustancias Biológicas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

FIGURA 1. Mortalidad proporcional de los 1,7 millones de defunciones infantiles por enfermedades prevenibles mediante vacunación en los niños del mundo, 2000.



Fuente: Henao-Restrepo AM, Strelbel P, Hoekstra EJ, Birmingham M, Bilous J. Experience in global measles control, 1990–2001. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S15–21.

zados durante las campañas de vacunación masiva contra el sarampión ha aumentado gradualmente desde 1992, cuando los países de la Región de las Américas iniciaron actividades para interrumpir la transmisión autóctona de esa enfermedad. Después de la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de proporcionar una segunda oportunidad de inmunización contra el sarampión, el número de niños que recibieron la vacuna antisarampionosa durante las campañas de vacunación en masa contra esa enfermedad aumentó de cerca de 50 millones en 1999 a alrededor de 120 millones en 2000 (figura 2). En 2001, se vacunó a unos 110 millones de niños durante las campañas de vacunación masiva contra el sarampión, 21 millones de ellos durante las realizadas en 8 países de África. Se prevé que ese número aumentará en los años venideros (4). A pesar de esos adelantos, se ne-

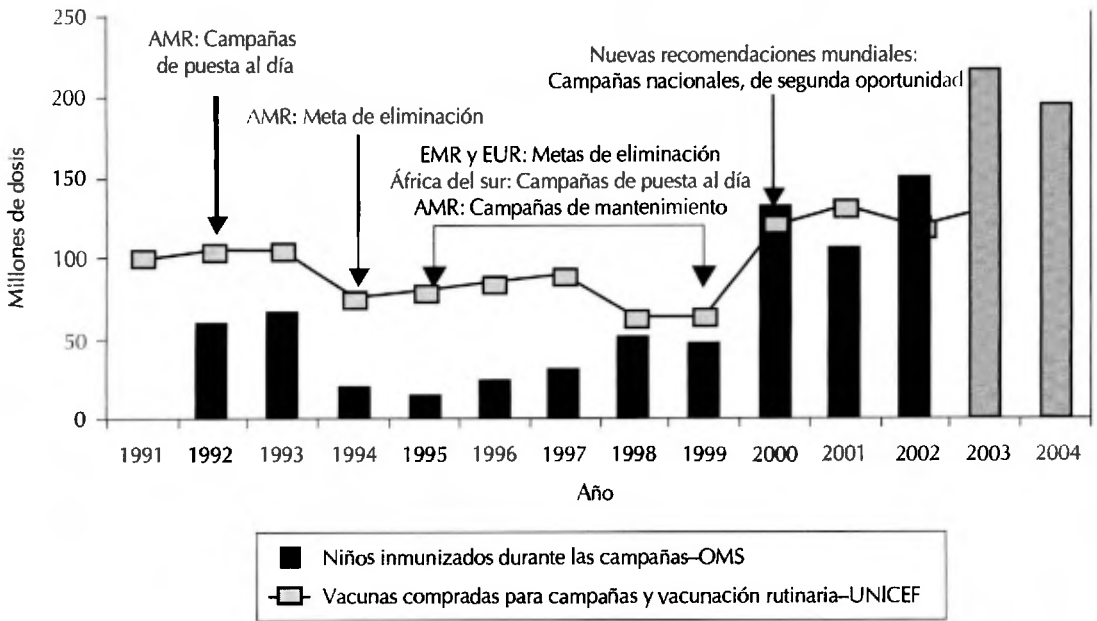
cesita establecer métodos que faciliten la plena ejecución de las estrategias recomendadas, particularmente en los países en desarrollo, donde la carga de la enfermedad es alta y los recursos son limitados.

El presente capítulo examina el argumento a favor de nuevos dispositivos de administración de la vacuna sin agujas y nuevas formulaciones de la vacuna. Se concentra sobre todo en dispositivos de ese tipo, como inyectores a presión para la administración parenteral de la vacuna antisarampionosa y otras vías de inmunización contra el sarampión como la mucosa (vacunas nasales y en aerosol). También esboza el perfil óptimo para nuevos productos, resume las últimas técnicas de elaboración de esos productos y analiza su conveniencia y utilidad práctica en programas de inmunización contra el sarampión, particularmente en los países en desarrollo. Por último, presenta una actualización sobre un proyecto especial que tiene máxima prioridad para la OMS, a saber, el proyecto para el desarrollo de la vacuna antisarampionosa en aerosol.

DEFINICIÓN DEL PERFIL DE LOS PRODUCTOS

Es importante tener presente que la actual vacuna antisarampionosa es inocua y eficaz. Dicha vacuna se ha utilizado por casi 40 años y tiene una excelente trayectoria de inocuidad (5, 6), buen grado de estabilidad (7) y bajo costo. Además, hay abundantes pruebas de su eficacia. Se estima que, alrededor del mundo, la vacuna antisarampionosa evita unos 80 millones de casos de sarampión y 5 millones de defunciones anuales por esa causa (4). Además, la puesta en práctica de las estrategias recomendadas por la OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) ha llevado a una drástica reducción de la mortalidad y morbilidad por sarampión. De 1990 a 2001, los casos de sarampión en la Región de las Américas se redujeron más de 99% y ahora la transmisión se limita a algunos países (8). En los países de la región meridional de África, después de vacunar a casi 24 millones de niños

FIGURA 2. Dosis de vacuna antisarampionosa administradas (y planeadas) en el mundo durante las campañas de vacunación masiva y dosis de esa misma vacuna compradas (y previstas) por el UNICEF, 1991–2004.



Nota: Regiones de la Organización Mundial de la salud: AMR, las Américas; EMR, Mediterráneo Oriental; EUR, Europa. Datos notificados a la sede de la OMS hasta octubre de 2002.

Fuente: Costa A, Henao-Restrepo AM, Hall SM, Jarrett S, Hoeksma EJ. Determining measles-containing vaccine demand and supply: an imperative to support measles mortality reduction efforts. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S22–28.

de 9 meses a 14 años, con una cobertura general de vacunación de 91%, las defunciones notificadas por sarampión se redujeron de 166 en 1996 a 0 en 2000 (9). En otras regiones, los países que han puesto en práctica las estrategias recomendadas en los últimos años han observado una marcada reducción del número de casos y defunciones notificados (4).

Dada esta situación, ¿por qué se necesitan nuevas formulaciones o nuevos sistemas de administración de la vacuna antisarampionosa? Los nuevos sistemas de administración de la vacuna pueden ayudar a acelerar las actividades de control del sarampión al simplificar las técnicas de administración y reducir la necesidad de personal de salud adiestrado, con lo que se facilitan las actividades de ampliación de la cobertura de inmunización. Aun hoy, el sistema de administración ordinario en muchos países no logra ofrecer a muchos niños la primera oportunidad de recibir la vacuna antisarampio-

nosa a la edad recomendada (por ejemplo, de los 9 a los 12 meses). Entre 1990 y 2000, la cobertura mundial de vacunación rutinaria notificada con una dosis de la vacuna antisarampionosa en lactantes se mantuvo en cerca de 80% (61%–83%) (4). Esta brecha de cobertura indica las limitaciones de la infraestructura de los servicios de salud y la falta de recursos económicos y humanos en algunos países, lo que, como consecuencia, impide lograr la plena ejecución de las estrategias planeadas.

Además del desafío de lograr una cobertura de todos los niños, la falta de inocuidad de la inyección es un problema reconocido, particularmente en los países en desarrollo. La poca disponibilidad de personal adiestrado para aplicar las inyecciones de manera adecuada y las prácticas de inyección inapropiadas referentes a la reutilización de agujas y jeringas no estériles pueden producir abscesos y acarrear un riesgo de transmisión hematogena de agentes patóge-

nos (10, 11). En 1995, la OMS informó que no eran estériles hasta una tercera parte de las inyecciones de inmunización en cuatro de sus seis regiones, lo que acarrea el riesgo de infecciones iatrogénicas, incluso septicemia mortal y transmisión sanguínea de agentes patógenos (12). Los nuevos sistemas de administración pueden ayudar a que la inmunización contra el sarampión sea más inocua. Los adelantos tecnológicos, como las jeringas autodestruíbles y las cajas de eliminación segura de desechos, evitan la reutilización de las jeringas y fomentan la inocuidad de las inyecciones (13, 14). No obstante, producen desechos infecciosos y, en algunos países, es difícil asegurar la recolección y destrucción apropiadas de agujas y jeringas usadas (15). Estas preocupaciones revisten particular importancia durante las campañas de inmunización masiva, cuando se administran millones de dosis en un período muy corto (16).

Teniendo en cuenta estos asuntos, un nuevo sistema de administración o una nueva formulación de la vacuna deben tener por lo menos la misma eficacia e inocuidad que la vacuna de uso autorizado en la actualidad. También deben tener una termoestabilidad por lo menos igual y un costo comparable. Además, la nueva formulación de la vacuna o su nuevo sistema de administración deben ser más fáciles de aplicar y menos invasores (por ejemplo, deben ser administrados por personal capacitado no perteneciente al campo de la salud y con un método sin agujas, si es posible).

Además, algunos autores alegan que una nueva formulación de la vacuna debe permitir el logro de inmunidad en lactantes pequeños con anticuerpos maternos o con un sistema inmunitario inmaduro y debe poder estimular el sistema inmunitario a más temprana edad, con lo que se reduce el riesgo de infección de lactantes (17, 18). Por último, una nueva formulación de vacunas debe demostrar que no predispone a la persona vacunada a sarampión atípico (19, 20).

Más allá del posible efecto favorable que puede tener una nueva formulación de vacuna antisarampionosa o un nuevo sistema para su administración en las actividades de control de la enfermedad, estos nuevos métodos po-

drían aplicarse también a otras vacunas con el fin de mejorar su inocuidad y facilitar su administración (21).

NUEVAS FORMULACIONES DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA

Los diferentes métodos de formulación de la vacuna antisarampionosa comprenden péptidos, complejos inmunoestimulantes, vacunas de ADN, vectores bacterianos y vectores víricos (por ejemplo, adenovirus, poxvirus y alfavirus). Los estudios con todos esos métodos indican que son inmunógenos en ratones, pero eso no asegura que produzcan resultados similares en los monos, lo que constituye el paso siguiente en la investigación. El presente capítulo se concentra en las actividades realizadas por dos importantes grupos de investigadores.

Varios investigadores de la Universidad de Johns Hopkins, en Baltimore, Maryland, EUA, han venido trabajando en una vacuna de ADN y en otra administrada por medio de un vector de alfavirus. En estudios con macacos jóvenes que recibieron vacunas intradérmicas de ADN, incluso con proteínas de fusión (F), hemaglutinina (H) o el gen H + F, se observaron respuestas de producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (LTC), pero la magnitud de las respuestas fue marginal al compararla con la necesaria para conferir protección. Algunos monos adquirieron protección contra la enfermedad y no se detectó sarampión atípico (22, 23). Para el método de administración por medio de alfavirus, emplearon un pequeño virus de ARN con proteínas no estructurales y estructurales de dos promotores diferentes, de manera que se pudiera introducir la proteína del virus del sarampión en el sitio de la proteína estructural. La vacuna experimental puede administrarse por vía respiratoria o parenteral. Los resultados preliminares indican que los macacos recién nacidos responden a bajas concentraciones y a paso muy lento (al cabo de varios meses) y que la vacuna provoca una respuesta de producción de LTC. Los vectores mejoran continuamente y algunos investigadores creen que este método parece ser prometedor.

En el Centro para el Desarrollo de Vacunas (CVD) de la Universidad de Maryland, también en Baltimore, se somete a ensayo un método diferente, llamado estrategia de refuerzo inductor con un vector vivo portador de ADN. Este método consiste en la inducción del sistema inmunitario con la cepa vectorial CVD 1208 viva atenuada de *Shigella* por vía mucosa, portadora de una vacuna de ADN codificadora de hemaglutinina (H) y proteínas de fusión (F) del virus del sarampión. Esta cepa atenuada, que aloja mutaciones de supresión en *guaBA* y los genes que codifican las enterotoxinas de *Shigella* 1 (*set*) y 2 (*sen*), es bien tolerada y es inmunógena cuando se administra como vacuna oral viva contra *Shigella* (24). La respuesta inmunitaria se refuerza luego con una vacuna antisarampionosa atenuada que se administra en aerosol. Puesto que *Salmonella typhi* y *Shigella flexneri* atenuadas permiten administrar vacunas de ADN del virus del sarampión por vía mucosa en ratas de algodón, que provocan una respuesta inmunitaria al sarampión (incluso anticuerpos neutralizantes) y confieren protección, hoy en día se pueden evaluar varias estrategias de refuerzo en animales inducidos con vacunas de ADN del virus del sarampión (24). En un estudio preliminar, tres de cuatro monos produjeron un elevado número de títulos de anticuerpos neutralizantes (Dr. M. M. Levine, Centro para el Desarrollo de Vacunas, Universidad de Maryland, comunicación personal, 2003).

Todos los métodos citados están en las etapas iniciales de desarrollo. La Iniciativa para la Investigación de Vacunas de la OMS y sus diferentes grupos asesores en nueva tecnología e investigación relacionadas con el sarampión siguen de cerca algunos de esos acontecimientos o los apoyan activamente.

NUEVOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA

Los inyectores a presión se usaron ampliamente para la administración de la vacuna hasta el decenio de 1990, cuando se descubrió que los que tenían boquilla de uso múltiple transmitían agentes patógenos por la sangre,

como el virus de la hepatitis B y el VIH (25, 26), y ya no se recomendó su uso en programas de inmunización. Un gran número de inyectores a presión para administración de vacunas se venden comercialmente (27). Se sabe que esos inyectores provocan una respuesta inmunitaria comparable a la lograda cuando se administra la vacuna con jeringa y agujas. Los inyectores a presión son particularmente apropiados para las campañas de vacunación en masa contra el sarampión porque permiten la inmunización hasta de 600 a 1.000 personas por hora con la misma cámara para dispensar la dosis. No acarrear el riesgo de un pinchazo accidental con la aguja y reducen los desechos infecciosos. Además, su bajo costo potencial por dosis administrada los hace más rentables que otros mecanismos de administración (28). Sin embargo, las preocupaciones por la inocuidad han sido una importante barrera para su aceptación. Algunos informes indican que su uso puede ir acompañado de elevadas tasas de reacción local. Por último, algunos de los modelos de inyectores a presión de uso común exigen personal de vacunación adiestrado y limpieza y esterilización diarias, lo que puede limitar su introducción a ciertos medios. A continuación se resumen los adelantos alcanzados con los dos modelos de inyectores a presión.

Felton International, junto con el Programa de Tecnología Apropiada en Salud (PATH, Seattle), trabaja en la fabricación de un inyector a presión con capacidad para una gran carga de trabajo (29). Este dispositivo se destina a campañas de vacunación en masa y sus fabricantes tratan de abordar las cuestiones ambientales, logísticas, técnicas, reglamentarias y de inocuidad. El diseño incorpora una tapa desechable a través de la cual pasa la vacuna durante la inyección, con el fin de reducir el riesgo de transmisión hematógena de agentes patógenos de una persona a otra. El modelo actual exige la instalación de una tapa intacta autodestruible después del uso. Las tapas son de bajo costo y pueden quemarse sin liberación de vapores tóxicos. Se necesitan otros estudios para validar sus resultados en materia de inocuidad.

D'Antonio Consultants International (DCI) trabaja actualmente en la fabricación de un inyector sin aguja con técnicas de llenado de ampollas *in situ* (LectraJet^{MR}) (29). Este sistema de inyección consta de ampollas que son llenadas con vacunas y desechadas después de un solo uso. Diferentes modelos incluyen inyectores manuales y eléctricos, dos tipos de depósitos de cartuchos y dos tipos de estaciones de llenado. El sistema de llenado se ha diseñado de modo que pueda usarse para llenar las ampollas sobre el terreno. Sin embargo, los fabricantes de la vacuna también pueden llenarlas. Se estima que las ampollas cuestan algunos centavos de dólar. Los fabricantes han demostrado el principio científico con idoneidad, construido un dispositivo prototípico, realizado análisis de funcionamiento en el laboratorio y hecho pruebas de profundidad y dispersión en animales.

La OMS se encuentra formulando las directrices de política y las especificaciones referentes al uso de los inyectores de chorro. Incluirá disposiciones para demostrar la inocuidad de esos dispositivos antes de recomendar su uso en programas de inmunización. La OMS apoya el trabajo en marcha sobre el establecimiento de métodos sensibles para evaluar la contaminación y la infección cruzada de esos dispositivos (30, 31). Ese trabajo debe ir seguido de estudios de evaluación de inocuidad en seres humanos y de utilidad en condiciones prácticas, así como de los posibles beneficios económicos derivados de su introducción.

OTRAS VÍAS DE INMUNIZACIÓN

Otras vías de administración de la vacuna antisarampionosa, empleando la vacuna actual, pueden facilitar otros adelantos en el control de la enfermedad y la reducción de la carga correspondiente (31). Se cree que un método de vacunación en aerosol con la vacuna antisarampionosa actualmente autorizada y un dispositivo apropiado podría adaptarse para las campañas de vacunación masiva e inmunización rutinaria y evitaría los riesgos de las inyecciones. Existen varios otros métodos de ad-

ministración de la vacuna antisarampionosa actualmente autorizados, incluso sistemas de nebulizadores a presión, nebulización ultrasónica y aerosol nasal. Además, se podría administrar una vacuna antisarampionosa en polvo seco con sistemas de aplicación en aerosol (32, 33), con la ventaja complementaria de que es termoestable, con lo que se evita la necesidad de la cadena de frío.

Sistemas de nebulizadores a presión

Los nebulizadores a presión son dispositivos en que el gas impulsor pasa por un orificio muy estrecho proveniente de un sistema de alta presión. Los cambios de presión succionan el líquido para conversión en finas ligaciones que se fraccionan en gotitas y luego se atomizan (34). Una revisión de los estudios sobre la inmunización antisarampionosa en aerosol con nebulizadores a presión indica que las tasas de respuesta serológica en lactantes y niños de edad escolar después de la inmunización en aerosol son por lo menos similares a las obtenidas al administrarla por vía subcutánea. Se notificaron buenas tasas de respuesta al administrar la vacuna antisarampionosa en aerosol a niños de 3 a 6 meses de edad y a niños seronegativos menores de 9 meses de edad (31). Los niños de edad escolar que recibieron vacunas de Edmonston-Zagreb (EZ) en aerosol tuvieron mayores tasas de seroconversión, un mayor título geométrico medio y un menor porcentaje de seronegatividad en comparación con la vacunación subcutánea (31, 35-38). Varios estudios hechos recientemente en México han mostrado que la respuesta serológica a la vacuna contra la rubéola administrada en aerosol (como MR) es comparable a la observada con la vacunación subcutánea (39).

La reducción del volumen de dosis de la vacuna (por ejemplo, se podría vacunar a hasta cinco veces más niños con la misma cantidad de vacuna) y la eliminación de los costos de las jeringas y agujas, incluida la eliminación de desechos, podría dar como resultado un gran ahorro en el costo de los suministros. No se ha notado un aumento significativo en el número

de efectos adversos en los vacunados o los vacunadores, aunque a veces el período de seguimiento fue breve o no se describió (31). Se ha notificado una considerable reducción de los efectos adversos en los niños de edad escolar que han recibido la vacuna antisarampionosa en aerosol (31). Los nebulizadores a presión no se han usado ampliamente por varios inconvenientes. Los modelos actuales pueden ser voluminosos y requieren un tomacorriente o electricidad de la batería de un automóvil como fuente de energía para el compresor de aire y hielo triturado para evitar la pérdida de potencia de la vacuna. Es difícil medir con precisión la dosis administrada y, según se informa, algunas cepas de la vacuna pierden la potencia en el nebulizador aun cuando se mantenga en hielo triturado. También se han expresado algunas preocupaciones por el reflujo de agentes patógenos respiratorios al dispositivo, con la subsiguiente transmisión a otras personas vacunadas.

A pesar del uso de la vacuna antisarampionosa actualmente licenciada con estos dispositivos y de que se ha probado la inocuidad y eficacia de esta vía de administración, constituye una nueva vía. Por ende, todas las pruebas preclínicas y clínicas exigidas para su autorización deben realizarse antes de recomendar su uso generalizado.

Sistemas de nebulizadores ultrasónicos

Los nebulizadores ultrasónicos emplean un cristal piezoeléctrico de vibración rápida para producir partículas en aerosol. Las vibraciones ultrasónicas del cristal se transmiten a la superficie de la solución, donde se forman ondas estacionarias. Las gotitas en la cresta de estas ondas se atomizan y liberan como aerosoles (34). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta, USA, en colaboración con Creare, una empresa de bioingeniería, han fabricado un nebulizador ultrasónico portátil de mano. Este dispositivo se ha diseñado de tal forma que imite la producción de nebulizadores a presión usados en los ensayos previos de la vacuna antisaram-

pionosa en aerosol, en lo referente a la distribución del tamaño de las partículas, la corriente de aire y la tasa de administración del aerosol (40). El dispositivo se ha diseñado para aplicar una corriente continua de aerosol de la vacuna antisarampionosa reconstituida y no se ha observado pérdida de la potencia de la vacuna en análisis de laboratorio. Usa batería eléctrica recargable y se estima que una carga permite administrar hasta 1.200 dosis. Tiene una cánula nasal reemplazable para dirigir la corriente de aerosol a las ventanillas de la nariz de la persona que recibe la vacuna y un "paquete de hielo" reutilizable para mantener la potencia de la vacuna por lo menos durante ocho horas. Este dispositivo parece ser apropiado para que lo use personal no médico y se prevé que el costo estimado por dosis administrada será bajo. Varios estudios preliminares en el laboratorio y otros en macacos indican que este dispositivo puede ser un producto experimental prometedor para la administración de la vacuna antisarampionosa; con todo, su principal inconveniente es no haberse ensayado en el ser humano.

Sistemas de aerosol nasal

En comparación con los nebulizadores a presión, la inmunización intranasal con la vacuna antisarampionosa no se ha estudiado extensamente. A pesar de haberse publicado varios estudios, casi todos se refieren a un pequeño número de sujetos y a varios métodos de administración (por ejemplo, gotas, frote con hisopo, aerosol, atomización). En muchos de ellos, las técnicas de administración están descritas de manera deficiente y su estandarización es inadecuada. Otra limitación de esos estudios es la falta de pruebas sistemáticas para la dosis óptima, la cepa y la vía de administración; las diferencias en la definición de la respuesta, y la falta de uniformidad de las valoraciones o del período de seguimiento (31).

Las ventajas del método de administración en aerosol nasal son que no se requieren fuentes de energía y potencialmente se pueden aplicar por personal no médico adiestrado. A

diferencia de los dispositivos en aerosol, no hay costos de equipo con el método de administración en aerosol nasal. Sin embargo, puesto que cada jeringa se usa solamente una vez, los costos de eliminación de desechos pueden ser mayores. Los resultados de la respuesta inmunitaria varían. Fue nulo o mínimo el grado de respuesta inmunitaria (<50%) observada en estudios de niños de 2 semanas a 2 años de edad inmunizados mediante frote con hisopos en los Estados Unidos (41, 42); niños de 9 a 23 meses, con gotas en Kenya (43); niños de 6 meses, con aerosoles y gotas en Tailandia (44), y niños de 23 meses, con gotas en México. Se notificaron respuestas inmunitarias mayores (>90%) en estudios de niños de la antigua Yugoslavia inmunizados con gotas nasales (45). En 1999, Liashenko y colaboradores (46) notificaron que la respuesta inmunitaria de los niños de 6 a 7 años y los adultos inmunizados con la vacuna antisarampionosa en aerosol nasal fue similar a la observada después de la inmunización subcutánea.

El principal inconveniente de los sistemas de administración en aerosol nasal es el hecho de que las infecciones de las vías respiratorias superiores podrían reducir su inmunogenicidad y que su eficacia e inocuidad no se han evaluado a cabalidad para la administración de la vacuna antisarampionosa.

PROYECTO PARA EL DESARROLLO DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA EN AEROSOL

En 2001, el Comité Directivo de la OMS recomendó a la OMS que organizara un grupo para el desarrollo de productos para la vacuna antisarampionosa en aerosol con el fin de acelerar su preparación y autorización (47). A comienzos de 2002, la OMS convocó una reunión de ese grupo e invitó a ingresar al mismo a un grupo de expertos en los aspectos científicos de los aerosoles, la inmunización en aerosol, la fabricación de dispositivos, ensayos de vacunas y aspectos de reglamentación. El grupo para el desarrollo de estos productos ha ayudado a la Iniciativa de la OMS para la Investi-

gación de Vacunas a definir la estrategia de autorización y el perfil de los productos y a asegurar que se mantenga enfocado el proyecto de desarrollo de la vacuna antisarampionosa en aerosol. Dicho grupo también contribuye a la formulación y ejecución de planes de desarrollo objetivos, señala las cuestiones de importancia crítica y, por último, asegura la ejecución del plan de desarrollo de conformidad con las normas internacionales de buenas prácticas.

Puesto que hubo abundantes pruebas de la inocuidad e inmunogenicidad de la inmunización antisarampionosa en aerosol y considerando la necesidad de un esfuerzo concertado con una clara vía de reglamentación para asegurar la rápida autorización de esta vía de administración, la OMS organizó el proyecto para el desarrollo de la vacuna antisarampionosa en aerosol en 2002 y le asignó prioridad. Dicho proyecto recibe apoyo de una alianza formada entre los CDC, la Cruz Roja Estadounidense y la OMS. La Fundación Bill y Melinda Gates otorgó a la OMS recursos financieros para asegurar la ejecución de todas las actividades necesarias para crear y autorizar esta vía de administración. La meta de este proyecto es autorizar por lo menos un método de administración respiratoria de las vacunas antisarampionosas actualmente autorizadas, que proporcione una forma de administración de la vacuna que sea más barata, inocua y fácil de aplicar que la inyección. En los estudios iniciales entrarán por lo menos tres dispositivos para administración en aerosol de la vacuna antisarampionosa reconstituida y, si el tiempo lo permite, un dispositivo de aplicación de polvo seco. Las hipótesis técnicas del proyecto para el desarrollo de la vacuna antisarampionosa en aerosol se basan en el uso de las vacunas vigentes con los dispositivos de vacunación en aerosol; un enfoque inicial en el componente de sarampión, y la administración a los niños de 12 a 59 meses de edad para la vacunación rutinaria y de 12 meses a 18 años de edad para las campañas de vacunación masiva contra el sarampión (48). Considerando que se ha comprobado que la vía de adminis-

tración en aerosol podría ser igualmente inocua y eficaz para las vacunas contra la rubéola, se cree que en los años venideros el proyecto comenzará a tomar las medidas necesarias para el establecimiento y la autorización de esta vía de administración de las vacunas contra la rubéola. Desde el comienzo del proyecto, se han hecho estudios preliminares en el laboratorio para evaluar diferentes dispositivos de administración y estudios animales en monos para evaluar la inmunogenicidad e inocuidad. Se ha esbozado la vía reglamentaria y el diseño preliminar de los ensayos clínicos está bastante avanzado. Se planea iniciar los ensayos clínicos a comienzos de 2004 y terminar las pruebas clínicas en 2007.

CONCLUSIONES

Puesto que el sarampión sigue siendo una de las principales enfermedades mortales de la infancia en los países en desarrollo, tanto los gobiernos como sus organizaciones aliadas han asignado máxima prioridad a la reducción de la mortalidad por sarampión y en los últimos años se ha logrado progresar mucho en ese sentido. Sin embargo, se necesitará un alto grado de inmunidad de la población para mantener la eliminación de la circulación del virus del sarampión y un grado sostenible de reducción de la mortalidad por esa causa.

Para abordar esta dificultad, los sistemas de administración de la vacuna sin agujas y las nuevas formulaciones de la vacuna pueden facilitar las actividades de inmunización contra el sarampión, especialmente durante las campañas de vacunación en masa contra esa enfermedad. Se debe autorizar el uso de los nuevos productos lo más pronto posible, puesto que las campañas de vacunación masiva contra el sarampión ya están en ejecución en varios países donde la carga de la enfermedad es alta. En realidad, los nuevos dispositivos de administración de vacunas sin agujas ayudarían a sostener a largo plazo las metas de eliminación del sarampión y de reducción de la mortalidad por esa causa al permitir que los países en desarrollo amplíen la cobertura de la vacuna an-

tisarampionosa y protejan a los niños contra esa enfermedad.

La reciente experiencia con el proyecto para el desarrollo de la vacuna antisarampionosa en aerosol ha destacado el hecho de que el financiamiento de un sistema integral organizado para probar la eficacia e inocuidad de esos métodos debe acelerar el proceso de desarrollo y llevar a la autorización y al amplio uso de un método como mínimo.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras desean expresar sus agradecimientos a los miembros de los siguientes grupos consultivos por el asesoramiento dado a la Iniciativa de la OMS para la Investigación de Vacunas y su aporte al progreso alcanzado en los últimos años en ese campo. Entre ellos están el Comité Asesor de la OMS sobre nuevos sistemas de administración de vacunas, el Comité Asesor de la OMS para la investigación de la vacuna antisarampionosa y el Grupo de la OMS para el desarrollo de productos para la vacuna antisarampionosa en aerosol. El trabajo relacionado con el proyecto para el desarrollo de la vacuna antisarampionosa en aerosol se realiza en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América, la Cruz Roja Estadounidense y la OMS y ha recibido apoyo financiero de la Fundación Bill y Melinda Gates.

REFERENCIAS

1. Stein CE, Birmingham M, Kurian M, Duclos P, Strebel P. The global burden of measles in the year 2000—a model that uses country-specific indicators. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S8–14.
2. Murray CJL, López AD, Mathers CD, Stein C. *The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods and Data Sources*. Geneva: World Health Organization; 2001 [revised]. (Discussion Paper 36). Disponible en: www3.who.int/whosis/discussion_papers/pdf/paper36.pdf. Acceso el 15 de mayo de 2003.
3. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Measles: Mortality Reduction and Regional Elimination. WHO/UNICEF Strategic Plan 2001–2005*. Geneva: WHO; 2001.

4. Henao-Restrepo AM, Strebel P, Hoekstra EJ, Birmingham M, Bilous J. Experience in global measles control, 1990–2001. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S15–21.
5. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf* 1998;19(6):435–454.
6. Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S291–298.
7. Galazka A, Milstien J, Zaffran M. *Thermostability of Vaccines*. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO/GPV/98.07).
8. de Quadros CA, Izurieta H, Carrasco P, et al. Progress toward measles eradication in the Region of the Americas. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S102–110.
9. Biellik R, Madema S, Taole A, et al. First 5 years of measles elimination in southern Africa: 1996–2000. *Lancet* 2002;359(9317):1564–1568.
10. Aylward B, Kane M, McNair-Scott R, Hu DJ. Model-based estimates of the risk of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus transmission through unsafe injections. *Int J Epidemiol* 1995;24(2):446–452.
11. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ* 1999;77(10):789–800.
12. Aylward B, Lloyd J, Zaffran M, McNair-Scott R, Evans P. Reducing the risk of unsafe injections in immunization programmes: financial and operational implications of various injection technologies. *Bull World Health Organ* 1995;73(4):531–540.
13. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations Population Fund. *Safety of Injections: WHO-UNICEF-UNFPA Joint Statement on the Use of Auto-disable Syringes in Immunization Services*. Geneva: WHO; 1999:1–4. (WHO/V&B/99.25). Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9948.pdf. Acceso el 23 de marzo de 2002.
14. Steinglass R, Boyd D, Grabowsky M, Laghari AG, Khan MA, Qavi A, et al. Safety, effectiveness and ease of use of a non-reusable syringe in a developing country immunization programme. *Bull World Health Organ* 1995;73:57–63.
15. Dicko M, Oni AQ, Ganivet S, Kone S, Pierre L, Jacquet B. Safety of immunization injections in Africa: not simply a problem of logistics. *Bull World Health Organ* 2000;78(2):163–169.
16. Hersh BS, Carr RM, Fitzner J, Goodman TS, Mayers GF, Everts H, et al. Ensuring injection safety during measles immunization campaigns: more than auto-disable syringes and safety boxes. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S299–306.
17. Bolotovskii VM, Grabowsky M, Clements CJ, Albrecht P, Brenner ER, Zargaryants AI, et al. Immunization of 6 and 9 month old infants with AIK-C, Edmonston-Zagreb, Leningrad-16 and Schwarz strains of measles vaccine. *Int J Epidemiol* 1994;23(5):1069–1077.
18. Moss WJ, Polack FP. Immune responses to measles and measles vaccine: challenges for measles control. *Viral Immunol* 2001;14(4):297–309.
19. Annunziato D, Kaplan MH, Hall WW, Ichinose H, Lin JH, Balsam D, et al. Atypical measles syndrome: pathologic and serologic findings. *Pediatrics* 1982;70(2):203–209.
20. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines. *JAMA* 1967;202(12):1075–1080.
21. Levine MM. Can needle-free administration of vaccines become the norm in global immunization? *Nat Med* 2003;9(1):99–103.
22. Polack FP, Lee SH, Permar S, Manyara E, Nousari HG, Jeng Y, et al. Successful DNA immunization against measles: neutralizing antibody against either the hemagglutinin or fusion glycoprotein protects rhesus macaques without evidence of atypical measles. *Nat Med* 2000;6(7):776–781.
23. Polack FP, Hoffman SJ, Moss WJ, Griffin DE. Differential effects of priming with DNA vaccines encoding the hemagglutinin and/or fusion proteins on cytokine responses after measles virus challenge. *J Infect Dis* 2003;187(11):1794–1800.
24. Pasetti MF, Barry EM, Losonsky G, Singh M, Medina-Moreno SM, Polo JM, et al. Attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhi and *Shigella flexneri* 2a strains mucosally deliver DNA vaccines encoding measles virus hemagglutinin, inducing specific immune responses and protection in cotton rats. *J Virol* 2003;77(9):5209–5217.
25. Abb J, Deinhardt F, Eisenberg J. The risk of transmission of hepatitis B virus using jet injection in inoculation. *J Infect Dis* 1981;144(2):176–179.
26. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Statement by participants [on the use of multiple-use nozzle jet injectors for immunization]. Meeting on Jet Injectors for Immunization: Current Practice and Safety; Improving Designs for the Future (sponsored by CDC and WHO), 2–4 October 1996, Atlanta, Georgia.

27. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program. Needle-free Injection Technology [Sitio en Internet]. Disponible en: www.cdc.gov/nip/dev/jetinject.htm. Acceso el 15 de mayo de 2003.
28. Ekwueme DU, Weniger BG, Chen RT. Model-based estimates of risks of disease transmission and economic costs of seven injection devices in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 2002;80(11):859–870.
29. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Report of the Steering Committee on New Delivery Systems*. Geneva: WHO; 2002.
30. Hoffman PN, Abuknesha RA, Andrews NJ, Samuel D, Lloyd JS. A model to assess the infection potential of jet injectors used in mass immunization. *Vaccine* 2001;19:4020–4027.
31. Cutts FT, Clements CJ, Bennett JV. Alternative routes of measles immunization: a review. *Biologicals* 1997;25(3):323–338.
32. LiCalsi C, Maniaci MJ, Christensen T, Phillips E, Ward GH, Witham C. A powder formulation of measles vaccine for aerosol delivery. *Vaccine* 2001;19(17–19):2629–2636.
33. LiCalsi C, Christensen T, Bennett JV, Phillips E, Witham C. Dry powder inhalation as a potential delivery method for vaccines. *Vaccine* 1999; 17(13–14):1796–1803.
34. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997;52(Suppl 2): S31–44.
35. Dilraj A, Cutts FT, Bennett JV, Fernández de Castro J, Cohen B, Coovadia HM. Persistence of measles antibody two years after revaccination by aerosol or subcutaneous routes. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1211–1213.
36. Dilraj A, Cutts FT, de Castro JF, Wheeler JG, Brown D, Roth C, *et al.* Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomised trial. *Lancet* 2000;355(9206):798–803.
37. Bennett JV, Fernández de Castro J, Valdespino-Gómez JL, García-García ML, Islas-Romero R, Echaniz-Avilés G, *et al.* Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull World Health Organ* 2002;80(10):806–812.
38. Fernández-de Castro J, Kumate-Rodríguez J, Sepúlveda J, Ramírez-Isunza JM, Valdespino-Gómez JL. La vacunación antisarampionosa en México por el método de aerosol. *Salud Publica Mex* 1997;39(1):53–60.
39. Sepúlveda-Amor J, Valdespino-Gómez JL, García-García M de L, Bennett J, Islas-Romero R, Echaniz-Avilés G, *et al.* A randomized trial demonstrating successful boosting responses following simultaneous aerosols of measles and rubella (MR) vaccines in school age children. *Vaccine* 2002;20(21–22):2790–2795.
40. Creare Engineering Research & Development. Mass Vaccination Technologies [Sitio en Internet]. Disponible en: www.creare.com/services/biomedical/mass_vacc.html. Acceso el 15 de mayo de 2003.
41. Black FL, Sheridan SR. Studies on an attenuated measles-virus vaccine: IV. Administration of vaccine by several routes. *N Engl J Med* 1960; 263:165–169.
42. Kress S, Schulderberg AE, Hornick RB, *et al.* Studies with live attenuated measles-virus vaccine. *Am J Dis Child* 1961;101:701–707.
43. Kok PW, Kenya PR, Ensering H. Measles immunization with further attenuated heat-stable measles vaccine using five different methods of administration. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77:171–176.
44. Simasathien S, Migasena S, Bellini W, *et al.* Measles vaccination of Thai infants by intranasal and subcutaneous routes: possible interference from respiratory infections. *Vaccine* 1997;15:329–334.
45. Vlatkovic R, Smerdel S, Gvojcic B, Manhalter T, Beck M, Weisz-Malecek R, *et al.* Intranasal administration of chick embryo fibroblast Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet* 1985;1(8427):520.
46. Liashenko VA, Krasnova VP, Youminova NV. Measles IgA in the nasal washings of adult volunteers and children immunized intranasally with measles vaccine L-16. *Hum Antibodies* 1999; 9:143–148.
47. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Report of the Steering Committee on Research Related to Measles Vaccines and Vaccination*. Geneva: WHO; 2001.
48. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Report of the Product Development Group for Measles Aerosol Vaccine*. Geneva: WHO; 2002.

LA CARGA DEL SÍNDROME DE LA RUBÉOLA CONGÉNITA

*Louis Z. Cooper*¹

INTRODUCCIÓN

Más de la mitad de los pediatras de los Estados Unidos son muy jóvenes para recordar algunas enfermedades prevenibles mediante vacunación, como la poliomielitis, el sarampión y la rubéola. La dificultad actual está no solamente en persuadir a los padres de familia de que sus hijos necesitan vacunas, sino también —de igual importancia— en impartir a los médicos de hoy el mismo entendimiento emocional, la misma pasión que nos ha impulsado a quienes consideramos esas enfermedades como una fuente de verdadero temor. Ese es el caso de los Estados Unidos, tanto en el sector público como en el privado. Dependemos mucho del sector privado para la administración de vacunas en los Estados Unidos. El éxito de nuestros programas de inmunización se ha basado en la colaboración pública y privada y cerca de 85% de la vacunación se realiza en establecimientos privados, aunque más de la mitad de las vacunas se compran hoy en día con fondos públicos.

Los principales acontecimientos históricos en nuestra comprensión de la rubéola y del síndrome de la rubéola congénita (SRC) son bien conocidos, a saber:

- 1815: George Maton describe una enfermedad con características definidas.
- 1866: Henry Veale acuña un nombre eufónico.
- 1942: Norman Gregg describe la rubéola congénita.
- 1962: Paul Parkman, Edward Buescher, Malcolm Artenstein, Thomas Weller y Franklin Neva aíslan el virus.
- 1963–1965: los Estados Unidos sufren una grave pandemia de rubéola.
- 1969: se autoriza en los Estados Unidos la vacuna contra la rubéola HPV-77 y Cendehill RA27/3.

La historia de la rubéola es un ejemplo clásico del tipo de situación en que generaciones de médicos pasan por alto una enfermedad porque no tienen idea de su existencia. Si tres madres, cada una con un bebé pequeño con cataratas, no se hubieran conocido en la sala de espera del consultorio del Dr. Norman Gregg, ni hubieran mencionado en su conversación que cada una había tenido rubéola al comienzo del embarazo y compartido eso con el Dr. Gregg, un buen oyente, ¿cuánto tiempo habríamos tenido que esperar para saber que padecer rubéola al comienzo del embarazo acarrea un grave riesgo de defectos congénitos (1)? La última pandemia de rubéola de grandes proporciones arrasó a los Estados Unidos en 1964, apenas tres años después de que se aislara con éxito el virus de la enfermedad en cultivo tisular.

¹ Profesor de Pediatría, Universidad de Columbia, Nueva York, EUA. Ex Presidente, Academia Estadounidense de Pediatría, EUA.

lar (2, 3). Armados con nuevos instrumentos para cultivo de virus y estudios serológicos, varios investigadores pudieron ampliar nuestra comprensión del espectro de resultados asociados a la rubéola durante el embarazo (4). En Nueva York, que tenía el único programa con capacidad de diagnóstico del virus de la rubéola en una zona metropolitana de 20 millones de habitantes, nuestro equipo del Hospital Bellevue/Centro Médico de la Universidad de Nueva York tuvo la oportunidad de evaluar a centenares de mujeres embarazadas y a sus bebés para diagnosticar casos sospechosos de rubéola y del síndrome de la rubéola congénita. El material aquí descrito, en su mayoría notificado en otros medios, representa el trabajo de un numeroso equipo interdisciplinario, el Proyecto de Evaluación de Defectos Congénitos por Rubéola, conocido como el Proyecto de la Rubéola. Los hallazgos, algunos bastante sorprendentes en su época, han sido confirmados por muchos otros investigadores (5). Estas comprobaciones también ayudaron a destacar la astucia clínica de Gregg y de otros que trabajaron sin confirmación virológica. En este capítulo se resumen las diferencias entre la rubéola observada en los niños y los adultos —generalmente benigna— y el síndrome de la rubéola congénita, consecuencia de la rubéola durante el embarazo.

RUBÉOLA

En los niños y adultos, la rubéola suele presentarse como un exantema leve, de tres días de duración, aunque el espectro de infección se extiende desde una presentación completamente subclínica hasta una enfermedad más típica del sarampión. El cuadro típico se caracteriza por poca fiebre, malestar leve y adenopatía, particularmente en la región cervical posterior y postauricular. Sin embargo, la erupción maculopapular no tiene una característica distintiva y aun la presencia de adenopatía postauricular no es patognómica. Los adultos son más propensos a artralgia pasajera o, a veces, artritis, pero las complicaciones son raras. Los pacientes son más contagiosos unos días antes de la erupción y de 7 a 14 días des-

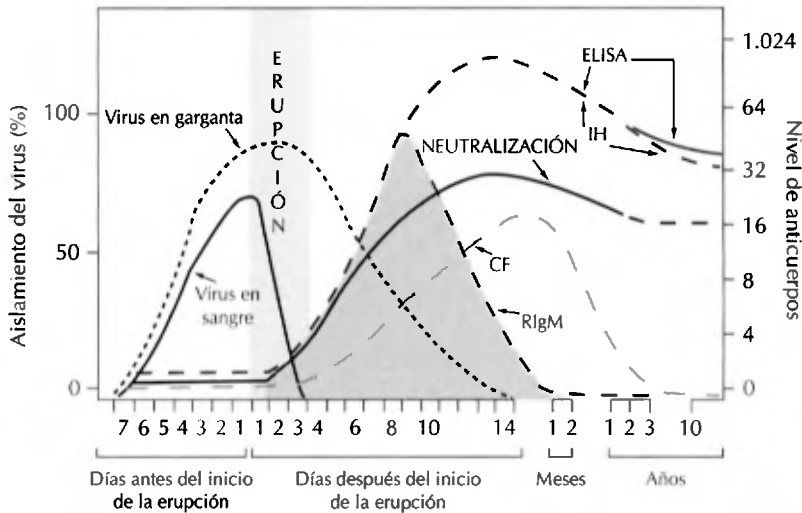
pués de la misma. Antes de diagnosticar la rubéola en el laboratorio, la frecuencia de rubéola asintomática, es decir sin erupción (tal vez de 25% a 50%), complicaba las medidas de control y la evaluación del riesgo de infección fetal. En un ambiente controlado, el equipo de Krugman caracterizó el patrón de virología y la respuesta inmunitaria a la rubéola, con lo que sentó la base para la evaluación de las vacunas contra esa enfermedad (figura 1). En estudios de inoculación controlados, cualquier nivel de anticuerpos preexistentes confirió protección contra la enfermedad clínica y la viremia, los principales problemas relacionados con la enfermedad durante el embarazo.

SÍNDROME DE LA RUBÉOLA CONGÉNITA

Si bien la rubéola posnatal es típicamente leve, de resolución espontánea y sin secuelas duraderas, el impacto del síndrome de la rubéola congénita (SRC) en un bebé de 11 meses son obviamente dolorosos. El retraso del crecimiento y un profundo retraso del desarrollo, microencefalia, cataratas, hepatoesplenomegalia persistente, cardiopatía, sordera y meningitis en curso van acompañados de infección y contagio continuos por el virus de la rubéola. También hay drásticas diferencias en el patrón de excreción del virus y de respuesta de los anticuerpos a la infección que comienza *in utero*. Si bien la eliminación faríngea del virus de la rubéola puede durar menos de dos semanas en caso de esta enfermedad, un bebé con el síndrome de la rubéola congénita puede permanecer contagioso por varios meses (figura 2). Casi todos los recién nacidos con el SRC tienen concentraciones detectables de IgM específica de la rubéola (RIgM) en el período prenatal y en las primeras semanas de vida. La IgG específica de la rubéola se convierte luego en una característica dominante y persiste de manera indefinida en un 80% a 90% de los pacientes con el SRC.

En varios estudios de tejido fetal obtenido en casos de aborto por causa de rubéola materna se demostró que el virus de la rubéola está prácticamente en todos los órganos. Por lo tanto, no debe sorprendernos el hecho de que el SRC tenga una anatomopatología clínica tan

FIGURA 1. Historia natural de la rubéola: patrón de excreción del virus y de la respuesta de anticuerpos.



Fuente: Adaptado de Cooper LZ, Krugman S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. *Arch Ophthalmol* 1967;77(4):434.

generalizada. En un estudio *in vitro* de las células infectadas por rubéola en cultivo y en un estudio histopatológico de especímenes clínicos se ha demostrado que las lesiones clínicas reflejan alteración del crecimiento celular más que una respuesta inflamatoria.

En estudios seroepidemiológicos de la rubéola se ha confirmado que, en climas templados, esta es una enfermedad universal que alcanza su punto máximo de incidencia principalmente en los niños en los primeros años de escuela. En los Estados Unidos se han presentado epidemias a intervalos irregulares de 6 a 9 años. La grave epidemia de 1963-1964 fue la primera después de disponerse de instrumentos virológicos. Se observó claramente que por lo menos 1% de los embarazos durante el período de la epidemia sufrió daño debido a la rubéola y que hubo 20.000 niños sobrevivientes con el SRC.

MANIFESTACIONES NEONATALES DEL SRC

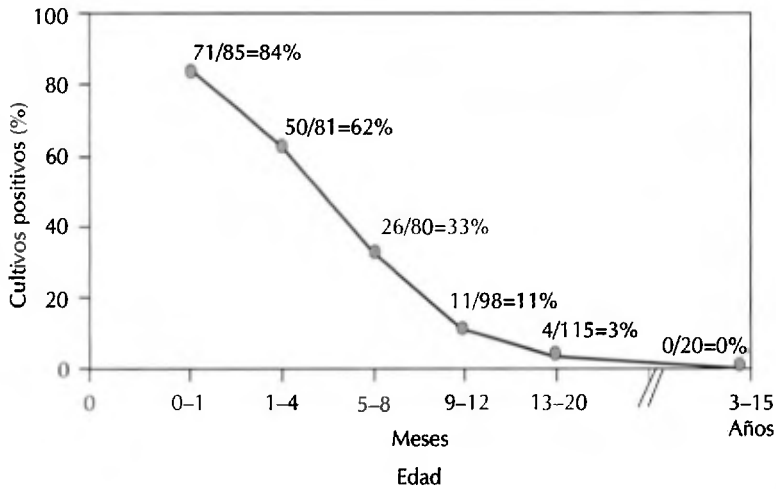
La combinación de una epidemia importante y de la confirmación de la infección por rubéola en el laboratorio llevaron a reconocer los sín-

dromes clínicos que no estaban bien caracterizados antes de 1964. Si bien muchos recién nacidos con el SRC parecen ser normales en el momento de nacer, otros tienen impresionantes manifestaciones neonatales pasajeras, tales como púrpura trombocitopénica, hepatitis y pruebas radiográficas de alteraciones del crecimiento óseo. La trombocitopenia y las lesiones óseas (en un principio indistinguibles de las causadas por la sífilis congénita) desaparecen por completo en los bebés sobrevivientes.

El reconocimiento de que muchos bebés infectados parecen normales ha sido importante para entender todo el impacto del SRC, puesto que no se podía detectar la pérdida de la audición ni la discapacidad neurológica congénita en la lactancia. En los bebés infectados fue sorprendente que tanto los que presentaban enfermedad clínica como los de apariencia normal fueron contagiosos para los contactos directos durante la eliminación del virus en las secreciones faríngeas (figura 2).

El retraso del crecimiento intrauterino es una característica del SRC. La distribución del peso al nacer en esos niños es obviamente menor que en la población general de recién

FIGURA 2. Incidencia de excreción del virus en lactantes y niños pequeños con el síndrome de la rubéola congénita, por edad.



Fuente: Adaptado de Cooper LZ, Krugman S. Clinical manifestations of postnatal and congenital rubella. *Arch Ophthalmol* 1967;77(4):437.

nacidos en los Estados Unidos (figura 3). Aunque muchos bebés afectados por el SRC tuvieron un peso al nacer situado dentro de la escala normal, cuando se dispuso del peso de sus hermanos para fines de comparación, los primeros pesaban menos.

Los mecanismos patogénicos del SRC se agrupan en tres categorías. Los citados antes, observados en el período neonatal, son pasajeros en los sobrevivientes y probablemente indican una alta incidencia de infección activa por el virus, tal vez provocada por la respuesta inmunitaria incipiente del bebé. El resto de este capítulo explica la enfermedad estructural grave permanente en casos del SRC y las manifestaciones de aparición tardía. Algunas son comunes; otras raras.

LESIONES OCULARES CAUSADAS POR EL SRC

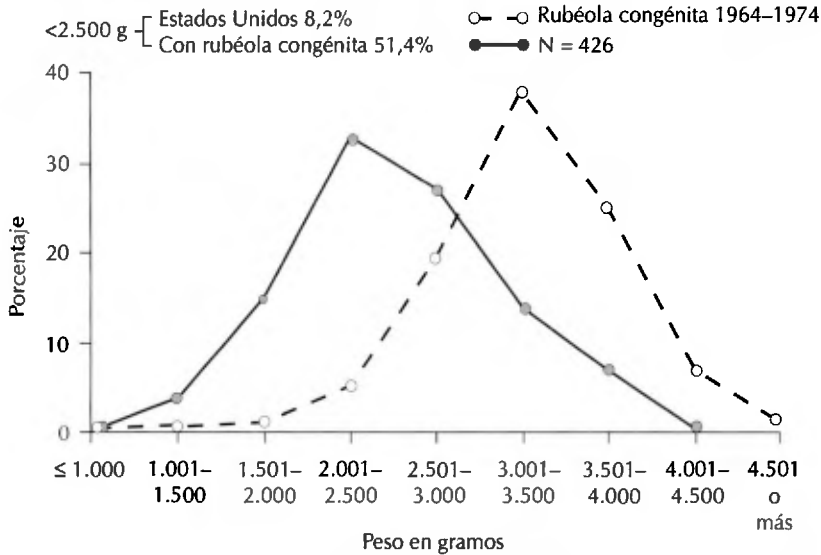
Las cataratas causadas por rubéola, las lesiones que le llamaron la atención a Norman Gregg, son bilaterales en la mitad de los casos. Aunque estas lesiones nucleares densas son fáciles de reconocer y a menudo son detectadas

por los padres de familia, los ojos del recién nacido pueden tener una apariencia totalmente normal al nacer y en los primeros días de vida. La catarata puede ser causada por microftalmía en el mismo ojo y por miopía grave en el otro. Puesto que esos niños suelen ser sordos, es particularmente importante detectar y corregir la miopía.

El glaucoma congénito en el SRC es una fenocopia, también difícil de pasar por alto, pero no siempre presente en el momento de nacer y que se manifiesta en las primeras semanas de vida. El glaucoma congénito exige tratamiento quirúrgico al igual que las cataratas, pero mientras que en estas últimas los oftalmólogos pueden tratar de ganar tiempo en las primeras semanas de vida antes de la cirugía, en el glaucoma congénito es mejor que un oftalmólogo experto en esta rara afección realice la intervención quirúrgica tan pronto como sea posible. En el SRC, la catarata es 10 veces más común que el glaucoma congénito. En ambos casos, el tratamiento exige la cuidadosa adaptación de la lente en el período postoperatorio.

La lesión ocular más común por rubéola no es ni la catarata ni el glaucoma, sino la agluti-

FIGURA 3. Comparación del peso al nacer de los lactantes con rubéola congénita confirmada, 1964–1974, con el peso al nacer de la población en general, 1967, Estados Unidos de América.



Fuente: Cooper LZ. Congenital rubella in the United States. En Krugman S, Gershon AA (eds). *Infections of the Fetus and Newborn Infant*. Nueva York: Alan R Liss; 1975.

nación de la capa pigmentaria retiniana. Esta afección, llamada degeneración macular, no es una retinitis porque no es un proceso inflamatorio, sino otro ejemplo de alteración del crecimiento. No se ha demostrado que estas lesiones tengan importancia funcional, pero son un dato útil para el diagnóstico, especialmente al evaluar a un niño con pérdida de la audición o lesión cerebral.

LESIONES CARDÍACAS CAUSADAS POR EL SRC

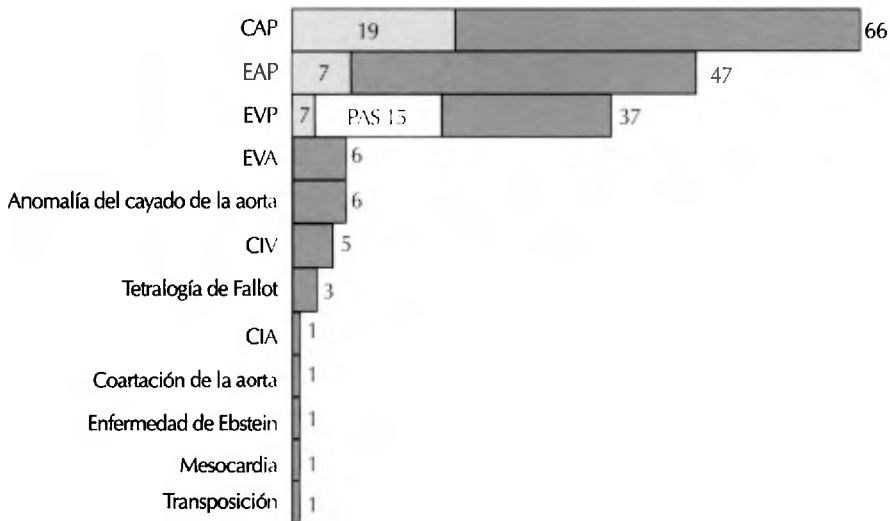
La cardiopatía congénita ha contribuido a la mortalidad por el SRC. Aunque los mecanismos siguen siendo desconocidos, la atención se ha concentrado mucho en la cardiopatía, al igual que en las lesiones oculares. Los pacientes tienen ya sea cataratas o glaucoma (primario), nunca ambos, y las lesiones cardíacas están localizadas en una región específica, alrededor de la arteria pulmonar (figura 4). La lesión cardíaca clásica en el SRC es el conducto arterial persistente, con o sin lesiones pulmonares. Casi

todas estas lesiones pueden corregirse hoy en día con una intervención quirúrgica.

SORDERA

El defecto más común de la rubéola es la pérdida de la audición. La razón de ello es muy sencilla. La cardiopatía, las cataratas y el glaucoma son consecuencias de la rubéola materna antes de la novena o décima semana de embarazo, porque al llegar esa etapa gestacional ya está completa la organogénesis. Sin embargo, el oído interno es susceptible al daño ocasionado por la rubéola hasta el cuarto mes de gestación. La pérdida de la audición es neurosensorial. Puede ser unilateral o bilateral, leve o profunda y no tiene una configuración audiométrica característica. Con todo, muy a menudo es grave o profunda. Sin detección e intervención tempranas, la sordera es un gran obstáculo para el desarrollo del lenguaje. La tecnología de diagnóstico y tratamiento de la sordera congénita ha mejorado notablemente desde que ocurrió la epidemia de rubéola en

FIGURA 4. Manifestaciones de cardiopatía en 96 niños con cardiopatía causada por rubéola congénita^a de 0 a 5 años de edad.



^a Confirmada con análisis virológicos y cardiológicos en el laboratorio.

CAP — Conducto arterioso persistente; EAP — esclerosis de la arteria pulmonar; EVP — estenosis de la válvula pulmonar; EVA — estenosis de la válvula aórtica; CIV — comunicación interventricular; CIA — comunicación interauricular.

los Estados Unidos. La deficiencia auditiva congénita continúa como uno de los principales defectos congénitos y la detección temprana y la intervención oportuna siguen siendo desafíos clínicos y para el desarrollo. No obstante, desde el control de la rubéola mediante la inmunización, el número de niños con sordera congénita en los Estados Unidos se ha reducido drásticamente.

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CAUSADA POR EL SRC

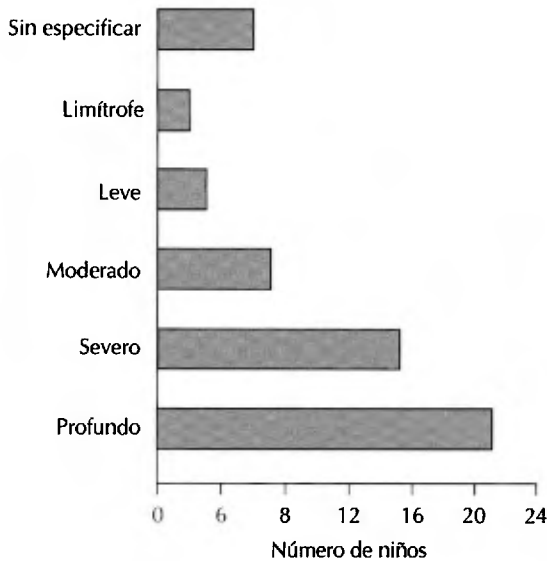
Las lesiones más frustrantes y devastadoras causadas por la rubéola son las que afectan al cerebro en formación. En comparación con la alta especificidad del virus en lo que respecta a sus objetivos celulares en los ojos y el corazón, el virus parece dispararse al azar en el cerebro. Como consecuencia de la infección por el virus de la rubéola disperso de manera imprevisible, la lesión cerebral producida tampoco se puede pronosticar y la infección cerebral puede tener

manifestaciones clínicas aun en el comienzo de la lactancia, cuando el desarrollo cerebral es tan rápido y crítico.

El retraso mental profundo de índole general puede afectar todos los aspectos del desarrollo y es el efecto más devastador de la rubéola en los niños. El retraso mental como manifestación del SRC sigue el patrón típico de lesión biológica prenatal temprana, siendo más común el retraso profundo o grave (figura 5). Por otra parte, los niños pueden tener una inteligencia normal, pero presentar defectos motores debilitantes como diplejía espástica.

Fue muy sorprendente reconocer que el SRC es una causa de autismo. El comportamiento autista característico fue observado por primera vez por el equipo clínico y educativo del Proyecto de la Rubéola y luego fue bien caracterizado por el equipo de investigaciones sobre el comportamiento (encabezado por Stella Chess). Este último demostró que 7% de los niños del estudio tenían autismo típico o atípico, una frecuencia casi 100 veces mayor que

FIGURA 5. Grado de retraso mental en 54 niños con esa afección entre 210 con rubéola congénita.



la prevista en la población en general en esa época. El SRC fue y sigue siendo la única causa documentada de autismo. En 1975, cuando se notificaron estas observaciones, eran contrarias a las opiniones psiquiátricas predominantes en el sentido de que el autismo era el resultado de una crianza anormal. Es obvio que el SRC no es una causa importante de autismo ni de los trastornos del espectro del autismo. Es irónico que aunque la vacuna contra la rubéola ha eliminado casi por completo el SRC autóctono en los Estados Unidos, muchos creen que la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR) es la causa de los trastornos del espectro del autismo, aun ante un creciente número de informes que demuestran que no existe tal relación.

TRASTORNOS ENDOCRINOS CAUSADOS POR EL SRC

Hay otros hechos biológicos sorprendentes relacionados con las manifestaciones emergentes tardías del SRC. Uno de ellos es la aparición de diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM),

documentado en aproximadamente 20% de los pacientes del Proyecto de la Rubéola al llegar a la edad adulta. Esta prevalencia es más de 100 veces superior a la observada en la población general. Los estudios del tipo HLA indican que los pacientes diabéticos afectados por el síndrome de la rubéola congénita tienen la misma frecuencia de haplotipos HLA seleccionados que los diabéticos sin ese síndrome (por ejemplo, más haplotipos HLA DR3 y menos HLA DR2). La presencia de anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos y de superficie citotóxicos en los niños afectados por el SRC no parece guardar relación con ningún tipo específico de HLA. Se ha propuesto que la infección congénita aumenta la penetrancia de la sensibilidad a la diabetes preexistente en esos pacientes.

Se ha notificado disfunción tiroidea en cerca de 5% de los pacientes, que se manifiesta como hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis. Al parecer, hay varios mecanismos autoinmunitarios causantes de esas anomalías. Se ha demostrado la presencia del antígeno del virus de la rubéola en la glándula tiroidea de un adolescente sintomático con el SRC.

Aunque se ha notificado la deficiencia de la hormona del crecimiento en un grupo de ocho niños mayores con retraso del crecimiento afectados por el SRC, no se encontraron pruebas de anomalía funcional del eje hipotálamo-hipofisario y se observaron concentraciones normales o elevadas de somatomedina C. Los patrones del crecimiento en un grupo de 105 adolescentes tardíos revelaron los tres patrones siguientes: crecimiento constantemente por debajo del quinto percentil; crecimiento normal, pero con terminación temprana, generalmente con una estatura final por debajo del quinto percentil; y crecimiento normal. La deficiencia del crecimiento guardó estrecha correlación con la magnitud de los déficits cognitivos.

CONSECUENCIAS DEL SRC PARA LA FAMILIA Y LA COMUNIDAD

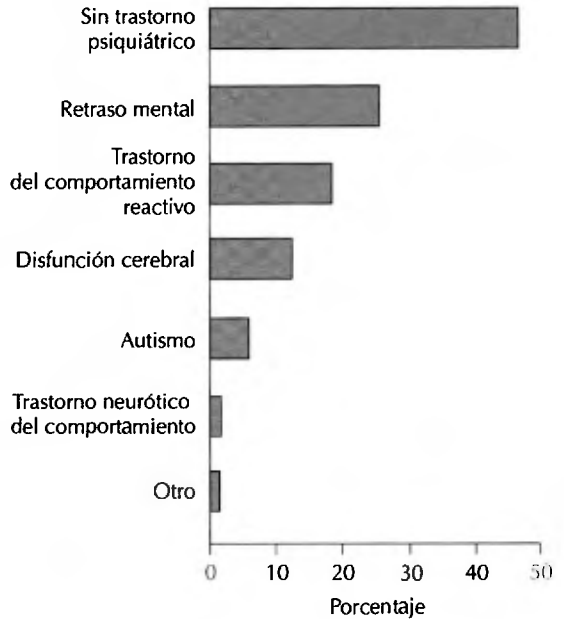
La frecuencia de lesión multiorgánica en casos del SRC representó un reto para los métodos

modernos de educación especial hace casi 40 años, y todavía lo es. Sin embargo, el pronóstico de cada niño ha sido bastante variable y no puede predecirse solamente a partir de las deficiencias de la vista o la audición. Un importante factor determinante ha sido la magnitud de la lesión cerebral.

Los estatutos federales aprobados en respuesta a la crisis de tantos niños sordos y ciegos después de la epidemia de 1964 se convirtieron en los precursores de la intervención temprana y de la Ley sobre la Educación de las Personas con Discapacidad, que ahora define la función del gobierno federal para todos los niños que necesitan educación especial en los Estados Unidos. La Educación Preescolar de los Niños con Discapacidades Múltiples (establecida por el Proyecto de la Rubéola en el hospital de Bellevue en 1967) fue un modelo de uso generalizado en la actualidad, que ha sido reemplazado por programas establecidos con la intención de matricular a los bebés tan pronto se reconozca una discapacidad congénita, aun en la lactancia.

¿Qué les sucede a los niños con el SRC? Del grupo de 270 niños estudiados desde los primeros años de vida hasta los 10 años de edad, solamente 20% estaban en una escuela regular, con ayuda o sin ella (figura 6). Muchos niños necesitaban extensa educación especial, tanto por discapacidades únicas como múltiples. A los 10 años, un gran número de esos niños fueron internados en instituciones. El Proyecto de la Rubéola ya no hace el seguimiento de la cohorte de una manera organizada. Sin embargo, una aproximación informal hecha cuando los sobrevivientes estaban comenzando la edad adulta reveló que solamente un tercio de ellos podía funcionar independientemente en la comunidad; otro tercio necesitaba mucho apoyo de la familia en el hogar, y el tercer grupo exigía atención institucional, por ejemplo, en residencias de atención colectiva. La carga económica y social del cuidado de esos sobrevivientes ha sido enorme.

FIGURA 6. Porcentaje de diagnósticos psiquiátricos en 210 niños con rubéola congénita.

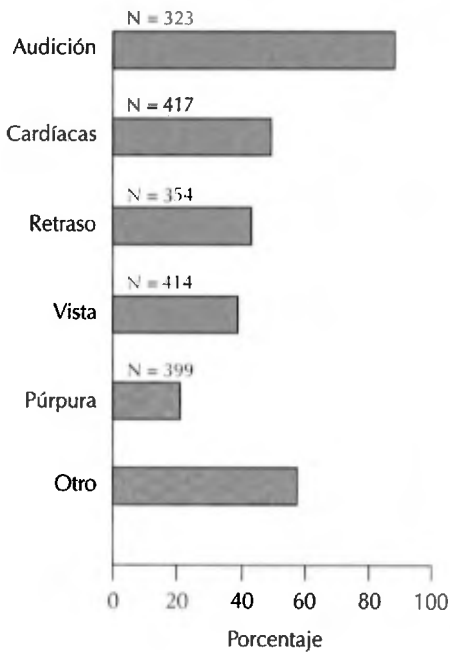


PERSPECTIVAS FINALES SOBRE LA MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL SRC ANTES DEL CONTROL POR MEDIO DE LA VACUNA

No se pueden definir con precisión todas las repercusiones de la última epidemia grave de rubéola en los Estados Unidos. En Nueva York, los datos del Proyecto de la Rubéola revelaron el espectro de manifestaciones comunes en 429 niños con el SRC (figura 7). Estos datos no reflejan la distribución de la enfermedad clínica en todos los niños con el SRC, porque los lactantes fueron inscritos en el proyecto por causa de una lesión reconocida (por ejemplo, cataratas o lesión cardíaca). Obviamente, la pérdida de la audición está subrepresentada en este grupo porque suele detectarse en niños mayores que los inscritos en el Proyecto cuando eran lactantes.

No hemos perdido de vista el hecho de que se interrumpieron tres cuartas partes de los

FIGURA 7. Principales manifestaciones clínicas en 429 niños con rubéola congénita.^a



^a Casos confirmados en el laboratorio.

embarazos de aproximadamente 400 mujeres que presentaron rubéola durante el período de la epidemia (notificadas al Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York), aun antes de la decisión tomada por la Corte Suprema de Justicia de los Estados Unidos en el caso de Rowe contra Wade. Es obvio que si esos embarazos hubieran continuado, el número de casos del SRC en Nueva York habría tenido un aumento considerable.

Hoy en día sabemos que cuando la rubéola ocurre al comienzo del embarazo, el riesgo de infección fetal y del SRC es muy alto, probablemente mayor de 80% en las ocho primeras semanas de gestación, con una reducción a casi cero después de 16 semanas. No obstante, cuando se trata de embarazos particulares, el resultado sigue siendo imprevisible, como lo indica el caso de unos gemelos cuyo seguimiento se realizó en el Proyecto de la Rubéola. Uno era más pequeño y sordo por causa del SRC; el otro no tenía la infección y era normal. La conclusión es clara. El SRC ha sido una trágica causa de morbilidad y mortalidad. Por fortuna, donde se aplica regularmente la inmunización durante la infancia —sobre todo la vacuna MMR— raras veces se observa el SRC.

REFERENCIAS

1. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941;3:35-46.
2. Weller TH, Neva FA. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella-like illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111:215.
3. Parkman PD, Buescher EL, Artenstein MS. Recovery of rubella virus from army recruits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;111:225.
4. Krugman S, ed. Rubella symposium. *Am J Dis Child* 1965;110:345.
5. Krugman S, ed. International Symposium on Prevention of Congenital Infection. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 1).
6. Cooper LZ. Congenital rubella in the United States. En: Krugman S, Gershon AA, eds. *Infections of the Fetus and Newborn Infant*. New York: Liss; 1975:1.

CONTROL ACELERADO DE LA RUBÉOLA Y PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE LA RUBÉOLA CONGÉNITA: EXPERIENCIAS EN LAS AMÉRICAS

Gina Tambini,¹ Carlos Castillo-Solórzano,² Mónica Brana³ y Ciro A. de Quadros⁴

En respuesta a la continua circulación del virus de la rubéola y al potencial de graves epidemias de esa enfermedad en la Región, el Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendó en 1997 la ejecución de una iniciativa regional para fortalecer las actividades de prevención de la rubéola y del síndrome de la rubéola congénita (SRC). La iniciativa incluyó la introducción de una vacuna que contenía el virus de la rubéola a los programas rutinarios de inmunización infantil; la vacunación de mujeres de edad reproductiva; la formulación de estrategias específicas de vacunación para el control acelerado de la rubéola y la prevención del SRC; el establecimiento de sistemas integrados de vigilancia del sarampión y de la rubéola; la puesta en práctica de un sistema de

vigilancia del SRC, y el apoyo para ampliar la capacidad de aislamiento del virus de la rubéola en el laboratorio.

En 1986, 16 años después de que se concediera la licencia de la vacuna contra la rubéola, seis países (Canadá, Costa Rica, Cuba, los Estados Unidos, Panamá y Uruguay) habían introducido la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR) a sus programas de inmunización infantil. Apenas en enero de 2003, 42 de los 44 países y territorios de la Región de las Américas habían introducido finalmente una vacuna que contenía el virus de la rubéola a sus programas nacionales de inmunización infantil: sarampión y rubéola (MR) o sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).

Los dos países restantes, a saber, Haití y la República Dominicana, harán lo mismo entre 2003 y 2004. Cuba fue el primer país en eliminar la rubéola y el SRC con una estrategia conjunta concentrada en las mujeres adultas y los niños que recibieron una vacuna del virus de la rubéola; el último caso del SRC se notificó en 1989 y el último caso de rubéola, en 1995. Esta meta se logró sobre todo por medio de dos campañas de vacunación masiva en 1985 y 1986, la primera concentrada en mujeres de 18 a 30 años y la segunda, en niños de 1 a 14 años.

En la reunión del Grupo Técnico Asesor celebrada en el Canadá en 1999, se formuló una

¹ Gerente, Área de Salud Familiar y Comunitaria, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

² Asesor Regional en Vacunas e Inmunización, Área de Salud Familiar y Comunitaria, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

³ Oficial Técnico, Área de Salud Familiar y Comunitaria, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

⁴ Director, Programas Internacionales, Instituto de Vacunas Albert B. Sabin. Ex Director, División de Vacunas e Inmunización, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

estrategia de control acelerado de la rubéola y prevención del SRC para la Región, a partir de la experiencia de Cuba y de los países de habla inglesa del Caribe en campañas de vacunación masiva de adultos contra la rubéola. La estrategia se basa en la vacunación de hombres y mujeres adultos, junto con la introducción de la vacuna contra la rubéola a los programas nacionales de inmunización infantil. Con esta estrategia de vacunación conjunta se busca disminuir con rapidez la circulación del virus de la rubéola y, al mismo tiempo, prevenir el cambio de la carga de la enfermedad a los adultos jóvenes susceptibles, particularmente las mujeres de edad reproductiva, con lo que se evita la incidencia del SRC.

La razón principal de una estrategia de vacunación acelerada es reducir el tiempo para interrumpir la circulación del virus de la rubéola y prevenir la manifestación del SRC. Casi todos los países de la Región ya han puesto en práctica la vacunación rutinaria contra la rubéola en la infancia. Dado que esta estrategia se destina principalmente a la protección de la población infantil, pero no de las mujeres de edad reproductiva, llevaría más de 20 años controlar el SRC.

La experiencia de Cuba y los países de habla inglesa del Caribe ha ayudado a configurar las iniciativas de control acelerado en Brasil, Chile, Costa Rica y Honduras (figura 1). Estos cuatro países han realizado campañas de vacunación masiva de adultos para el control acelerado de la rubéola y la prevención del SRC. Brasil (2001–2002) y Chile (1999) han centrado esas campañas en las mujeres y logrado una cobertura superior a 95% (figura 2). Al concentrar la campaña en las mujeres y los hombres, Costa Rica (2001) logró casi 100% de cobertura y Honduras (2002), 80%.

La vacunación en masa de grupos heterogéneos de la población, formados por hombres, mujeres y adolescentes, ha permitido lograr una alta cobertura. Por ejemplo, en Costa Rica, se inmunizó a 42% de la población (1,6 millones de personas) en un mes. La vacunación masiva de 28 millones de mujeres contra la rubéola en el Brasil también ha dejado importan-

tes lecciones sobre la vacunación de grandes grupos de población. Cuba, Brasil y Honduras usaron la vacuna MR; Chile usó la vacuna monovalente contra la rubéola.

La experiencia de los países de habla inglesa del Caribe también ha ofrecido información útil sobre el costo-beneficio de la inmunización contra la infección causada por el virus de la rubéola. Estos estudios muestran que los beneficios de la vacunación para el control acelerado son muy superiores a los costos del tratamiento del SRC y de la rehabilitación correspondiente. La relación costo-beneficio de la interrupción de la rubéola y la prevención del SRC en todo el Caribe de habla inglesa se estimó en 13,3:1. El costo-eficacia de las campañas de vacunación en masa se estimó en un promedio de US\$ 2.900 por caso del SRC prevenido. Barbados y Guyana calcularon sus propios costos de interrupción de la transmisión con una relación costo-beneficio de 4,7:1 en Barbados y de 38,8:1 en Guyana y un costo-eficacia de US\$ 1.633 por caso prevenido del SRC.

Se ha documentado el impacto de las estrategias de vacunación acelerada contra la rubéola en la rápida reducción de la morbilidad causada por el SRC en Cuba, los países de habla inglesa del Caribe y Chile, así como la rápida interrupción de la transmisión del virus de la rubéola en Costa Rica. Hoy en día se reconoce que el SRC es un grave problema de salud pública. Con todo, los limitados datos de vigilancia siguen siendo motivo de preocupación, ya que proporcionan solamente una vista parcial de la carga real de la enfermedad y del éxito de las iniciativas. En respuesta a ello, se han introducido otros instrumentos que pueden mejorar la identificación de los casos sospechosos del SRC. Estos últimos incluyen colaboración con el Sistema Informático Perinatal del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano de la OPS/OMS y del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. La información acopiada comprende la historia de la exposición materna a la rubéola; la enfermedad clínica de la madre durante el embarazo; el estado de vacunación de la madre; la confirmación de la ru-

FIGURA 1. Países con programas de control acelerado de la rubéola y del síndrome de la rubéola congénita en las Américas, por estrategia, diciembre de 2002.

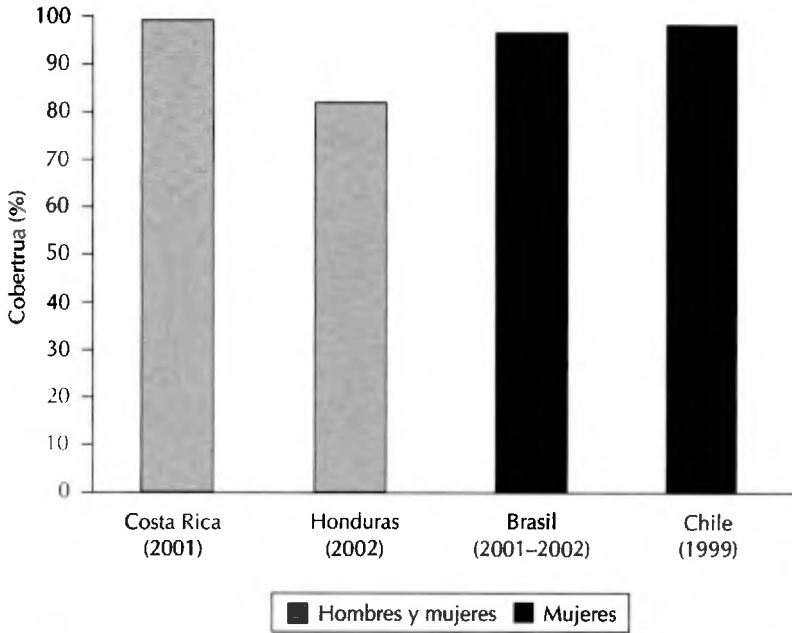


béola materna en el laboratorio, y cualquier malformación congénita, hepatoesplenomegalia o púrpura en el recién nacido.

A medida que los países de la Región de las Américas emprendan el control acelerado de la rubéola, revestirá importancia crítica la documentación de la cepa endémica en cada país para determinar si el caso es importado o no.

Como sucede con el sarampión, aunque un país logre eliminar la rubéola, pueden haber importaciones del virus, lo que podrá evitarse solamente cuando otras regiones de todo el mundo tomen medidas similares. Por ende, se recomienda la confirmación del diagnóstico en el laboratorio. También se recomienda que se sometán a pruebas de detección de IgM de la

FIGURA 2. Cobertura de vacunación contra la rubéola, Brasil, Chile, Costa Rica y Honduras.



rubéola los pacientes con erupción cutánea y fiebre que tuvieron resultados negativos en el examen de detección serológica de IgM del sarampión. En los lactantes con el SRC, la IgM de la rubéola se detecta fácilmente en el suero recolectado durante los seis primeros meses de vida.

El virus de la rubéola puede aislarse de una muestra por frote nasofaríngeo obtenido hasta los 12 meses de edad. No obstante, en la actualidad, son pocos los estudios clínicos de rubéola o del SRC que se confirman por análisis de laboratorio y se presentan muy pocos especímenes virológicos para tipificación molecular. A medida que los países establezcan programas de control acelerado de la rubéola y del SRC, estos campos deberán fortalecerse. La tipificación molecular de los aislados víricos permitirá identificar la fuente y la propagación de los brotes de rubéola y los casos del SRC y determinar las variaciones de las cepas del virus de la rubéola.

Los países que ya están ejecutando la estrategia de control acelerado de la rubéola necesi-

tarán mantener sistemas de vigilancia eficaces. En la actualidad, la vigilancia de la erupción cutánea y de la fiebre es el instrumento más eficaz. Los sistemas de vigilancia y el diagnóstico de laboratorio adecuado permitirán detectar la actividad del virus de la rubéola, documentar el efecto de la estrategia de vacunación contra la rubéola en ejecución e investigar cada caso confirmado, en lugar de limitarse a localizar el lugar de circulación del virus. Es preciso hacer hincapié en la confirmación por laboratorio de todos los casos sospechosos de rubéola.

Los países de las Américas indican que han logrado grandes adelantos en su esfuerzo por controlar la rubéola y prevenir el SRC. Las autoridades de salud de la Región han enfrentado el desafío proporcionando apoyo político clave en el ámbito de cada país. En la 26.^a Conferencia Sanitaria Panamericana, en septiembre de 2002, los Cuerpos Directivos de la OPS aprobaron una resolución en la que se pidió a los Estados Miembros que realizaran iniciativas de control acelerado de la rubéola y pre-

vención del SRC, y que siguieran mejorando la vigilancia epidemiológica de la rubéola y del SRC e introdujeran procedimientos de diagnóstico e investigación en el laboratorio.

La Región de las Américas ha proporcionado excelente información sobre la gama de problemas que enfrentan los países que introducen la vacuna contra la rubéola, incluso estrategias para la aplicación de la vacuna, la importancia de la vigilancia junto con la confirmación de casos de rubéola y del SRC en el laboratorio, y el valor de los estudios de economía de la salud. Todos estos adelantos son posibles gracias a las alianzas establecidas entre la OPS, The March of Dimes, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Es-

tados Unidos, el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

BIBLIOGRAFÍA

- Castillo-Solórzano C, Carrasco P, Tambini G, Reef S, Brana M, de Quadros CA. New horizons in the control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome in the Americas. *J Infect Dis* 2003;187:S146-S152.
- Castillo-Solórzano C, de Quadros CA. Control acelerado de la rubéola y prevención del síndrome de rubéola congénita en las Américas. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(4):273-276.

EL DESAFÍO DE LA FIEBRE AMARILLA

*Thomas P. Monath*¹

La fiebre amarilla es la fiebre hemorrágica vírica original, una enfermedad alarmante y potencialmente mortal. Durante el siglo XIX, su azote llegó a ser tan grave en algunas partes de las Américas que la enfermedad fue el principal catalizador para el nacimiento de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1902.

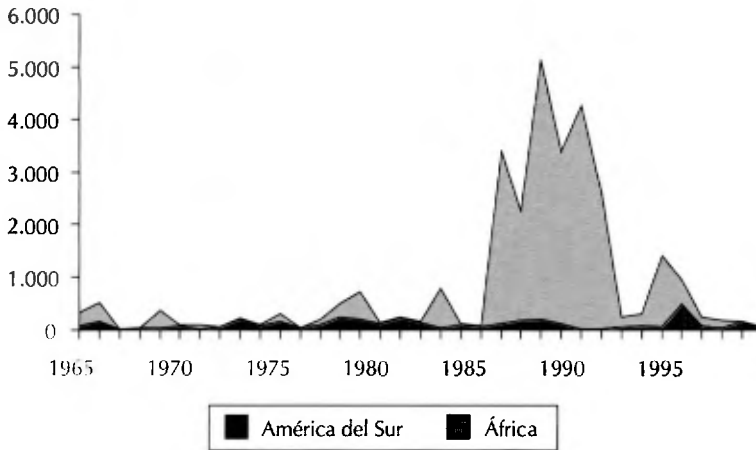
Hoy en día persiste la amenaza de la fiebre amarilla en las zonas tropicales de África y las Américas. Aproximadamente 15% de los infectados por la picadura de un mosquito portador del virus manifiestan el síndrome de hepatitis y de 20% a 50% de esos pacientes sucumben a la enfermedad. Aunque en los últimos años se ha prestado mucha atención a las enfermedades causadas por el virus del Ébola y a otras enfermedades emergentes, la incidencia, morbilidad y mortalidad causadas por la fiebre amarilla sobrepasan con creces las ocasionadas por otras fiebres hemorrágicas víricas. El agente etiológico, el virus de la fiebre amarilla, probablemente se separó de un linaje ancestral de flavivirus hace unos 3.500 años. A diferencia de otros virus de ARN, parece tener un genoma bastante estable. Hay siete variantes o genotipos reconocidos, dos en América del Sur y cinco en África. Por fortuna, desde el punto de vista del control de las enfermedades, las diferencias genotípicas distintivas de

las cepas geográficas no se traducen en diferencias antigénicas y se ha demostrado que una sola vacuna contra la fiebre amarilla preparada con el virus del genotipo de África Occidental confiere protección contra todas las cepas del virus. Los cambios evolutivos han afectado al virus de la fiebre amarilla de una manera relativamente lenta en comparación con otros flavivirus, tal vez debido a los requisitos sumamente selectivos para los huéspedes primates y las especies de mosquitos específicos en el ciclo de transmisión, que restringen el cambio genético.

La figura 1 muestra la distribución de este virus en las zonas tropicales de América del Sur y de África al Sur del Sahara. La zona endémica (en colores) representa regiones que mantienen el ciclo de transmisión enzoótica/endémica en primates no humanos y en mosquitos que se reproducen en las oquedades de los árboles. Los recientes brotes de esta enfermedad ocurridos en el período 1999–2001 nos recuerdan que, a pesar de la disponibilidad de una vacuna de gran eficacia por más de 65 años, la fiebre amarilla sigue siendo un motivo de continua preocupación para el sector de salud pública de ambos continentes. Para demostrar qué tan intrusa puede ser la infección por el virus de la fiebre amarilla, los datos de brotes recientes en África muestran una tasa de ataque de 3% a 5%, una incidencia de infección de 20%, una razón de la infección de inaparente a aparente de aproximadamente 7:1 (muy baja al medirla contra la norma de la ma-

¹ Investigador Científico Principal, Acambis, Inc., Cambridge, EUA.

FIGURA 1. Incidencia anual de casos notificados oficialmente, América del Sur y África, 1965–1995.



Nota: Las áreas oscuras representan brotes recientes de la enfermedad en 1999–2001.

yoría de las enfermedades infecciosas) y una tasa de letalidad de 20% (1, 2). La fiebre amarilla no es una enfermedad erradicable porque tiene un ciclo de mantenimiento selvático en vertebrados salvajes y mosquitos. Por lo tanto, la medida más eficaz contra la enfermedad es la continua inmunización preventiva de los niños nacidos en las regiones endémicas.

Un factor importante en la epidemiología de la fiebre amarilla radica en que muchos países tienen regiones que están dentro de la zona de transmisión endémica y otras que están fuera de ella. Esta situación da lugar a interrogantes en materia de política de vacunación, cada vez más difíciles de resolver por los cambios presentados tanto en la demografía humana como en la ecología de los vectores de la fiebre amarilla. En América del Sur, por varios decenios, las regiones costeras estuvieron exentas de la infestación por el vector de la fiebre amarilla urbana, *Aedes aegypti*, que puede mantener la transmisión interhumana epidémica del virus. Las regiones situadas fuera de la zona endémica están densamente pobladas pero, desde el punto de vista histórico, no han estado sujetas a campañas de vacunación porque el hecho de estar libres de *A. aegypti* eliminó el riesgo de transmisión epidémica. Sin embargo, como se

señalará más adelante, esta situación ha cambiado drásticamente en los últimos años.

Durante los últimos 20 años del siglo XX, el mundo presenció un resurgimiento de la fiebre amarilla, sobre todo por la falta de ejecución de estrategias eficaces de vacunación, pero también por el crecimiento poblacional en lo que antes eran zonas rurales. En el caso de África, el aumento de la población humana y la reducción del hábitat para los primates no humanos en esas zonas rurales han cambiado gradualmente el panorama de la ecología de la fiebre amarilla y el ser humano sirve con frecuencia cada vez mayor de huésped en los ciclos de transmisión.

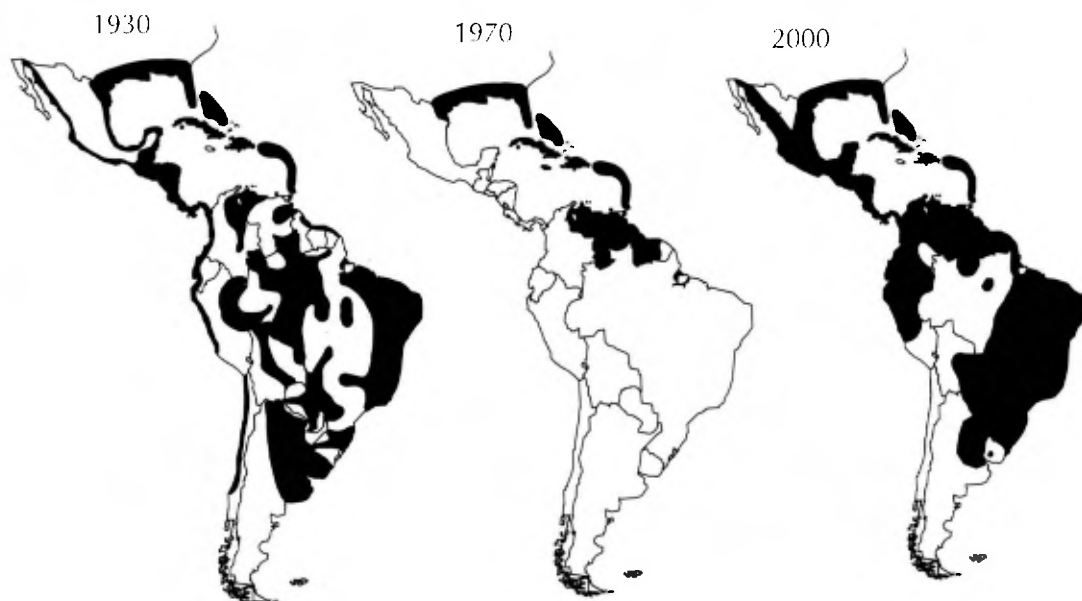
La fiebre amarilla tiene una epidemiología complicada que depende de la precipitación pluvial, la temperatura y otros factores que influyen en la biología del vector. Casi todo nuestro conocimiento sobre la ecología de la fiebre amarilla se basa en estudios realizados entre 1930 y 1960. Es comprensible que hoy en día haya poco interés en costear estudios prácticos de la enfermedad que se ha esfumado del panorama científico y puede ser controlable con una vacuna existente. Con todo, cabe resaltar que nuestro entendimiento actual de la ecología de la fiebre amarilla es sumamente su-

periférica. Las complejas sutilezas de la interacción del vector con el huésped, el mecanismo de supervivencia a través de diferentes estaciones de sequía prolongada, la influencia del fenómeno de El Niño en los ciclos de transmisión, las mutaciones del virus que influyen en la virulencia o la transmisión y la dinámica en el punto de contacto de los ciclos selvático y urbano no se entienden bien o casi nada. Además, como se recalcará más adelante, nuestra comprensión de la influencia de la inmunidad heteróloga contra los flavivirus, con presencia de anticuerpos con reactividad cruzada, en la expresión y transmisión de la enfermedad es también incompleta. Quienes estamos en condiciones de influir en las prioridades de investigación no debemos perder de vista la importancia de estas cuestiones fundamentales.

La vigilancia epidemiológica, que reviste importancia crítica para describir el impacto médico de cualquier enfermedad y, por ende, para formular políticas de salud, no permite identificar la fiebre amarilla endémica, ni la epidémica. Se ha estimado que menos de 1% de los casos se detectan por medio de los sistemas de vigilancia establecidos (3). La fiebre amarilla se presenta en zonas remotas donde las comunicaciones y los servicios de salud son rudimentarios y pueden ocurrir brotes por semanas o meses antes de reconocerse. Siempre se subestima la falta de métodos e instalaciones de diagnóstico específicos, así como la intensidad de la transmisión. En África, el mayor impacto se observa en los niños (2, 4). Desde 1988, la Organización Mundial de la Salud ha reiterado la recomendación de incorporar la vacuna contra la fiebre amarilla al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) (5) y, en los últimos dos años, la Fundación Bill y Melinda Gates ha apoyado la compra de vacunas con este fin. A pesar de esas actividades, la cobertura vacunal es todavía muy baja para prevenir la enfermedad epidémica, con tasas menores de 50% en casi todos los países. El modelado dinámico y las observaciones epidemiológicas directas indican que la prevalencia de inmunidad debe acercarse a 90% para lograr esta meta (6).

Por fortuna, en América del Sur la incidencia de fiebre amarilla es menor que en África, en parte debido a una mayor cobertura de vacunación y una menor densidad de población humana en la región endémica, pero también por diferencias fundamentales en la historia natural del virus. La fiebre amarilla selvática en América del Sur se caracteriza por la transmisión del virus en la cubierta forestal entre monos y una sola especie (o, como máximo, algunas especies) de mosquitos *Haemagogus*. La enfermedad se presenta de manera esporádica en el ser humano cuando se expone a mosquitos que se han alimentado antes de un mono vírico, principalmente como resultado de actividades ocupacionales (por ejemplo, desbroce forestal). En las zonas tropicales de América del Sur no se encuentra un análogo de la sabana húmeda africana, poblada por densidades sumamente altas de diversos vectores eficientes de la fiebre amarilla y una población humana relativamente grande. Hasta hace poco, gran parte de América del Sur estaba exenta del vector urbano, *A. aegypti*, mientras que este mosquito predomina en densidades de reproducción muy elevadas en los poblados y aldeas de toda África.

La figura 2 muestra el colapso de un sistema de control eficaz de *A. aegypti* en las Américas. Las actividades de control del vector urbano se iniciaron casi inmediatamente después del descubrimiento de la transmisión del mosquito en 1900. Al llegar el decenio de 1930, se habían hecho grandes adelantos y, con el liderazgo de la OPS, las intensas actividades de erradicación después de la Segunda Guerra Mundial habían reducido el vector a una limitada región de los Estados Unidos, el Caribe y la faja norte de los países suramericanos. Por supuesto, no había barreras eficaces para la reinfestación además del control local de vectores, lo que se convirtió en una tarea cada vez más difícil de mantener por causa de escasez de recursos, una mayor urbanización y más dificultades en materia de saneamiento. Al llegar el decenio de 1970, *A. aegypti* había vuelto y en los 20 años siguientes volvió a ocupar su territorio anterior. Este cambio, junto con una cre-

FIGURA 2. Cambios en la distribución de *Aedes aegypti* en las Américas, 1930, 1970 y 2000.

Fuente: Cortesía del Dr. D.J. Gubler, División de Enfermedades Infecciosas Transmitidas por Vectores, Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades, Fort Collins, Colorado, EUA.

ciente migración humana desde y hacia la zona endémica, aumentó mucho el riesgo de reaparición futura de la fiebre amarilla urbana en América del Sur. En caso de que esto sucediera, habría una probabilidad proporcional de exportación de sujetos humanos virémicos a zonas receptoras distantes, por ejemplo, partes del Caribe, América Central y del Norte, Asia y Australia, donde también se encuentra el mosquito vector urbano.

Durante el reciente aumento de la actividad de la fiebre amarilla selvática en el período 1999–2001 en el Brasil, la actividad epizootica del virus llegó a los alrededores de las principales ciudades, como Belo Horizonte, con lo que se crearon oportunidades de urbanización. ¿Qué impidió que el virus de la fiebre amarilla pasara del ciclo selvático al ciclo urbano? En realidad no sabemos. ¿Hay diferencias en las poblaciones de *A. aegypti* con respecto a su capacidad de transmitir el virus? ¿Es la densidad de reproducción de *A. aegypti* demasiado baja? ¿El dengue, ahora prevalente

en muchas zonas de América del Sur, confiere algún grado de protección cruzada? ¿Es el virus de la fiebre amarilla relativamente ineficiente para producir concentraciones eficaces de viremia en el ser humano superiores al umbral de infección de las cepas locales de *A. aegypti*? ¿O los distintos factores están interactuando para formar una barrera relativa contra la urbanización?

La interacción entre la fiebre amarilla y el dengue en América del Sur es particularmente interesante. El dengue apareció en el Brasil a comienzos del decenio de 1980 y ha causado varias epidemias urbanas de gran magnitud en todos los países del continente suramericano. Es preciso considerar dos modalidades de interacción. La primera se basa en la inmunidad adaptativa al dengue que confiere protección cruzada contra la fiebre amarilla, reduce la viremia y la infección por el mosquito y mitiga el síndrome de la enfermedad. Hay pruebas tanto epidemiológicas (7) como experimentales (8) que apoyan la protección cruzada. Esta

última también puede extenderse a la inmunización con la vacuna de virus vivo atenuado 17D, puesto que se ha demostrado que la inmunidad previa al dengue reduce la eficacia de la vacuna contra la fiebre amarilla (9). La segunda modalidad de interacción es más hipotética. La inmunidad artificial a la vacuna contra la fiebre amarilla podría intensificar la infección por el virus del dengue y aumentar el riesgo de fiebre hemorrágica del dengue (FHD). En un estudio reciente en sujetos humanos, la inmunidad previa a la fiebre amarilla aumentó la respuesta virémica a una vacuna de virus vivo atenuado contra el dengue, lo que indica mayor proliferación del dengue *in vivo* (Monath T., documento inédito, 2002). En este momento, no se ha comprobado que la vacuna contra la fiebre amarilla aumente el riesgo de FHD, pero nuestra experiencia es sumamente limitada porque solo ahora comienza a revelarse el experimento natural, en que un gran número de personas inmunes a la fiebre amarilla quedan expuestas al virus del dengue. Además, la situación se complica por causa de otra covariable —la cepa y el genotipo del virus del dengue— que reviste importancia crítica para determinar el riesgo de FHD (10). Se necesitarán estudios prospectivos para descartar cualquier efecto adverso de la vacunación contra la fiebre amarilla en la patogénesis de los genotipos del virus del dengue.

Además de la inmunidad adaptativa, muchos otros factores del huésped, que no se entienden tan bien, incluso la edad, el sexo y la genética, influyen en la manifestación de la enfermedad causada por el virus de la fiebre amarilla. La gravedad de la enfermedad alcanza su punto máximo en los dos extremos de edad, en hombres y en personas de raza blanca. La predilección por los hombres no se nota en América Latina por el enorme riesgo ocupacional masculino de exposición a la fiebre amarilla selvática, pero también hay un exceso de casos masculinos en África, donde no existe una razón clara en cuanto al riesgo ocupacional. Además, se observa una mayor reactividad de las vacunas de la fiebre amarilla y una mayor respuesta inmunitaria a la

vacuna 17D en los hombres que en las mujeres (11). Las características genéticas del huésped también parecen ser un factor subyacente para el surgimiento de un efecto adverso viscerotrópico potencialmente mortal, de reconocimiento reciente, relacionado con la vacuna contra la fiebre amarilla (12), lo que se explica con mayor detalle más adelante en este capítulo.

La fiebre amarilla es una enfermedad prevenible por vacunación y la continua frecuencia de enfermedad epidémica representa un fracaso del sistema de salud pública. Ningún residente ni ningún viajero a una zona epidémica debería tener que sufrir esta enfermedad. La vacuna 17D fue preparada por Max Theiler, Hugh Smith y sus colegas de la Fundación Rockefeller en el decenio de 1930 mediante la adaptación empírica por el paso en serie del virus del tipo salvaje en células de ratón y pollo. El virus de la vacuna 17D difiere de su progenitor del tipo salvaje en 31 mutaciones de aminoácidos, lo que representa un cambio cercano a 0,8%. La base molecular precisa de atenuación no se entiende a cabalidad, pero obviamente es multigénica. Hay siete fabricantes de vacunas 17D en el mundo, pero solamente tres —en el Brasil, Francia y Senegal— producen grandes volúmenes de vacunas que se pueden emplear en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) o para vacunación masiva de emergencia. Los demás productores se concentran sobre todo en los mercados locales o de viajeros. Anualmente se producen unos 100 millones de dosis de vacunas, pero la demanda va en aumento. El PAI se ha implantado con rapidez en América del Sur y ampliado a algunos países para cubrir a poblaciones en regiones receptivas (no endémicas). En África, la puesta en marcha de la vacunación ordinaria contra la fiebre amarilla y (en particular) la inmunización de puesta al día presentaría un notable aumento de la demanda de vacuna. Si se introdujera la fiebre amarilla a Asia o a otras zonas receptivas con grandes poblaciones humanas, habría una acentuada escasez de existencias de vacuna para atender una emergencia en gran escala.

EFFECTOS ADVERSOS RAROS CAUSADOS POR LA VACUNA 17D: YEL-AND Y YEL-AVD

Después de más de seis decenios de uso, la vacuna 17D contra la fiebre amarilla tiene la reputación de ser una de las más inocuas y eficaces jamás preparadas. Sin embargo, a partir de 1996, se comenzó a expresar preocupación por un síndrome raro recién reconocido causado por la vacuna 17D, caracterizado por falla multiorgánica (13). Durante una campaña de vacunación en masa, se descubrieron dos de esos casos en el Brasil que fueron cuidadosamente estudiados (14). La preocupación por la inocuidad de la vacuna interrumpió los planes de vacunación en masa en el Estado de São Paulo y en otras regiones de la zona costera del Brasil en el período 2000–2001.

Efectos adversos neurotrópicos de la vacuna contra la fiebre amarilla (YEL-AND, previamente conocidos como encefalitis posvacunal)

El virus 17D de la vacuna contra la fiebre amarilla mantiene un cierto grado de neurovirulencia según se ha demostrado por inoculación intracerebral de ratones y monos y por la frecuencia de casos raros de encefalitis posvacunal en sujetos humanos. Estos casos han ocurrido sobre todo, pero no exclusivamente, en lactantes muy pequeños. En el decenio de 1950 hubo 15 casos, cuando no había restricción para el uso de la vacuna en lactantes. De los 15 casos, 13 (87%) ocurrieron en lactantes ≤ 4 meses de edad y todos tenían ≤ 7 meses de edad. Después de las recomendaciones para la restricción del uso de la vacuna 17D en lactantes menores de 6 meses de edad (15) hubo una reducción del número de notificaciones de encefalitis. Desde 1960, se han notificado solamente 11 casos en la literatura médica, uno de los cuales se presentó en un lactante de un mes de edad en Francia, cuando la limitación de la edad no se aplicaba universalmente en esa época. La recomendación actual para la edad mínima de vacunación en los Estados Unidos es de 9 meses (16). La in-

cidencia de encefalitis posvacunal en lactantes menores de 9 meses de edad puede estimarse en 0,5–4/1.000 a partir de dos informes que proporcionan el denominador (17).

En cambio, se cree que el riesgo de YEL-AND en niños mayores de 9 meses de edad es muy bajo. Solamente se han publicado 9 casos de esa índole (17). En los Estados Unidos, se han notificado cinco casos entre 1965 y 2002 con una edad que oscila entre 3 y 71 años. La reciente intensificación de la vigilancia de los efectos adversos relacionados con la vacuna ha permitido identificar casos de YEL-AND de remisión espontánea en adultos. Entre junio de 2001 y agosto de 2002 se observaron cuatro casos presuntos en adultos, que generaron preocupación por la posibilidad de que los accidentes neurotrópicos estuvieran siendo subnotificados (18). A partir del número estimado de dosis de vacunas vendidas durante ese intervalo a viajeros no pertenecientes a las fuerzas militares (unas 200.000 dosis) y suponiendo que se hubieran identificado todos los casos por medio de vigilancia, se estima que la incidencia de YEL-AND podría ser hasta de 1:50.000. Esta tasa está en la misma escala que la notificada para meningitis aséptica en América del Norte y Europa para la cepa Urabe de la vacuna contra la parotiditis.

El síndrome relacionado con encefalitis causada por la vacuna 17D se caracteriza por un comienzo entre 7 y 21 días después de la inmunización, fiebre y signos neurológicos variables que incluyen meningismo, convulsiones, embotamiento y paresis. El curso clínico ha sido siempre breve y, por lo general, la recuperación es completa. Un paciente de 3 años murió y otro de 29 años tuvo ataxia residual leve, 11 meses después del comienzo.

Efectos adversos viscerotópicos relacionados con la vacuna (YEL-AVD)

Como se señaló antes, este síndrome representa una complicación recién reconocida y aparentemente rara de las vacunas 17D. Los casos han guardado relación con las vacunas fabricadas en el Brasil (subcepa 17DD), Fran-

cia, el Reino Unido y los Estados Unidos (sub-*cepa* 17D-204). Se han descrito por lo menos 13 casos (11 mortales) de un síndrome muy parecido a la fiebre amarilla del tipo salvaje y se han publicado siete historias clínicas de casos (13, 14, 18, 19). Del total de 13 casos, 7 correspondieron a adultos inmunizados para viajar y seis a niños y adultos jóvenes que vivían en una región endémica. Cuatro de los cinco casos en los Estados Unidos fueron en pacientes ancianos, con una presentación clínica diversificada y compleja llamada "falla multior-*gánica*", lo que indica incertidumbre con respecto al papel de la vacuna 17D contra la fiebre amarilla en la lesión vírica directa; y no se efectuó una evaluación *post mortem* suficiente para aclarar la patogénesis. En cambio, las pruebas virológicas en los casos ocurridos en Australia y el Brasil apoyaron la conclusión de que la causa era una infección abrumadora por el virus 17D (14, 19). En personas que sobreviven durante un tiempo suficiente para permitir la evaluación de la respuesta inmune, los títulos de anticuerpos contra la fiebre amarilla fueron muy superiores a lo esperado ($\geq 1:10.240$), lo que es compatible con una infección abrumadora (aunque no se descartó una respuesta secundaria en el evento de exposición previa al flavivirus heterólogo. Las similitudes de este síndrome con la fiebre amarilla del tipo salvaje incluyeron rápido comienzo de fiebre y malestar al cabo de 3 a 5 días de vacunación, ictericia, oliguria, inestabilidad cardiovascular, hemorragia y necrosis de la zona media del hígado en la autopsia. Se encontraron grandes cantidades del antígeno vírico de la fiebre amarilla en el hígado, el corazón y otros órganos afectados.

Los efectos adversos viscerotrópicos son particularmente difíciles de reconocer en las zonas endémicas, donde el síndrome podría confundirse con la fiebre amarilla del tipo salvaje. El reciente reconocimiento de YEL-AVD en los países desarrollados puede atribuirse a una mejor vigilancia de los efectos adversos de la vacuna. Sin embargo, se notificaron solamente 14 casos de efectos adversos graves (no todos ellos causados por accidentes viscerotró-

pícos) al Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la Vacuna (VAERS: *Vaccine Adverse Events Reporting System*) en los Estados Unidos entre 1990 y 1998, período durante el cual se administraron 1.443.686 dosis de la vacuna 17D, es decir, una tasa de 0,97/100.000. A partir de las notificaciones presentadas al VAERS en los Estados Unidos para ese período, la incidencia de efectos viscerotrópicos asociados a la vacuna se estimó en $< 1:400.000$ (13). Sin embargo, durante la vigilancia intensificada entre junio de 2001 y agosto de 2002, se notificaron dos casos de YEL-AVD (18), lo que representa una incidencia estimada de 1:100.000. La verdadera incidencia seguirá siendo desconocida hasta que se introduzca la vigilancia prospectiva en extensas poblaciones sometidas a vacunación primaria.

Al parecer, los efectos adversos viscerotrópicos de la vacuna no son causados por mutaciones surgidas en el virus, sino más bien por la susceptibilidad de cada huésped (12). Los análisis de lotes de la vacuna y los virus semilla relacionados con los casos no revelaron ninguna prueba de mutaciones en la vacuna que pudiera explicar los efectos adversos. Se desconocen los factores relacionados con el huésped causantes de mayor susceptibilidad y no son identificables por análisis de laboratorio ni en la historia clínica. Es posible que tengan una base genética. Se han registrado dos casos (uno confirmado) en una sola familia en el Brasil.

La edad avanzada parece ser un factor de riesgo de efectos adversos graves, incluso de YEL-AVD, al igual que para la enfermedad causada por el tipo salvaje. Un análisis retrospectivo de los datos del VAERS reveló una mayor incidencia de efectos adversos graves (compromiso neurológico o multisistémico) producidos por la vacuna 17D en adultos mayores, y las personas mayores de 65 años tienen un riesgo de 12 a 32 veces mayor que las de 25 a 44 años de edad, lo que indica que la disminución de la inmunidad con la edad puede ser importante (20).

¿En qué se basó el reconocimiento de YEL-AVD a mediados del decenio de 1990? En el

Brasil, la aparición de dos casos durante una campaña de vacunación masiva en que se aplicaron 36 millones de dosis (muchas inmunizaciones primarias) en un período breve, junto con una mejor vigilancia de los efectos adversos de la vacunación, puede haber llevado a descubrir un síndrome raro, quizá presentado antes pero atribuido a la infección por el virus del tipo salvaje. Sin embargo, en Australia, Europa y los Estados Unidos, el número de dosis de vacunas no había aumentado drásticamente, como tampoco la sensibilidad de la notificación de efectos adversos. Una hipótesis interesante es que la manifestación del síndrome coincide con el cese de la administración simultánea de la vacuna contra la fiebre amarilla y la inmunoglobulina sérica para la prevención de la hepatitis A en viajeros. Las preparaciones de inmunoglobulina sérica contienen anticuerpos contra la fiebre amarilla (21) porque de 5% a 10% de las donaciones de plasma son de personas vacunadas durante el servicio militar. La administración simultánea de anticuerpos y de la vacuna contra la fiebre amarilla podrían proteger el cerebro y los órganos viscerales de la infección por medio de la sangre. Sin la introducción pasiva de anticuerpos, pocas personas parecen tener una predisposición genética a la infección irrestricta por la cepa 17D.

PRIORIDADES FUTURAS

¿En dónde se debe concentrar la investigación sobre la fiebre amarilla en el siglo XXI? La base molecular de la atenuación de la virulencia de la fiebre amarilla es una alta prioridad de investigación porque ahora debe darse seria consideración a la preparación de una vacuna racionalmente diseñada y más inocua. Los factores genéticos del huésped que determinan la susceptibilidad a los flavivirus son bastante bien conocidos en el ratón, pero deben elucidarse en el ser humano. Nuestro conocimiento de la fisiopatología y de la patogénesis de la fiebre amarilla es tan rudimentario y descriptivo que no es posible tener un método de tra-

tamiento razonable. Además de la investigación clínica, necesitamos mejores métodos de diagnóstico rápido, que sean suficientemente prácticos y baratos para poder usarlos en toda la zona endémica. Por último, el mayor desafío es tratar eficazmente la amenaza de reurbanización de la fiebre amarilla en América del Sur y de propagación de la enfermedad a otras zonas receptoras del mundo. Necesitamos reactivar la investigación aplicada acerca de la dinámica de la transmisión de la fiebre amarilla, sobre todo en el punto de unión del ciclo selvático con el urbano. Es obvio que necesitamos ampliar la cobertura de vacunación contra la fiebre amarilla, particularmente en África, pero también debemos entender mejor lo que ha surgido recientemente sobre la inocuidad de la vacuna y formular políticas sólidas en materia de salud pública basadas en los riesgos y beneficios. Por último, hay un creciente interés en el clon infeccioso del virus 17D como vector de genes extraños y el uso de esos virus quiméricos como vacunas novedosas (22). Este último método promete nuevas vacunas importantes contra los virus del dengue, de la encefalitis japonesa y del Nilo Occidental.

REFERENCIAS

1. Monath TP, Craven RB, Adjuikiewicz A, Germain M, Francy DB, Ferrara L, *et al.* Yellow fever in the Gambia, 1978-1979: Epidemiologic aspects with observations on the occurrence of orungo virus infections. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29(5):912-928.
2. Nasidi A, Monath TP, DeCock K, Tomori O, Cordellier R, Olaleye OD, *et al.* Urban yellow fever epidemic in western Nigeria, 1987. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83(3):401-406.
3. Monath TP. Epidemiology of yellow fever: Current status and speculations on future trends. In: Saluzzo JF, ed. *Factors in the Emergence of Arbovirus Diseases*. Paris: Elsevier; 1997.
4. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever: A decade of reemergence. *JAMA* 1996;276(14):1157-1162.
5. Meegan JM. *Yellow fever vaccine*. Geneva: World Health Organization; 1991. (WHO/EPI/GEN/91.6).
6. Monath TP, Nasidi A. Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of

- immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48(2):274–299.
7. Monath TP. The absence of yellow fever in Asia—cause for concern? *Virus Inf Exch Newsl South East Asia West Pac* 1989;6:106–107.
 8. Theiler M, Anderson CR. The relative resistance of dengue-immune monkeys to yellow fever virus. *Am J Trop Med Hyg* 1975;24(1):115–117.
 9. Pond WL, Ehrenkranz NJ, Danauskas JX, Carter MJ. Heterotypic serologic responses after yellow fever vaccination; detection of persons with past St. Louis encephalitis or dengue. *J Immunol* 1967; 98(4):673–682.
 10. Cologna R, Rico-Hesse R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. *J Virol* 2003;77(7):3929–3938.
 11. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, et al. Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66(5):533–541.
 12. Galler R, Pugachev KV, Santos CL, Ocran SW, Jabor AV, Rodrigues SG, et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001;290(2):309–319.
 13. Martin M, Tsai TF, Cropp CB, Chang OJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of four cases. *Lancet* 2001; 358(9276):98–104.
 14. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: report of two cases. *Lancet* 2001; 358(9276):91–97.
 15. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Yellow fever vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1969;18:189.
 16. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(RR-17):1–11.
 17. Monath TP. Yellow fever. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
 18. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination—United States, 2001–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(44):989–993.
 19. Chan RC, Penney DJ, Litele D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD, et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001;358(9276):121–122.
 20. Martin M, Weld LH, Tsai TF, Mootrey GT, Chen RT, Niu M, et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis* 2001;7(6):945–951.
 21. Kaplan JE, Nelson, DB, Schonberger LB, Hatch MH, Monath TP, Lauzick JS, et al. The effect of immune globulin on the response to trivalent oral poliovirus and yellow fever vaccinations. *Bull World Health Organ* 1984;62(4):585–590.
 22. Monath TP, McCarthy K, Bedford P, Johnson CT, Nichols R, Yoksan S, et al. Clinical proof of principle for ChimeriVax: recombinant live, attenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine* 2002;20(7–8):1004–1018.

PARTE II

LO MÁS RECIENTE

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B: LA CARGA EN ASIA

John Clemens¹ y Paul Kilgore²

Antes de la existencia de la vacuna, la meningitis causada por *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) era la causa más común de meningitis bacteriana en los Estados Unidos. Se estima que durante ese período ocurrían anualmente en el país de 20.000 a 25.000 casos de la enfermedad invasiva causada por Hib (1). Aun con el uso apropiado de antibióticos y óptima atención clínica, alrededor de 5% de los casos de meningitis por Hib eran mortales (2) y muchos niños sobrevivientes a la enfermedad quedaban con discapacidades neurológicas por el resto de la vida (3). Por esa razón, las autoridades de salud pública asignaron máxima prioridad al desarrollo de vacunas inocuas y eficaces contra Hib, particularmente de vacunas que pudieran administrarse a principios de la lactancia.

El desarrollo de potentes vacunas conjugadas de polisacáridos y proteínas contra Hib y la demostración de que esas vacunas podían conferir un alto grado de protección contra infecciones invasivas causadas por Hib fueron un acontecimiento decisivo para la vacunología en el siglo XX. Además, la propiedad que tienen esas vacunas de reducir el transporte de

Hib permitió que las vacunas confirieran un grado inesperadamente alto de inmunidad colectiva contra ese microorganismo en las poblaciones vacunadas, lo que, a la vez, permitió controlar la enfermedad invasiva que causa, aun con un grado incompleto de cobertura vacunal (4, 5).

Otro acontecimiento trascendental en la evolución de esas vacunas fue la acertada incorporación de conjugados de Hib a vacunas combinadas multivalentes con DTP (difteria, tos ferina y tétanos) y otras vacunas aplicadas de rutina a los lactantes (6). Esto significó que en los programas rutinarios de inmunización para este grupo de edad se lograría administrar conjugados de Hib sin que se necesitaran otras inyecciones, factor de gran importancia para ampliar el cumplimiento de los proveedores de salud y los padres de familia con el programa de vacunación contra Hib y la demanda de esas vacunas.

La atracción de las vacunas llevó rápidamente a la propagación de su empleo en Australia y Europa y, más tarde, con el empeño de la OPS, a su introducción a América Latina. Con todo, a pesar de haberse demostrado que Hib es un agente patógeno importante en otras regiones del mundo en desarrollo, especialmente en África al sur del Sahara, hasta hace poco casi no se incluían esas vacunas a los programas de salud pública para los pobres en África y Asia.

¹ Director, Instituto Internacional de Vacunas, Seúl, Corea del Sur.

² Investigador Científico, Instituto Internacional de Vacunas, Seúl, Corea del Sur.

Un gran impulso para remediar esta disparidad provino de la reciente creación del Fondo de Vacunas, proporcionado por la Fundación Bill y Melinda Gates y los gobiernos de varios países industrializados, para empleo por la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI: *Global Alliance for Vaccines and Immunization*). En la actualidad, este fondo apoya la introducción de la vacuna conjugada contra Hib, así como de otras vacunas, a los programas de inmunización infantil en los países más pobres del mundo y ofrece apoyo para el mejoramiento de la infraestructura de salud pública para la distribución de vacunas. Sin embargo, cabe señalar que hasta la fecha, el Fondo de Vacunas se ha empleado para comprar vacunas conjugadas contra Hib para los países en desarrollo de África, pero no de Asia.

Se pueden aducir muchas razones por las cuales las vacunas conjugadas contra Hib no se han introducido en los programas de salud pública para los países pobres de Asia; no obstante, un factor primordial es la idea —generalizada entre los médicos y los profesionales de las políticas de salud pública en los países de esta región— de que la carga de la enfermedad invasiva causada por Hib es baja en los lactantes y niños pequeños. Por ende, falta ahora que los responsables de la política en Asia se convengan de la alta carga de la enfermedad, ya que, aunque las vacunas conjugadas contra Hib se proporcionen gratis a corto plazo por medio del Fondo de Vacunas, es probable que a largo plazo la adquisición de esas vacunas moderadamente costosas tendrá que sufragarse en parte con los escasos recursos financieros locales. Por tanto, el argumento económico en pro del uso de las vacunas conjugadas contra Hib en Asia depende en gran medida de los recursos que puedan ahorrarse mediante la prevención de la enfermedad causada por Hib, y la justificación económica del uso de las vacunas depende de la existencia de una alta carga de la enfermedad.

En estudios de población se ha observado una amplia variación de las tasas de incidencia de meningitis por Hib (7), lo que parece apoyar la idea predominante de la baja carga de la

enfermedad causada por Hib en Asia por contraposición a las tasas constantemente altas observadas en los Estados Unidos en la era anterior a la vacunación. Con todo, como se indica en el cuadro 1, en los análisis recientes de una serie de casos de meningitis bacteriana en lactantes y niños pequeños en Asia se ha observado regularmente que Hib es una importante causa de este síndrome (8, 9).

Hace varios años se abordó esta aparente paradoja en la Primera Conferencia Internacional sobre la Infección por *Haemophilus influenzae* tipo b en Asia. En la Conferencia se concluyó que los estudios pasados eran demasiado deficientes para orientar sobre la verdadera carga de la enfermedad por Hib en Asia y que se necesitaban estudios prospectivos de población con técnicas apropiadas de análisis microbiológico (9).

Para abordar este asunto, en los últimos tres años se han iniciado en Asia varios estudios prospectivos de la carga de la meningitis por

CUADRO 1. Importancia de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) como causa de meningitis bacteriana en niños asiáticos.

Países	Casos de meningitis bacteriana por Hib (%)
Bangladesh	43–47 ^a
China (continental)	32–52
China (Taiwán)	29–39
China (Hong Kong)	21–29
India	0–51
Indonesia	0–11
Irán	10
Iraq	25
Israel	42
Japón	35–59
Jordania	50
Kuwait	45
Malasia	16–50
Nepal	65
Pakistán	50
Filipinas	5–34
República de Corea	6–42
Arabia Saudita	30–66
Singapur	19
Tailandia	37–48
Emiratos Árabes Unidos	63
Viet Nam	30–53

^a Los intervalos de valores se derivan de países donde se han realizado varios estudios.

Hib en la población infantil menor de 5 años. Uno de ellos fue organizado por investigadores del Instituto Internacional de Vacunas (IVI), en colaboración con personal científico del Centro para Investigación de Vacunas de la Escuela de Medicina de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA). Dentro de este proyecto se establecieron estudios prospectivos de vigilancia de dos años de duración, con amplio seguimiento de la meningitis en poblaciones definidas menores de 5 años en tres zonas del Lejano Oriente, a saber, Nanning, China; Jeonbuk, Corea del Sur, y Hanoi, Vietnam. Se desplegó un intenso esfuerzo para establecer vigilancia en todos los sitios de tratamiento donde se examinaba a los niños de la población destinataria con meningitis, así como para asegurarse de la recolección apropiada y la evaluación de los especímenes de diagnóstico en el laboratorio tomados de pacientes con casos sospechosos. A pesar de esas medidas, se observó que las tasas anuales de incidencia de meningitis por Hib confirmadas mediante cultivo eran inferiores a 10 casos por 100.000 niños menores de 5 años en cada sitio (10). Estas tasas presentan un contraste con las tasas anuales de 40 a 60 casos por 100.000 niños menores de 5 años generalmente observadas en los Estados Unidos antes del uso de las vacunas modernas contra Hib (6).

No obstante, por varias razones creemos que todavía es prematuro concluir que Hib no es un problema de magnitud suficiente para justificar la introducción de modernas vacunas conjugadas contra Hib a los programas de salud pública para niños asiáticos. En primer lugar, Asia es un continente heterogéneo y existe la posibilidad de que Hib sea un grave problema en algunas regiones, pero no en otras. Por ejemplo, en una revisión se ha señalado que los datos sobre la carga de la enfermedad causada por Hib revelan un patrón de una carga mayor en el Medio Oriente y en Asia Meridional y Sudoriental que en Asia Oriental (8). En segundo lugar, para el estudio del Instituto Internacional de Vacunas se seleccionaron zonas en que la población estaba bien atendida por establecimientos accesibles de

atención médica donde podían realizarse análisis de diagnóstico apropiados. Muchas partes de los países en desarrollo de Asia no están tan bien atendidas como estos tres sitios de estudio y no se sabe si la epidemiología de Hib en zonas más pobres es similar a la observada en las regiones con mejor atención. En tercer lugar, aunque los estudios epidemiológicos descriptivos que tratan de cuantificar la carga de la meningitis por Hib son útiles por la posibilidad de detección clínica y diagnóstico microbiológico de este síndrome, en algunas zonas del mundo desarrollado la neumonía por Hib representa una proporción aún mayor de la carga de la enfermedad invasiva por esa causa. Por desgracia, debido a la dificultad para aislar Hib en los cultivos ordinarios de fluidos corporales normalmente estériles en niños con neumonía por Hib, no puede discernirse con facilidad la magnitud de la carga de la neumonía por Hib a partir de estudios epidemiológicos descriptivos. Puesto que la prevención de la neumonía por Hib puede proporcionar una justificación convincente para el uso de vacunas contra Hib, la exclusión de la carga de la neumonía por Hib y de otros síndromes invasivos causados por ese microorganismo puede ser una grave omisión en las evaluaciones de la carga de la morbilidad realizadas para orientar la formulación de políticas de vacunación.

Por esas razones, no basta una serie de casos transversales que muestre que Hib es una causa común de meningitis bacteriana para indicar que la incidencia de este síndrome en la población es suficientemente alta para justificar el uso de vacunas. Las bajas tasas de incidencia de meningitis por Hib observadas en recientes estudios longitudinales descriptivos de niños pequeños en Asia no proporcionan suficientes pruebas para evitar el uso de vacunas contra Hib en los programas de salud pública para los países pobres en Asia. Mediante una prueba de campo controlada de una vacuna conjugada contra Hib en lactantes en Gambia, se demostró la utilidad de emplear la incidencia de síndromes prevenibles por vacunación con resultados negativos en el cultivo,

clínicamente compatibles con la enfermedad invasiva por Hib, para inferir la magnitud del "iceberg" de la carga de enfermedad causada por Hib con resultados negativos en el cultivo (11). Esto ha dado lugar al concepto de que las vacunas contra Hib pueden emplearse como "sonda" para determinar por completo la carga de la enfermedad invasiva causada por Hib, sobre todo la neumonía. En la actualidad se realiza esa clase de estudio de sondeo en Lombok, Indonesia. Si en ese importante estudio se descubre una considerable carga de enfermedad atribuible a la neumonía por Hib, puede servir de motivación para realizar otros estudios de sondeo en otras regiones de Asia que permitan obtener información para determinar la necesidad de introducir vacunas contra Hib a los programas de salud pública para lactantes en esta región.

REFERENCIAS

1. Cochi SL, Broome CV. Vaccine prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease: past, present, and future. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:12-19.
2. Cochi SL, Broome CV, Hightower AW. Immunization of US children with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985;253(4):521-529.
3. Sell SHW, Merrill RE, Doyné DO, Zimsky Jr EP. Long-term sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics* 1972;49(2):206-211.
4. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, Pekkanen E, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991;164(5):982-986.
5. Murphy TV, White KE, Pastor P, Gabriel L, Medley F, Granoff DM, et al. Declining incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease since introduction of vaccination. *JAMA* 1993;269(2):246-248.
6. Ward J, Zangwill K. *Haemophilus influenzae* vaccines. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders; 1999:183-221.
7. Peltola H. Need for *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Asia as evidenced by epidemiology of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9 Suppl):S148-S151.
8. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(2):302-317.
9. Salisbury DM. Summary statement: The First International Conference on *Haemophilus influenzae* Type b Infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9 Suppl):S93-S95.
10. Kilgore P. Datos inéditos.
11. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349(9060):1191-1197.

DESARROLLO DE UNA VACUNA DE VIRUS VIVO CONTRA LA VARICELA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS

*Michiaki Takahashi*¹

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad sumamente contagiosa en los niños, que causa fiebre y de 250 a 500 vesículas en promedio. Un enfermo con varicela es una amenaza para los pabellones pediátricos de los hospitales y exige el traslado de los demás pacientes a otros pabellones. Las complicaciones de la varicela en pacientes inmunodeficientes son, a veces, mortales. A comienzos del decenio de 1970 se preparó una vacuna de virus vivo contra la varicela (cepa Oka) con un método clásico: 11 pasajes en células pulmonares humanas a 34 °C, luego 12 pasajes en células embrionarias de cobayo, seguidos de propagación en células diploides humanas (MRC-5). La vacuna tiene un excelente grado de tolerabilidad en los niños sanos y tiene una eficacia de 85% a 87% contra la varicela clínica y de 97% contra la varicela grave. Últimamente, se ha descubierto una diferencia genética entre el virus Oka de la vacuna (virus V-Oka) y su progenitor (virus P-Oka). Hay acumulación de sustituciones de bases y aminoácidos importantes en el gen 62 (gen de res-

puesta temprana inmediata). Las pruebas obtenidas indican que una mutación en el gen 62 guarda relación con la atenuación del virus Oka de la varicela zoster (VZV).

Una secuela de la infección por el virus de la varicela puede ser la manifestación posterior de herpes zoster, particularmente en adultos mayores. Se estima que la incidencia mundial de herpes zoster en este grupo poblacional es cercana a 15%, si se supone una esperanza de vida promedio de 70 años. La neuralgia posherpética es otra secuela que afecta principalmente a los adultos mayores. Se ha elucidado la patogénesis del herpes zoster. La principal vía de transporte del VZV a los ganglios dorsales son los nervios periféricos, que lo reciben de las vesículas en la piel. En estudios de seguimiento de niños con leucemia vacunados, la incidencia de herpes zoster es mucho mayor en el grupo con exantema después de la vacunación, en comparación con quienes no presentan erupción después de la misma. Puesto que la erupción posvacunal de los niños normales suele ser poca o nula, la incidencia del virus de la vacuna en estado latente en los ganglios dorsales puede ser mucho menor que la de la infección natural por el virus de la varicela. Por ende, se prevé que la mayoría de los niños vacunados estarán exentos del riesgo de herpes zoster en el futuro. A los adultos y a las

¹ Profesor Emérito, Universidad de Osaka; Fundación de Investigaciones sobre Enfermedades Microbianas, Universidad de Osaka, Osaka, Japón.

personas mayores con antecedentes de varicela se les ha administrado la vacuna contra esa enfermedad para tratar de reforzar la inmunidad contra el VZV. Se observa intensificación de la inmunidad celular en casi todos ellos. Aunque sigue habiendo interrogantes sobre la duración de la inmunidad elevada, con la administración de la vacuna contra la varicela se espera poder prevenir la neuralgia posherpética de intensidad grave en los ancianos.

Se han publicado varios análisis generales de una vacuna de virus vivo contra la varicela (cepa Oka) (1-9). En las secciones siguientes se debaten los principales puntos referentes al desarrollo, al uso clínico y a las perspectivas de esta vacuna.

AISLAMIENTO PRIMARIO DEL VIRUS DE LA VACUNA

Se tomó líquido de las vesículas de un niño de 3 años de edad que tuvo un caso típico de varicela y que, de lo contrario, estaba sano. El líquido se almacenó a -70°C hasta que se inoculó a los cultivos primarios de células pulmonares de embrión humano (HEL). Al cabo de 7 a 10 días aparecieron focos característicos a una temperatura de 34°C . La cepa del virus se denominó Oka, que es el nombre del niño de quien se tomó el líquido vesicular (10).

DIFICULTADES PARA PREPARAR EL VIRUS "ACELULAR" DE LA VARICELA ZOSTER

Desde que se hicieron los primeros estudios de propagación *in vitro* del virus de la varicela zoster (VZV), se ha reconocido que el virus producido en cultivos celulares sigue estrechamente vinculado a las células; la imposibilidad de obtener un virus infeccioso acelular ha obstaculizado los estudios biológicos e inmunológicos del VZV. Se intentó buscar un método apropiado de aislamiento de virus acelulares provenientes de cultivos infectados y la composición de un medio de suspensión que mantuviera la infectividad del virus tan estable como fuera posible.

Puesto que el VZV es sumamente termolábil, se necesitó particular cuidado en la selección de un medio de suspensión que conservara su infectividad. Después de comparar varios medios, se seleccionó una sencilla solución salina amortiguadora de fosfato (sin calcio ni magnesio) como la más apropiada, con sacarosa (concentración final, 5%), glutamato sódico (0,1%) y otros componentes (11).

JUSTIFICACIÓN Y DISEÑO DE UNA VACUNA DE VIRUS VIVO CONTRA LA VARICELA

El VZV se propaga de una célula a otra y forma focos distintos visibles al microscopio, aun en cultivos celulares sin tinción y claramente visibles después de la tinción con azul de metileno o con anticuerpos fluorescentes. La inmunidad celular parece ser esencial o, por lo menos, tan importante como la inmunidad humoral para prevenir la propagación del VZV *in vivo*. Puesto que los antígenos víricos inactivados o de subunidades suelen ser débiles inductores de la inmunidad celular, se pensó que una vacuna de virus vivo podría ser la más útil para la prevención de la varicela.

Había sido muy difícil demostrar la patogenicidad del VZV en animales de laboratorio. Se previó que la atenuación se comprobaría solamente mediante extensos ensayos clínicos y que sería posible hacer una prueba únicamente de un número limitado de cepas candidatas. Se empleó el método clásico (empírico) de atenuación con un pasaje en células extrañas. De las varias clases de células cultivadas de no primates sometidas a prueba de sensibilidad a la infección por el VZV (cepa Oka), solamente los fibroblastos de embrión de cobayo (GPEF) mostraron un cierto grado de susceptibilidad.

El VZV (cepa Oka) se sometió a 11 pasajes en células HEL a 34°C y a 12 pasajes en GPEF a 37°C y luego se propagó en células diploides humanas (W1-38) (10). El virus así obtenido demostró tener más capacidad de proliferación en GPEF que las cepas originales u otras del tipo salvaje, lo que indica que el virus de la vacuna es una variable dependiente del huésped.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y BIOFÍSICAS DEL VIRUS DE LA VACUNA

El virus Oka de la vacuna es sensible a la temperatura y tiene una gran capacidad de proliferación en células embrionarias de cobayo (3). La cepa Oka se ha diferenciado de otros virus salvajes mediante la digestión del extracto de ADN vírico purificado con una endonucleasa de restricción, seguida de electroforesis en gel de agarosa. En una comparación del ADN del tipo empleado en la vacuna con el del virus salvaje, se observaron patrones de fragmentación considerablemente distintos con el uso de las enzimas HpaI, BamHI, BglII y PstI (12–14). Se creó un método más práctico en que se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la digestión de los fragmentos resultantes de ADN con una endonucleasa de restricción. Se describió un análisis de cinco regiones variables con elementos repetitivos (llamados RI-R5) en el genoma del VZV —un sitio de corte de PstI en la región carente de sitios de esta última enzima (14). Más tarde, describimos un novedoso método de laboratorio para distinguir la cepa Oka de otros aislados mediante análisis junto con el polimorfismo conformacional de cadena simple de la región repetitiva 2 y con la fragmentación de la región carente de sitios de PstI con el uso de esta última enzima (15). Aunque la cepa Oka puede distinguirse de otros aislados del VZV con los métodos citados, el virus de la vacuna no se puede distinguir con precisión de su virus progenitor con esos métodos.

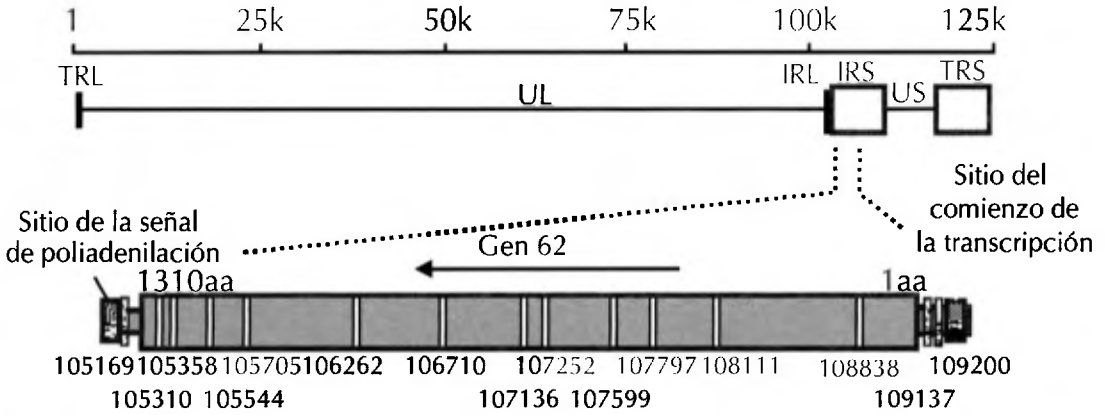
DIFERENCIA DE LAS SECUENCIAS DE ADN DEL VIRUS OKA DE LA VACUNA CONTRA LA VARICELA Y DE SU VIRUS PROGENITOR

El VZV está formado por 71 genes, clasificados como genes de respuesta temprana inmediata (IE), temprana (E) y tardía (L) que, por lo que se sabe, funcionan en forma de cascada en las células infectadas. Por ende, los genes IE se han considerado como los más importantes para iniciar la multiplicación del VZV en células infectadas (16).

Los genes 4, 10, 61, 62 y 63 se han notificado como genes IE. Cuando se compararon las secuencias de los virus V-Oka y P-Oka, no se observó diferencia alguna en las secuencias de nucleótidos de los genes 4, 10, 61 ni 63, aunque se reconocieron hasta 15 reemplazos de nucleótidos y ocho cambios de aminoácidos en el gen 62 del virus Oka de la vacuna (figura 1) (17, 18). Cuando se amplió toda la secuencia del gen 62 por medio de la reacción en cadena de la polimerasa, los productos de la reacción provenientes del virus de la vacuna estuvieron compuestos por una mezcla de por lo menos ocho clones diferentes que tenían una variedad de mutaciones en ese gen. Por otra parte, el análisis de secuencias de nueve clones derivado del virus progenitor Oka demostró que este constaba de una sola secuencia (18). Además se demostró que 15 sustituciones de bases eran específicas del V-Oka y no se encontraban en nueve aislados clínicos: tres provenían de pacientes de varicela más o menos en el mismo período de aislamiento del P-Oka (1971–1972); tres, de pacientes de varicela atendidos en el mismo dispensario en 1995–1996; y tres eran casos de infección por zoster en diferentes regiones del Japón en el período 1995–1996 (19).

También se demostró que el virus S7-01, un virus clonado de una vacuna con mutaciones en los ocho aminoácidos (como se observó en el virus de la vacuna en el gen IE62), se propagó más lentamente en células HEL (19). Por ende, las sustituciones que se han acumulado en el gen 62 pueden ser importantes para determinar las diferencias en la multiplicación y propagación de las células infectadas a las sanas. Puesto que el virus V-Oka se ha sometido a varios pasajes en células de cobayo y en fibroblastos humanos a baja temperatura, se han seleccionado virus mutantes y se los ha cultivado en un ambiente de presión selectiva. La razón por la cual se acumularon tantas sustituciones de aminoácidos en el gen 62 de V-Oka no está clara todavía, pero es posible que los mutantes IE62 del virus V-Oka tengan una ventaja competitiva sobre los IE62 del virus

FIGURA 1. Estructura del gen 62 y análisis de secuencias de la cepa Oka de los virus progenitores y de la vacuna.



Posición (100000+)	5169	5310	5356	5544	5705	6262	6710	7136	7252	7599	7797	8111	8838	9137	9200
Oka de los progenitores	A	A	T	A	T	T	A	T	T	A	A	T	A	A	A
Oka de la vacuna	A/G	A/G	C	G	C	C	A/G	C	C	A/G	A/G	C	A/G	A/G	A/G
	-	L/S	V	A	A	G	A	A	G	V/A	L/P	P	M/T	-	-

Fuente: Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, Yamanishi K. Oka varicella vaccine is distinguishable from its parental virus in DNA sequence of open reading frame 62 and its transactivation activity. *J Med Virol* 2000;61:497-503.

P-Oka en la interacción con algún factor de transcripción en células de cobayo (19).

**ENSAYOS CLÍNICOS INICIALES:
VACUNACIÓN DE LOS NIÑOS SANOS
Y HOSPITALIZADOS**

Con el consentimiento informado de los padres, niños sanos que vivían en su casa y no tenían antecedentes de varicela recibieron varias dosis del virus de la cepa Oka de la vacuna contra la varicela. Una dosis de 500 unidades formadoras de placas (UFP) produjo seroconversión en 19 de 20 niños. Aun con una dosis de 200 UFP, se detectó una respuesta de anticuerpos en 11 de 12 niños. No se observaron síntomas por la vacunación en esos niños (10).

El primer ensayo clínico de la vacuna en niños hospitalizados se realizó con el fin de terminar la propagación de la varicela en niños sin antecedentes de la enfermedad (10). En el hos-

pital donde se realizó el ensayo, la varicela se había propagado con frecuencia en el pabellón de atención pediátrica y se observaban casos graves de vez en cuando. En este protocolo, los niños sin antecedentes de varicela fueron vacunados de inmediato después de la manifestación de un caso de varicela. Esos niños sufrían de afecciones como síndrome nefrítico, nefritis, meningitis purulenta y hepatitis. Doce niños habían estado recibiendo tratamiento con corticosteroides. Se documentó una respuesta de anticuerpos en todos los niños vacunados; de 10 a 14 días después de la vacunación, seis niños presentaron fiebre leve y dos de los seis, erupción cutánea leve. No se pudo determinar con seguridad si esas reacciones se debieron a la vacunación o a infección naturalmente contraída, modificada por la vacunación. No se detectaron otras reacciones clínicas ni anomalías de la sangre ni de la orina. Por ende, en ese pabellón se previno la propagación de la infección

por el virus de la varicela, excepto en un caso: un niño no vacunado porque la madre creyó erróneamente que ya había tenido varicela se enfermó de gravedad. Este estudio ofreció la primera prueba de que la vacuna de la cepa Oka contra la varicela era bien tolerada por pacientes tratados con inmunodepresores y creó esperanzas de que la vacuna demostraría ser práctica para la prevención de la varicela.

EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNACIÓN EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS INICIALES

En una prueba de su eficacia protectora, la vacuna se administró a contactos susceptibles dentro de la familia inmediatamente después de exposición a la varicela (20). Se vacunó a 26 contactos (todos niños) de 21 familias, sobre todo en los tres días siguientes a la exposición a los casos índice. Ninguno de los niños vacunados manifestó síntomas de varicela. En cambio, los 19 contactos no vacunados (de 15 familias) manifestaron síntomas típicos de varicela de 10 a 20 días después del comienzo de la enfermedad en los casos índice. En tres familias, uno de los hermanos del paciente recibió la vacuna y el otro no; ninguno de los niños vacunados presentó síntomas, en tanto que todos los controles sin vacunar manifestaron síntomas típicos. En general, los títulos de anticuerpos después de la varicela clínica fueron de 8 a 10 veces mayores que los observados después de la inmunización. Este estudio demostró claramente que la vacunación poco después de la exposición confería protección contra la varicela clínica.

En una institución para niños menores de 2 años de edad, la vacunación inmediata tuvo un efecto protector similar (21). La varicela se presentó en un lactante de 11 meses en un pabellón para 86 niños. En total, 33 niños mayores de 11 meses de edad quedaron sin vacunar, en parte porque se creía que aún tenían anticuerpos maternos. Se empleó una pequeña dosis vírica (80 UFP) para inmunización. Del grupo vacunado, ocho niños manifestaron

erupción cutánea leve y uno de los ocho presentó fiebre leve (de menos de 38 °C) de dos a cuatro semanas después de la vacunación. En cambio, hubo manifestaciones de varicela típica en los 43 niños no vacunados en las 10 semanas siguientes al comienzo de los síntomas en el caso índice. Los síntomas fueron graves en 16 casos, con vesículas confluentes y fiebre alta; después de la recuperación, quedaron cicatrices en 13 de esos 16 casos. Estos resultados indicaron que la vacunación con una dosis tan baja como 80 UFP a menudo detuvo la propagación de la varicela en los niños que mantienen estrecho contacto entre sí.

AISLAMIENTO DEL VZV DE LA SANGRE DE NIÑOS CON INFECCIÓN NATURAL Y VACUNADOS

El VZV podría recuperarse de las células sanguíneas mononucleares de pacientes inmunocompetentes por varios días antes y después del comienzo de la enfermedad (cuadro 1) (22). En cambio, el VZV no se pudo recuperar de un total de 27 niños, de 4 a 14 días después de la vacunación con una dosis de 5.000 UFP (cuadro 2). Por lo general, se cree que en el momento de la infección primaria por el VZV, el virus se multiplica en la mucosa respiratoria y los ganglios linfáticos regionales y que esa multiplicación causa una viremia primaria, durante la cual el virus llega a las vísceras, donde sigue multiplicándose. Ocurre luego una viremia secundaria, de mayor magnitud que la primera, que transporta el virus a la piel, lo que le da la apariencia de una erupción. Los resultados expuestos indican que la magnitud de la multiplicación del virus de la vacuna en las vísceras susceptibles es mucho menor que la del VZV salvaje, pero suficiente para provocar una respuesta inmunitaria. Aunque la vía de infección por el virus no fue la misma, al parecer la viremia puede convertirse en un marcador de la virulencia del VZV para el huésped y el virus de la vacuna puede atenuarse a tal punto que pierda su capacidad de causar viremia, excepto, quizá, en casos raros.

CUADRO 1. Aislamiento del virus de células mononucleares y respuestas de anticuerpos después de contacto estrecho con pacientes de varicela.

Día de la prueba después del comienzo de la varicela	Aislamiento vírico a partir de células mononucleares		Anticuerpos detectables ^a	
	Sujetos positivos/ No. de pruebas	%	Sujetos positivos/ No. de pruebas	%
-11	0/3	0	NH ^b	
-7	0/4	0	NH	
-6	0/1	0	0/1	0
-5	1/2	50	NH	
-4	1/3	33	0/2	0
-3	NH		0/1	0
-2	4/4	100	0/4	0
-1	4/5	80	0/5	0
0	4/17	24	0/13	0
1	7/32	22	0/28	0
2	0/14	0	0/12	0
3	0/3	0	4/12	33
4	0/1	0	9/18	50
5	0/3	0	14/14	100

^a Medida con la valoración de anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana.

^b NH: no se hizo.

Fuente: Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Ozaki T, Kuno T *et al.* Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 1985;152:863-868.

LA VACUNACIÓN DE NIÑOS CON ENFERMEDADES MALIGNAS

En los primeros ensayos de vacunación de niños con enfermedades malignas con dosis del virus de 200, 500 ó 1.500 UFP, se suspendió la quimioterapia por una semana antes y una semana después de la vacunación (23). De los 12 niños inmunizados con leucemia linfocítica aguda, 10 habían estado en remisión por seis meses o menos, uno por nueve meses y uno por 48 meses. Cuatro de esos niños tenían menos de 3.000 leucocitos/mm³, pero la mayoría tuvo reacciones positivas en la prueba cutánea con dinitroclorobenceno, derivado proteínico purificado o fitohemaglutinina. Tuvieron erupción cutánea leve 3 de 12 niños; se formaron 13 pápulas o vesículas incompletas en 1 de 3 niños que recibieron 1.500 UFP; se observaron 30 y 25 pápulas, respectivamente, en 2 de 5 niños que recibieron 200 UFP; no hubo erupción cutánea en 4 niños que recibieron 500 UFP; y un niño tuvo fiebre (39 °C) por un día más o menos tres semanas después de la vacunación. Esos resultados generaron esperanzas de poder administrar una va-

cuna de virus vivo contra la varicela a los niños expuestos a alto riesgo, siempre y cuando se tomen algunas precauciones (1, 7, 24).

ENSAYOS CLÍNICOS DE LA VACUNA EN LOS ESTADOS UNIDOS Y EUROPA Y LICENCIAMIENTO DE LA VACUNA

En los Estados Unidos se organizó el Grupo de Estudio Colectivo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y se iniciaron ensayos clínicos con la vacuna de virus vivo contra la varicela (cepa Oka) producida por Merck Research Laboratories (West Point, EUA). Ese grupo realizó muchas investigaciones, incluso sobre la reactogenicidad clínica, la frecuencia de la transmisión intrafamiliar por los niños con leucemia aguda vacunados que presentan erupción cutánea, y la persistencia de inmunidad. Otros grupos de estudio también realizaron ensayos clínicos que, en su mayoría, produjeron resultados favorables. En Europa, se realizaron ensayos clínicos con la vacuna contra la varicela (cepa Oka) preparada por SmithKline RIT (Rixensart, Bélgica). En 1983,

CUADRO 2. Aislamiento del virus de la varicela zoster de niños inoculados con la vacuna de virus vivo (cepa Oka).

Días de prueba después de la vacunación	Fuente del aislamiento							
	Células mononucleares		Exudado faríngeo		Anticuerpos detectables		Reacción cutánea positiva	
	Vacunados positivos/ No. de pruebas	%	Vacunados positivos/ No. de pruebas	%	Vacunados positivos/ No. de pruebas	%	Vacunados positivos/ No. de pruebas	%
0	NH ^b		0/3	0	0/28	0	0/22	0
3	0/11	0	0/8	0	0/8	0	0/10	0
4-5	0/14	0	0/13	0	0/11	0	1/11	9
6-7	0/17	0	0/16	0	2/8	25	8/11	73
8-9	0/6	0	0/6	0	2/5	40	4/5	80
10-14	0/11	0	NH		8/8	100	6/7	86
30-60	NH		NH		28/28	100	17/20	85

^a Medida con la valoración de anticuerpos fluorescentes contra antígenos de membrana.

^b NH: no se hizo.

Fuente: Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Ozaki T, Kuno T *et al.* Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 1985;152:863-868.

se celebró una reunión del Comité de Expertos en la Organización Mundial de la Salud en Ginebra para preparar un manuscrito titulado "Requerimientos técnicos para la vacuna de virus vivo contra la varicela" (*Requirements for the Live Varicella Vaccine*). El documento posteriormente se hizo circular para examen por autoridades alrededor del mundo y, por último, se publicó en 1985 (25, 26). Entretanto, en 1984, se otorgó la licencia para la vacuna de virus vivo contra la varicela (cepa Oka) producida por SmithKline RIT, para administración a niños expuestos a alto riesgo en varios países europeos.

En 1986, en el Japón se licenció la vacuna de virus vivo contra la varicela producida por la Fundación de Investigaciones sobre Enfermedades Microbianas de la Universidad de Osaka (BIKEN), para su empleo en niños expuestos a alto riesgo y para uso opcional en niños expuestos a un riesgo normal. En Corea del Sur, la vacuna de virus vivo contra la varicela (cepa Oka) recibió la licencia en 1988 para usos similares a los autorizados en el Japón. En 1995, se concedió la licencia de las vacunas de virus vivo contra la varicela (cepa Oka), producida por Merck Research Laboratories, para la inmunización universal de niños sanos en los Estados Unidos de América.

EFICACIA DE LA VACUNA

Varios estudios de seguimiento, realizados después de la licencia de la vacuna en el Japón, indicaron que ocurren casos atenuados de la enfermedad en 15% a 20% de los vacunados. Sin embargo, cerca de 60% de esos casos son sumamente leves (con pocas vesículas) y 20% son leves (con varias vesículas que no pasan de 50). Por ende, se estima que los casos atenuados de importancia clínica se producen, como máximo, en 5% de las personas vacunadas contra la varicela. En una comparación cuantitativa de la gravedad de los síntomas, se observó que los síntomas de los casos atenuados en personas vacunadas son mucho más leves que los de varicela natural (27).

En los Estados Unidos, varios informes de casos atenuados—aproximadamente 15% de los vacunados— notificaron síntomas clínicos. En 2001, se publicaron datos concluyentes en los Estados Unidos; se realizó un estudio de casos y controles de marzo de 1997 a noviembre de 2000 sobre 330 casos potenciales, de los cuales 243 (74%) eran de niños que habían tenido resultados positivos en las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del VZV. De los 202 niños con VZV confirmados mediante PCR y sus 389 controles pareo-

dos, 23% de los primeros y 61% de los últimos habían recibido la vacuna (eficacia de la vacuna, 85%). La vacuna tuvo una eficacia de 97% contra la enfermedad grave y moderadamente grave. Por ende, se llegó a la conclusión de que la vacuna contra la varicela es sumamente eficaz de la forma usada en la práctica clínica (28).

TOLERABILIDAD DE LA VACUNA

Se ha demostrado que la vacuna contra la varicela (cepa Oka) es inocua y muy bien tolerada. Las reacciones clínicas adversas (erupción cutánea, fiebre, enrojecimiento e inflamación) debidas a la vacuna son raras y suelen ser leves, si llegan a producirse, en los niños normales (29).

El riesgo de reacciones clínicas después de la administración de la vacuna de la cepa Oka contra la varicela fue mayor en personas expuestas a alto riesgo. Un extenso estudio de 663 niños atendidos en una clínica pediátrica durante un período de siete años mostró que la vacunación produjo reacciones adversas en 32,4% de los niños con enfermedad maligna cuando se administró con quimioterapia, en comparación con solo 0,3% de los niños con otras afecciones, incluso cardiopatía congénita, enfermedad neuromuscular y enfermedades inmunitarias (8). No obstante, todas las reacciones fueron leves y desaparecieron en forma espontánea. Es importante señalar que la administración de la vacuna de la cepa Oka no tuvo ningún efecto importante en las tasas de recidiva en los niños con leucemia aguda (2). Asimismo, la vacuna fue eficaz también en los niños con otras enfermedades subyacentes, sin ningún efecto adverso en su enfermedad (2).

HERPES ZOSTER Y LA VACUNA DE VIRUS VIVO CONTRA LA VARICELA

En general, se ha creído que el VZV en las vesículas de la piel se desplaza por conducto de los nervios sensoriales a los ganglios posteriores, donde persiste; esa parece ser la principal vía de migración del virus. Un gran interrogante sobre la vacuna de virus vivo contra la varicela ha sido si el virus entra en estado la-

tente, lo que ocasiona la manifestación de infección por herpes zoster más adelante. Puesto que la infección por herpes zoster es relativamente poco común en los niños sanos, para responder definitivamente a esta pregunta fue necesario el seguimiento a largo plazo de los niños sanos vacunados. Con todo, los niños con leucemia aguda suelen manifestar infección por herpes zoster poco después de la infección natural. Por consiguiente, se supuso que la observación cuidadosa de la incidencia de zoster en los niños con leucemia linfocítica aguda vacunados llevaría a adquirir valiosos conocimientos.

En un estudio retrospectivo de seguimiento de los niños con leucemia aguda se observó que la infección por herpes zoster se presentaba con más frecuencia en el grupo con erupción cutánea después de la vacunación (17,1% ó 3,13 casos por 100 años-persona; $n = 70$) que en el grupo sin erupción cutánea (2,4% ó 0,46 casos por 100 años-persona; $n = 250$) (1, 2). Estas cifras indicaron que la ausencia de erupción cutánea después de la vacunación guarda estrecha relación con una baja incidencia de infección por herpes zoster, lo que indica que la incidencia de esa infección sería menor en los niños vacunados que en quienes tuvieron varicela natural.

Las investigaciones hechas por el Grupo de Estudio Colectivo del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América mostraron claramente que la ausencia de erupción cutánea guarda relación con una baja incidencia de infección por herpes zoster. En un grupo de 268 niños vacunados que presentaban erupción cutánea producida por el VZV, 11 (4,1%) tuvieron infección por herpes zoster. En cambio, hubo solamente dos casos de esa infección (0,7%) en los 280 niños vacunados sin erupción cutánea causada por el VZV. El riesgo relativo de infección por herpes zoster en los niños que habían tenido erupción cutánea causada por el VZV fue de 5,75 (30).

Además de la principal vía de migración del virus (es decir, los nervios sensoriales), puede haber una vía menor de migración hema-

tógena a los ganglios. Sin embargo, no fue posible detectar viremia en los niños sanos vacunados, pero sí en casos de varicela natural durante varios días antes e inmediatamente después de la aparición de la erupción cutánea (21). Por ende, cualquiera que sea la ruta, parece que el virus de la vacuna tiene probabilidades mucho menores que el virus salvaje de entrar en estado latente en los ganglios y de causar infección ulterior por herpes zoster.

INMUNIZACIÓN DE LOS ADULTOS MAYORES PARA MEJORAR LA INMUNIDAD AL VZV EVALUADA CON LA PRUEBA CUTÁNEA DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA ESE VIRUS PARA DETERMINAR LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

Se ha demostrado que la prueba cutánea de detección de anticuerpos contra el VZV es útil para evaluar la susceptibilidad de las personas a la varicela clínica (31). La prueba cutánea resultó negativa o ligeramente positiva durante la etapa inicial de la infección por herpes zoster y definitivamente positiva durante la recuperación (32, 34). En un ensayo clínico en pequeña escala, se inmunizó a varios adultos mayores con el fin de prevenir la infección por herpes zoster y, de manera deseable, la neuralgia posherpética de gran intensidad (35). Se examinó a 60 personas (≥ 50 años de edad) para determinar si tenían anticuerpos contra el VZV y se les hizo una prueba cutánea de detección del VZV para determinar su inmunidad celular. Todas eran seropositivas, pero ocho arrojaron resultados negativos en la prueba cutánea. Treinta y siete personas, incluidas las ocho con resultados negativos en las pruebas cutáneas, fueron inmunizadas con la vacuna contra la varicela ($3,0 \times 10^4$ UFP/dosis). Después de cinco a siete semanas, la reacción de la prueba cutánea mostró aumento de la positividad, con un cambio en la puntuación de (-) a (+, ++) en 7 de 8 sujetos; de (+) a (++, +++) en 3 de 5 sujetos, y de (++) a (+++) en 6 de 10 sujetos. Se observó un aumento del título de anticuerpos contra el VZV (del doble o mayor) en las 15 personas vacunadas con un

título de $\leq 1:16$ antes de la vacunación y en 19 de 24 sujetos con uno de $\geq 1:32$.

Estos resultados indican que la administración de la vacuna de virus vivo contra la varicela con un alto título vírico puede provocar un buen refuerzo de la inmunidad al VZV en los adultos mayores, particularmente de la inmunidad celular, según la evaluación con la prueba cutánea de detección de anticuerpos contra el VZV.

La inmunidad al VZV en 35 sujetos mayores previamente vacunados se siguió durante cuatro años. Todos presentaron resultados positivos en la prueba cutánea de detección de anticuerpos contra el VZV después de la vacunación previa. Al cabo de cuatro años, 31 (88,6%) resultaron positivos en la prueba cutánea y cuatro negativos, los cuales llegaron a ser positivos después de la revacunación (36). Estos resultados indican que la administración de la vacuna de virus vivo contra la varicela a los adultos mayores es eficaz para reforzar la inmunidad, particularmente la inmunidad celular al VZV, y que la inmunidad celular reforzada dura cuatro años en la mayoría de las personas vacunadas.

La duración de la inmunidad reforzada por vacunación es un asunto crucial en la aplicación de la vacuna para prevenir la infección por herpes zoster, particularmente la neuralgia posherpética. Se prevé que la vacunación de las personas de 60 años o más a intervalos de cuatro a cinco años reducirá considerablemente su riesgo de infección grave por herpes zoster y, particularmente, de neuralgia posherpética de intensidad grave. En los Estados Unidos se realiza un ensayo clínico en gran escala para la prevención de herpes zoster, en particular de la neuralgia posherpética, mediante administración de la vacuna de virus vivo contra la varicela (producida por Merck Research Laboratorios) a sujetos mayores.

REFERENCIAS

1. Takahashi M. A vaccine to prevent chickenpox. En: Hyman RW, ed. *Natural History of Varicella-Zoster Virus*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987: 179-209.

2. Takahashi M, Baba K, Horiuchi K, Kamiya H, Asano Y. Live varicella vaccine. En: López C, Mori R, Roizman B, Whiteley J, eds. *Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Plenum Press; 1990:49–58.
3. Takahashi M. Current status and prospects of live varicella vaccine. *Vaccine* 1992;10(4):1007–1013.
4. Takahashi M. The varicella vaccine. Vaccine development. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(3):469–488.
5. Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996;50:59–100.
6. Takahashi M. The victories and vexation of vaccine production—the varicella vaccine. En: Paoletti LC, McInnes PM, eds. *Vaccines: From Concept to Clinic*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999:183–197.
7. Gershon AA, Takahashi M, White CJ. Varicella vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999:479–507.
8. Takahashi M, Plotkin SA. Development of the Oka vaccine. En: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000:442–459.
9. Takahashi M. Development of a live varicella vaccine—past and future. *Jpn J Infect Dis* 2000;53(2):47–55.
10. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2(7892):1288–1290.
11. Asano Y, Takahashi M. Studies on neutralization of varicella-zoster virus and serological follow-up of cases of varicella and zoster. *Biken J* 1978;21(1):15–23.
12. Hayakawa Y, Torigoe S, Shiraki K, Yamanishi K, Takahashi M. Biologic and biophysical markers of a live varicella vaccine strain (Oka): Identification of clinical isolates from vaccine recipients. *J Infect Dis* 1984;149(6):956–963.
13. Martin JH, Dohner D, Wellinghoff WJ, Gelb LD. Restriction endonuclease analysis of varicella-zoster vaccine virus and wild type DNAs. *J Med Virol* 1982;9(1):69–76.
14. LaRussa P, Lungu O, Hardy I, Gershon A, Steinberg SP, Silverstein S. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products from vaccine and wild-type varicella-zoster virus isolates. *J Virol* 1992;66(2):1016–1020.
15. Mori C, Takahara R, Toriyama T, Nagai T, Takahashi M, Yamanishi Y. Identification of the Oka strain of the live attenuated varicella vaccine from other clinical isolates by molecular epidemiologic analysis. *J Infect Dis* 1998;178(1):35–38.
16. Cohen JL, Kinchington PR. Viral proteins. En: Arvin AM, Gershon AA, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000:74–104.
17. Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, Yamanishi K. Oka varicella vaccine is distinguishable from its parental virus in DNA sequence of open reading frame 62 and its transactivation activity. *J Med Virol* 2000;61(4):497–503.
18. Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of DNA sequence and transactivation activity of open reading frame 62 of Oka varicella vaccine and its parental viruses. *Arch Virol Suppl* 2001;(17):49–56.
19. Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 2002;76(22):11447–11459.
20. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977;59(1):3–7.
21. Baba K, Yabuuchi H, Okuni H, Takahashi M. Studies with live varicella vaccine and inactivated skin test antigen: protective effect of the vaccine and clinical application of the skin test. *Pediatrics* 1978;61(4):550–555.
22. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Ozaki T, Kuno T, et al. Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 1985;152(5):863–868.
23. Izawa T, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, et al. Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. *Pediatrics* 1977;60(6):805–809.
24. Ha K, Baba K, Ikeda T, Nishida M, Yabuuchi H, Takahashi M. Application of live varicella vaccine to children with acute leukemia or other malignancies without suspension of anticancer therapy. *Pediatrics* 1980;65(2):346–350.
25. Organización Mundial de la Salud. Normas para la vacuna contra la varicela (viva). (Normas para Sustancias Biológicas No. 36). En: Organización Mundial de la Salud. Anexo 4: *Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos*. 35.º Informe. Ginebra: OMS; 1985:111–147. (Serie de Informes Técnicos No. 725).
26. Organización Mundial de la Salud. Normas para la vacuna contra la varicela (viva). (Normas para Sustancias Biológicas No. 36, revisión de 1993).

- En: Organización Mundial de la Salud. Anexo 1: Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 44.ª Informe. Ginebra: OMS; 1994:21-51. (Serie de Informes Técnicos No. 848).
27. Takahashi M. 25 years' experience with the Biken Oka strain varicella vaccine: a clinical overview. *Paediatr Drugs* 2001;3(4):285-292.
 28. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001;344(13):955-960.
 29. Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):S310-S313.
 30. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(22):1545-1550.
 31. Kamiya H, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Sakurai M, Izawa T, *et al.* Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen and clinical application of the test. *J Infect Dis* 1977;136(6):784-788.
 32. Tanaka Y, Harino S, Danjo S, Hara J, Yamanishi K, Takahashi M. Skin test with varicella-zoster virus antigen for ophthalmic herpes zoster. *Am J Ophthalmol* 1984;98(1):7-10.
 33. Torinuki W. Delayed type hypersensitivity skin reaction to both varicella-zoster virus antigen and tuberculin PPD in patients with herpes zoster [en japonés]. *Hifuko no Rinsho* 1991;61:381-384.
 34. Takahashi M, Iketani T, Sasada K, Hara J, Kamiya H, Asano Y, *et al.* Immunization of the elderly and patients with collagen vascular diseases with live varicella vaccine and use of varicella skin antigen. *J Infect Dis* 1992;166(Suppl 1):S58-S62.
 35. Takahashi M, Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Baba K, Otsuka T, *et al.* Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction. *Arch Virol Suppl* 2001;(17):161-172.
 36. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, *et al.* Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 2003; 21(25-26):3845-3853.

VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS A

Stanley M. Lemon¹

INTRODUCCIÓN

A pesar de los recientes éxitos logrados en el desarrollo y la comercialización internacional de vacunas inactivadas contra la hepatitis A, este cuadro clínico sigue siendo una enfermedad infecciosa común en muchas regiones del mundo. La transmisión ocurre sobre todo por vía fecal-oral, aunque en los últimos años se ha observado un aumento de la transmisión por vía parenteral en los países económicamente desarrollados donde las infecciones guardan relación con el uso ilícito de drogas inyectables. En esas naciones también siguen ocurriendo brotes esporádicos de fuentes puntuales por ingestión de alimentos contaminados y brotes menos alarmantes en las guarderías infantiles y por transmisión de una persona a otra. Sin embargo, en los países menos desarrollados las infecciones son mucho más prevalentes. La transmisión se presenta en los primeros años de vida y, en general, está relacionada con el suministro inadecuado de agua y precarias condiciones de saneamiento público.

La hepatitis A causa una elevada tasa de morbilidad, pero raras veces ocasiona la muerte (1). En promedio, el período de incubación es de un mes aproximadamente y el comienzo de la enfermedad puede ser repentino. Casi todos los casos de hepatitis fulminante se

presentan en personas de edad o muy jóvenes. La hepatitis recidivante y la hepatitis colestática también son complicaciones reconocidas de la infección por el virus de la hepatitis A (VHA), pero no hay secuelas crónicas como las que ocurren con la hepatitis B o C. No existe ninguna relación con la cirrosis, ni persistencia del virus (excepto raras veces, y solo por algunos meses, en lactantes prematuros infectados) y, por supuesto, no hay relación con el carcinoma hepatocelular.

En los Estados Unidos, antes de que se otorgara la licencia de la vacuna inactivada contra la hepatitis A en 1995, esta enfermedad representaba aproximadamente 50% de los casos de hepatitis aguda que obligaban a acudir a la sala de urgencias o a médicos particulares. Ese panorama no es muy diferente hoy en día (2). Resúmenes recientes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos indican que anualmente se notifican unos 30.000 casos de hepatitis A a las autoridades de salud pública. La incidencia ha disminuido un poco desde el licenciamiento de la vacuna, pero la proporción de casos de hepatitis causados por el virus de la hepatitis A es similar a la observada antes de la licencia. Sin duda alguna, eso refleja el costo relativamente alto de esta vacuna y el hecho de que, por lo general, se ha administrado solo a personas pertenecientes a determinadas poblaciones expuestas a alto riesgo.

Por ende, si bien la vacuna es sumamente eficaz para prevenir la enfermedad en personas inmunizadas, como se señala más ade-

¹ Profesor y Decano de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Texas, Galveston, EUA.

lante, varias consideraciones económicas han limitado su capacidad para controlar la propagación del virus de la hepatitis A en la población estadounidense. En el exterior, en regiones donde la hepatitis A es mucho más prevalente que en los Estados Unidos, la vacuna ha tenido un impacto aún menor en la salud pública.

VACUNAS INACTIVADAS CONTRA LA HEPATITIS A

La cronología de la vacuna contra la hepatitis A comienza con la primera descripción del síndrome de hepatitis infecciosa como una enfermedad distinta de otras causas de ictericia infecciosa. Esto ocurrió a comienzos del siglo XX, cuando la enfermedad se conocía con el nombre de "ictericia catarral" (3). A fines de la Segunda Guerra Mundial, la hepatitis A se distinguía claramente de la hepatitis B en sus aspectos clínicos y epidemiológicos. Se demostró que estas dos infecciones se debían a agentes con características inmunitarias distintas (4), aunque el sistema alfabético de clasificación de los virus de la hepatitis no se creó sino algunos años después. Para entonces, se había comprobado que una mezcla de inmunoglobulina humana confería protección contra la hepatitis infecciosa cuando se administraba por vía parenteral, ya fuera antes de la exposición o hasta dos semanas después (5). Esta importante comprobación indicó desde el principio que los anticuerpos circulantes confieren un alto grado de protección contra la hepatitis A sintomática y que no se necesita inmunidad secretoria ni actividad de los linfocitos T citotóxicos para la protección contra la enfermedad.

Estas primeras observaciones fueron seguidas de estudios clínicos clásicos de la historia natural de la hepatitis A realizados por Krugman a partir del decenio de 1950, los que se extendieron hasta los años setenta (6, 7). Sin embargo, la era moderna de la virología de la hepatitis A comenzó en 1973, cuando Feinstone, Kapikian y Purcell, investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, descubrieron partículas del VHA,

el agente causal de la hepatitis A, en la materia fecal humana (8). Para ello, los investigadores emplearon la entonces relativamente nueva técnica de microscopía inmunoeléctronica para demostrar la agregación de partículas víricas por suero de pacientes en fase convalescente que contenía anticuerpos específicos contra el virus. Estos estudios pioneros abrieron el camino para la introducción de pruebas serológicas sensibles y específicas de detección de hepatitis A y poco después, en gran medida debido a esas pruebas, para el reconocimiento del tercer tipo importante de hepatitis vírica en el ser humano, llamada entonces "hepatitis no A no B" y conocida ahora como hepatitis C.

El descubrimiento que llevó directamente a preparar las vacunas contra la hepatitis A disponibles hoy en día consistió en el aislamiento y la propagación del VHA en cultivos celulares por Provost, quien trabajó junto con Hilleman en Merck hacia finales de los años setenta (9). En 1986, un equipo dirigido por Binn en el Centro Médico Walter Reed del Ejército de los Estados Unidos describió el éxito logrado en la inmunización de pequeños primates con una vacuna prototípica producida por inactivación con formalina de partículas víricas recolectadas de cultivos de células infectadas (10). Este trabajo fundamental demostró que las infecciones de cultivos celulares podían producir una cantidad suficiente de antígeno vírico para la producción de vacunas y fue seguido poco tiempo después por actividades de desarrollo de vacunas con técnicas avanzadas dentro de la industria. En 1992, Werzberger y sus colegas notificaron la primera demostración de eficacia clínica en seres humanos en lo que ahora es un estudio clásico realizado en Monroe, Nueva York, con una vacuna inactivada (Vaqta) producida por Merck (11). En un estudio realizado en Tailandia se demostró luego que una vacuna similar (Havrix) producida por SmithKline-Beecham (ahora GlaxoSmithKline o GSK) tenía eficacia comparable (12). Esta vacuna fue la primera en recibir la licencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en 1995. Tanto las vacunas de Merck como las de GSK están

registradas en muchos países y han entrado al mercado para unirse a otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A producidas en Europa y Japón. Como grupo, estas vacunas se caracterizan más por sus similitudes que por sus diferencias. En otros trabajos de investigación puede encontrarse una descripción más completa de las vacunas de Merck y GSK con licencia dentro de los Estados Unidos (13).

En general, todas esas vacunas se han producido con tecnología "antigua" (14). Aunque en algunos casos el antígeno de la vacuna se somete a un alto grado de purificación para separarlo de los materiales celulares acompañantes antes de la inactivación, los principios fundamentales de las vacunas inactivadas contra hepatitis A son los empleados para la producción de la vacuna antipoliomielítica inactivada de Salk. Eso resulta un tanto irónico para un agente infeccioso descubierto hace apenas unos decenios, pero es compatible con los conocimientos sobre el agente infeccioso que, al igual que los poliovirus, pertenece a la familia *Picornaviridae*. Un breve análisis de la virología del VHA aclara la razón por la cual hoy en día predomina este tipo entre las vacunas contra la hepatitis A, aunque en China se ha usado extensamente una vacuna atenuada.

LA VIROLOGÍA DE LA HEPATITIS A

La partícula del VHA contiene tres polipéptidos de gran tamaño en la cápside (VP1, VP2 y VP3), los cuales contribuyen a la formación de una cápside vírica sin envoltura herméticamente ensamblada, que protege al ARN vírico de cadena positiva que se encuentra en el interior de los núcleos presentes en el medio exterior (15). Esta cápside posee actividad de fijación a los receptores que dirigen al virus a su sitio celular de multiplicación. Se supone que hay 60 copias de cada uno de los polipéptidos de la cápside en cada partícula, según los conocimientos sobre la estructura de este y otros virus afines. Se doblan de una forma que determina los epítomos antigénicos neutralizantes del virus, según la conformación (16). Por ende, cuando las proteínas de la cápside se

expresan individualmente a partir del ADN recombinante, tienen muy poca inmunogenicidad y producen solamente concentraciones mínimas de anticuerpos neutralizantes en los animales. Por lo tanto, la producción de una respuesta protectora de anticuerpos exige inmunización con la cápside vírica completa en su forma ensamblada. Si bien es posible ensamblar esa partícula a partir de los polipéptidos de la cápside expresados en bacterias (17), la producción de partículas víricas en cultivos celulares infectados hasta ahora ha demostrado ser la única vía práctica para fabricación de la vacuna a escala comercial.

Un segundo punto importante sobre la antigenicidad del virus es que hay un solo serotipo del VHA (18), a pesar de la existencia de varios genotipos víricos definidos por diferencias en la secuencia de nucleótidos del genoma del ARN. Por lo tanto, la infección (o inmunización) con cualquier cepa del VHA confiere protección contra todas las demás cepas del virus. Esta protección cruzada de las cepas se extiende aun a varios genotipos de simios, a pesar de que esas cepas particulares del VHA demuestran diferencias en las secuencias de aminoácidos de algunos epítomos de neutralización críticos. Desde el punto de vista práctico, la existencia de un solo serotipo permite que un solo antígeno de la vacuna contra la hepatitis A confiera protección contra la enfermedad en cualquier parte del mundo. Desde el punto de vista teórico, la falta de diversidad antigénica importante indica que los antígenos de la cápside pueden desempeñar una función crítica en el ciclo de vida del virus, quizá en el reconocimiento del receptor celular del mismo.

Como se indicó antes, en vista de que los métodos recombinantes demostraron ser poco prácticos, el principal adelanto científico conducente a la preparación de la vacuna contra la hepatitis A fue el establecimiento de sistemas de cultivo celular que permitieran la propagación del virus (9). Se permite el uso de células renales primarias o continuas del mono verde africano para la multiplicación del virus, que suelen emplearse para su aislamiento primario. Por lo general, las células MRC-5 se em-

plean para producción del antígeno vírico necesario para fabricar la vacuna. Típicamente, la infección producida en estos dos tipos celulares no es citopática. Tampoco es muy intensa y el título de virus producidos es por lo menos de 10 a 100 veces inferior al previsto con poliovirus. Algunas variantes del virus muy bien adaptadas a la multiplicación en cultivo celular son citopáticas, al menos en parte mediante la inducción de apoptosis en las células infectadas (19, 20). Esos virus pueden emplearse en valoraciones convencionales de neutralización por reducción de placas. Por otra parte, se ha aprendido mucho más sobre la respuesta de anticuerpos neutralizantes al virus con pruebas radioinmunológicas de inhibición de focos de infección, que dependen del uso de anticuerpos radiomarcados para detección de focos celulares infectados por el VHA bajo una capa de agarosa (21).

Aunque hoy en día, por lo general, las vacunas contra la hepatitis con licencia son vacunas inactivadas, de virus enteros, propagadas en cultivos celulares, en China se ha utilizado ampliamente una vacuna atenuada de microorganismos vivos (22, 23). Esta vacuna utiliza una cepa del VHA propagada y adaptada para proliferación en cultivo celular. Los estudios hechos por Provost y Hilleman y sus colegas en Merck a fines de los años setenta y comienzos de los ochenta demostraron claramente que el paso del virus en cultivo celular conduce a su atenuación para primates, incluido el ser humano (24, 25). Eso se confirmó después en estudios hechos con un segundo aislado vírico

en los Institutos Nacionales de Salud (26). No obstante, ninguno de estos programas de desarrollo de vacunas llevó a producir un virus que tuviera un equilibrio aceptable de atenuación e inmunogenicidad y esas actividades quedaron eclipsadas por el éxito ulterior de la vacuna inactivada. En las publicaciones científicas no hay mucho sobre las propiedades de atenuación de la vacuna china contra la hepatitis A, aunque se ha usado muy extensamente en ese país.

En general, las vacunas inactivadas con licencia se formulan con un coadyuvante de alumbre y se usan en un régimen de dos dosis (13). Tienen poca reactogenicidad y, aunque guardan relación con una baja tasa de incidencia de anafilaxis y de efectos adversos para el sistema nervioso central, parecen estar entre las vacunas más inocuas del conjunto empleado para combatir las enfermedades infecciosas. Como se indicó antes y se explica con mayores detalles más adelante, su eficacia es excelente para la prevención de la enfermedad.

EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A

En el cuadro 1 se resumen los dos estudios fundamentales de eficacia en que se basó el otorgamiento de la licencia de Vaqta, la vacuna de Merck, y Havrix, la vacuna de GSK cuya licencia se concedió a mediados del decenio de 1990. El ensayo de Vaqta se realizó en Monroe, Nueva York, dentro de una comunidad judía ortodoxa en que casi todas las familias eran

CUADRO 1. Eficacia de la vacuna contra la hepatitis A.

Vacuna	Sitio de estudio (Edad de los sujetos)	Número de sujetos	Eficacia de la vacuna (IC de 95%)
Vaqta ^{MR} (Merck) 1 dosis; 25 unidades	Monroe, N.Y. (2–16 años)	1.037	100% (85%–100%)
HAVRIX ^{MR} (SKB) 2 dosis; 360 dosis ELISA	Tailandia (1–16 años)	38.157	94% (79%–99%)

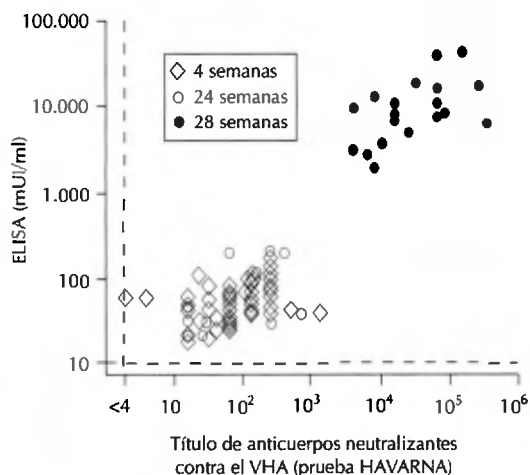
Fuentes: Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R *et al.* A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;327(7):453–457. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA *et al.* Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;271(17):1328–1334.

grandes y tenían amplias instalaciones de guardería de niños muy pequeños (11). Históricamente, antes del estudio de la vacuna, esa comunidad había tenido altas tasas de incidencia de hepatitis A en los niños y los adultos jóvenes y epidemias casi anuales durante el verano. El ensayo de eficacia de la vacuna se inició con la intención de administrar un régimen de dos dosis, pero hubo un brote epidémico estacional típico de hepatitis A dentro de la comunidad poco después de iniciarse el estudio y se comprobó la eficacia antes de poder administrar una segunda dosis. Por lo tanto, se demostró que una dosis de vacuna era suficientemente inmunógena para conferir inmunidad protectora. De hecho, ninguna persona inmunizada más de 16 días antes presentó hepatitis en ese ensayo. La eficacia general de la vacuna fue de 100%, con intervalos de confianza de 95%.

El ensayo de Havrix en Tailandia fue bastante diferente, pero no así sus conclusiones. Participaron casi 40.000 niños de 1 a 16 años, que habían recibido una vacuna contra la hepatitis A o, como testigos, una vacuna contra la hepatitis B en lugar de un placebo (12). Aunque este ensayo de eficacia clínica permitió observar la capacidad de la vacuna para prevenir la enfermedad endémica y no la epidémica, arrojó un resultado muy similar (eficacia protectora de 94%), estadísticamente idéntico al obtenido con la vacuna de Merck en Monroe, Nueva York. Ambos estudios indican protección casi completa contra la enfermedad después de la inmunización.

Después de terminar el estudio de eficacia de Vaqta en Monroe, tuvimos la oportunidad de estudiar la respuesta de anticuerpos contra el VHA en los participantes y de compararla con la de las personas que recibieron inmunoglobulina sérica en dosis que confieren protección, según se ha comprobado. Determinamos los títulos de anticuerpos con la prueba radioinmunológica de neutralización vírica por inhibición de focos de infección citada antes, así como con la valoración de neutralización por reducción del antígeno del virus de la hepatitis A, y comparamos esos títulos con la concentración de anticuerpos determinada en

FIGURA 1. Títulos de anticuerpos contra el VHA en receptores de la vacuna Vaqta participantes en el estudio de eficacia hecho en Monroe, Nueva York, y en receptores de inmunoglobulina.



una prueba ELISA (27). Como se indica en la figura 1, hubo una correlación muy estrecha entre los resultados de estas diferentes valoraciones. Eso indica que la prueba ELISA, comúnmente disponible en el medio clínico, puede emplearse como medida de la respuesta de anticuerpos protectores.

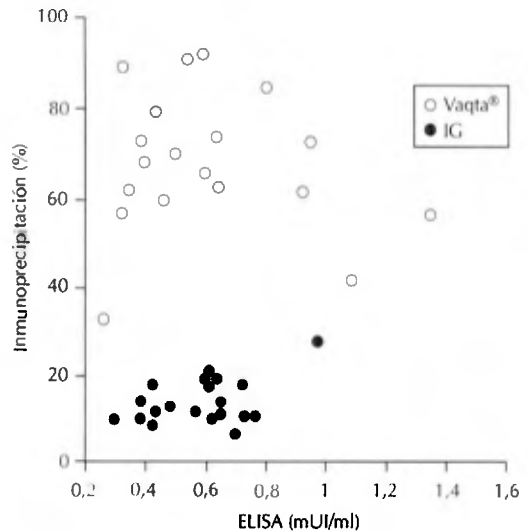
Casi todas las personas inmunizadas presentaron anticuerpos en las cuatro semanas siguientes a la administración de la primera dosis de Vaqta. Casi todas tuvieron concentraciones de anticuerpos iguales o superiores a las observadas siete días después de la administración de inmunoglobulina. Se produjo un gran efecto de refuerzo al aplicar la segunda dosis de la vacuna seis meses después de la primera. Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron muy elevados en ambas valoraciones (27). Este efecto de refuerzo tal vez prolongue el período de protección. Antes de los ensayos clínicos de eficacia de la vacuna, se reconocía que la eficacia de esas vacunas podía pronosticarse a partir de las medidas de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes en la sangre (21). Dichos estudios confirmaron esa idea y además ofrecieron una prueba oficial de la eficacia de la vacuna.

A pesar de que el título de anticuerpos neutralizantes es una excelente correlación del grado de protección, los anticuerpos provocados en las primeras semanas después de la inmunización activa son cualitativamente distintos de los existentes en la inmunoglobulina sérica (27). La figura 2 muestra los títulos de anticuerpos en personas a quienes se aplicó una sola dosis de la vacuna de Merck 24 días antes, junto con los títulos de anticuerpos en personas a quienes se aplicó inmunoglobulina una semana antes de la toma de muestras de sangre. Cuando se compararon los títulos obtenidos en la prueba ELISA con los detectados en una valoración de inmunoprecipitación vírica (en que se emplean partículas del VHA con marcadores endógenos durante su producción en cultivo celular), la actividad relativa fue sorprendentemente distinta en los vacunados y en quienes recibieron inmunoglobulina. Aunque todavía están pendientes las mediciones oficiales de la afinidad de esos anticuerpos por el VHA, los datos indican que los anticuerpos tienen poca avidéz en las primeras semanas después de inmunización con la vacuna (27). En cambio, el receptor de inmunoglobulina, a pesar de tener una protección similar, parece tener mucho menos abundancia de anticuerpos de alto grado de avidéz. Sin embargo, a pesar de ser interesantes, tal vez esas diferencias no tengan importancia clínica, como lo confirman los resultados de los ensayos clínicos.

PATOGÉNESIS Y MECANISMOS DE PROTECCIÓN

Es muy probable que la protección conferida por las vacunas se deba a la capacidad que tienen los anticuerpos de limitar la propagación del virus en el hígado durante las primeras etapas de infección. Las opiniones actuales de la patogénesis de esta infección indican que, en general, el virus entra por medio de las vías gastrointestinales y causa infección primaria en las células epiteliales dentro de las criptas del intestino delgado (28). Ya sea por liberación del virus al intestino y reingreso por

FIGURA 2. Títulos de anticuerpos determinados por una prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA) de fase sólida y por una prueba de neutralización vírica (HAVARNA) 4 y 24 semanas después de una primera dosis de vacuna y 4 semanas después de una segunda dosis de refuerzo de la vacuna, administrada a las 24 semanas.



Nota: Hay una excelente correlación entre los resultados de la prueba de inmunovaleación y los de la prueba de neutralización vírica. Se determinaron los títulos de anticuerpos con una prueba de inmunoprecipitación empleando partículas de virus marcados y con una prueba ELISA aproximadamente cuatro semanas después de administrar una primera dosis de vacuna o una semana después de administrar una dosis de inmunoglobulina. El grado de reactividad de los sueros fue similar en la prueba ELISA, pero mucho mayor en los receptores de inmunoglobulina que en las personas vacunadas en la prueba de inmunoprecipitación. La mayor reactividad en la prueba de inmunoprecipitación, que emplea cantidades mínimas de antígeno vírico, puede deberse a la presencia de un anticuerpo de alta afinidad. Modificación de las figuras tomadas de Lemon *et al.* (27).

Fuente: Modificación de las figuras tomadas de Lemon SM, Murphy PC, Provost PJ, Chalikonda I, Davide JP, Schofield TL *et al.* Immunoprecipitation and virus neutralization assays demonstrate qualitative differences between protective antibody responses to inactivated hepatitis A vaccine and passive immunization with immune globulin. *J Infect Dis* 1997;176(1):9-19.

medio de células M especializadas en el íleo terminal o por invasión directa del virus a través de las células epiteliales del intestino delgado, el virus se propaga por medio de la corriente sanguínea al hígado. La producción de virus por hepatocitos infectados causa viremia

secundaria de una magnitud mucho mayor (29, 30) y eso da como resultado una mayor propagación del virus dentro del hígado, con un creciente número de hepatocitos infectados en varias semanas. Cuando el sistema inmunitario reconoce finalmente esta infección no citopática del hígado, hay un grado variable de daño secundario al hígado que ocurre durante el proceso de eliminación del virus. No está claro el mecanismo exacto por el cual el sistema inmunitario logra eliminar la infección, pero tal vez sea por medio de defensas innatas del huésped contra el virus, que comprenden expresión de interferones y citocinas, junto con inducción de una respuesta de adaptación de los linfocitos T citotóxicos (31).

Parece probable que el efecto de una cantidad mínima de anticuerpos neutralizantes, provenientes ya sea de la administración pasiva de inmunoglobulina o de una inmunización anterior, limita la viremia primaria y secundaria. Esto reduciría el número de hepatocitos infectados dentro del hígado en el momento de su reconocimiento por el sistema inmunitario, lo que ocasionaría inflamación y necrosis mínimas dentro del hígado, si llegaran a producirse, al eliminar la infección. Krugman dio el nombre de "inmunidad activapasiva" a esa serie de acontecimientos, reconocidos como un fenómeno conducente a la protección a largo plazo contra el VHA después del uso de inmunoglobulina en un medio epidémico (7). Con respecto a la inmunidad provocada por la vacuna, los hechos pertinentes no se entienden tan bien. Es posible que, en realidad, pequeñas cantidades de anticuerpos provocados por la vacuna prevengan la propagación del virus al hígado por medio de la sangre y, así, bloqueen la infección en su etapa más temprana.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE VACUNAS

Las recomendaciones para el uso de las vacunas contra la hepatitis A dentro de los Estados Unidos se han concentrado sobre todo en las personas expuestas a un mayor riesgo de la

enfermedad, según los factores de riesgo relacionados con la forma de contraer la hepatitis A en este país (2). Entre esos factores cabe citar viajes a regiones en desarrollo donde la infección es más prevalente, contacto directo con menores de 2 años en las guarderías infantiles, multiplicidad de parejas sexuales (particularmente entre hombres homosexuales) y uso ilícito de drogas inyectables, que cada vez se reconoce más como un factor de riesgo de transmisión parenteral del VHA (32). Aunque, por lo general, no se considera que el VHA es de transmisión parenteral, la viremia secundaria de títulos elevados que marca la fase prodrómica de la infección ofrece una excelente oportunidad de transmisión por agujas contaminadas u otros instrumentos para uso ilícito de drogas. Sin embargo, a pesar de la identificación de estos factores de riesgo específicos, no es posible determinar una fuente de infección en una gran proporción de personas afectadas por hepatitis A.

En el momento de redactar este artículo hay tres clases de personas a quienes se recomienda esta vacuna en los Estados Unidos (2). La primera está formada por personas expuestas a un mayor riesgo de contraer hepatitis A, como se indicó antes. La segunda comprende las personas expuestas a un mayor riesgo de enfermedad fulminante del hígado si se infectan por el VHA, aunque quizá no estén expuestas a un mayor riesgo de infección que la población en general. Encabezan esa lista las personas con enfermedad crónica del hígado causada por infección por el virus de la hepatitis C. Por último, se ha recomendado la inmunización regular de los niños que viven en zonas con alta prevalencia histórica de infección por hepatitis A después de los 2 años de edad. La vacuna no cuenta con licencia para uso en los niños menores de 2 años, puesto que no hay suficiente información disponible sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna en ese grupo de edad para formular dicha recomendación. Además, los anticuerpos maternos contra el VHA pueden reducir la inmunogenicidad de las vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

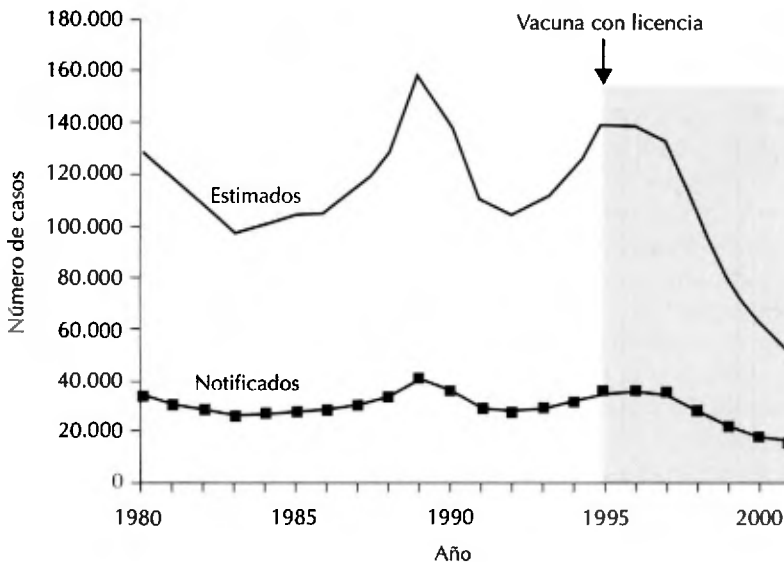
En los Estados Unidos, las regiones de alta prevalencia histórica se definen como los sitios donde la incidencia de infección es superior a 20 casos anuales por 100.000 personas o aproximadamente el doble del promedio nacional (2). La recomendación de inmunizar a los niños en esas regiones se basa en el reconocimiento de que ellos desempeñan una importante función en la transmisión de este virus, dado que se propaga sobre todo por vía fecal-oral. En varios proyectos se ha demostrado que la inmunización universal de los niños llevará prácticamente a eliminar o erradicar el virus de una comunidad, con lo que se reducirá mucho el número de casos de hepatitis A. Un ejemplo es Monroe, Nueva York. En los seis años siguientes al estudio de eficacia de la vacuna, los niños siguieron recibiendo la inmunización contra la hepatitis A. Prácticamente no se han reconocido casos de hepatitis A en la comunidad, a pesar de una larga historia de brotes anuales de esa enfermedad (33).

Los CDC han obtenido resultados similares en proyectos de demostración realizados con la vacuna de GSK en California.

EFICACIA DE LA VACUNA

El costo relativamente alto es la mayor dificultad para la introducción de las vacunas contra la hepatitis A en muchos países. En general, su alto costo sigue restringiendo el uso y, con ello, el beneficio general dentro del ámbito de la salud pública. Sin duda alguna, la vacuna ha prevenido la morbilidad en personas inmunizadas. Sin embargo, fuera del marco de situaciones particulares en ciertas comunidades, es difícil afirmar con seguridad que la vacuna ha reducido la carga general de la hepatitis A para el sector de salud pública. Es interesante examinar la incidencia notificada de hepatitis A desde la introducción de la vacuna en 1995. Como se observa en la figura 3, la incidencia ha venido reduciéndose en general en los últi-

FIGURA 3. Incidencia notificada y estimada de casos de hepatitis A, Estados Unidos, antes y después de la introducción de la vacuna contra la hepatitis A a la práctica clínica en 1995.



Fuente: Modificación de la figura tomada de Estados Unidos de América, Departamento de Salud y Servicios Sociales, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-12):1-37.

mos decenios en los Estados Unidos y ya no muestra las grandes fluctuaciones cíclicas ocurridas hasta mediados del siglo pasado. Casi con seguridad, eso indica interrupción de los patrones anteriores de transmisión por mucho tiempo por medio de mejora del saneamiento público. Ha habido aceleración de la tasa de reducción de la incidencia de enfermedad desde 1995, pero es difícil saber si esto guarda relación con la vacuna y su disponibilidad o con las continuas mejoras en las condiciones de vida y la infraestructura de saneamiento logradas en todo el país.

Desde el punto de vista histórico, los Estados Unidos son un país, a lo sumo, con tasas bajas o intermedias de incidencia y prevalencia de infección por el VHA. Sin embargo, es importante señalar que las vacunas contra la hepatitis A prácticamente no han tenido ningún efecto en la carga mundial de la enfermedad causada por el virus de la hepatitis A. Fuera de los pocos países económicamente desarrollados que han podido costearlas, la eficacia mundial de esas vacunas ha sido insignificante.

En 2003, el costo de la vacuna de venta al público dentro de los Estados Unidos fue de alrededor de US\$ 11 por una dosis pediátrica y de US\$ 18 por una dosis para adultos. Obviamente, no se dispondrá de una vacuna de ese precio en las regiones del mundo donde más se necesita, es decir, en las regiones en desarrollo con mejores condiciones de saneamiento, donde la hepatitis A es cada vez más aparente porque la infección, en lugar de producirse en la primera infancia, tarda en manifestarse a menudo hasta la adolescencia y la edad adulta, momento en el cual suele ir acompañada de enfermedad. Las instancias normativas del sector de salud pública deben considerar la morbilidad y mortalidad por hepatitis A prevenible por vacunación dentro del marco de otras enfermedades prevenibles que son prevalentes en sus respectivas regiones. Deben tomar una decisión sobre dónde deben comprometerse los muy limitados recursos de salud pública. Es poco probable que la respuesta para muchos sea la vacunación contra la hepatitis A.

RESUMEN

Las vacunas contra la hepatitis A han demostrado tener mucho éxito desde el punto de vista científico. Son excepcionalmente eficaces cuando se administran antes de la exposición al VHA y hasta pueden conferir cierta protección si se administran una semana o más después de la exposición. Pueden conferir protección a muy largo plazo y son relativamente inocuas. Sin embargo, a pesar de todas esas propiedades muy favorables y deseables, esas vacunas han tenido poco efecto relativo en la salud pública fuera de las poblaciones relativamente escasas residentes en zonas muy desarrolladas del mundo.

REFERENCIAS

1. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985; 313(17):1059-1067.
2. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-12):1-37.
3. Cockayne EA. Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. *Q J Med* 1912;6:1-29.
4. Havens WP, Jr. Experiment in cross immunity between infectious hepatitis and homologous serum jaundice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1945;59: 148-150.
5. Gellis SS, Stokes J, Jr., Brother GM, Hall WM, Gilmore HR, Beyer E, et al. The use of human immune serum globulin (gamma globulin) in infectious (epidemic) hepatitis in the Mediterranean theater of operations. I. Studies on prophylaxis in two epidemics of infectious hepatitis. *JAMA* 1945;128:1062-1063.
6. Krugman S, Ward R, Giles JP. The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med* 1962;32: 717-728.
7. Krugman S. Effect of human immune serum globulin on infectivity of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1976;134(1):70-74.
8. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973;182(116):1026-1028.

9. Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture *in vitro*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;160(2):213-221.
10. Binn LN, Bancroft WH, Lemon SM, Marchwicki RH, LeDuc JW, Trahan CJ, *et al*. Preparation of a prototype inactivated hepatitis A virus vaccine from infected cell cultures. *J Infect Dis* 1986; 153(4):749-756.
11. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, *et al*. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;327(7):453-457.
12. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, *et al*. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;271(17):1328-1334.
13. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336(3):196-204.
14. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. En: Mandell GL, ed. *Principals and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill; 1999:5202-5226.
15. Martin A, Lemon SM. The molecular biology of hepatitis A virus. En: Ou J-H, ed. *Hepatitis Viruses*. Norwell: Kluwer Academic; 2002:23-50.
16. Ping L-H, Lemon SM. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. *J Virol* 1992;66(4):2208-2216.
17. Winokur PL, McLinden JH, Stapleton JT. The hepatitis A virus polyprotein expressed by a recombinant vaccinia virus undergoes proteolytic processing and assembly into viruslike particles. *J Virol* 1991;65(9):5029-5036.
18. Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Genetic, antigenic, and biologic differences between strains of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992; 10(Suppl 1):S40-S44.
19. Lemon SM, Murphy PC, Shields PA, Ping LH, Feinstone SM, Cromeans T, *et al*. Antigenic and genetic variation in cytopathic hepatitis A virus variants arising during persistent infection: evidence for genetic recombination. *J Virol* 1991; 65(4):2056-2065.
20. Brack K, Frings W, Dotzauer A, Vallbracht A. A cytopathogenic, apoptosis-inducing variant of hepatitis A virus. *J Virol* 1998;72(4):3370-3376.
21. Stapleton JT, Jansen RW, Lemon SM. Neutralizing antibody to hepatitis A virus in immune serum globulin and in the sera of human recipients of immune serum globulin. *Gastroenterology* 1985;89(3):637-642.
22. Mao JS, Dong DX, Zhang SY, Zhang HY, Chen NL, Huang HY, *et al*. Further studies of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:110-111.
23. Mao JS, Dong DX, Zhang HY, Chen NL, Zhang XY, Huang HY, *et al*. Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. *J Infect Dis* 1989;159(4):621-624.
24. Provost PJ, Banker FS, Giesa PA, McAleer WJ, Buynak EB, Hilleman MR. Progress toward a live, attenuated human hepatitis A vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;170(1):8-14.
25. Midthun K, Ellerbeck E, Gershman K, Calandra G, Kraus D, McCaughy M, *et al*. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J Infect Dis* 1991;163(4):735-739.
26. Cohen JI, Rosenblum B, Feinstone SM, Ticehurst J, Purcell RH. Attenuation and cell culture adaptation of hepatitis A virus (HAV): a genetic analysis with HAV cDNA. *J Virol* 1989;63(12): 5364-5370.
27. Lemon SM, Murphy PC, Provost PJ, Chalikonda I, Davide JP, Schofield TL, *et al*. Immunoprecipitation and virus neutralization assays demonstrate qualitative differences between protective antibody responses to inactivated hepatitis A vaccine and passive immunization with immune globulin. *J Infect Dis* 1997;176(1):9-19.
28. Asher LV, Binn LN, Mensing TL, Marchwicki RH, Vassell RA, Young GD. Pathogenesis of hepatitis A in orally inoculated owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). *J Med Virol* 1995;47(3):260-268.
29. Cohen JI, Feinstone S, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 1989;160(5):887-890.
30. Krugman S, Ward R, Giles JP, Bodansky O, Jacobs AM. Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Engl J Med* 1959; 261:729-734.
31. Vallbracht A, Maier K, Stierhof YD, Wiedmann KH, Flehmig B, Fleischer B. Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 1989;160(2):209-217.
32. Lemon SM, Shapiro CN. The value of immunization against hepatitis A. *Infect Agents Dis* 1994;3(1):38-49.
33. Werzberger A, Kuter B, Nalin D. Six years' follow-up after hepatitis A vaccination. *N Engl J Med* 1998;338(16):1160.

VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS CONJUGADAS PARA ÁFRICA

*F. Marc LaForce*¹

INTRODUCCIÓN

En los últimos 100 años, África al sur del Sahara ha sufrido repetidas epidemias de meningitis meningocócica. El saldo de vidas humanas ha sido enorme; el brote de 1996–1997 ocasionó más de 188.000 casos notificados y más de 20.000 defunciones. Por lo tanto, en la primera parte de este capítulo se explicarán los antecedentes de la meningitis epidémica en África al sur del Sahara. En la segunda parte se describirán las características generales de las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos, tradicionalmente empleadas para controlar epidemias en esta región del mundo, y las vacunas antimeningocócicas conjugadas, cuyo desarrollo y uso generalizado ofrecen una posibilidad atractiva, en particular debido a su mayor potencia, entre otros factores. En la última sección se destacan las actividades del Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas, una asociación establecida en 2001 entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa de Tecnología Apropriada para la Salud (PATH) con la meta de eliminar la meningitis epidémica como problema de salud pública en África al sur del Sahara.

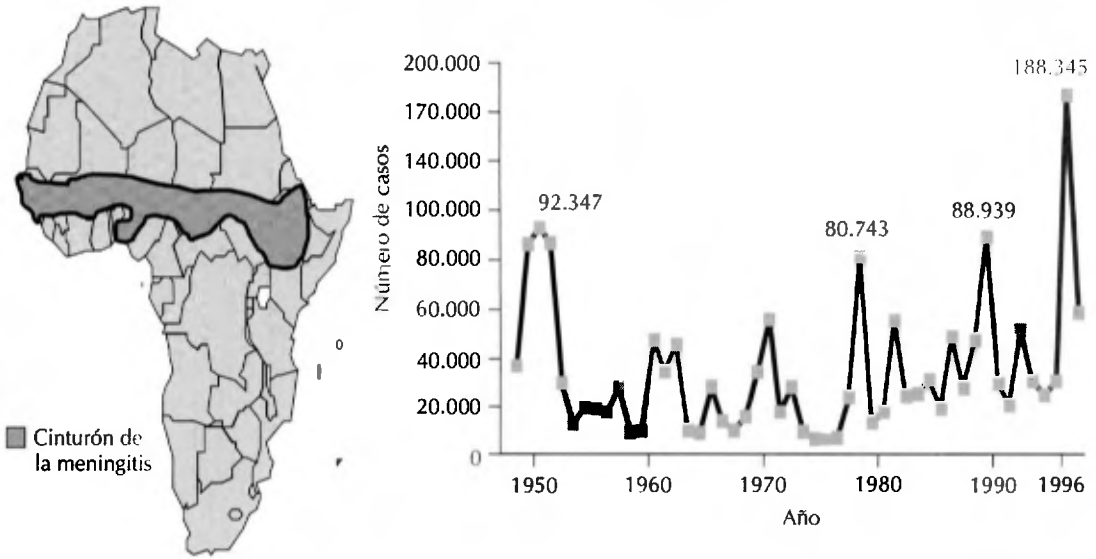
MENINGITIS EPIDÉMICA EN ÁFRICA

La meningitis epidémica en África ha sido un grave problema por lo menos durante un siglo (1). La figura 1 muestra los casos de meningitis ocurridos entre 1950 y 1996 en el tristemente célebre cinturón de la meningitis en África, bien caracterizado inicialmente por Lapeysonnie (2).² En los últimos 10 años, el cinturón se ha extendido hacia el sur y se ha notificado meningitis meningocócica epidémica en Angola, la República Democrática del Congo, Rwanda y Uganda. Aproximadamente cada 10 a 12 años, ocurre una epidemia de meningitis de grandes proporciones y en los últimos 10 a 15 años, las tasas básicas de incidencia de meningitis también han aumentado. En el período 1996–1997, África sufrió un brote masivo de meningitis meningocócica del grupo A que causó cerca de 200.000 casos notificados y 20.000 defunciones. Puesto que esas estadísticas reflejan solo los casos oficialmente notificados a las autoridades de salud, es muy probable que se subestime la verdadera magnitud del problema. El año 2002, el último para el que se dispone de cifras, se consideró un año “sin epidemia”; con todo, los países africanos notificaron más de 44.000 casos y 3.000 defunciones.

¹ Director, Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas, Programa de Tecnología Apropriada para la Salud/Organización Mundial de la Salud, Ferney-Voltaire, Francia.

² Guinea-Bissau, Gambia y partes de Benin, Burkina Faso, el Chad, Eritrea, Etiopía, Guinea, Kenya, Malí, el Níger, Nigeria, la República Centroafricana y el Sudán.

FIGURA 1. Meningitis epidémica en el cinturón de la meningitis de África, 1950-1996.



Una carga de enfermedad de esta magnitud debe considerarse una amenaza inaceptable para la salud pública en cualquier lugar del mundo. Sin embargo, estos datos no captan adecuadamente el caos, la confusión y, a menudo, la información errónea que se producen cuando hay un brote de meningitis meningocócica. A menudo, cesan los servicios ordinarios de salud pública, como la inmunización infantil, y las autoridades de salud pública y los médicos se sienten abrumados al tratar de responder a las dificultades de atención clínica y preventiva creadas por esos brotes. Sin embargo, las epidemias, en sí, ocurren por un tiempo muy limitado. Comienzan durante la estación seca, por lo general en diciembre o enero, y cesan de inmediato con las primeras lluvias en mayo. Las personas de 6 meses a 29 años de edad representan más de 95% de los casos. Las mayores tasas de incidencia de la enfermedad se observan en los lactantes pero, por causa de la amplia distribución por edad, casi todos los casos ocurren en menores de 5 años (3).

VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

El cuadro 1 muestra las características generales de las vacunas antimeningocócicas de poli-

CUADRO 1. Propiedades de las vacunas anti-meningocócicas de polisacáridos y conjugadas.

Propiedad	Vacunas de polisacáridos	Vacunas conjugadas
Immunogenicidad:		
En niños mayores de 5 años y adultos	Alta	Alta
En niños pequeños	Deficiente	Alta
Respuesta al refuerzo	Deficiente	Alta
Calidad de los anticuerpos en los niños		
Avidez	Baja	Alta
Actividad antibacteriana	Baja	Alta
Inducción de memoria	+/-	Sí
Efecto en la colonización	+/-	Sí

sacáridos y conjugadas. El control de la meningitis meningocócica epidémica ha dependido mucho del uso de la vacuna de polisacáridos A/C. Las vacunas de polisacáridos han estado disponibles por más de 30 años y son bastante eficaces para menores de 2 años de edad. Sin embargo, en estudios comunitarios se ha observado que no son siempre inmunogénicas en los niños de 2 años de edad o menores, no crean memoria y tienen poco efecto en la colonización. No obstante, cuando los antígenos de polisacáridos se fijan a proteínas como los toxoides diftérico y tetánico, sus propiedades

inmunogénicas aumentan notablemente. Las vacunas conjugadas estimulan las células T auxiliares y proporcionan buena respuesta humoral de anticuerpos y memoria (4).

Dado el éxito espectacular de la vacuna conjugada contra Hib para eliminar la meningitis por *Haemophilus influenzae* y los datos igualmente impresionantes recibidos del Reino Unido después de la introducción de una vacuna antimeningocócica conjugada del grupo C, ha surgido gran interés en la preparación de vacunas antimeningocócicas conjugadas para combatir los brotes de meningitis meningocócica en África (5, 6). De hecho, se ensayaron las vacunas antimeningocócicas A/C conjugadas en Gambia y el Níger a comienzos y mediados de los años noventa, pero se descontinuaron los proyectos por considerarse que esas vacunas carecían de viabilidad comercial.

DESARROLLO DEL PROYECTO DE VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

Después de la devastadora epidemia de 1996–1997, resurgió el interés en el desarrollo de vacunas antimeningocócicas conjugadas en la OMS. La Organización creó el Proyecto de Desarrollo de Vacunas contra la Meningitis Epidémica para África y en 1999 y 2000 se celebraron varias reuniones con fabricantes de vacunas para explorar su interés en producirlas. Además, con ayuda de un dedicado grupo de consultores, se creó un modelo de cálculo de costos del desarrollo de las vacunas. Poco a poco se estableció colaboración entre la OMS y el Proyecto de Desarrollo de Vacunas para Niños de PATH con objeto de explorar la posibilidad de preparar vacunas antimeningocócicas conjugadas. Se convocaron reuniones de varios grupos de expertos en 2000 y 2001, quienes concluyeron que el desarrollo de las vacunas supone varias ventajas de importancia potencial para la salud pública. Se citaron los éxitos previamente mencionados que se lograron tras la introducción de las vacunas conjugadas contra Hib y antimeningocócicas C. Se preparó una propuesta que se envió a la Fundación Bill y Melinda Gates y en junio de 2001 se creó el

Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas con una donación de US\$ 70 millones. El proyecto es una asociación de 10 años entre la OMS y PATH con la meta de eliminar la meningitis epidémica como problema de salud pública en África al sur del Sahara, por medio del desarrollo, la prueba, la obtención de la licencia y el uso generalizado de las vacunas antimeningocócicas conjugadas.

Poco después de la asignación de fondos al proyecto, se celebró una serie de discusiones con las autoridades de salud pública de África, centradas en la comprensión de las limitaciones existentes al introducir nuevas vacunas al África al sur del Sahara. De esas reuniones surgieron tres consideraciones generales: primero, se citó el costo de la vacuna como el factor limitante de mayor importancia para la introducción de nuevas vacunas; segundo, los países africanos situados en el cinturón de la meningitis están entre los más pobres del mundo; y tercero, el uso generalizado de una vacuna antimeningocócica conjugada no sería posible a menos que la vacuna tuviera un precio inferior a \$0,50 por dosis. Estos debates fueron clave en el sentido de que obligaron a los socios del proyecto a considerar la accesibilidad —es decir, la oferta de una vacuna con un precio inferior a \$0,50 por dosis— como un criterio de importancia para la fabricación del producto.

Durante el otoño de 2001 también hubo extensas discusiones sobre la composición de las vacunas conjugadas que producía el Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas. El proyecto se había comprometido a ensayar una vacuna polivalente (DTPw, Hib, HepB, Men A/C) del Programa Ampliado de Inmunización (PAI), fabricada por GlaxoSmithKline (GSK). Esta compañía farmacéutica estaba fabricando el producto para mercados fuera de África, pero los diversos Ministerios de Salud de ese continente estaban interesados en ensayar el producto en esa región porque disponer de una vacuna polivalente contra el PAI con un componente de una vacuna antimeningocócica A/C conjugada simplificaría mucho el aspecto logístico. Se llevaron a cabo discusiones entre

GSK, el Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas y el Ministerio de Salud de Ghana y se hicieron planes para iniciar ensayos clínicos de este producto polivalente en diciembre de 2003. Se propondría usar la vacuna en algunos países del cinturón de la meningitis como sustituto de un producto pentavalente (DPTw, Hib, HepB) introducido como una vacuna del PAI en varios países africanos como parte de la iniciativa de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización.

Por razones epidemiológicas y logísticas, también se tomó la decisión de desarrollar una vacuna antimeningocócica conjugada monovalente A. Desde el punto de vista histórico, la mayoría de los aislados meningocócicos de África han sido del grupo A y la preparación de una vacuna conjugada monovalente del grupo A ofrecía varias ventajas, como simplicidad, menor riesgo, accesibilidad y posibilidades de un efecto sólido en la salud pública. La vacuna monovalente conjugada A se preparó para empleo en una sola dosis para campañas de vacunación masiva de personas de 1 a 29 años de edad en el cinturón de la meningitis. Además, la vacuna se ensayaría como un antígeno del PAI en menores de 1 año de edad, para ofrecerla como una vacuna del PAI a los países que no pudieran o no desearan comprar el producto heptavalente previamente descrito (DTPw, Hib, HepB, Men A/C).

En el otoño de 2001 y la primavera de 2002, el Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas negoció con los principales fabricantes de la vacuna, pero no fue posible llegar a un acuerdo satisfactorio. Como consecuencia, a partir de febrero y marzo de 2002, se iniciaron negociaciones con un consorcio de fabricantes para desarrollar una vacuna conjugada del grupo A, asociación que evolucionó hasta convertirse en un grupo de tres compañías. SynCo Bio Partners, un fabricante holandés por contrato, con sede en Ámsterdam, accedió a producir polisacáridos para vacunas de grado A. BiosYnth, una compañía dedicada a la exploración científica, con sede en Siena, Italia, accedió a crear un método de conjugación para el producto. Por último, el Instituto

de Suero de la India, con sede en Pune, accedió a fabricar la vacuna conjugada del grupo A a un precio proyectado de \$0,40 por dosis.

Se planeó que los lotes de la vacuna monovalente conjugada A para uso clínico estarán a la venta en el segundo trimestre de 2004. Los estudios de fase 1 en la India podrían comenzar en el primer trimestre de 2004 y los de fase 2, en África, en el segundo o tercer trimestre de 2004. El proyecto desea realizar un extenso estudio de demostración en personas de 1 a 29 años en uno de cuatro países del cinturón de la meningitis donde la enfermedad meningocócica se ha clasificado como hiperendémica (Burkina Faso, Chad, Malí y el Níger). La vacuna podría autorizarse en la India en 2007.

UN ENFOQUE INNOVADOR PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

El modelo descrito para la introducción de las vacunas antimeningocócicas conjugadas es muy distinto del comúnmente empleado para desarrollar la mayoría de las vacunas con licencia. En la situación tradicional, las principales compañías fabricantes de vacunas escogen los productos que pretenden desarrollar y asumen el riesgo financiero que conlleva la fase de desarrollo. Por razones obvias, los fabricantes de vacunas están más interesados en productos que puedan reportarles rendimientos financieros. Las vacunas contra las enfermedades observadas casi exclusivamente en los países en desarrollo, como la meningitis meningocócica, se pasan por alto casi siempre a menos que el tamaño del mercado de viajes justifique el desarrollo de ese producto. La vacuna contra *N. meningitidis* del grupo A pertenece a esta categoría de "pocas posibilidades de desarrollo", porque las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos permiten atender el mercado de viajes en la actualidad y los países africanos, en general, no pueden comprar una vacuna antimeningocócica conjugada a un precio suficientemente atractivo para crear interés entre los principales fabricantes de vacunas.

El recuadro 1 muestra las dificultades y oportunidades del modelo creado por el Pro-

RECUADRO 1. Dificultades y oportunidades inherentes al modelo buscado por el Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas.

Dificultades:

- Mayores riesgos.
- Complejidad técnica y administrativa en lo referente a la transferencia de tecnología y a las cuestiones clínicas y normativas.

Oportunidades:

- Bajo costo de la vacuna (precio objetivo, US\$0,40).
- Plazos aceptables (2006–2007).
- No hay ningún costo de oportunidad.
- Fabricada especialmente para África.
- Fortalecimiento de la capacidad de producción de vacunas de los países en desarrollo.
- Posibilidad de servir de modelo para otras vacunas sin interés comercial.

yecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas. El modelo acarrea un mayor riesgo por varias razones. Hay mayor complejidad técnica y administrativa y la transferencia de tecnología debe ocurrir sin contratiempos para poder cumplir los plazos. Los defensores y críticos han pronosticado que será difícil la transferencia de tecnología del método de conjugación de BiosYnth al Instituto de Suero de la India. Además, existen los obstáculos normativos propios para otorgar la licencia de la vacuna fabricada en la India para uso en África. Por otra parte, hay oportunidades importantes. Una vacuna conjugada de bajo costo, eficaz contra un grave problema de salud pública en África, es de gran interés para los ministerios de salud y hacienda de la región. La capacidad de usar los fondos provenientes de donación para sufragar los costos del desarrollo y, de esa forma, reducir al mínimo el riesgo para los asociados, permite producir una vacuna que, de lo contrario, no se habría fabricado. Por último, si logra el éxito, el modelo podría llegar a ser un paradigma útil para la introducción de otras vacunas (7).

Durante el primer año y medio del proyecto, se han aprendido varias lecciones útiles. Primero, el precio es importante. Segundo, el altruismo no basta para hacer que se produzca una vacuna necesaria. Tercero, el desarrollo de una vacuna debe ser una medida económicamente lógica para todos los socios del proyecto. Cuarto, los viajes de los miembros del proyecto en los últimos 18 meses les han permitido entrar en contacto con un grupo de excelentes fabricantes de vacunas en los países en desarrollo: los llamados “proveedores emergentes”. Quinto, el trabajo con esos fabricantes podría ofrecer un modelo útil para proporcionar las demás vacunas necesarias en el futuro que hoy en día tienen solo un limitado potencial de mercado, definido por los principales fabricantes de vacunas.

AGRADECIMIENTOS

Las siguientes instituciones colaboradoras han ayudado al Proyecto de Desarrollo de Vacunas Antimeningocócicas a establecer su programa en sus primeros 18 meses de existencia:

Instituto de Suero de la India, Pune, India
 SynCo Bio Partners, Ámsterdam, Países Bajos
 Bios Ynth, Siena, Italia
 Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
 Instituto Nacional de Normas y Control Biológicos, Potters Bar, Reino Unido
 Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Inglaterra
 Instituto Tropical Suizo, Basilea, Suiza
 Médicos sin Fronteras, Ginebra, Suiza
 Instituto Pasteur, París, Francia
 Asociación de Ayuda a la Medicina Preventiva, París, Francia
 Institutos Nacionales de Salud y Centro Fogarty, Bethesda, Maryland, Estados Unidos de América

El autor desea reconocer el aporte de las siguientes personas: Teresa Aguado, Nancy

Bouveret Le Cam, Costante Ceccarini, Alhen-dro Costa, Jose Di Fabio, Dan Granoff, Luis Jódar, Antoine Kabore, Mark Kane, Marie-Paule Kieny, Jim Maynard, Julie Milstien, Melinda Moree, Jean Petre, Regina Rabinovich y Kathleen Tiffay.

REFERENCIAS

1. Greenwood B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;93(4):341-353.
2. Lapeysonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull World Health Organ* 1963;28(Suppl): 3-114.
3. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousséini A, Cissé L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bull World Health Organ* 1999;77(6):499-508.
4. Robbins JB, Schneerson R, Anderson P, Smith DH. The 1996 Lasker Medical Research Awards. Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b. Impact on public health and implications for other polysaccharide-based vaccines. *JAMA* 1996; 276(14):1181-1185.
5. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357(9251):195-196.
6. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;269(2):221-226.
7. Jódar L, LaForce FM, Ceccarini C, Aguado T, Granoff DM. Meningococcal conjugate vaccines for Africa: a model for development of new vaccines for the poorest countries. *Lancet* 2003;361(9372): 1902-1904.

EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

Keith P. Klugman¹

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas siguen siendo la primera causa de defunción en niños y la principal causa infecciosa en adultos (1). Puesto que *Streptococcus pneumoniae* (el neumococo) es la bacteria que causa primordialmente esas infecciones, el desarrollo de una vacuna conjugada ha sido una importante meta de salud pública; sin embargo, su logro se ha frustrado hasta cierto punto por el gran número de serotipos vacunales de neumococos causantes de la enfermedad invasora. El desarrollo de una vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b sentó la base para el desarrollo de las vacunas antineumocólicas conjugadas polivalentes. Dos hechos importantes relacionados con las vacunas conjugadas contra *Haemophilus* llevaron a la conclusión de que las vacunas antineumocólicas pueden tener una eficacia que se extiende más allá de la protección directa de los niños inmunizados contra la enfermedad neumocócica in-

vasora. El primero es la demostración de que en las comunidades donde los niños recibieron la vacuna conjugada contra *Haemophilus* hubo una reducción de la incidencia de la enfermedad invasora mayor que la prevista por el grado de cobertura de inmunización de la comunidad. Ejemplo de ello fue la comunidad Navajo en los Estados Unidos de América, donde la carga de la enfermedad invasora disminuyó 57% y 73%, respectivamente, en las comunidades con cobertura vacunal de solo 22%–40% y 40%–60%, respectivamente (2). Asimismo, un estudio realizado en Gambia mostró que, además del efecto significativo en la enfermedad invasora causada por *Haemophilus influenzae* tipo b, la vacuna redujo más de 20% la incidencia de neumonía, definida por observación de consolidación pulmonar en las radiografías (3).

SEROTIPOS EN LA VACUNA

Aunque la distribución de los principales serotipos de neumococos causantes de la enfermedad invasora en los niños es similar en casi todos los países, hay cierta diversidad mundial con los serotipos 1 y 5, comunes en América del Sur y en países en desarrollo, pero no en los Estados Unidos (4, 5). Sin embargo, la primera vacuna en llegar a un ensayo clínico de fase 3 y obtener la licencia se ha producido para incluir los siete serotipos principales causantes de la

¹ Profesor de Salud Internacional, Departamento de Salud Internacional, Facultad de Salud Pública Rollins, y Profesor de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Emory, Atlanta, EUA. Director, Unidad de Investigación sobre Agentes Patógenos Respiratorios y Meníngeos del Servicio de Laboratorios Nacionales de Salud (NHLS), Consejo de Investigaciones Médicas (MRC), Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica.

enfermedad invasora en los niños en los Estados Unidos (6). Esta vacuna antineumocócica conjugada contiene material capsular de oligosacáridos o polisacáridos de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, conjugados con la molécula CRM₁₉₇ de la toxina diftérica causante de reacción cruzada. La vacuna fue desarrollada por Wyeth-Lederle, en Pearl River, Nueva York. Se estudió una vacuna hecha con los mismos serotipos, pero conjugada con las proteínas de la membrana externa de los meningococos, fabricada por Merck, en Filadelfia, Pennsylvania, para determinar su eficacia contra la otitis media en una población de niños finlandeses, pero no se ha solicitado la licencia correspondiente (7). En fecha reciente se probó una vacuna nonavalente conjugada con la molécula CRM₁₉₇ en un extenso ensayo clínico de fase 3 en África (8). La misma vacuna se investiga en Gambia. Se realizan ensayos de vacunas 11-valente con la adición de los serotipos 3 y 7 para reducir la incidencia de la enfermedad invasora en las Filipinas (conjugadas con toxoides tetánico y diftérico, fabricadas por Aventis Pasteur en Lyon, Francia) y de otitis media en las Repúblicas Checa y Eslovaca (conjugadas con la proteína D de *Haemophilus*, fabricadas por GSK Biologicals en Bruselas, Bélgica).

EFICACIA CONTRA LA ENFERMEDAD INVASORA

Hasta la fecha, en tres extensos ensayos clínicos se ha documentado la eficacia de las vacunas antineumocócicas conjugadas contra la enfermedad neumocócica invasora. En el primero, un estudio realizado por Kaiser Permanente, organización para el mantenimiento de la salud, en el norte de California (EUA), la eficacia de la vacuna fue de 97% (9). La misma vacuna empleada en la nación Navajo en los Estados Unidos tuvo una eficacia de 86% en el análisis de intención de tratamiento (10) y la vacuna nonavalente usada en Sudáfrica, una eficacia de 83% en el análisis de intención de tratamiento en comparación con los serotipos vacunales (8). Estos estudios no tuvieron la potencia necesaria para detectar un aumento del

número de serotipos no vacunales causantes de la enfermedad invasora. El estudio hecho en Sudáfrica también revela eficacia contra el serotipo 6A de reacción cruzada, pero no contra el serotipo 19A (8). Si bien la mayor parte de los casos de la enfermedad invasora en los estudios hechos en los Estados Unidos fueron de bacteriemia neumocócica sin ninguna fuente de infección, en su mayoría, los casos de enfermedad neumocócica prevenidos en el ensayo hecho en Sudáfrica se debieron a neumonía y meningitis.

ENFERMEDAD INVASORA EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

La pandemia mundial del VIH ha tenido un marcado efecto en la carga de la enfermedad neumocócica en los niños (11). Por ende, para el éxito de una estrategia de vacunación en los países donde la infección por el VIH es endémica, es indispensable que la vacuna antineumocócica conjugada reduzca la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en los niños seropositivos. Este asunto se abordó en el estudio de Sudáfrica, y en el análisis de intención de tratamiento se demostró que la vacuna nonavalente conjugada reduce 65% la enfermedad neumocócica invasora en los niños infectados por el VIH (8).

ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD INVASORA

El único país que, hasta la fecha, ha introducido una vacuna antineumocócica conjugada a su programa ordinario de inmunización es los Estados Unidos, donde se han notificado dos estudios sobre la efectividad de la vacuna después de su implantación. El primero demostró reducciones importantes en los serotipos vacunales y los serotipos relacionados con la vacuna en niños en el norte de California (12). El estudio de efectividad más extenso, realizado en siete estados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, reveló importantes reducciones en 2001 (después de la introducción de la

vacuna) en relación con la incidencia registrada de 1998 a 1999 (antes de la introducción) con cada uno de los siete tipos vacunales, desde 63% con el tipo 9V hasta 83% con los tipos 4, 14 y 19F (13). La efectividad de la vacuna contra todos los serotipos vacunales fue de 78% y hubo una reducción de 50% en comparación con los serotipos relacionados con la vacuna (significativa para los serotipos 6A y 9A). La protección contra el serotipo 19A no fue importante, pese a una disminución de 40%, con tendencia a la significación estadística ($p = 0,09$). Es importante señalar que si bien los serotipos vacunales se redujeron de un promedio de 156 casos por 100.000 en 1998 y 1999 a 34 casos por 100.000 en 2001, los serotipos no vacunales aumentaron de 12 a 16 por 100.000 en el mismo período. Este aumento de los serotipos no vacunales no fue importante, pero se observó una tendencia a la significación estadística ($p = 0,014$). Estos datos indican que la vacuna ha tenido un gran efecto en la enfermedad invasora causada por los serotipos vacunales y los relacionados con la vacuna en niños menores de 2 años de edad y que es posible que haya sustitución de serotipos, pero que el grado de sustitución puede ser pequeño en comparación con la escala de reducción de la enfermedad invasora causada por los serotipos vacunales. Una importante observación emanada del estudio de efectividad de los CDC se centró en las considerables reducciones de la incidencia de la enfermedad invasora causada por los serotipos vacunales en adultos. Por algún tiempo se ha sabido que los niños de una familia, particularmente los enviados a guarderías, acarrear un riesgo de enfermedad neumocócica invasora para los adultos (14); también se ha demostrado que la proporción de enfermedad neumocócica invasora en adultos causada por serotipos pediátricos ha aumentado en los Estados Unidos en los últimos años (15). Estos datos indican que ha habido un importante efecto de inmunidad colectiva desde la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica y que el costo-efectividad de esta vacuna puede mejorar mucho con ello. En la

vigilancia de los CDC también se ha documentado la efectividad de la vacuna septavalente para lograr una reducción de 59% en la incidencia de meningitis neumocócica (13).

EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA LA OTITIS MEDIA

La eficacia de la vacuna contra la otitis media se ha investigado en dos extensos ensayos clínicos. En el primero, hecho en Finlandia (16), se documentó la eficacia de la vacuna contra serotipos específicos mediante la realización de una timpanocentesis en los niños vacunados que presentaban otitis media. La vacuna septavalente conjugada de CRM₁₉₇ redujo 57% la incidencia de otitis media causada por los serotipos vacunales y 34% el total de casos confirmados de otitis media neumocócica. Hubo una reducción general de solo 6% de la incidencia de otitis media sin significación estadística, en tanto que la proporción de neumococos del tipo no vacunal aumentó 33%. Se han presentado resultados similares con la vacuna septavalente conjugada con las proteínas de la membrana externa de los meningococos (7). Un análisis de los episodios de otitis media en niños vacunados en el estudio de Kaiser Permanente (9) reveló una reducción de 7,8% del número de consultas por otitis media en el análisis de la intención de tratamiento, con un incremento en la protección hasta de 12,3% en los niños con casos frecuentes de otitis (definidos como cinco episodios en seis meses o seis episodios en 1 año). La vacuna también evitó la inserción de tubos de drenaje en 20% de los casos. Por lo tanto, se ha demostrado que las vacunas antineumocócicas conjugadas reducen mucho la otitis media cuando la infección es causada por serotipos vacunales, pero el efecto general de la vacuna en la otitis media se ha reducido por el fenómeno de sustitución por serotipos no vacunales.

EFFECTO DE LA VACUNA EN LA PORTACIÓN

En varios estudios se ha demostrado que los niños que reciben vacunas antineumocócicas

conjugadas han tenido una reducción aproximada de 50% en la portación de serotipos vacunales, pero que ocurre sustitución de serotipos. Esa reducción parece provenir del efecto inhibitor de la vacuna en la adquisición de la capacidad de portación y no en la erradicación directa de las cepas transportadas existentes. Hace poco se realizó una revisión del efecto de la vacuna en la portación (17).

EFFECTO DE LA VACUNA EN LA NEUMONÍA

Se han evaluado las vacunas conjugadas septavalentes y nonavalentes para determinar su efecto en la neumonía. En el estudio de Kaiser Permanente (9), se redujo 20,5% la incidencia de neumonía (con resultados positivos en la radiografía de tórax) en los niños completamente inmunizados y 17,7% en el análisis de intención de tratamiento. En el ensayo hecho en Sudáfrica se ha demostrado que la vacuna conjugada nonavalente tiene un grado de eficacia similar para prevenir los primeros episodios de neumonía confirmada por radiografía. La reducción de los primeros episodios en niños completamente inmunizados fue de 25% (8). En ambos estudios, se administró la vacuna conjugada contra Hib a las personas vacunadas y a los testigos, de manera que se puede inferir razonablemente que la mezcla de esas vacunas reduce más o menos a la mitad la incidencia de neumonía confirmada por radiografía. La eficacia de esas vacunas para la prevención de la neumonía quizás es el aspecto de su eficacia que mayor importancia reviste para la salud pública y será indispensable observar la efectividad de esas vacunas para prevenir la neumonía al introducirlas a los países en desarrollo.

PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Se ha demostrado que la vacuna pentavalente conjugada reduce 67% la incidencia de enfermedad neumocócica invasora debida a cepas resistentes a la penicilina (8). Estos datos, junto con los que documentan el efecto de la vacuna

en la portación de los neumococos resistentes a los antibióticos (18, 19), apoyan la observación de que con la introducción de la vacuna se ha reducido la incidencia de la enfermedad invasora resistente a los antibióticos en los Estados Unidos (13).

INOCUIDAD

Si bien no ha habido una relación importante de los efectos adversos graves con la introducción de la vacuna conjugada en los Estados Unidos, se descubrió un vínculo entre la vacunación y una mayor incidencia de asma en el estudio de Sudáfrica (8). No se ha observado esa asociación en otros estudios, pero la introducción de vacunas conjugadas debe ir acompañada de cuidadosa vigilancia de cualquier efecto adverso imprevisto.

CONCLUSIONES

La introducción de la vacuna antineumocócica conjugada ha ocasionado una drástica reducción de la incidencia de la enfermedad invasora causada por serotipos vacunales, así como una disminución significativa de la incidencia de neumonía y meningitis. El efecto en la otitis media se ha reducido por el fenómeno de sustitución de serotipos. La inmunidad colectiva provocada por la vacuna ha llevado a una importante disminución de la incidencia de la enfermedad invasora en adultos en los Estados Unidos. La vacuna también ha aminorado la carga de la enfermedad neumocócica resistente a los antibióticos y de la enfermedad en los niños infectados por el VIH. Los datos indican que esta vacuna puede ser una intervención muy valiosa para la salud pública en los países en desarrollo. Sin embargo, el costo es el principal factor limitante de su introducción. Bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud, se ha creado un consorcio de científicos, gobiernos, organizaciones no gubernamentales y miembros de la industria para formular estrategias que permitan la rápida distribución de esas vacunas eficaces.

REFERENCIAS

- World Health Organization. *World Health Report 1999: Making a Difference*. Geneva: WHO; 1999.
- Moulton LH, Chung S, Croll J, Reid R, Weatherholtz RC, Santosham M. Estimation of the indirect effect of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in an American Indian population. *Int J Epidemiol* 2000;29:753-756.
- Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191-1197.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-121.
- Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan R, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children—implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:503-510.
- Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:885-889.
- Kilpi TM, Palmu A, Leinonen M, Käyhty H, Mäkelä PH, FinOM Study Group. "Effect of a 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PncOMPC) on Acute Otitis Media (AOM) Due to Vaccine Serotypes after Boosting with Conjugate or Polysaccharide Vaccines." Resumen presentado en la American Society for Microbiology's 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001.
- Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349(14):1341-1348.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-195.
- Santosham M. Invasive disease efficacy of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine among Navajo and White Mountain Apache (N/WMA) children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(Suppl 1):S27.
- Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Khoosal M, Klugman KP. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis* 2000;31:170-176.
- Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1105-1107.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-1746.
- Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-689.
- Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2002;35:547-555.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-409.
- Klugman KP. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2001;1:85-91.
- Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-1176.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-1278.

PARTE III

EL FUTURO

VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS

*Roger Glass,¹ Umesh Parashar,¹ Joseph Bresee,¹
Jon Gentsch,¹ Reina Turcios¹ y Baoming Jiang¹*

INTRODUCCIÓN

Las vacunas contra rotavirus están en una etapa de desarrollo muy avanzada y dos vacunas de Merck y GlaxoSmithKline (GSK) que actualmente están en ensayos clínicos podrían obtener la licencia y estar disponibles dentro de dos o tres años. Es importante reconocer el liderazgo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y su aporte a la inmunización de los niños de las Américas y al control de las enfermedades inmunoprevenibles de la infancia. Al considerar la futura introducción de las vacunas contra rotavirus, la función y el liderazgo de la OPS podrían ser primordiales para las actividades mundiales de prevención de esta causa tan común de diarrea grave en los niños.

¿Por qué es necesaria una vacuna contra rotavirus? Los rotavirus son la causa más común de gastroenteritis grave en los niños de todo el mundo. Este virus fue descubierto por Ruth Bishop en 1973 y su historia natural es muy sencilla: 1) todos los niños se infectan en los primeros años de vida; 2) las infecciones primarias después de los primeros meses de vida causan diarrea que puede ser grave y, a veces, mortal; y 3) se genera inmunidad natural des-

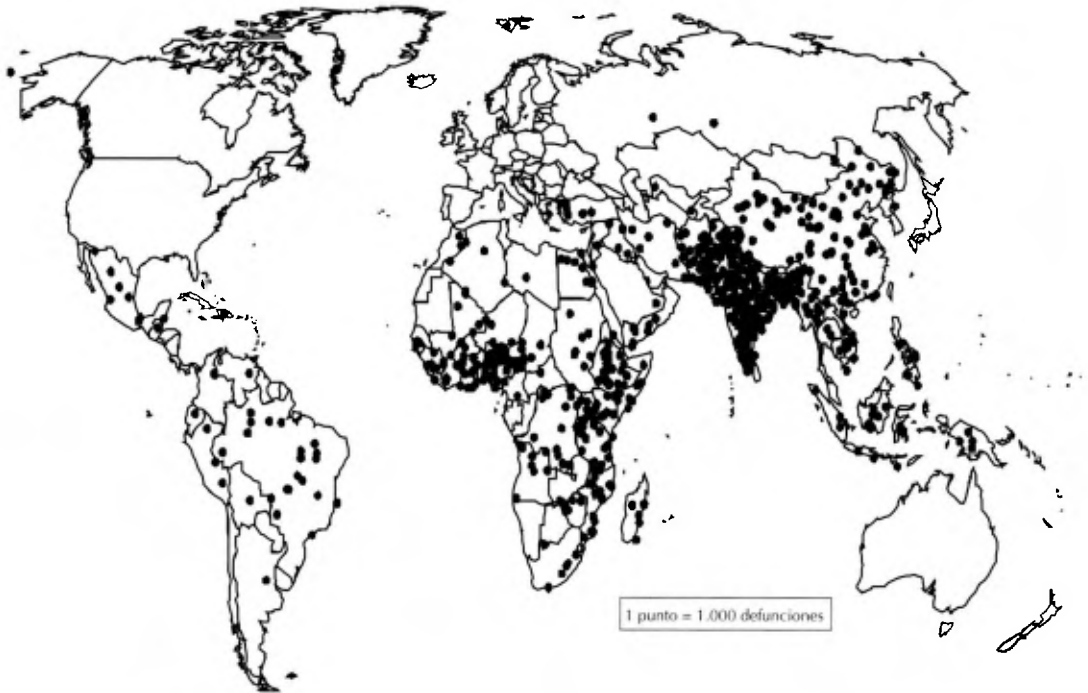
pués de la infección inicial y los niños raras veces presentan diarrea grave por rotavirus más de una vez. Al rotavirus se le ha llamado "virus democrático" porque infecta a todos los niños —ricos y pobres— y no conoce fronteras geográficas. Como consecuencia, las mejoras en el sistema de abastecimiento de agua y saneamiento que podrían reducir la incidencia de otras infecciones entéricas no modificarán la incidencia de diarrea por rotavirus. Las vacunas proporcionan el método de prevención más realista. Si bien la terapia de rehidratación oral (TRO) es eficaz para todas las diarreas acuosas agudas, incluso la causada por rotavirus, el acceso a la TRO es limitado en muchas regiones del mundo. Además, a pesar de los programas de intensa promoción de la TRO en todo el mundo durante 20 años, todavía mueren anualmente más de 2 millones de niños por diarrea.

LA CARGA DE LA ENFERMEDAD

La carga mundial de la enfermedad causada por rotavirus es enorme. Se estima que las infecciones por rotavirus causan entre 450.000 y 550.000 defunciones anuales; esas defunciones se concentran en los países más pobres de África, las Américas y Asia (1) (figura 1). Todos los niños se infectan por rotavirus en sus primeros años de vida y casi todos los episodios de la enfermedad son leves: solamente en 10% a 20% de los niños la diarrea será suficiente-

¹ Sección de Gastroenteritis Vírica, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos de América, EUA.

FIGURA 1. Distribución mundial estimada de las 450.000 defunciones anuales causadas por rotavirus.



Fuente: Parashar UD, Hummelman EC, Bresee JS, Millar MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572.

mente grave para requerir atención médica; 1 de cada 30 y 1 de cada 80 niños presentarán deshidratación grave que puede exigir hospitalización y rehidratación intravenosa, y alrededor de 1 de cada 250-300 niños de los países en desarrollo morirá debido a la primera infección. Alrededor del mundo, el rotavirus causa cerca de 5% de las defunciones de niños menores de 5 años de edad. El rotavirus se puede detectar en especímenes de materia fecal de 20% a 60% de los niños hospitalizados por diarrea en los países desarrollados y en desarrollo. Una vacuna salvaría muchas vidas de niños en el mundo en desarrollo y, al mismo tiempo, prevendría la hospitalización y los casos leves de enfermedad en todos los niños vacunados.

En los últimos 20 años, la preparación de una vacuna contra rotavirus ha revestido prioridad para todos los organismos internaciona-

les de salud, a saber, la Organización Mundial de la Salud, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos, la antigua Iniciativa de Vacunación Infantil del Programa de Tecnología Apropriada para la Salud y la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización. La comunidad mundial de salud por fin ha reconocido este problema y demostrado cierto interés en promover la prevención de la infección por rotavirus por medio del desarrollo y uso de vacunas.

BREVE HISTORIA DE LAS VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS

Los Estados Unidos de América fue el primer país en autorizar y recomendar la vacunación contra rotavirus para todos los niños como parte de un programa rutinario de inmunización infantil. Esta decisión, tomada en 1998, se

basó en parte en las estimaciones nacionales de la carga de la enfermedad y en que se concedió la primera licencia de una vacuna contra rotavirus. Los estudios de niños hospitalizados por diarrea en los Estados Unidos demostraron que la tasa máxima de hospitalizaciones de niños menores de 5 años de edad durante el invierno fue causada por infección por rotavirus. La diarrea se cita en el registro de alta hospitalaria de 9% a 12% de todos los niños menores de 5 años hospitalizados anualmente y el rotavirus causa de 30% a 50% de esos internamientos —o sea de 3% a 6% de todas las hospitalizaciones— lo que equivale a unas 70.000 admisiones anuales por causa de rotavirus. El impacto de la vacuna debe ser reducir las tasas de hospitalización por diarrea durante el invierno, lo que podría lograrse al cabo de dos años de la introducción de una nueva vacuna.

La primera vacuna contra rotavirus fue desarrollada por Kapikian y sus colegas en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos (2) y fabricada por Wyeth Pharmaceuticals. La vacuna, RotaShield, se preparó con una cepa de rotavirus obtenidos de monos rhesus, combinada con otras tres cepas producidas mediante reagrupación. Las cepas reagrupadas combinaron genes del virus progenitor del rotavirus obtenido de monos rhesus con un solo gen de neutralización proveniente de tres serotipos comunes, de manera que cada cepa reagrupada mantuviera las propiedades de atenuación y crecimiento del virus original, pero tuviera las características de neutralización de un serotipo humano común.

Los rotavirus están compuestos de 11 segmentos de ARN bicatenario, cada uno de los cuales codifica una proteína. Las proteínas de la cápside externa, VP4 y VP7, representan el antígeno contra el cual se dirigen los anticuerpos de neutralización. Estas proteínas de la cápside externa también definen los serotipos. Hay cuatro serotipos principales en el mundo: G1, G2, G3 y G4 y la primera vacuna se desarrolló para atacar a esos cuatro serotipos. En otros estudios epidemiológicos se han descubierto otras cepas novedosas, incluso algunas formadas por reagrupación genética entre

cepas de origen humano y animal. Obviamente, estas son menos importantes pero representan formas en las cuales el virus puede evolucionar en el futuro.

Hay varias diferencias importantes en la epidemiología del rotavirus en los países desarrollados y en desarrollo y esas diferencias también pueden influir en el posible funcionamiento de una vacuna oral de microorganismos vivos. Por ejemplo, la infección por rotavirus es una enfermedad común durante el invierno en los climas templados, pero ocurre durante todo el año en los trópicos; por lo tanto, los niños de los países en desarrollo están expuestos a rotavirus durante todo el año; no obstante, los de los climas templados lo están por primera vez durante el invierno. Por ende, muchos niños de los trópicos están expuestos a rotavirus a edad más temprana que los niños de los climas templados. Esta observación destaca la importancia de la inmunización temprana de los niños en el primer año de vida. Las cepas de rotavirus circulantes en los Estados Unidos son principalmente los cuatro serotipos comunes, en tanto que en algunos países en desarrollo son más abundantes otras cepas poco comunes, como G5 en el Brasil, G9 en la India y G8 en África. Necesitaremos aprender más sobre la importancia que tienen esas diferencias entre cepas en la eficacia vacunal, a medida que más vacunas se sometan a prueba en esos medios. Las tasas de letalidad por la enfermedad causada por rotavirus son obviamente mucho mayores en los países en desarrollo por razones que pueden ser complejas. Además, las infecciones mixtas son un problema en los países en desarrollo y pueden indicar que los vehículos de transmisión son diferentes y el tamaño del inóculo es mayor. A diferencia de las vacunas orales de microorganismos vivos contra la poliomielitis y el cólera, las vacunas orales de microorganismos vivos contra rotavirus pueden tener mayor dificultad y obrar con menos eficacia en esos medios. Es obvio que cualquier nueva vacuna oral de microorganismos vivos que se prepare tendrá que someterse a prueba en los países en desarrollo.

RotaShield, la primera vacuna contra rotavirus, fue autorizada en los Estados Unidos en agosto de 1998 para ser administrada en tres dosis a los niños a los 2, 4 y 6 meses de edad (3). Las pruebas preliminares de la vacuna demostraron una eficacia de 70% contra la diarrea leve por rotavirus y de casi 100% contra la grave. La vacuna causó fiebre leve en los 3 a 5 días siguientes a la vacunación, pero no se observó ningún otro efecto adverso. En un estudio de Pérez-Schael (4), la vacuna también confirió protección a los niños de un barrio pobre de Venezuela, lo que indica que esta vacuna también podría prevenir las defunciones infantiles por rotavirus en los países en desarrollo. En los nueve meses siguientes, se inmunizó a unos 800.000 niños con más de un millón de dosis de la vacuna. El programa nacional de inmunización de los Estados Unidos cesó abruptamente en julio de 1999, cuando el Programa Nacional de Inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) notificó 15 casos de invaginación intestinal causada por la vacuna (5). Una investigación de esa relación demostró un riesgo importante de intususcepción en las dos semanas siguientes a la administración de la primera dosis de la vacuna (6). En otros seis estudios se emplearon distintos métodos epidemiológicos para evaluar el riesgo de invaginación después de la vacunación y se estableció una tasa de ataque de la vacuna que osciló entre 1 caso en exceso en 2.500 vacunados (según lo notificado por el Programa Nacional de Inmunización en un principio) (6) y 1 caso en exceso en 28.000 vacunados (según lo notificado por Simonsen *et al.* (7) en un estudio ecológico en los NIH). Un grupo consultivo reunido por la Oficina del Programa Nacional de Vacunación de los CDC estimó el riesgo en 1 caso de intususcepción por 11.000 vacunados y reconoció que quizá nunca se dispondría de datos completos y precisos. En una enfermedad que causa poca mortalidad en los Estados Unidos, este riesgo pareció ser inaceptable para los pediatras de ese país. Sin embargo, para el mundo en desarrollo, el riesgo era obviamente mínimo en

comparación con el riesgo de defunción por el propio rotavirus. La vacuna fue retirada posteriormente por los fabricantes y, si bien sigue con licencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, ya no está disponible.

En los estudios epidemiológicos se identificó que la invaginación intestinal no afecta a los niños en los 3 primeros meses de vida y que el riesgo de enfermedad natural se eleva notablemente (casi 8 veces) entre los 3 y los 7 meses de edad (8). No sabemos por qué los lactantes de muy corta edad tienen una incidencia tan baja de invaginación, pero cualquiera que sea el mecanismo de protección de esos niños contra la enfermedad natural también podría protegerlos contra la invaginación relacionada con la vacuna. Obviamente, las futuras vacunas orales de microorganismos vivos deben ensayarse en niños más pequeños para aprovechar esta protección natural.

Quedamos sin un programa de inmunización contra rotavirus, pero con muchas lecciones aprendidas de esta lamentable experiencia. La primera lección se centró en que las vacunas orales de microorganismos vivos son eficaces contra rotavirus y que un programa de inmunización puede lograr una rápida introducción de una vacuna si las autoridades proporcionan una recomendación general para su uso. Esto es muy importante puesto que proporciona una orientación clara para la próxima generación de vacunas. Obviamente, los principios científicos para preparar una vacuna han sido bien establecidos. En la segunda lección aprendimos a no jugar todo a una carta. Con RotaShield, tuvimos solamente una vacuna con la que se lograron adelantos con poca competencia. Transcurrirán de cinco a ocho años antes de tener el próximo grupo de vacunas listo para obtener la licencia, demora que llevará a presenciar de 2,5 a 4 millones de defunciones causadas por rotavirus que podrían prevenirse. En los países en desarrollo se expresó preocupación porque la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenidos de monos rhesus habría podido prevenir defunciones en ese medio y su rápida supresión sig-

nificó que no se podría contar del todo con el suministro de vastas existencias de vacuna a un precio accesible por los proveedores multinacionales. Por último, la compañía productora de la vacuna, Wyeth Pharmaceuticals, no tenía un plan general de mercado ni suficientes existencias de la vacuna para atender la demanda internacional. Si la compañía hubiera pensado en la situación mundial y ensayado su vacuna en muchos países, algunos de ellos podrían haber aceptado este riesgo, dado el beneficio obvio de la vacuna en lugares donde la enfermedad suele ser mortal. Si eso hubiera ocurrido, tal vez aún podríamos tener una vacuna hoy en día.

Sin embargo, el retiro de RotaShield también tuvo varios efectos favorables y proporcionó nuevas oportunidades. Primero, otros fabricantes de vacunas —GSK y Merck— estaban desarrollando varios productos a paso lento antes de que se suprimiera la vacuna principal, pero desde entonces han acelerado el ritmo. Esperamos tener más vacunas pronto y en cantidades mayores que las disponibles antes. Esas nuevas vacunas pueden someterse a prueba ahora en los Estados Unidos, algo que habría sido difícil de hacer por razones éticas si se mantuviera una recomendación de inmunización ordinaria contra rotavirus. Puesto que el riesgo de invaginación intestinal fue pequeño con la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenidos de monos rhesus, las futuras vacunas exigirán la inmunización de más de 60.000 niños para asegurarse de que el riesgo de invaginación sea menor que el observado con RotaShield. Ese número exige que las nuevas vacunas se prueben en muchos países y actualmente se realizan algunos estudios de esa índole en los países en desarrollo. Además, algunos nuevos fabricantes en los países en desarrollo han expresado interés en la posibilidad de preparar vacunas contra rotavirus. China ya ha concedido la licencia de una vacuna y compañías de la India e Indonesia están considerando la posibilidad de desarrollar otras. Obviamente, la necesidad de una vacuna contra rotavirus es una situación que ha madurado en la comunidad internacional y

ahora reviste prioridad. Así, a pesar de los muchos problemas causados por el retiro de la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenidos de monos rhesus, ha habido varios hechos favorables que son motivo de optimismo en ese campo.

DIRECCIÓN EN EL FUTURO

¿Dónde quisiéramos estar dentro de 10 años con respecto a las vacunas contra rotavirus? ¿Cómo podemos suministrar vacunas a todos los niños del mundo dentro de un decenio? ¿Qué puede hacerse para acelerar el desarrollo y la introducción de vacunas? ¿Cómo podemos optimizar la eficacia de la vacuna para los niños en los países en desarrollo? ¿Cómo podemos asegurar suficientes existencias de la vacuna contra rotavirus a un costo razonable? La meta definitiva de un programa internacional de desarrollo de vacunas contra rotavirus es inmunizar a una proporción de 60% a 80% de los niños del mundo en 10 años y reducir de 50% a 60% el número actual de defunciones y hospitalizaciones de niños causadas por rotavirus en todo el mundo. Estas metas se han convertido en objetivo de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización, por medio de un programa actualmente en proceso de desarrollo. En 10 años podríamos prever el licenciamiento, la fabricación y la introducción de varias vacunas orales de microorganismos vivos para uso rutinario en muchos países; sin embargo, esta meta exigirá desde ahora la vigilancia de la enfermedad causada por rotavirus, de manera que podamos medir la carga de enfermedad en los países que podrían considerar la posibilidad de introducir vacunas en el futuro inmediato. También podría emplearse el mismo sistema de vigilancia para observar el efecto de la introducción de vacunas a medida que avancen los planes futuros. Para lograr esas metas, obviamente se necesitan más actividades de promoción del uso de la vacuna contra rotavirus y del financiamiento de la misma. Si se pretende usar esas vacunas, deben estar al alcance de los interesados a un precio sostenible para compra por los países en desarrollo y la comu-

CUADRO 1. Vacunas orales atenuadas de microorganismos vivos contra rotavirus actualmente en proceso de desarrollo o en ensayos con sujetos humanos.

Producto	Compañía	Concepto	Situación
LLR	Instituto de Productos Biológicos de Lanzhou (China)	Cepa monovalente de cordero (P[12]G10)	Autorizada (China), 2000
Rotateq	Merck (Estados Unidos de América)	Cepa reagrupada polivalente de origen humano y bovino basada en WC-3	Fase 3
Rotarix (89-12)	GlaxoSmithKline (Bélgica)	Cepa monovalente humana (P[8]G1)	Fase 3
Vacuna reagrupada-Reino Unido	Wyeth Ayerst/NIH (Estados Unidos de América)	Cepa reagrupada polivalente de origen humano y bovino basada en la del Reino Unido	Fase 2
RV3	Universidad de Melbourne (Australia)	Cepa humana neonatal (P[6]G3)	Fase 2
116E	Bharat Biotech (India)	Cepa natural reagrupada de origen humano y bovino neonatal (P[11]G9)	Fase 1
I321	Bharat Biotech (India)	Cepa natural reagrupada de origen humano y bovino neonatal (P[11]G10)	Fase 1

nidad de donantes, como el Fondo Rotatorio de la OPS para la Compra de Vacunas, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) o el Fondo de Vacunas.

En la actualidad están en proceso de desarrollo varias vacunas experimentales (cuadro 1) y dos más ya se han cancelado. Las vacunas desechadas comprenden una preparada con la cepa RIT4237, una cepa atenuada de rotavirus desarrollada por SmithKlineRixensart en el decenio de 1980. Esta vacuna fue sumamente eficaz en los ensayos iniciales, pero su desarrollo se suspendió después de que en varios estudios se demostró su escasa eficacia para los niños de los países en desarrollo (9). La vacuna RotaShield fue autorizada en 1998 y ampliamente usada durante nueve meses, pero se retiró en los Estados Unidos después de señalarse la invaginación como un efecto adverso raro. La vacuna china, LLR, preparada con una cepa de rotavirus obtenido de cordero, se ha autorizado en China desde 2000, pero se sigue expresando preocupación por su calidad y eficacia. Las nuevas vacunas que actualmente están en ensayos clínicos comprenden la vacuna pentavalente preparada por Merck con cepas de rotavirus obtenido de bovinos y una cepa atenuada humana monovalente del sero-

tipo 1 en proceso de desarrollo por GSK. También hay tres cepas neonatales en las primeras etapas del proceso de desarrollo: una cepa australiana, RV3 descubierta por Bishop y sus colegas (10), y dos cepas indias —116E e I321— que está desarrollando Bharat Biotech en la India. Por último, una vacuna reagrupada producida con la cepa de rotavirus obtenido de bovinos en el Reino Unido (similar a la vacuna de Merck) se ha sometido a prueba preliminar en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

En fecha reciente se han presentado datos preliminares sobre las vacunas de Merck y GSK. Pérez-Schael informó que los ensayos GSK en niños latinoamericanos demostraron una eficacia de la vacuna de 65% contra cualquier rotavirus y 79% contra la enfermedad grave conducente a hospitalización (11). Esos resultados son similares a los obtenidos con la vacuna preparada con cepas de rotavirus obtenidos de monos rhesus, lo que indica que esa vacuna experimental puede tener un efecto trascendental en la prevención de hospitalizaciones por rotavirus en las Américas. Esta vacuna también confiere protección contra las cepas G9, lo que confirma la protección heteróloga contra los serotipos distintos del G1.

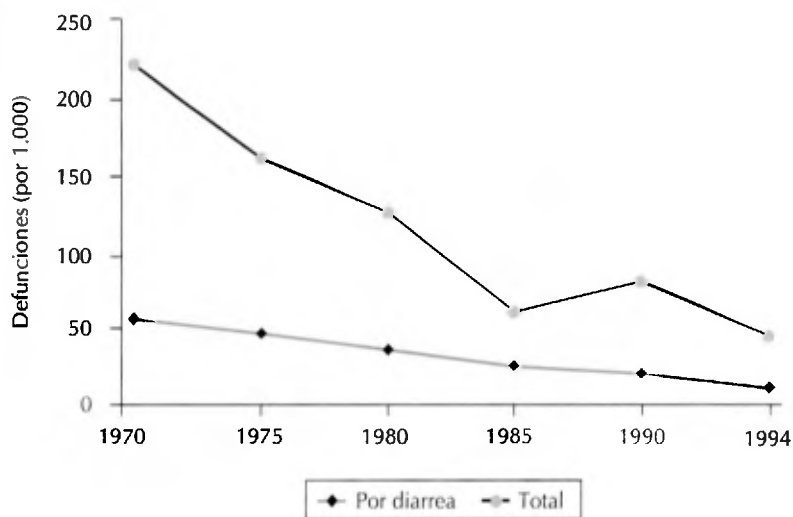
Los resultados preliminares también han indicado un grado similar de alta eficacia de la vacuna de Merck. Heaton notificó una eficacia de 75% contra la enfermedad leve y una eficacia mayor contra la enfermedad grave, a partir de los resultados de varios centenares de niños que recibieron una de las primeras formulaciones de los componentes de la vacuna (12). Estos resultados son preliminares, pero indican que la estrategia de usar vacunas orales de microorganismos vivos puede ser eficaz y destacan la preocupación de que el éxito definitivo de esas vacunas dependerá mucho de un alto grado de inocuidad para evitar casos de invaginación y, en última instancia, del costo. Si en alguno de estos ensayos de vacunas se identificara un número excesivo de vacunados que sufren de invaginación en las dos semanas siguientes a la inmunización, el desarrollo de la vacuna cesaría de inmediato otra vez.

Se ha recomendado el desarrollo y la prueba de varias vacunas contra rotavirus en forma paralela, con objeto de asegurar el éxito de las futuras actividades de desarrollo de esa vacuna (13). Nuestra experiencia previa con vacunas experimentales particulares ha llevado a prolongados períodos de demora entre la supresión de una vacuna experimental y su reemplazo con la siguiente. La preparación de varias vacunas ayudará a asegurar mayores existencias del producto y precios más competitivos, que se necesitarán para agilizar el uso de esas vacunas en los países en desarrollo (9). Cabe señalar que los procesos para producir una vacuna contra rotavirus están bien establecidos y son tradicionales, puesto que se basan en sencillas técnicas de cultivo tisular. Muchas compañías fabricantes de las vacunas orales de microorganismos vivos podrían elaborar también la vacuna contra rotavirus. Los principales pasos para el éxito comprenden aumentar el título al máximo, realizar ensayos de eficacia en gran escala, garantizar la calidad de la vacuna por medio de los muchos requisitos de reglamentación establecidos en la actualidad y garantizar un alto grado de eficacia contra varios efectos adversos.

Hay todavía numerosos obstáculos para la preparación de una vacuna contra rotavirus.

Mucha gente no sabe aún qué es el rotavirus, ni en los Estados Unidos ni en los países donde la infección es mortal. Hemos preguntado en los ministerios de salud sobre la enfermedad causada por el rotavirus en sus respectivos países y muchos han comentado que están totalmente exentos de ella o que trabajan por mejorar el sistema de abastecimiento de agua y saneamiento con el fin de prevenir la diarrea por rotavirus. Estas respuestas destacan la falta de comprensión de la enfermedad causada por rotavirus, porque los niños de todos los países pueden contraer esta infección independientemente de la calidad del agua o del grado de saneamiento. Es obvio que se necesitará una gran actividad educativa para llevar adelante la causa de la producción de vacunas contra rotavirus. Un grave obstáculo para el desarrollo de la vacuna es la falta de un buen sustituto inmunitario que confiera protección; por ende, para demostrar la eficacia se necesitan ensayos clínicos extensos, los cuales deben ser aún más extensos para demostrar las bajas tasas de invaginación. No obstante, la verdadera meta de estas vacunas deberá centrarse en los países en desarrollo, donde la mortalidad por rotavirus sigue siendo un grave problema. Los fabricantes multinacionales de vacunas necesitan reconocer la importancia mundial de las vacunas contra rotavirus para que puedan participar en esta importante iniciativa futura de producción de vacunas. Se han comenzado a establecer actividades de vigilancia regionales para que los países puedan evaluar la carga de la enfermedad causada por el rotavirus en su propio medio y reconocer el valor que podría aportar una vacuna. Se ha establecido una red regional de vigilancia del rotavirus en nueve países de Asia, que ha demostrado el efecto que puede tener la vigilancia en hospitales centinela para crear conciencia de la enfermedad (14). Los datos preliminares del primer año de vigilancia indican que dentro de esos nueve países, entre 29% y 60% de los niños menores de 5 años hospitalizados por diarrea tienen el rotavirus como agente patógeno causal. En dos de esos países —Tailandia y Malasia— la cepa predominante es G9, que no se ha incluido en

FIGURA 2. Mortalidad por diarrea de los niños menores de 5 años, México, 1970-1994.



Fuente: Gutiérrez G, Tapia-Conyer R, Guiscafré H, Reyes H, Martínez H, Kumate J. Impact of oral rehydration and selected public health interventions on reduction of mortality from childhood diarrhoeal diseases in Mexico. *Bull World Health Organ* 1996;74(2):189-197.

las vacunas polivalentes reagrupadas. Se está organizando una red de vigilancia similar en las Américas.

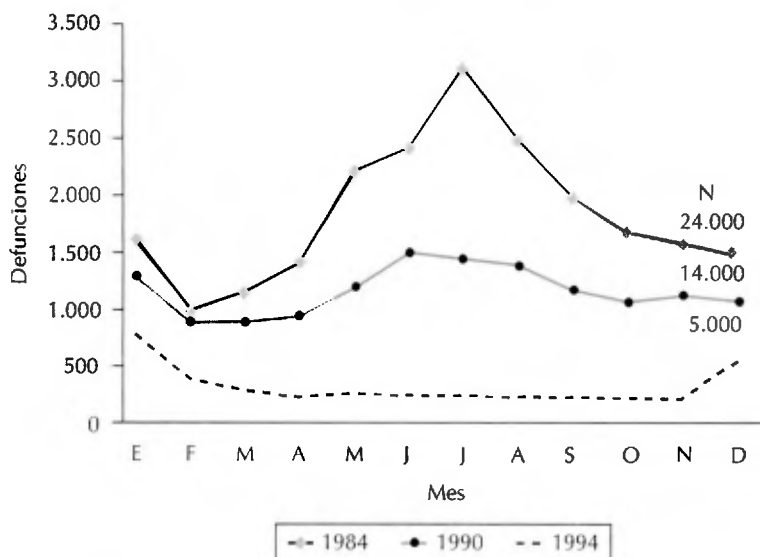
RESUMEN

¿Cuál sería el impacto de una vacuna contra rotavirus en América Latina? Un estudio de caso de la historia de la mortalidad por enfermedad diarreica en México puede ayudar a ver esto de una manera objetiva (15). En el pasado, la diarrea fue una causa importante de mortalidad en la niñez en México, pero en los últimos 30 años diversas intervenciones han conducido a grandes mejoras que han traído como consecuencia una reducción de las defunciones por diarrea, de más de 50.000 en 1970 a menos de 5.000 en 1995 (figura 2). Esta reducción ha ido acompañada de un interesante cambio en la estacionalidad de las defunciones. Antes de las intervenciones y durante los primeros días de las mismas, hubo un notable aumento de las defunciones por diarrea en los meses de verano, época en que pre-

dominaron los casos de diarrea bacteriana; con todo, en la actualidad la tasa máxima residual de defunciones por diarrea se presenta en el invierno y se debe sobre todo a rotavirus (figura 3). La próxima estrategia que debería adoptar México para disminuir más el efecto de las enfermedades diarreicas podría ser la prevención de la morbilidad y la mortalidad por rotavirus.

Los rotavirus representan el punto de entrada más fácil para el desarrollo de nuevas vacunas. La carga de la enfermedad es grande, los principios del desarrollo de la vacuna se han practicado y están bien establecidos y tenemos vasta experiencia en la realización de ensayos clínicos con nuevas vacunas experimentales. Este es un desafío al que se puede hacer frente en el próximo decenio. Además, debe haber un gran incentivo para que los Ministerios de Salud introduzcan una vacuna contra rotavirus en el futuro, puesto que podría representar una solución rápida para un grave problema: al cabo de un año, los países participantes podrían apreciar una baja cuanti-

FIGURA 3. Estacionalidad de las defunciones infantiles por diarrea, México, 1984–1994.



Fuente: Villa S, Guiscafré H, Martínez H, Muñoz O, Gutiérrez G. Seasonal diarrhoeal mortality among Mexican children. *Bull World Health Organ* 1999;77:375–380.

ficable del número de hospitalizaciones y defunciones por diarrea.

Deberíamos reconocer y aplaudir la importante función de la Organización Panamericana de la Salud como dirigente en las actividades mundiales de control de enfermedades inmunoprevenibles. A medida que se disponga de nuevas vacunas contra rotavirus, esperamos que los continuos esfuerzos de la OPS en el campo de la inmunización infantil ayuden a América Latina a convertirse en la primera región del mundo donde es posible prevenir esta enfermedad mediante la introducción regional de una nueva generación de vacunas contra rotavirus.

REFERENCIAS

1. Parashar UD, Bresee JS, Glass RI. The global burden of diarrhoeal disease in children [Editorial]. *Bull World Health Organ* 2003;81(4):236.
2. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):S65–S72.
3. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-2):1–20.
4. Pérez-Schael I, Guntinas MJ, Pérez M, Pagone V, Rojas AM, González R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *New Engl J Med* 1997;337(17):1181–1187.
5. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(27):577–581.
6. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *New Engl J Med* 2001;344(8):564–572.
7. Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in ad-

- mission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 2001;358(9289):1224-1229.
8. Parashar UD, Holman RC, Cummings KC, Staggs NW, Curns AT, Zimmerman CM, *et al.* Trends in intussusception-associated hospitalizations and deaths among US infants. *Pediatrics* 2000;106(6):1413-1421.
 9. Clark HF, Glass RI, Offit PA. Rotavirus vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999:987-1005.
 10. Barnes GL, Lund JS, Mitchell SV, De Bruyn L, Piggford L, Smith AL, *et al.* Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3. *Vaccine* 2002;20(23-24):2950-2956.
 11. Perez-Schael I, Lihares A, Ruiz Palacios G, de Vos B. Protective efficacy of an oral human rotavirus (HRV) vaccine in Latin American infants. Trabajo presentado en la 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, 2002.
 12. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, Offit P, Ward RL, Bresee JS, *et al.* Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(10):914-920.
 13. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals. *Report of the Meeting on Future Directions for Rotavirus Vaccine Research in Developing Countries. Geneva, 9-11 February 2000.* Geneva: WHO; 2000. (WHO/V&B/00.23). Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/.
 14. Bresee JS, Fang ZY, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soenarto Y, *et al.* Rotavirus surveillance in Asia: first report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* [online journal]. En prensa.
 15. Gutiérrez G, Tapia-Conyer R, Guiscafré H, Reyes H, Martínez H, Kumate J. Impact of oral rehydration and selected public health interventions on reduction of mortality from childhood diarrhoeal diseases in Mexico. *Bull World Health Organ* 1996;74(2):189-197.

VACUNAS CONTRA LA FIEBRE TIFOIDEA Y EL CÓLERA

Myron M. Levine¹

FIEBRE TIFOIDEA

La fiebre tifoidea —infección generalizada del sistema reticuloendotelial, el tejido linfoide intestinal y la vesícula biliar— es causada por el agente patógeno *Salmonella enterica*, serovariedad Typhi, sumamente restringido al huésped humano. La tasa de letalidad de la enfermedad era cercana a 15% antes de que Woodward y colegas (1) descubrieran que el tratamiento con cloramfenicol podía reducir esa tasa a menos de 1%. Después de ese descubrimiento, el tratamiento se convirtió en una medida práctica de control, eficaz en función del costo, para disminuir la mortalidad por fiebre tifoidea en los países en desarrollo. Sin embargo, la endeble naturaleza de esa medida de control se observó por primera vez con la aparición de cepas resistentes al cloramfenicol (2) y, en fecha más reciente, con el surgimiento de cepas de *S. Typhi* portadoras de plásmidos con el factor R, codificadores de resistencia al cloramfenicol, a la trimetoprima con sulfametoxazol y a la amoxicilina (3). Estos acontecimientos han reavivado el interés en el posible uso de vacunas contra la fiebre tifoidea para controlar esa enfermedad en los países en desarrollo afectados.

¹ Director, Centro para el Desarrollo de Vacunas, Facultad de Medicina, Universidad de Maryland, Baltimore, EUA.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha desempeñado una función fundamental en el desarrollo y la evaluación de la eficacia y factibilidad de las vacunas antitifoideas. En ensayos prácticos se demostró que la vacuna antitifoidea de células enteras inactivada con calor y conservada con fenol, desarrollada independientemente por Almoth Wright en Inglaterra y por Richard Pfeiffer en Alemania a fines del siglo XIX, confería un grado moderado de protección. Sin embargo, era sumamente reactógena (fiebre, malestar), por lo que su uso generalizado era poco popular entre las autoridades sanitarias. En el decenio de 1960, la Organización Mundial de la Salud (OMS) patrocinó en varios países, incluso en Guyana, ensayos prácticos aleatorizados controlados de las vacunas antitifoideas parenterales de células enteras inactivadas con calor y conservadas con fenol y las inactivadas con acetona (4–6). El ensayo realizado en América del Sur fue singular en el sentido de que se mantuvo la vigilancia durante siete años (6), período en el que se observó una eficacia de 65% con dos dosis espaciadas de la vacuna inactivada con calor y conservada con fenol, y la vacuna inactivada con acetona presentó una eficacia de 89% para la prevención de fiebre tifoidea confirmada por análisis bacteriológico. Los extensos brotes de fiebre tifoidea resistente al cloramfenicol ocurridos en México (1972), Viet Nam (1973) y Perú (1980) estimularon el

desarrollo de una nueva generación de vacunas contra esa enfermedad, incluso de las preparadas con la cepa atenuada Ty21a, empleada como vacuna oral de microorganismos vivos, y con el polisacárido Vi purificado, empleado como vacuna parenteral.

Ty21a

Esta cepa vacunal fue obtenida a comienzos de los años setenta por Germanier y Furer (7) a partir de la cepa Ty2 del tipo salvaje (patógena para el ser humano según se ha comprobado en estudios de inoculación en voluntarios) por mutagénesis química inespecífica y selección de un mutante estable con inactivación de *galE* y sin producción de polisacárido capsular Vi. Los ensayos controlados de fase 1 y 2 hechos en voluntarios adultos en América del Norte demostraron la inocuidad de Ty21a y proporcionaron pruebas preliminares de que podría prevenir la fiebre tifoidea (8). Después se realizó un ensayo práctico en Alejandría, Egipto, en 32.388 niños escolares de 6 y 7 años de edad, con una formulación inicial de Ty21a que consistió en un tratamiento previo con bicarbonato seguido varios minutos después de ingestión de una mezcla líquida que contenía la vacuna liofilizada reconstituida. Se administraron tres dosis (cada una con 10^9 unidades formadoras de colonias) cada tercer día. Se demostró una eficacia de 96% en un período de seguimiento de tres años (9).

Por desgracia, a pesar de los resultados tan prometedores en cuanto a eficacia, la formulación empleada en Egipto no se pudo fabricar en gran escala. Por eso se realizaron en Santiago, Chile, cuatro ensayos prácticos de Ty21a en gran escala en los que se examinó la inocuidad y eficacia de otras formulaciones de Ty21a, dos de las cuales se autorizaron ulteriormente para empleo en muchos países (10–13). Esas formulaciones incluyeron cápsulas con revestimiento entérico que contenían la vacuna liofilizada (10) y una formulación "líquida" mejorada que consistió en una bolsita de polvo amortiguador y otra de vacuna liofilizada mezcladas simultáneamente con 100 ml

de agua para producir una "mezcla" para vacuna (12); con ambas formulaciones, cada dosis de vacuna contenía 10^9 unidades formadoras de colonias.

Los estudios controlados con placebo hechos en Santiago, Chile, establecieron inequívocamente la inocuidad de Ty21a y su eficacia para prevenir la fiebre tifoidea, así como la factibilidad de los arreglos logísticos exigidos para la vacunación masiva de escolares. En total, participaron en los ensayos más de 534.000 escolares de 5 a 19 años de edad en el momento de la inscripción y recibieron por lo menos una dosis de vacuna o un placebo. El ensayo más pequeño se realizó con 91.000 sujetos y el más grande, con 215.692. El período mínimo de seguimiento en cualquiera de los ensayos fue de tres años. Esos ensayos fueron una actividad de colaboración entre el Ministerio de Salud de Chile, el Centro para el Desarrollo de Vacunas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, la OMS y la OPS.

En los tres años de seguimiento, la formulación de Ty21a en cápsulas con revestimiento entérico tuvo una eficacia de 67% en un ensayo práctico en el Área Norte de la ciudad (10) y la formulación "líquida", una de 79% en un ensayo práctico realizado sobre todo en el Área Suroriente (12). Una de las características más importantes de los ensayos prácticos realizados en Santiago fue el mantenimiento de las actividades de seguimiento de dos ensayos durante 5 y 7 años, respectivamente. Esto permitió evaluar la duración de la eficacia de Ty21a. Por ende, en el ensayo realizado en el Área Norte, la formulación en cápsulas con revestimiento entérico confirmó una protección de 62% en un período de siete años y en el Área Suroriente, la formulación líquida confirmó una protección de 78% en cinco años de seguimiento (14). El hecho de saber cuánto duraba la protección conferida por una vacuna permitió a las autoridades de salud pública evaluar ulteriormente la necesidad de vacunación de refuerzo y también facilitó la evaluación del costo-efectividad de los programas de vacunación.

También se realizó un ensayo de efectividad en gran escala en el Área Sur de Santiago, en el que se comparó la factibilidad de administrar entre dos y cuatro dosis de vacuna en un período de 8 días y se estudió la incidencia de fiebre tifoidea en cada grupo (13). Los receptores del régimen de cuatro dosis tuvieron una incidencia de fiebre tifoidea mucho menor que quienes recibieron tres dosis (13). A partir de esos datos, a la larga se recomendó un programa de cuatro dosis en América del Norte y se adoptó uno de tres dosis en el resto del mundo (15).

Durante el decenio en que se realizaron ensayos prácticos de Ty21a en Chile, las pruebas epidemiológicas indicaron que la vacunación en gran escala con Ty21a (como resultado de los ensayos prácticos) produjo inmunidad colectiva (16). En realidad, se observó una reducción de la tasa de incidencia de fiebre tifoidea en el grupo testigo que recibió placebo en los primeros ensayos prácticos en el Área Norte cuando se realizaron los ensayos prácticos en otras zonas administrativas de la ciudad (16).

Junto con los ensayos prácticos de eficacia de Ty21a en Chile, se midieron dos respuestas inmunitarias correlacionadas con la protección, incluida la respuesta de anticuerpos O IgG en suero determinada con la prueba ELISA (16) y la enumeración de las células productoras de anticuerpos O IgA detectadas en células mononucleares de la sangre periférica (17). Levine y colaboradores (16) descubrieron que los regímenes con Ty21a que provocaban una mayor respuesta de anticuerpos O IgG mostraron un mayor grado de protección. Kantele (17) inmunizó a adultos jóvenes finlandeses con formulaciones, lotes y cronogramas de inmunización idénticos a los empleados en los ensayos prácticos chilenos y observó que las mayores respuestas de células productoras de anticuerpos O IgA se obtuvieron con las formulaciones y los regímenes que habían conferido la máxima protección en los ensayos prácticos. Como era de esperarse, Ty21a no produce una respuesta de anticuerpos contra Vi (puesto que no expresa ese polisacárido).

Polisacárido Vi

En el decenio de 1950 se intentó purificar el polisacárido Vi y usarlo como vacuna parenteral (18). Sin embargo, los métodos de purificación disponibles en aquel entonces desnaturalizaban el antígeno en forma inadvertida. Posteriormente, se descubrió que el detergente bromuro de hexadeciltriethylamonio permitía la purificación de Vi no desnaturalizado obtenido de *S. Typhi* y *Citrobacter freundii* (19, 20). Después de los estudios iniciales de fase 1 en adultos en los Estados Unidos y Francia (21), se realizó en Chile la primera evaluación clínica de una vacuna de Vi en una población de un país en desarrollo, donde se demostró la inocuidad e inmunogenicidad de la vacuna de Vi en un ensayo clínico de fase 2 (21). Después se realizaron dos ensayos prácticos en gran escala de la vacuna de Vi (una sola dosis de 25 µg) en 6.438 escolares y adultos de 5 a 44 años en Nepal (22) y en 11.384 escolares de Sudáfrica (99% de ellos tenían de 5 a 16 años de edad) (23), lo que estableció la eficacia de la vacuna de Vi. En los 17 meses de seguimiento en Nepal, se observó una eficacia de 72% (22) en los casos de fiebre tifoidea confirmados por cultivo y en el ensayo práctico realizado en Sudáfrica se registró una protección de 64% (23) en un período de seguimiento de 21 meses. Durante los tres años de seguimiento realizado en Sudáfrica, se observó una eficacia de 55% (24).

La protección conferida por la vacuna de Vi se produce por medio de anticuerpos en suero contra Vi. Como sucede con varias otras vacunas de polisacáridos que son antígenos timoindependientes, Vi tiene un bajo grado de inmunogenicidad en lactantes (25).

Vacunas de nueva generación contra la fiebre tifoidea

Las vacunas de polisacáridos Ty21a y Vi son bien toleradas y cada una confiere un grado moderado de protección contra la fiebre tifoidea. Por ende, representan un importante adelanto en relación con la antigua vacuna parenteral de células enteras muertas de alta

reactogenicidad. No obstante, Ty21a y Vi presentan ciertos inconvenientes. Por ejemplo, Ty21a exige de 3 a 4 dosis para producir una protección considerable y Vi tiene poca inmunogenicidad en los lactantes y niños de corta edad. Por esa razón, se trabaja en el desarrollo de vacunas antitifoideas de nueva generación. Varios grupos han fabricado nuevas vacunas candidatas atenuadas contra *S. Typhi* con técnicas de ingeniería genética en la búsqueda de una cepa que sea tan bien tolerada como Ty21a, pero mucho más inmunógena para que pueda servir de vacuna oral de microorganismos vivos de una sola dosis. Las cepas de vacunas candidatas orales de microorganismos vivos que han terminado los ensayos de fase 1 con resultados alentadores comprenden CVD 90-8*htrA* (26), Ty800 (27), X4073 (28) y ZH9 (29). La cepa CVD 908-*htrA* también se ha evaluado en un ensayo de fase 2 con resultados prometedores (30).

A partir del éxito de las vacunas conjugadas de polisacáridos y proteína para convertir a *Haemophilus influenzae* tipo b y los polisacáridos neumocócicos y meningocócicos en antígenos timodependientes que sean inmunógenos para los lactantes de corta edad y produzcan memoria inmunitaria, Szu y colegas (31) prepararon vacunas candidatas conjugadas de Vi y demostraron su inocuidad e inmunogenicidad para producir anticuerpos IgG en suero contra Vi (32). Se evaluó la eficacia de la administración de dos dosis de una vacuna preparada con Vi conjugado a la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*, a intervalos de seis semanas, en un ensayo práctico aleatorizado controlado, en gran escala, hecho en Viet Nam en 11.091 niños de 2 a 5 años de edad (33). Durante 27 meses de seguimiento, una activa vigilancia (detección de casos de fiebre tifoidea por medio de visitas domiciliarias semanales) reveló una eficacia de 91,5% (IC de 95%, 77,1–96,6%) (33).

Resumen sobre las vacunas antitifoideas

Se prevé que en los próximos años la vacuna conjugada de polisacáridos Vi y por lo menos

una vacuna oral atenuada de microorganismos vivos elaborada con técnicas de ingeniería genética pasarán a formar parte de los productos de venta autorizada.

CÓLERA

Tres extraordinarios sucesos epidemiológicos ocurridos a finales del siglo XX demuestran por qué el cólera atrae la atención de las autoridades de salud pública hoy en día:

- La reaparición del cólera en América Latina en 1991, después de un siglo de ausencia, y su rápida propagación, causante de más de 1 millón de casos en 1994 (34).
- El explosivo brote de cólera El Tor en refugiados de Rwanda en Goma, Zaire, en 1994, causante de unos 70.000 casos y 12.000 defunciones (35).
- La aparición del cólera epidémico en el período 1992–1993 en el subcontinente indio, causado por primera vez por el serogrupo *V. cholerae* distinto de O1, llamado Bengala O139 (36).

En teoría, los posibles destinatarios de las vacunas contra el cólera comprenden personas de todas las edades que viven en zonas de alto riesgo durante epidemias de cólera, niños (y tal vez adultos) que viven en zonas muy endémicas y viajeros de los países industrializados que visitan zonas del mundo en desarrollo donde el cólera es endémico o epidémico.

Vacunas orales contra el cólera

Las autoridades de reglamentación han autorizado el uso de dos modernas vacunas orales contra el cólera en muchos países. Una es una vacuna de microorganismos muertos elaborada con *V. cholerae* O1 inactivado, administrada junto con la subunidad B de la toxina del cólera (BS-WCV) (37). La otra vacuna es una cepa atenuada de *V. cholerae* O1, CVD 103-HgR, elaborada con técnicas de ingeniería genética, empleada como vacuna oral de microorganismos vivos, de una sola dosis (38).

América Latina y Asia han sido sitios de importantes ensayos clínicos y prácticos de esas vacunas.

Vacuna BS-WCV

Esta vacuna oral contiene *V. cholerae* O1 inactivado con calor y con formalina con un contenido de 10^{11} UFC (una mezcla de los microorganismos Inaba clásico, Ogawa clásico, El Tor Inaba y El Tor Ogawa), administrado junto con 1,0 mg de la subunidad B y un amortiguador. Tres dosis espaciadas de una formulación anterior de la vacuna (distinta de la formulación comercial de uso corriente) confirieron 85% de protección durante los seis meses iniciales de vigilancia y 50% de protección en un período de seguimiento de tres años en un ensayo práctico aleatorio en gran escala realizado en Bangladesh a mediados del decenio de 1980 (39). La manifestación en Matlab Bazar, Bangladesh, de una de las mayores epidemias estacionales de cólera jamás registradas poco después de terminar la vacunación, permitió hacer una evaluación definitiva de la eficacia de esa formulación previa de la vacuna BS-WCV.

La formulación comercial de uso corriente, rBS-WCV, utiliza un BS recombinante (para ayudar a disminuir los costos de producción) (40) y es fabricada por SBL Vaccin AB en Estocolmo, Suecia. Se vende con las marcas Dukoral® y Colorvac® y es bien tolerada por adultos y niños cuando se administra como régimen de inmunización de dos dosis, con un intervalo de 10 a 14 días.

Se realizaron tres ensayos controlados aleatorios, de doble ciego, en América Latina para evaluar la eficacia del régimen de dos dosis de la formulación comercial; uno de esos ensayos prácticos también proporciona datos sobre la eficacia protectora de un régimen poco común de tres dosis (con una dosis extra de refuerzo administrada 12 meses después de las dos primeras). En el primer ensayo, relativamente pequeño, dos dosis de la vacuna rBS-WC, administradas a intervalos de dos semanas, confirieron a un grupo de soldados peruanos (710

vacunados y 714 testigos tratados con placebo) un alto grado de protección a corto plazo (eficacia protectora de 86%) contra el cólera epidémico en casos de exposición a un vehículo de transmisión de una fuente común (encontrado poco después de la vacunación), que ocasionó una alta tasa de incidencia de cólera en los receptores de placebo (41). En cambio, en el segundo ensayo práctico de eficacia controlado con placebo, mucho más extenso, efectuado en Lima, Perú, con niños y adultos, las dos dosis de la vacuna rBS-WC administradas con dos semanas de intervalo no confirieron un importante grado de protección contra la enfermedad en los casos hospitalizados (detectados mediante vigilancia pasiva) ni en los casos observados sobre el terreno (detectados mediante vigilancia activa) durante un período de seguimiento de 12 meses (42). Sin embargo, después de la administración de la tercera dosis de vacuna un año más tarde, se observó un importante grado de protección (61%) contra la enfermedad en el año siguiente de observación, incluso en los casos hospitalizados (82% de eficacia) y en los observados sobre el terreno (49% de eficacia).

Otro ensayo práctico en gran escala del régimen de dos dosis de la formulación comercial de rBS-WCV se inició en Arequipa, Perú, ciudad que había tenido altas tasas de incidencia de cólera en los tres años anteriores al inicio del ensayo práctico. Durante los dos primeros años de seguimiento después de la vacunación, casi no se observaron casos de cólera, lo que impidió hacer cualquier evaluación de la eficacia de la vacuna. El cólera resurgió luego en Arequipa y ocurrieron varias docenas de casos de esa enfermedad entre los participantes en el ensayo práctico tres años después de la vacunación. Los análisis de los casos no mostraron pruebas de eficacia de la vacuna en esa situación (C. Lanata, comunicación personal) (43).

CVD 103-HgR

La vacuna contra el cólera CVD 103-HgR es una vacuna oral recombinante, de microorganismos vivos, de una sola dosis; se fabricó con

técnicas de ingeniería genética al suprimir en la cepa 569B Inaba clásica del *Vibrio cholerae* O1 del tipo salvaje 94% del gene codificador de la subunidad A de la toxina del cólera e insertar en el locus de hemolisina A un gen codificador de resistencia a los iones de mercurio (44, 45). La vacuna CVD 103-HgR es fabricada por Berna Biotech y se vende en el comercio con las marcas Mutacol® y Orachol®.

Se ha determinado la inocuidad e inmunogenicidad de una sola dosis oral de esta vacuna en sujetos con una edad mínima de 3 meses de edad (46) y una máxima de 65 años, incluso en sujetos VIH-positivos (47), mediante un extenso número de ensayos clínicos aleatorios, controlados con placebo, de doble ciego, con vigilancia activa (hechos con más de 7.000 sujetos). Esos ensayos clínicos se realizaron en África, Asia, Europa, América Latina y América del Norte (46–56). La vacuna CVD 103-HgR se autorizó sobre la base de las pruebas de eficacia obtenidas en estudios de inoculación experimental con el microorganismo causante del cólera en voluntarios adultos en América del Norte. Una sola dosis de CVD 103-HgR confiere a los voluntarios adultos un alto grado de protección contra la inoculación experimental con *V. cholerae* O1 patógeno de cualquier biotipo o serotipo (45, 57–59). Cabe señalar que se confirió protección casi completa (>95%) contra la diarrea moderada y grave causada por El Tor o el biotipo clásico. En estos estudios de inoculación experimental, la protección (contra *V. cholerae* O1 del tipo salvaje de El Tor o del biotipo clásico) fue evidente 8 días después de la vacunación y duró por lo menos 6 meses (que son los intervalos mínimo y máximo sometidos a prueba). La eficacia de una sola dosis y el rápido comienzo de la protección son características atractivas de CVD 103-HgR.

Hasta ahora, se ha realizado solamente un ensayo práctico aleatorio, en gran escala, controlado con placebo, de doble ciego, en un país en desarrollo para evaluar la eficacia de una sola dosis de CVD 103-HgR para prevenir el cólera en condiciones de inoculación natural en una zona endémica. En ese ensayo, en el

Norte de Yakarta, Indonesia, 67.503 niños y adultos recibieron una sola dosis de vacuna o de un placebo de idénticas características (60). En general, en los cuatro años de seguimiento, la vacuna no confirió protección importante a largo plazo en ese lugar (13,5% de eficacia de la vacuna en general). Sin embargo, ocurrieron muy pocos casos durante los cuatro primeros meses de seguimiento después de la vacunación para permitir una comparación válida con los estudios de inoculación experimental (7 en total; 5 en los testigos; 2 en los vacunados, con una eficacia de la vacuna de 60%) (43). La disparidad está en que, con excepción de uno, todos los estudios de inoculación experimental se habían realizado durante menos de 4 meses después de la vacunación. En un análisis relacionado con el grupo sanguíneo se observaron ciertas pruebas de eficacia a largo plazo obtenidas en el ensayo de Yakarta. En un análisis de "la intención de vacunar" para evaluar la eficacia de la vacuna en relación con el grupo sanguíneo, las personas del grupo sanguíneo O (un importante factor de riesgo de manifestación de cólera grave para el huésped) tuvieron un modesto grado de protección por la vacuna ($p = 0,06$; eficacia de la vacuna = 45%) (60).

En el curso de un extenso brote de cólera en un archipiélago del Pacífico donde los arreglos logísticos limitaron el uso de la vacuna a un régimen de una sola dosis, la Organización Mundial de la Salud realizó una evaluación de la factibilidad y efectividad del control del cólera con una sola dosis oral de CVD 103-HgR en personas mayores de 2 años, después de que se había otorgado la licencia (61). Calculó una efectividad de la vacuna de 79% (IC, 72–85%) para el uso de CVD 103-HgR en esa situación.

No está claro por qué una sola dosis de CVD 103-HgR no confirió protección a largo plazo en el ensayo de Yakarta, ya que se observó un alto grado de protección por lo menos de 6 meses de duración en voluntarios norteamericanos participantes en los estudios de inoculación experimental. Puede haber una importante clave en la menor respuesta de

anticuerpos vibriocidas observada en los sujetos vacunados con CVD 103-HgR en los países en desarrollo, en comparación con los vacunados en los países industrializados (50, 51, 56). Se ha demostrado que tres factores modulan la respuesta de anticuerpos vibriocidas. El primero es el grupo sanguíneo O (62); las personas de este grupo sanguíneo (un importante factor de riesgo de manifestación de cólera grave para el huésped) (62, 63) presentan una respuesta más fuerte, especialmente aquellas cuyo sistema inmunitario no ha estado en contacto previo con *V. cholerae* O1 (64). El segundo es la exposición previa a *V. cholerae* O1; por lo general, los sujetos con títulos básicos altos no suelen presentar aumento del número de títulos (50, 51, 53, 56, 65). En tercer lugar, el nivel socioeconómico es un factor determinante básico; las poblaciones que viven en condiciones de marginalidad manifiestan un menor número de títulos en la media geométrica, independientemente del grupo sanguíneo o del contacto previo con *V. cholerae* O1 (56, 65).

Se observó que varias vacunas víricas orales de microorganismos vivos, incluso la Sabin contra la poliomielitis y la RIT contra rotavirus bovino, eran menos inmunógenas cuando se administraban a niños pequeños que vivían en precarias condiciones socioeconómicas en los países menos desarrollados que a niños de los países industrializados (66–68). Las posibles explicaciones de esta menor inmunogenicidad incluyen interferencia de enterovirus, anticuerpos SIgA en la leche materna y una cadena de frío poco fiable causante de pérdida de potencia de las vacunas. Este fenómeno también se observó en estudios de fase II de la vacuna CVD 103-HgR oral de microorganismos vivos contra el cólera en adultos y niños que viven en condiciones de marginalidad en Asia y América Latina (50, 51, 56, 65). Con el fin de lograr altas tasas de seroconversión a anticuerpos vibriocidas en niños indonesios y adultos peruanos que viven en condiciones de marginalidad, se hizo necesario administrar una dosis 10 veces mayor (5×10^9 UFC) de CVD 103-HgR (50, 56) que la dosis que es constantemente inmunógena (5×10^8 UFC) en nor-

teamericanos y europeos (48, 49). Por ende, existe una "barrera" mal entendida para la exitosa inmunización intestinal con vacunas orales de microorganismos vivos de los niños de los países menos desarrollados.

Dos factores que pueden contribuir a formar esa barrera comprenden la hiperproliferación bacteriana en el intestino delgado y un alto grado de infestación por helmintos intestinales. Las personas que viven en situación de pobreza en los países en desarrollo tienen que enfrentar un medio ambiente con contaminación fecal. Los niños pequeños manifiestan a menudo hiperproliferación bacteriana en el intestino delgado y "enteropatía ambiental" (69–71). Se investigó la relación entre la hiperproliferación bacteriana y la respuesta vibriocida a CVD 103-HgR en escolares chilenos de 5 a 9 años de edad sometidos a pruebas de medición de H_2 en aire espirado con ingestión de lactulosa para detectar casos de hiperproliferación bacteriana en la región proximal del intestino delgado un día antes de tomar CVD 103-HgR (72). Se encontró una relación inversa entre la producción de H_2 en el intestino delgado y la seroconversión a anticuerpos vibriocidas (72).

Los ácidos grasos de cadena corta elaborados por la flora producida por la hiperproliferación bacteriana en el intestino delgado pueden inhibir la multiplicación de *V. cholerae* O1 (73) y atenuar la respuesta vibriocida a CVD 103-HgR. Por otra parte, la arquitectura anormal del intestino y la mayor celularidad observada en la mucosa de los niños con hiperproliferación bacteriana en el intestino delgado (69, 70) pueden eliminar la respuesta inmunitaria.

Cooper y colaboradores (74) mostraron que un alto grado de infestación por helmintos intestinales disminuye la respuesta de anticuerpos vibriocidas observada en personas que viven en condiciones de marginalidad en los países menos desarrollados. Los niños ecuatorianos de grupos sanguíneos distintos del O tratados con el antihelmíntico albendazol mostraron una respuesta de anticuerpos vibriocidas mucho mayor que los tratados previamente con placebo (74).

Otras vacunas contra el cólera en proceso de desarrollo

Se ha evaluado una vacuna contra el cólera elaborada con microorganismos muertos que contiene *V. cholerae* O1 O139 y O1, junto con BS, en ensayos clínicos de fase 1 y 2 (75). Se ha producido y ensayado localmente en Viet Nam una vacuna contra el cólera elaborada con microorganismos muertos que contiene *V. cholerae* O1 pero no tiene BS (76).

Se han ensayado varias cepas atenuadas de *V. cholerae* O1 en estudios de fase 1 ó 2 como vacunas orales de microorganismos vivos, incluso las vacunas Perú 15 (77, 78), CVD 111 (79, 80) y 638 (81). Las cepas atenuadas O139, como CVD 112 (82) y Bengala 15 (83), también se han sometido a ensayos clínicos de fase 1 con resultados prometedores.

Resumen de las vacunas contra el cólera

En la práctica, el uso de las vacunas orales contra el cólera se ha limitado a la inmunización de viajeros y a la vacunación de poblaciones expuestas a alto riesgo durante epidemias de cólera. En esas situaciones, las vacunas BS-WCV y CVD 103-HgR han demostrado ser valiosas. Han surgido dos preguntas fundamentales durante los ensayos clínicos, a saber, por qué son menos inmunógenas las vacunas orales contra el cólera en las poblaciones pobres de los países en desarrollo que en las poblaciones industrializadas y cómo se podría aumentar la inmunogenicidad sin administrar más dosis de la vacuna y sin incrementar la reactogenicidad. La búsqueda de respuestas a esas preguntas será el punto de enfoque de las actividades de investigación en los años venideros.

REFERENCIAS

1. Woodward TE, Smadel JE, Ley HL, Green Mankakan DS. Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med* 1948;29:131-134.
2. Gilman RH, Terminié M, Levine MM, Hernandez Mendosa P, Calderone E, Vasquez V, et al. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and amoxicillin in therapy of chloramphenicol resistant and chloramphenicol-sensitive typhoid fever. *J Infect Dis* 1975;132:630-636.
3. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Multidrug-resistant *Salmonella typhi*: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S106-S109.
4. Levine MM. Typhoid fever vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999:781-814.
5. Ashcroft MT, Morrison-Ritchie J, Nicholson CC. Controlled field trial in British Guyana schoolchildren of heat-killed-phenolized and acetone killed lyophilized typhoid vaccines. *Am J Hyg* 1964;79:196-206.
6. Ashcroft MT, Singh B, Nicholson CC, Ritchie JM, Sorryan E, Williams F. A seven-year field trial of two typhoid vaccines in Guyana. *Lancet* 1967;2:1056-1059.
7. Germanier R, Furer E. Isolation and characterization of gal E mutant Ty21a of *Salmonella typhi*: a candidate strain for a live oral typhoid vaccine. *J Infect Dis* 1975;141:553-558.
8. Gilman RH, Hornick RB, Woodard WE, DuPont HL, Snyder MJ, Levine MM, et al. Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine. *J Infect Dis* 1977;136:717-723.
9. Wahdan MH, Serie C, Cerisier Y, Sallam S, Germanier R. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid: three-year results. *J Infect Dis* 1982;145:292-296.
10. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Germanier R. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet* 1987;1:1049-1052.
11. Black RE, Levine MM, Ferreccio C, Clements ML, Lanata C, Rooney J, et al. Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. Chilean Typhoid Committee. *Vaccine* 1990;8:81-84.
12. Levine MM, Ferreccio C, Cryz S, Ortiz E. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomized controlled field trial. *Lancet* 1990;336:891-894.
13. Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R. Comparative efficacy of two, three, or four doses of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: a field trial in an endemic area. *J Infect Dis* 1989;159:766-769.
14. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine* 1999;17(Suppl 2):S22-S27.
15. Levine MM, Taylor DN, Ferreccio C. Typhoid vaccines come of age. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:374-381.

16. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 3): S552-S567.
17. Kantele A. Antibody-secreting cells in the evaluation of the immunogenicity of an oral vaccine. *Vaccine* 1990;8:321-326.
18. Landy M. Studies on Vi antigen, VI. Immunization of human beings with purified Vi antigen. *Am J Hyg* 1954;60:52-62.
19. Wong KH, Feeley JC, Northrup RS, Forlines ME. Vi antigen from *Salmonella typhosa* and immunity against typhoid fever. I. Isolation and immunologic properties in animals. *Infect Immun* 1974;9:348-353.
20. Robbins JD, Robbins JB. Reexamination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of *Salmonella typhi*. *J Infect Dis* 1984; 150:436-449.
21. Tacket CO, Ferreccio C, Robbins JB, Tsai CM, Scultz D, Cadoz M, et al. Safety and immunogenicity of two *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1986;154: 342-345.
22. Acharya VI, Lowe CU, Thapa R, Gurubacharya VL, Shrestha MB, Cadoz M, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. A preliminary report. *N Engl J Med* 1987;317:1101-1104.
23. Klugman K, Gilbertson IT, Kornhoff HJ, Robbins JB, Schneerson R, Schulz D, et al. Protective activity of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet* 1987;2:1165-1169.
24. Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Le Cam NN. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996;14(5):435-438.
25. Plotkin SA, Bouveret-Le Cam N. A new typhoid vaccine composed of the Vi capsular polysaccharide. *Arch Intern Med* 1995;155(21):2293-2299.
26. Tacket CO, Sztein MB, Losonsky GA, Wasserman SS, Nataro JP, Edelman R, et al. Safety of live oral *Salmonella typhi* vaccine strains with deletions in *htrA* and *aroC aroD* and immune response in humans. *Infect Immun* 1997;65:452-456.
27. Hohmann EL, Oletta CA, Killeen KP, Miller SI. *phoP/phoQ*-deleted *Salmonella typhi* (Ty800) is a safe and immunogenic single-dose typhoid fever vaccine in volunteers. *J Infect Dis* 1996;173: 1408-1414.
28. Tacket CO, Kelly SM, Schodel F, Losonsky G, Nataro JP, Edelman R, et al. Safety and immunogenicity in humans of an attenuated *Salmonella typhi* vaccine vector strain expressing plasmid-encoded hepatitis B antigens stabilized by the Asd-balanced lethal system. *Infect Immun* 1997; 65(8):3381-3385.
29. Hindle Z, Chatfield SN, Phillimore J, Bentley M, Johnson J, Cosgrove CA, et al. Characterization of *Salmonella enterica* derivatives harboring defined *aroC* and *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system (*ssaV*) mutations by immunization of healthy volunteers. *Infect Immun* 2002;70(7):3457-3467.
30. Tacket CO, Sztein MB, Wasserman SS, Losonsky G, Kotloff KL, Wyant TL, et al. Phase 2 clinical trial of attenuated *Salmonella enterica* serovar typhi oral live vector vaccine CVD 908-*htrA* in U.S. volunteers. *Infect Immun* 2000;68(3):1196-1201.
31. Szu SC, Taylor DN, Trofa AC, Clements JD, Shiloach J, Sadoff JC, et al. Laboratory and preliminary clinical characterization of Vi capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Infect Immun* 1994;62:4440-4444.
32. Kossaczka Z, Lin FY, Ho VA, Thuy NT, Van Bay P, Thanh TC, et al. Safety and immunogenicity of Vi conjugate vaccines for typhoid fever in adults, teenagers, and 2- to 4-year-old children in Vietnam. *Infect Immun* 1999;67(11):5806-5810.
33. Lin FYC, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV, Thanh TC, et al. The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001;344(17):1263-1269.
34. Mintz ED, Tauxe RV, Levine MM. The global resurgence of cholera. En: Noah N, O'Mahony M, eds. *Communicable Disease: Epidemiology and Control*. Chichester: John Wiley & Sons; 1998: 63-104.
35. Siddique AK, Salam A, Islam MS, Akram K, Majumdar RN, Zaman K, et al. Why treatment centres failed to prevent cholera deaths among Rwandan refugees in Goma, Zaire. *Lancet* 1995; 345:359-361.
36. Nair GB, Ramamurthy T, Bhattacharya SK, Mukhopadhyay AK, Garg S, Bhattacharya MK, et al. Spread of *Vibrio cholerae* O139 Bengal in India. *J Infect Dis* 1994;169:1029-1034.
37. Holmgren J, Svennerholm A-M, Jertborn M, Clemens J, Sack DA, Salenstedt R, et al. An oral B subunit: whole cell vaccine against cholera. *Vaccine* 1992;10:911-914.
38. Levine MM, Kaper JB. Live oral cholera vaccine: from principle to product. *Bull Inst Pasteur* 1995; 93:243-253.
39. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Field trial of cholera vaccines in Bangladesh: results from three year follow-up. *Lancet* 1990;335:270-273.
40. Sánchez J, Holmgren J. Recombinant system for over expression of cholera toxin B subunit in *Vibrio cholerae* as a basis for vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:481-485.

41. Sánchez JL, Vásquez B, Begue RE, Meza R, Castellares G, Cabezas C, *et al.* Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994;344:1273-1276.
42. Taylor DN, Cárdenas V, Sánchez JL, Begue RE, Gilman R, Bautista C, *et al.* Two-year study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) cholera vaccine in Peru. *J Infect Dis* 2000;181:1667-1673.
43. Levine MM. Immunization against bacterial diseases of the intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(4):336-355.
44. Ketley JM, Michalski J, Galen J, Levine MM, Kaper JB. Construction of genetically marked *Vibrio cholerae* O1 vaccine strains. *FEMS Microbiol Lett* 1993;111:15-21.
45. Levine MM, Kaper JB, Herrington D, Ketley J, Losonsky G, Tacket CO, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103 and CVD 103-HgR. *Lancet* 1988;2:467-470.
46. Lagos R, San Martín O, Wasserman SS, Prado V, Losonsky GA, Bustamante C, *et al.* Palatability, reactivity and immunogenicity of engineered live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Chilean infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(7):624-630.
47. Perry RT, Plowe CV, Koumaré B, Kotloff KL, Losonsky GA, Wasserman SS, *et al.* A single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR is safe and immunogenic in HIV-infected and non-infected adults in Mali. *Bull World Health Organ* 1998;76:63-71.
48. Kotloff KL, Wasserman SS, O'Donnell S, Losonsky GA, Cryz SJ, Levine MM. Safety and immunogenicity in North Americans of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Infect Immun* 1992;60:4430-4432.
49. Cryz SJ, Levine MM, Kaper JB, Furer E, Althaus B. Randomized double-blind placebo controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of the live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in Swiss adults. *Vaccine* 1990;8:577-580.
50. Suharyono, Simanjuntak C, Witham N, Punjabi N, Heppner DG, Losonsky G, *et al.* Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in 5-9-year-old Indonesian children. *Lancet* 1992;340:689-694.
51. Simanjuntak CH, O'Hanley P, Punjabi NH, Noriega F, Pazzaglia G, Dykstra P, *et al.* Safety, immunogenicity, and transmissibility of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in 24- to 59-month-old Indonesian children. *J Infect Dis* 1993;168:1169-1176.
52. Migasena S, Pitisuttitham P, Prayurahong P, Suntharasami P, Supanaranond W, Desakorn V, *et al.* Preliminary assessment of the safety and immunogenicity of live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in healthy Thai adults. *Infect Immun* 1989;57:3261-3264.
53. Lagos R, Avendaño A, Horwitz I, Prado V, Ferruccio C, Losonsky G, *et al.* Tolerancia e inmunogenicidad de una dosis oral de la cepa de *Vibrio cholerae* 01, viva-atenuada, CVD 103-HgR: estudio de doble ciego en adultos chilenos. *Ver Med Chile* 1993;121:857-863.
54. Lagos R, Avendaño A, Prado V, Horwitz I, Wasserman SS, Losonsky G, *et al.* Attenuated live cholera vaccine strain CVD 103-HgR elicits significantly higher serum vibriocidal antibody titers in persons of blood group O. *Infect Immun* 1995;63:707-709.
55. Lagos R, Losonsky G, Abrego P, San Martín O, Prado V, Wasserman S, *et al.* Tolerancia, inmunogenicidad, excreción y transmisión de la vacuna anti-cólera oral viva-atenuada, CVD 103-HgR, estudio pareado de doble ciego en niños chilenos de 24 a 59 meses. *Bol Hosp Infant Mex* 1996;53:214-220.
56. Gotuzzo E, Butron B, Seas C, Penny M, Ruiz R, Losonsky G, *et al.* Safety, immunogenicity, and excretion pattern of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Peruvian adults of high and low socioeconomic levels. *Infect Immun* 1993;61:3994-3997.
57. Levine MM, Tacket CO. Live oral vaccines against cholera. En: Ala'Aldeen DAA, Hormaeche CE, eds. *Molecular and Clinical Aspects of Bacterial Vaccine Development*. Chichester: John Wiley & Sons; 1995:233-258.
58. Tacket CO, Cohen MB, Wasserman SS, Losonsky G, Livio S, Kotloff K, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentered trial of the efficacy of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in preventing cholera following challenge with *Vibrio cholerae* O1 El tor inaba three months after vaccination. *Infect Immun* 1999;67(12):6341-6345.
59. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, Cryz SJ, Edelman R, Kaper JB, *et al.* Onset and duration of protective immunity in challenged volunteers after vaccination with live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis* 1992;166:837-841.
60. Richie E, Punjabi NH, Sidharta Y, Peetosutan K, Sukandar M, Wasserman SS, *et al.* Efficacy trial of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in North Jakarta, Indonesia, a cholera-endemic area. *Vaccine* 2000;18:2399-2410.
61. World Health Organization. Mass vaccination campaign in Micronesia, using oral cholera vaccine CVD 103-HgR 01. Trabajo presentado en el

- World Congress on Vaccines and Immunization. Opatija, Croatia, 2001.
62. Glass RI, Holmgren J, Haley CE, Khan MR, Svennerholm AM, Stoll BJ, *et al.* Predisposition for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol* 1985;121:791-796.
 63. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, Wasserman SS, Cryz SJ, Edelman R, *et al.* Extension of the volunteer challenge model to study South American cholera in a population of volunteers predominantly with blood group antigen O. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:75-77.
 64. Levine MM, Galen J, Barry E, Noriega F, Chatfield S, Szein M, *et al.* Attenuated *Salmonella* as live oral vaccines against typhoid fever and as live vectors. *J Biotechnol* 1995;44:193-196.
 65. Su-Areahawaratana P, Singharaj P, Taylor DN, Hoge C, Trofa A, Kuvanont K, *et al.* Safety and immunogenicity of different immunization regimens of CVD 103-HgR live oral cholera vaccine in soldiers and civilians in Thailand. *J Infect Dis* 1992;165:1042-1048.
 66. John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics. I. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference. *Am J Epidemiol* 1972;96(4):263-269.
 67. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Inf Dis* 1991;13:926-929.
 68. Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, Byass P, Shenton F, Hassan-King M, *et al.* Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. *Lancet* 1987;1(8546):1342-1345.
 69. Fagundes-Neto U, Viaro T, Wehba J, Patricio FR, Machado NL. Tropical enteropathy (environmental enteropathy) in early childhood: a syndrome caused by contaminated environment. *J Trop Pediatr* 1984;30:204-209.
 70. Fagundes Neto U, Martins MC, Lima FL, Patricio FR, Toledo MR. Asymptomatic environmental enteropathy among slum-dwelling infants. *J Am Coll Nutr* 1994;13:51-56.
 71. Khin-Maung-U, Bolin TD, Duncombe VM, Myo-Khin, Nyunt-Nyunt-Wai, Pereira SP, *et al.* Epidemiology of small bowel bacterial overgrowth and rice carbohydrate malabsorption in Burmese (Myanmar) village children. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47:298-304.
 72. Lagos R, Fasano A, Wasserman SS, Prado V, San Martín O, Abrego P, *et al.* Effect of small bowel bacterial overgrowth on the immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis* 1999;180(5):1709-1712.
 73. Shedlofsky S, Freter R. Synergism between ecologic and immunologic control mechanisms of intestinal flora. *J Infect Dis* 1974;129:296-303.
 74. Cooper PJ, Chico ME, Losonsky G, Sandoval C, Espinel I, Sridhara R, *et al.* Albendazole treatment of children with ascariasis enhances the vibriocidal antibody response to the live attenuated oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis* 2000;182(4):1199-1206.
 75. Jertborn M, Svennerholm AM, Holmgren J. Intestinal and systemic immune responses in humans after oral immunization with a bivalent B subunit-O1/O139 whole cell cholera vaccine. *Vaccine* 1996;14(15):1459-1465.
 76. Trach DD, Clemens JD, Ke NT, Thuy HT, Son ND, Canh DG, *et al.* Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet* 1997;349(9047):231-235.
 77. Sack DA, Sack RB, Shimko J, Gomes G, O'Sullivan D, Metcalfe K, *et al.* Evaluation of Peru-15, a new live oral vaccine for cholera, in volunteers. *J Infect Dis* 1997;176(1):201-205.
 78. Cohen MB, Giannella RA, Bean J, Taylor DN, Parker S, Hoepfer A, *et al.* Randomized, controlled human challenge study of the safety, immunogenicity, and protective efficacy of a single dose of Peru-15, a live attenuated oral cholera vaccine. *Infect Immun* 2002;70(4):1965-1970.
 79. Tacket CO, Kotloff KL, Losonsky G, Nataro JP, Michalski J, Kaper JB, *et al.* Volunteer studies investigating the safety and efficacy of live oral El Tor *Vibrio cholerae* O1 vaccine strain CVD 111. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56(5):533-537.
 80. Taylor DN, Tacket CO, Losonsky G, Castro O, Gutiérrez J, Meza R, *et al.* Evaluation of a bivalent (CVD 103-HgR/CVD 111) live oral cholera vaccine in adult volunteers from the United States and Peru. *Infect Immun* 1997;65(9):3852-3856.
 81. Benitez JA, García L, Silva A, García H, Fando R, Cedre B, *et al.* Preliminary assessment of the safety and immunogenicity of a new CTXPhi-negative, hemagglutinin/protease-defective El Tor strain as a cholera vaccine candidate. *Infect Immun* 1999;67(2):539-545.
 82. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, Comstock L, Michalski J, Edelman R, *et al.* Initial clinical studies of CVD 112 *Vibrio cholerae* O139 live oral vaccine: safety and efficacy against experimental challenge. *J Infect Dis* 1995;172:883-886.
 83. Coster TS, Killeen KP, Waldor MK, Beattie DT, Spriggs DR, Kenner JR, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of live attenuated *Vibrio cholerae* O139 vaccine prototype. *Lancet* 1995;345:949-952.

PROGRESO EN EL DESARROLLO DE LA VACUNA CONTRA *SHIGELLA*

Karen L. Kotloff¹

INTRODUCCIÓN

La familia bacteriana *Shigella* es la causa clásica de la disentería bacilar, un síndrome caracterizado por fiebre, cólico, diarrea, deposiciones sanguinolentas escasas y tenesmo. Entre las manifestaciones proteicas de este microbio están el síndrome hemolítico-urémico causado por cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 productoras de la toxina Shiga (1) y artritis reactiva postinfecciosa (2). Además, esta bacteria invasora de las células epiteliales suele causar lesiones intestinales permanentes que ocasionan enteropatía con pérdida de proteína, diarrea persistente y malnutrición (3).

CARGA DE LA ENFERMEDAD

A partir de un análisis de los estudios publicados, se ha estimado que hay 160 millones de casos de shigelosis en el mundo anualmente, que ocasionan alrededor de 1,5 millones de defunciones (4). En su mayoría, estos casos y defunciones ocurren en niños menores de 5 años en los países en desarrollo. Varios factores contribuyen a que este microorganismo produzca una carga de enfermedad tan alta. Por una parte, *Shigella* es sumamente contagiosa —un

mínimo de 10 microorganismos puede producir la infección (5)— y se propaga con rapidez de una persona a otra por transmisión fecal-oral en condiciones subóptimas de higiene y saneamiento (6). Segundo, un serotipo, *S. dysenteriae* tipo 1, causa verdaderas pandemias con altas tasas de ataque y de letalidad en todos los grupos de edad (7). Tercero, la predilección de *Shigella* por adquirir resistencia a varios antibióticos ha limitado la disponibilidad de antibióticos eficaces en algunos lugares (8). Por último está la tendencia de hiperendemicidad de *Shigella* en las zonas donde prevalece el VIH y el microorganismo tiene acceso a un conjunto de huéspedes sumamente susceptibles (9). La carga real de la enfermedad se agrava por la amenaza del posible empleo de *Shigella* como arma biológica debido a sus diversas propiedades microbianas, clínicas y epidemiológicas (10, 11).

FACTIBILIDAD DE DESARROLLAR UNA NUEVA VACUNA

Las observaciones hechas en varios lugares han demostrado que la exposición natural o experimental a los antígenos de *Shigella* provoca inmunidad clínica y eso indica la factibilidad de desarrollar una vacuna eficaz contra *Shigella* como forma de controlar esta enfermedad. Por ejemplo, los monos experimentalmente infectados con *S. flexneri* 2a tuvieron

¹ Profesora de Pediatría y Medicina, Centro para el Desarrollo de Vacunas, Facultad de Medicina, Universidad de Maryland, Baltimore, EUA.

protección completa en una nueva inoculación con la misma cepa, pero todos los que se reinocularon con *S. sonnei* (12) o *S. flexneri* 6 (13) se enfermaron. En el ser humano se ha demostrado inmunidad homotípica en el modelo de inoculación de voluntarios con *S. sonnei* (14) y *S. flexneri* 2a (15) como cepas de prueba. Además, un estudio de una cohorte de niños residentes en una zona de Chile donde *Shigella* es endémica mostró que una infección inicial con *S. sonnei* confería un alto grado de protección (72%) contra la enfermedad después de la reinfección con *S. sonnei* (16). Los estudios centinela realizados por Mel y colaboradores en Yugoslavia en los años setenta señalan la capacidad potencial de las vacunas contra *Shigella* (cuadro 1). Estos investigadores mostraron que varias formulaciones de las vacunas orales contra *Shigella* dependiente de estreptomycin, de microorganismos vivos no invasores, conferirían un alto grado de protección contra la enfermedad clínica cuando se administraban en varias dosis (de 3 a 5) con un alto número de inóculos (más de 10^{10} UFC) (17-20), seguidas de un refuerzo anual (20).

En los ejemplos que acaban de citarse, la inmunidad fue específica de los serotipos, lo que ha llevado a reconocer que la fracción O del lipopolisacárido es un antígeno de importancia crítica para inclusión en una vacuna contra *Shigella*. La idea de que el polisacárido O confiere protección se ve respaldada además por las observaciones hechas en varios soldados israelíes desplegados en un área. Los soldados que ya tenían anticuerpos antilipopolisacáridos en suero presentaron una probabilidad mucho menor de enfermarse con la exposición al serotipo homólogo de *Shigella* que los sero-

negativos (21). Un análisis de varios estudios recientes efectuados en voluntarios indica asimismo una correlación entre la respuesta de anticuerpos antilipopolisacáridos (en particular las concentraciones de células secretoras de anticuerpos IgA) después de la inoculación oral con antígenos de *S. flexneri* 2a (ya sea por medio de vacunación o de inoculación con el tipo salvaje) y protección contra la enfermedad después de la inoculación experimental con el serotipo homólogo (cuadro 2) (22, 23). La valoración de células secretoras de anticuerpos se realiza con la prueba ELISPOT y mide el número de células mononucleares en la sangre periférica, secretoras de anticuerpos, específicas de determinados antígenos que circulan en la corriente sanguínea. Se considera que las respuestas (que alcanzan un valor máximo siete días después de la inoculación) son indicio de que ha ocurrido inducción intestinal.

Una notable excepción que indica que la inmunidad contra *Shigella* no puede explicarse por completo por medio del antígeno O es la experiencia con la vacuna T₃₂-Istrati en ensayos prácticos en gran escala en Rumania (24) y en China (25). La T₃₂-Istrati es una vacuna oral contra *S. flexneri* 2a no invasora, de microorganismos vivos, que se administra con un alto número de inóculos en varias dosis, como sucede con las cepas dependientes de estreptomycin. Se ha informado que la vacuna T₃₂-Istrati confiere de 80% a 85% de protección contra la enfermedad causada por *S. flexneri* 2a y de 63% a 89% de protección contra las cepas heterólogas de *Shigella*, incluida *S. sonnei* (25, 26). Se notificaron resultados similares con la vacuna bivalente FS, desarrollada en el Instituto de Productos Biológicos de Lanzhou a

CUADRO 1. Eficacia protectora de las vacunas monovalentes y bivalentes contra *Shigella* dependiente de estreptomycin.

Cepa progenitora	No. de sujetos	Grupo de edad	Dosis (UFC)	No. de dosis	Eficacia ^a (%)
<i>S. flexneri</i> 2a (17, 18)	675	Adultos	2-4 × 1010	5	84-100
<i>S. flexneri</i> 2a & 3 (18)	278	Adultos	4-6 × 1010	5	85
<i>S. flexneri</i> 1 & 2a (19)	3,624	Niños de 2-8 años	2-4 × 1010	3-4	91
<i>S. flexneri</i> 3 & <i>S. sonnei</i> (19)	3,663	Niños de 2-8 años	2-4 × 1010	3-4	82

^a Eficacia contra los serotipos de *Shigella* que contiene la vacuna.

CUADRO 2. Respuesta inmunitaria después de la inoculación oral con la cepa 2457T del tipo salvaje o cepas vacunales de *S. flexneri* 2a e inmunidad protectora después de la inoculación con la cepa del serotipo homólogo del tipo salvaje en voluntarios.

Inmunógeno	Inóculo (UFC)	Sujetos con respuesta de anticuerpos anti-LPS (%)		
		ASC IgG/106 PBMC (media geométrica máxima)	Anticuerpos IgG en suero	Eficacia protectora
<i>S. flexneri</i> 2a 2457T (15)	103	92 (239)	50	70
EcSf2a-2 (59)	109	100 (59)	53	48
SC602 (23)	104	58 (26) ^a	10	50
EcSf2a-2 (22)	108	100 (16)	19	27

^a El valor máximo de la media geométrica de la respuesta de células secretoras de anticuerpos después de la vacunación fue de 43 células/106 células mononucleares en sangre periférica en los sujetos sometidos a inoculación.

Nota: UFC, unidades formadoras de colonias; LPS, lipopolisacáridos, ASC, células secretoras de anticuerpos; PBMC, células mononucleares en la sangre periférica.

partir de T₃₂-Istrati, con genes para expresión del polisacárido O proveniente de *S. flexneri* 2a y de *S. sonnei* (26). En los años noventa, en la ciudad de Changege, China, se realizaron dos ensayos de eficacia de la vacuna FS, de doble ciego, controlados con placebo. Durante seis meses de vigilancia se observó una eficacia protectora de 61% a 65% contra *S. flexneri* 2a y de 50% a 72% contra *S. sonnei*. La eficacia contra las cepas heterólogas de *Shigella* spp. fue de 48% a 52% (27). La base inmunitaria de esta protección heteróloga no está clara. Se necesitan otras investigaciones de las vacunas T₃₂-Istrati y FS para elucidar estas observaciones hechas sobre el terreno.

MÉTODOS DE DESARROLLO DE VACUNAS

Este capítulo cubrirá tres métodos para el desarrollo de vacunas contra *Shigella* que están en proceso activo de investigación: 1) vacunas parenterales conjugadas de polisacáridos específicos de O; 2) vacunas nasales de proteosomas transportadores de lipopolisacáridos de *Shigella*; y 3) vacunas de mutantes invasores vivos atenuados de *Shigella* creados por supresión para administración oral.

Vacunas parenterales conjugadas

Robbins, Schneerson y colaboradores, en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, han desarrollado una serie de vacunas

en que el antígeno O de *S. sonnei*, *S. flexneri* 2a o *S. dysenteriae* tipo 1 se conjuga con una exoproteína A recombinante (rEPA) de *Pseudomonas aeruginosa*. Estas vacunas provocan una sólida respuesta inmunitaria en adultos y niños. En un ensayo, 90% de un grupo de adultos israelíes a quienes se aplicó la vacuna intramuscular de rEPA de *S. sonnei* mostraron un aumento cuatro veces mayor en los anticuerpos IgG antilipopolisacáridos después de una sola dosis, lo mismo que 73% de los adultos inoculados con el conjugado de rEPA de *S. flexneri* 2a (28). Una segunda inoculación al cabo de seis semanas no reforzó la respuesta. En comparación, más de 95% de los niños presentaron seroconversión después de recibir estas vacunas (29). Los niños demostraron una respuesta a la vacuna contra *S. flexneri* 2a con el refuerzo, pero no a la vacuna contra *S. sonnei*. En un ensayo práctico de eficacia de fase 3 realizado en soldados israelíes, se encontró que una sola inyección intramuscular de rEPA de *S. sonnei* confirió 74% de protección contra shigelosis (28% a 100% con un intervalo de confianza de 95%; $p = 0,006$) durante un breve período de seguimiento (de 2,5 a 7 meses) (30). Una eficacia de 43% se observó 17 días después de la vacunación. En la actualidad estos investigadores tratan de optimizar la inmunogenicidad de las vacunas conjugadas de polisacáridos mediante succinilación de la proteína portadora (31) y uso de conjugados de sacáridos sintéticos (32).

Vacunas nasales de proteosomas

Otro método interesante que se ha instituido en los últimos años es la administración de lipopolisacáridos de *Shigella* en proteosomas. Los proteosomas son proteínas purificadas de la membrana externa de los meningococos que forman una estructura vesicular multimolecular en la que el antígeno forma un complejo no covalente mediante interacciones hidrofóbicas. Además de su función de portadores, se cree que los proteosomas confieren propiedades coadyuvantes a la mucosa. En estudios clínicos, la inmunización intranasal parece ser más inmunógena que la oral. Se realizó un ensayo de fase I en que se inoculó a voluntarios con la vacuna de lipopolisacáridos de *S. flexneri* 2a con proteosomas mediante aerosol intranasal en los días 0 y 14 (33). Se evaluaron cuatro concentraciones de dosis (según el contenido de proteína). Se observó una respuesta aparente a la dosis, en la cual 40% de los sujetos notificaron rinitis pasajera de menos de un día con la dosis mínima (0,1 mg) y 90% manifestaron rinitis con una duración media de tres días con la dosis máxima (1,5 mg). La media geométrica del recuento de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos fue de 4,8 células por 10⁶ células mononucleares en la sangre periférica con la dosis mínima y en nin-

gún sujeto se cuadruplicó el número de anticuerpos IgG antilipopolisacáridos en suero. Con la dosis máxima, la media geométrica del recuento de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos fue de 26,4 células por 10⁶ células mononucleares en la sangre periférica y en 20% de los sujetos se cuadruplicó el número de anticuerpos IgG antilipopolisacáridos en suero. De 4 a 6 semanas después de la vacunación, se inoculó a los sujetos con 500 UFC de la cepa 2457T tipo salvaje de *S. flexneri* 2a. Si bien no se observó eficacia aparente contra el criterio primario de valoración (diarrea, disentería, fiebre y tratamiento temprano), hubo cierto indicio de que la vacunación redujo la gravedad de la enfermedad (34).

Vacunas orales de microorganismos vivos atenuados

El último método por explicar es el desarrollo de vacunas mediante creación de mutantes de *Shigella* por supresión, vivos y atenuados. Como se resume en el cuadro 3, todas las cepas que se pretende describir contienen el antígeno O y expresan el fenotipo de invasividad con el fin de aumentar al máximo la magnitud y duración de la respuesta inmunitaria. Se han usado dos estrategias de atenuación. Un método consiste en inactivar la bacteria creando

CUADRO 3. Ejemplos de vacunas atenuadas orales de microorganismos vivos contra *Shigella* evaluadas en ensayos de fase I.

Vacuna	Cepa progenitora	Mutaciones	Algunos inóculos ensayados (UFC)	% de sujetos con reactividad ^a	Media geométrica de ASC IgA anti-LPS/106 PBMC ^b
WRSS1 (48)	<i>S. sonnei</i> Mosley	$\Delta virG$	103-106	14-33	99-233
SC602 (23)	<i>S. flexneri</i> 2a 454	$\Delta virG, \Delta iuc$	104-105	20-60	26-154 ^c
CVD 1203 (51)	<i>S. flexneri</i> 2a 2457T	$\Delta aroA, \Delta virG$	106-109	0-80	13-175
CVD 1207 (53)	<i>S. flexneri</i> 2a 2457T	$\Delta guaBA, \Delta virG, \Delta sen, \Delta set$	106-1010	0-20	0.1-35
CVD 12044	<i>S. flexneri</i> 2a 2457T	$\Delta guaBA$	107-109	Pendiente	Pendiente
CVD 12084	<i>S. flexneri</i> 2a 2457T	$\Delta guaBA, \Delta sen, \Delta set$	107-109	Pendiente	Pendiente

^a Definida generalmente como fiebre, diarrea o disentería.

^b Medida siete días después de la vacunación.

^c La eficacia protectora fue de 50% entre los receptores de 104 UFC sometidos a inoculación con la cepa progenitora del tipo salvaje.

Nota: UFC, unidades formadoras de colonias; LPS, lipopolisacáridos; ASC, células secretoras de anticuerpos; PBMC, células mononucleares en la sangre periférica.

supresiones en los genes que rigen los procesos metabólicos vitales, como los genes cromosómicos reguladores de la biosíntesis de los aminoácidos aromáticos esenciales (*aro*) (35), las purinas (*gua*) (36) o la aerobactina (*iuc*) (37), lo que permite que el microorganismo busque y absorba hierro. La segunda estrategia consiste en desactivar a *Shigella* mediante la mutación de los genes que codifican determinados factores de virulencia, por ejemplo, *virG* (también conocido como *icsA*), un gen de plásmidos que regula la propagación de *Shigella* de una célula a otra (38, 39); *set*, un gen cromosómico que codifica la enterotoxina 1 de *Shigella* (ShET1) (40), que se encuentra solamente en *S. flexneri* 2a (41), y *sen*, un gen de plásmidos que desencadena la síntesis de ShET2 (42) y se encuentra en casi todos los serotipos de *Shigella*. En estudios del asa ileal de conejo y con la cámara de Ussing, se han identificado enterotoxinas de *Shigella* como posibles mediadores de la diarrea acuosa observada a menudo en casos de shigelosis (40, 42). Las cepas de la vacuna atenuada contra *S. dysenteriae* tipo 1 deben contener supresiones en el gen *stx* para prevenir la elaboración de la toxina Shiga fisiológicamente activa. Las cepas con mutaciones en *msbB*, que regula la acilación del lípido A, están en proceso de desarrollo en el laboratorio de Sansonetti y colaboradores en el Instituto Pasteur y representan un método interesante para la eliminación de los efectos adversos de la infección por *Shigella* que guardan relación con la producción de endotoxinas (43).

Vacunas con una mutación fundamental en virG

SC602 (cepa 454 de *S. flexneri* con supresión en $\Delta virG$ y Δiuc). SC602 es una vacuna desarrollada por Sansonetti y colaboradores a partir de la cepa 454 de *S. flexneri* 2a mediante supresiones en *virG* y *iuc* (44). Se realizaron estudios de fase 1 de dosis-respuesta de SC602 en el Instituto de Investigaciones del Ejército Walter Reed y se consideró aceptable un inóculo de 10^4 UFC para el futuro desarrollo de vacunas (23). Este inóculo tiene un cierto

grado de reactogenicidad y causa fiebre y diarrea leves en aproximadamente 20% de los sujetos, pero provoca una notable respuesta inmunitaria, con una media geométrica del recuento de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos de 26 por 10^6 células mononucleares en la sangre periférica. Al inocularlos con la cepa progenitora del tipo salvaje, los receptores de 10^4 UFC de la vacuna SC602 (cuya media geométrica del recuento de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos fue de 43 por 10^6 células mononucleares en la sangre periférica) sufrieron una reducción de 50% en la tasa de incidencia de shigelosis. La colonización intestinal con estas cepas fue intensa en voluntarios, que arrojaron el microorganismo en la materia fecal durante 10 días en promedio y 5% de ellos, por más de cuatro semanas.

Alentados por los prometedores resultados de los ensayos clínicos hechos en adultos en América del Norte, estos investigadores iniciaron estudios con la vacuna SC602 en niños de Bangladesh (45). La vacuna fue bien tolerada cuando se administró a grupos de edad menores, incluso de 1 a 3 años. Por desgracia, no se detectó eliminación fecal ni respuesta inmunitaria en esos niños pequeños. Las razones de la respuesta inmunitaria deficiente a esta vacuna en niños de un país en desarrollo siguen sin explicarse, pero se ha observado un fenómeno similar con otras vacunas mucosas (46). Sin embargo, en vista de la prometedora respuesta a la vacuna SC602 en adultos de América del Norte, se planea realizar ensayos de fase 2 para evaluar esta vacuna candidata en soldados israelíes.

WRSS1 (cepa Mosley de *S. sonnei* con supresión en $\Delta virG$). A partir de observaciones en modelos animales acerca de que la adición de Δiuc a $\Delta virG$ proporcionaba poca atenuación complementaria de *S. flexneri* 2a más allá de la suministrada por $\Delta virG$ solo, los investigadores del Instituto Walter Reed elaboraron una serie de vacunas candidatas contra *Shigella* que contienen una sola mutación por supresión en *virG*. El desarrollo de la *S. sonnei* con supresión en $\Delta virG$, designada como

WRSS1, desarrollada por Hartman, Venkatesan y colaboradores (47), se sometió a prueba en ensayos de fase 1 en el Centro para el Desarrollo de Vacunas y mostró un perfil clínico similar al de SC602, con reactogenicidad leve y muy buenas respuestas de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos (48). Se observaron reacciones adversas en 14%, 0%, 30% y 33% de los receptores de 10^3 , 10^4 , 10^5 y 10^6 UFC, respectivamente. La correspondiente media geométrica del recuento de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos fue de 99, 39, 278 y 233 por 10^6 células mononucleares en la sangre periférica, respectivamente. En el futuro, esta cepa se someterá a ensayos de fase 2 en Israel y posiblemente a un ensayo de inoculación para determinar su eficacia en los Estados Unidos. Los investigadores del Instituto Walter Reed iniciarán pronto ensayos de fase 1 con una cepa vacunal de *S. dysenteriae* tipo 1 que contiene supresiones en *virG* y en todo el gen *stx* (49).

Vacuna atenuada a partir de auxotrofia aromática y una mutación en virG

CVD 1203 (cepa 2457T de *S. flexneri* con mutaciones en Δ aroA, Δ virG). El resto de este debate se concentrará en las vacunas candidatas contra *Shigella* desarrolladas en el Centro para el Desarrollo de Vacunas a partir de la cepa 2457T de *S. flexneri* 2a del tipo salvaje. La vacuna CVD 1203 fue preparada por Noriega y colaboradores y contiene mutaciones en *aroA* y *virG* (50). Esta cepa fue bien tolerada en estudios de fase 1 cuando se administró en una dosis de 10^6 UFC, lo que prueba los efectos atenuantes de Δ aro y Δ virG (51); en cambio 10^3 UFC de la cepa 2457T de *S. flexneri* 2a del tipo salvaje provoca shigelosis en cerca de 90% de los sujetos (15). Sin embargo, la media geométrica posvacunación del recuento de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos (13 por 10^6 células mononucleares en la sangre periférica) fue menor que la deseada. Lamentablemente, en mayores dosis (10^8 y 10^9 UFC), con las que se obtuvieron vigorosas respuestas de células secretoras de anticuerpos, la

reactogenicidad de la vacuna 1203 fue inaceptable. A manera de respuesta, se desarrollaron otras cepas atenuadas con la esperanza de que fueran mejor toleradas con un mayor número de inóculos.

Vacunas con mutaciones fundamentales en guaBA

CVD 1207 (cepa 2457T de *S. flexneri* 2a con supresiones en Δ guaBA, Δ virG Δ sen y Δ set). La siguiente vacuna desarrollada por el Centro para el Desarrollo de Vacunas sometido a prueba fue la CVD 1207, que contiene supresiones en *virG*, *guaBA* y en los genes de enterotoxinas *sen* y *set*. En estudios preclínicos, Δ guaBA es más atenuante para *S. flexneri* 2a que Δ aroA (52). Cuando se administró a voluntarios, la vacuna CVD 1207 fue sumamente bien tolerada en inóculos que variaron de 10^6 a 10^{10} UFC; la reactogenicidad se limitó a diarrea leve en un sujeto en cada una de las dos dosis más altas (53). La magnitud de las respuestas de células secretoras de anticuerpos IgA antilipopolisacáridos aumentó con el tamaño del inóculo, pero se logró una media geométrica de solo 35 células secretoras de anticuerpos por 10^6 células mononucleares en la sangre periférica con la dosis máxima (10^{10} UFC). Estos resultados indican que la vacuna CVD 1207 es el derivado más atenuado de 2457T que nosotros u otros investigadores hayan podido preparar hasta la fecha. De hecho, la vacuna CVD 1207 quizá esté sobreatenuada y exija 10^{10} UFC para producir una respuesta modesta de células secretoras de anticuerpos. Por tanto, lanzamos la hipótesis de que podría lograrse un equilibrio más satisfactorio entre la aceptabilidad clínica y la inmunogenicidad con las vacunas CVD 1204 o CVD 1208.

CVD 1204 (Δ guaBa) y CVD 1208 (Δ guaBa, Δ sen, Δ set) (cepa 2457T de *S. flexneri* 2a). La CVD 1204 y la CVD 1208 son cepas isogénicas con una supresión atenuante fundamental en *guaBA*. La CVD 1204 tiene una sola supresión en *guaBA* (52) y la CVD 1208 tiene supresiones en *guaBA*, así como en los genes de enterotoxinas *sen* y *set* (observaciones inéditas).

Hace poco terminó un ensayo comparativo de fase I en que los voluntarios internados como pacientes se aleatorizaron para recibir (con un método de doble ciego) las cepas CVD 1204, CVD 1208 o un placebo. Esta comparación nos permitió determinar el grado de atenuación atribuible a la mutación *guaBa* sola (CVD 1204) y la atenuación adicional fue conferida por supresiones en los genes codificadores de ShET1 y ShET2 (CVD 1208) y la inmunogenicidad relativa de estas dos construcciones. Grupos secuenciales de voluntarios recibieron concentraciones de dosis más altas de cepas de la vacuna, es decir, 10^7 , 10^8 y 10^9 UFC.

Los resultados preliminares muestran claramente que la CVD 1204 es atenuada en comparación con su progenitor del tipo salvaje (mediante comparación retrospectiva); sin embargo, no estaba suficientemente atenuada para servir como vacuna oral de microorganismos vivos en seres humanos (observaciones inéditas). Por ende, la mutación *guaBA* sola no basta para crear una cepa para una vacuna oral de microorganismos vivos clínicamente aceptable. No obstante, al inactivar la capacidad de producir ShET1 y ShET2 se atenúa la acción de *Shigella* en una proporción mucho mayor de lo que se puede lograr con Δ *guaBA* sola. En realidad, la dosis completa de CVD 1208 fue bien tolerada y, por lo tanto, se planea perfeccionar esta vacuna.

DIFICULTADES FUTURAS

Sigue habiendo varias dificultades en la búsqueda de una vacuna inocua y eficaz contra *Shigella* que produzca inmunidad duradera. Es alentador el ensayo inicial que demuestra la eficacia a corto plazo de la vacuna parenteral de polisacáridos O contra *S. sonnei* y esperamos con interés los resultados de otras investigaciones clínicas. Si bien el débil equilibrio existente entre la inocuidad y la inmunogenicidad ha obstaculizado durante varios años los esfuerzos hechos para desarrollar vacunas orales atenuadas contra *Shigella*, se abriga la esperanza de haber podido lograr un equilibrio satisfactorio con las cepas recientes, tales como

WRSS1 y CVD 1208. No obstante, para lograr la meta de desarrollar una vacuna utilizable en los países industrializados y en desarrollo es preciso optimizar los sistemas de entrega, sobre todo los destinados a lactantes y niños pequeños que viven en zonas endémicas. Además de mejorar la inmunogenicidad, se necesita crear métodos de administración de vacunas bacterianas orales de microorganismos vivos, que tengan un sabor agradable para los lactantes y los niños pequeños (54). La necesidad de tener vacunas para la prevención de la shigelosis, una enfermedad con repercusiones mundiales, debe transmitirse al sector privado con el fin de atraer el apoyo de la industria para el desarrollo comercial de vacunas candidatas prometedoras. Para orientar el desarrollo y el uso práctico de vacunas se necesitan más datos para determinar el costo-beneficio de las vacunas contra *Shigella* y entender la distribución de los serotipos con mayores detalles.

Un gran desafío en el desarrollo de vacunas consiste en proporcionar cobertura para los numerosos serotipos de *Shigella* que parecen tener importancia epidemiológica. Casi todos los expertos están de acuerdo en que para tener una vacuna contra *Shigella* de impacto mundial, dicha vacuna debe conferir protección contra *S. dysenteriae* tipo 1 (la causa de la disentería epidémica y pandémica causada por Shiga), *S. sonnei* (el principal grupo serológico encontrado en los países industrializados) y los 15 serotipos clásicos de *S. flexneri* (la causa principal de enfermedad endémica en los países en desarrollo). Aunque *S. flexneri* 2a es el serotipo más común de ese microorganismo causante de enfermedad alrededor del mundo, los serotipos restantes de *S. flexneri* también revisten importancia. El serotipo predominante entre los demás serotipos de *S. flexneri* varía en las diferentes regiones geográficas (4).

Sería muy poco práctico si la vacuna de microorganismos vivos tuviera que incluir todos los serotipos de *S. flexneri*. De conformidad con ello, hemos mostrado que un compuesto de tres serotipos de *S. flexneri*, incluidos *S. flexneri* 2a, 3a y 6, confiere protección cruzada contra los 12 serotipos restantes de ese microorga-

nismo (55). La razón inmunológica se centra en que entre esos serotipos hay un tipo o un antígeno específico de un grupo común a cada uno de los 15 serotipos de *S. flexneri*. La actividad funcional de esas reacciones serológicas cruzadas se demostró en estudios de protección cruzada en que se hizo una inoculación con la prueba de Sereny en cobayas inmunizadas por medio de la mucosa (55).

El plan definitivo consiste en desarrollar una vacuna pentavalente que contenga cinco serotipos de *Shigella*: *S. sonnei*, *S. dysenteriae* tipo 1 y *S. flexneri* 2a, 3a y 6. La experiencia adquirida recientemente indica que la gama de mutaciones empleadas para atenuar la cepa CVD 1208, es decir, Δ guaBa, Δ sen y Δ set (para *S. flexneri* 2a), se adapta bien para el desarrollo de los cuatro serotipos restantes de *Shigella* que formarán parte de nuestra vacuna multivalente (nuestra cepa *S. dysenteriae* 1 tendrá otra mutación por supresión en *stxA*). La respuesta clínica a CVD 1208 también indica que las cinco cepas atenuadas de *Shigella* con que se elaborará la vacuna pentavalente son prometedoras para uso como vectores vivos. Con la CVD se ha emprendido un activo programa de administración de antígenos orales de *E. coli* enterotoxígeno (ETEC) al ser humano empleando cepas de *Shigella* que contienen factores de colonización por ETEC y una toxina termolábil no toxigénica (56–58). Hay muchas posibilidades interesantes en el horizonte para la prevención de la shigelosis y esperamos que la producción de vacunas inocuas y eficaces se convierta en realidad en el futuro próximo.

REFERENCIAS

1. Koster F, Levin J, Walker L, Tung KS, Gilman RH, Rahaman MM, et al. Hemolytic-uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl J Med* 1978;298(17):927–933.
2. Finch M, Rodey G, Lawrence D, Blake P. Epidemic Reiter's syndrome following an outbreak of shigellosis. *Eur J Epidemiol* 1986;2(1):26–30.
3. Ahmed F, Ansaruzzaman M, Haque E, Rao MR, Clemens JD. Epidemiology of postshigellosis persistent diarrhea in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(5):525–530.
4. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation. *Bull World Health Organ* 1999;77(8):651–656.
5. DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, Formal SB. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis* 1989;159(6):1126–1128.
6. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in July, 1994? Goma Epidemiology Group. *Lancet* 1995;345(8946):339–344.
7. Gangarosa EJ, Perera DR, Mata LJ, Mendizabal-Morris C, Guzmán G, Reller LB. Epidemic *Shiga bacillus* dysentery in Central America. II. Epidemiologic studies in 1969. *J Infect Dis* 1970;122(3):181–190.
8. Ries AA, Wells JG, Olivola D, Ntakibirora M, Nyandwi S, Ntibakivayo M, et al. Epidemic *Shigella dysenteriae* type 1 in Burundi: panresistance and implications for prevention. *J Infect Dis* 1994;169(5):1035–1041.
9. Clerinx J, Bogaerts J, Taelman H, Habyarimana JB, Nyirabareja A, Ngendahayo P, et al. Chronic diarrhea among adults in Kigali, Rwanda: association with bacterial enteropathogens, rectocolonic inflammation, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1282–1284.
10. Kolavic SA, Kimura A, Simons SL, Slutsker L, Barth S, Haley CE. An outbreak of *Shigella dysenteriae* type 2 among laboratory workers due to intentional food contamination. *JAMA* 1997;278(5):396–398.
11. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Biological and chemical terrorism: Strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-4):1–14.
12. Formal SB, Oaks EV, Olsen RE, Wingfield Eggleston M, Snoy PJ, Cogan JP. Effect of prior infection with virulent *Shigella flexneri* 2a on the resistance of monkeys to subsequent infection with *Shigella sonnei*. *J Infect Dis* 1991;164(3):533–537.
13. Formal SB, Kent TH, May HC, Palmer A, Falkow S, LaBrec EH. Protection of monkeys against experimental shigellosis with a living attenuated oral polyvalent dysentery vaccine. *J Bacteriol* 1966;92(1):17–22.
14. Herrington DA, Van de Verg L, Formal SB, Hale TL, Tall BD, Cryz SJ, et al. Studies in volunteers to evaluate candidate *Shigella* vaccines: further experience with a bivalent *Salmonella typhi-Shigella sonnei* vaccine and protection conferred

- by previous *Shigella sonnei* disease. *Vaccine* 1990; 8(4):353-357.
15. Kotloff KL, Nataro JP, Losonsky GA, Wasserman SS, Hale TL, Taylor DN, et al. A modified *Shigella* volunteer challenge model in which the inoculum is administered with bicarbonate buffer: clinical experience and implications for *Shigella* infectivity. *Vaccine* 1995;13(16):1488-1494.
 16. Ferreccio C, Prado V, Ojeda A, Cayazzo M, Abrego P, Guers L, et al. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic *Shigella* infections in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1991;134(6):614-627.
 17. Mel DM, Terzin AL, Vuksic L. Studies on vaccination against bacillary dysentery. 3. Effective oral immunization against *Shigella flexneri* 2a in a field trial. *Bull World Health Organ* 1965;32(5): 647-655.
 18. Mel DM, Arsic BL, Nikolic BD, Radovanovic ML. Studies on vaccination against bacillary dysentery. 4. Oral immunization with live monotypic and combined vaccines. *Bull World Health Organ* 1968;39(3):375-380.
 19. Mel DM, Gangarosa EJ, Radovanovic ML, Arsic BL, Litvinjenko S. Studies on vaccination against bacillary dysentery. 6. Protection of children by oral immunization with streptomycin-dependent *Shigella* strains. *Bull World Health Organ* 1971;45(4):457-464.
 20. Mel DM, Arsic BL, Radovanovic ML, Litvinjenko S. Live oral *Shigella* vaccine: vaccination schedule and the effect of booster dose. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1974;21(1-2):109-114.
 21. Cohen D, Green MS, Block C, Slepion R, Ofek I. Prospective study of the association between serum antibodies to lipopolysaccharide O antigen and the attack rate of shigellosis. *J Clin Microbiol* 1991;29(2):386-389.
 22. Kotloff KL, Losonsky GA, Nataro JP, Wasserman SS, Hale TL, Taylor DN, et al. Evaluation of the safety, immunogenicity and efficacy in healthy adults of four doses of live oral hybrid *Escherichia coli-Shigella flexneri* 2a vaccine strain EcSf2a-2. *Vaccine* 1995;13(5):495-502.
 23. Coster TS, Hoge CW, Van de Verg LL, Hartman AB, Oaks EV, Venkatesan MM, et al. Vaccination against shigellosis with attenuated *Shigella flexneri* 2a strain SC602. *Infect Immun* 1999;67(7): 3437-3443.
 24. Meitert T, Pencu E, Ciudin L, Tonciu M. Vaccine strain *Sh. flexneri* T32-Istrati. Studies in animals and in volunteers. Antidysentery immunoprophylaxis and immunotherapy by live vaccine Vadizen (*Sh. flexneri* T32-Istrati). *Arch Roum Pathol Exp Microbiol* 1984;43(3-4):251-278.
 25. Bingrui W. Study on the effect of oral immunization of T32-Istrati strain against bacillary dysentery in field trials. *Arch Roum Pathol Exp Microbiol* 1984;43(3-4):285-289.
 26. Wang B, Song S, Chen J, Zeng L, Tian Y. Construction and characteristics of an attenuated *Shigella flexneri* 2a/*Shigella sonnei* bivalent vaccine. *J Chin Microbiol Immunol* 1987;7(6):373-377.
 27. Tu G, Changfa C, Wang J, Fu B, Zhang W, Zhang H, et al. Double-blind field trial of oral live F2a-*sonnei* (FS) dysentery vaccine. *J Biol Prod* 2002;12: 178-180.
 28. Cohen D, Ashkenazi S, Green M, Lerman Y, Slepion R, Robin G, et al. Safety and immunogenicity of investigational *Shigella* conjugate vaccines in Israeli volunteers. *Infect Immun* 1996;64(10): 4074-4077.
 29. Ashkenazi S, Passwell JH, Harlev E, Miron D, Dagan R, Farzan N, et al. Safety and immunogenicity of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* 2a O-specific polysaccharide conjugates in children. *J Infect Dis* 1999;179(6):1565-1568.
 30. Cohen D, Ashkenazi S, Green MS, Gdalevich M, Robin G, Slepion R, et al. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet* 1997;349(9046):155-159.
 31. Passwell JH, Harlev E, Ashkenazi S, Chu C, Miron D, Ramón R, et al. Safety and immunogenicity of improved *Shigella* O-specific polysaccharide-protein conjugate vaccines in adults in Israel. *Infect Immun* 2001; 69(3):1351-1357.
 32. Pozsgay V, Chu C, Pannell L, Wolfe J, Robbins JB, Schneerson R. Protein conjugates of synthetic saccharides elicit higher levels of serum IgG lipopolysaccharide antibodies in mice than do those of the O-specific polysaccharide from *Shigella dysenteriae* type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(9):5194-5197.
 33. Fries LF, Montemarano AD, Mallett CP, Taylor DN, Hale TL, Lowell GH. Safety and immunogenicity of a proteosome-*Shigella flexneri* 2a lipopolysaccharide vaccine administered intranasally to healthy adults. *Infect Immun* 2001;69(7): 4545-4553.
 34. Durbin A, Bourgeois A, McKenzie R, Moulton L, Mallett C, Harrington J, et al. "Intranasal immunization with proteosome-*Shigella flexneri* 2a LPS vaccine: Factors associated with protection in a volunteer challenge model." Resumen presentado en el IDSA 39th Annual Meeting. San Francisco, 25-28 de octubre de 2001.
 35. Hoiseth SK, Stocker BA. Aromatic-dependent *Salmonella typhimurium* are non-virulent and effective as live vaccines. *Nature* 1981;291(5812): 238-239.

36. McFarland WC, Stocker BA. Effect of different purine auxotrophic mutations on mouse-virulence of a Vi-positive strain of *Salmonella dublin* and of two strains of *Salmonella typhimurium*. *Microb Pathog* 1987;3(2):129–141.
37. Sansonetti PJ, Arondel J. Construction and evaluation of a double mutant of *Shigella flexneri* as a candidate for oral vaccination against shigellosis. *Vaccine* 1989;7(5):443–450.
38. Makino S, Sasakawa C, Kamata K, Kurata T, Yoshikawa M. A genetic determinant required for continuous reinfection of adjacent cells on large plasmid in *S. flexneri* 2a. *Cell* 1986;46(4):551–555.
39. Bernardini ML, Mounier J, D'Hauteville H, Coquis-Rondon M, Sansonetti PJ. Identification of *icsA*, a plasmid locus of *Shigella-flexneri* that governs bacterial intra- and intercellular spread through interaction with F-actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(10):3867–3871.
40. Fasano A, Noriega FR, Maneval DR, Jr, Chanasongcram S, Russell R, Guandalini S, et al. *Shigella* enterotoxin 1: an enterotoxin of *Shigella flexneri* 2a active in rabbit small intestine in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 1995;95(6):2853–2861.
41. Noriega FR, Liao FM, Formal SB, Fasano A, Levine MM. Prevalence of *Shigella* enterotoxin 1 among *Shigella* clinical isolates of diverse serotypes. *J Infect Dis* 1995;172(5):1408–1410.
42. Nataro JP, Seriwatana J, Fasano A, Maneval DR, Guers LD, Noriega F, et al. Identification and cloning of a novel plasmid-encoded enterotoxin of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella* strains. *Infect Immun* 1995;63(12):4721–4728.
43. D'Hauteville H, Khan S, Maskell DJ, Kussak A, Weintraub A, Mathison J, et al. Two *msbB* genes encoding maximal acylation of lipid A are required for invasive *Shigella flexneri* to mediate inflammatory rupture and destruction of the intestinal epithelium. *J Immunol* 2002;168(10):5240–5251.
44. Nassif X, Mazert MC, Mounier J, Sansonetti PJ. Evaluation with an *iuc::Tn10* mutant of the role of aerobactin production in the virulence of *Shigella flexneri*. *Infect Immun* 1987;55(9):1963–1969.
45. Kotloff KL, Hale TL, Barry EM, Sansonetti P. Overview of live vaccine strategies against *Shigella*. En: Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu M, Good MF, eds. *New Generation Vaccines*. 3rd ed. New York: Dekker; 2003.
46. Lagos R, Fasano A, Wasserman SS, Prado V, San Martín O, Abrego P, et al. Effect of small bowel bacterial overgrowth on the immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis* 1999;180(5):1709–1712.
47. Hartman AB, Venkatesan MM. Construction of a stable attenuated *Shigella sonnei* DeltavirG vaccine strain, WRSS1, and protective efficacy and immunogenicity in the guinea pig keratoconjunctivitis model. *Infect Immun* 1998;66(9):4572–4576.
48. Kotloff KL, Taylor DN, Sztein MB, Wasserman SS, Losonsky GA, Nataro JP, et al. Phase I evaluation of delta virG *Shigella sonnei* live, attenuated, oral vaccine strain WRSS1 in healthy adults. *Infect Immun* 2002;70(4):2016–2021.
49. Venkatesan MM, Hartman AB, Newland JW, Ivanova VS, Hale TL, McDonough M, et al. Construction, characterization, and animal testing of WRSD1, a *Shigella dysenteriae* 1 vaccine. *Infect Immun* 2002;70(6):2950–2958.
50. Noriega FR, Wang JY, Losonsky G, Maneval DR, Hone DM, Levine MM. Construction and characterization of attenuated delta *aroA* delta virG *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1203, a prototype live oral vaccine. *Infect Immun* 1994;62(11):5168–5172.
51. Kotloff KL, Noriega F, Losonsky GA, Sztein MB, Wasserman SS, Nataro JP, et al. Safety, immunogenicity, and transmissibility in humans of CVD 1203, a live oral *Shigella flexneri* 2a vaccine candidate attenuated by deletions in *aroA* and *virG*. *Infect Immun* 1996;64(11):4542–4548.
52. Noriega FR, Losonsky G, Lauderbaugh C, Liao FM, Wang MS, Levine MM. Engineered delta *guaBA*, delta virG *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1205: construction, safety, immunogenicity and potential efficacy as a mucosal vaccine. *Infect Immun* 1996;64(8):3055–3061.
53. Kotloff KL, Noriega FR, Samandari T, Sztein MB, Losonsky GA, Nataro JP, et al. *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1207, with specific deletions in *virG*, *sen*, *set*, and *guaBA*, is highly attenuated in humans. *Infect Immun* 2000;68(3):1034–1039.
54. Lagos R, San Martín O, Wasserman SS, Prado V, Losonsky GA, Bustamante C, et al. Palatability, reactogenicity and immunogenicity of engineered live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Chilean infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(7):624–630.
55. Noriega FR, Liao FM, Maneval DR, Ren S, Formal SB, Levine MM. Strategy for cross-protection among *Shigella flexneri* serotypes. *Infect Immun* 1999;67(2):782–788.
56. Koprowski H, Levine MM, Anderson RJ, Losonsky G, Pizza M, Barry EM. Attenuated *Shigella flexneri* 2a vaccine strain CVD 1204 expressing colonization factor antigen I and mutant heat-labile enterotoxin of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2000;68(9):4884–4892.

57. Altbourn Z, Barry EM, Losonsky G, Galen JE, Levine MM. Attenuated *Shigella flexneri* 2a Delta guaBA strain CVD 1204 expressing enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) CS2 and CS3 fimbriae as a live mucosal vaccine against *Shigella* and ETEC infection. *Infect Immun* 2001;69(5):3150–3158.
58. Barry EM, Altbourn Z, Losonsky G, Levine MM. Immune responses elicited against multiple enterotoxigenic *Escherichia coli* fimbriae and mutant LT expressed in attenuated *Shigella* vaccine strains. *Vaccine* 2003;21(5-6):333–340.
59. Kotloff KL, Herrington DA, Hale TL, Newland JW, Van de Verg L, Cogan JP, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy in monkeys and humans of invasive *Escherichia coli* K-12 hybrid vaccine candidates expressing *Shigella flexneri* 2a somatic antigen. *Infect Immun* 1992;60(6):2218–2224.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Ian H. Frazer¹

En este capítulo se discuten brevemente el cáncer cervicouterino, su historia natural y la forma de intervención del virus del papiloma humano (VPH) en su desarrollo. Después se presentan las vacunas que se pueden emplear para prevenir la infección por el VPH y para tratar la infección en curso.

Varias investigaciones han demostrado que el VPH interviene en la producción de cáncer ginecológico. Puesto que anualmente mueren de cáncer cervicouterino cerca de 250.000 mujeres, este es un grave problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce ahora que el cáncer cervicouterino es causado básicamente por la infección con el virus del papiloma humano; en efecto, la infección persistente por ese virus acarrea el riesgo de cáncer. La incidencia de cáncer cervicouterino no tiene una distribución uniforme alrededor del mundo. El problema es mayor en África y Asia y afecta a Europa y a América del Norte en menor grado. Esta diferencia se debe en parte a los mejores programas de detección de calidad existentes en los países desarrollados para detectar el estado precanceroso del cuello uterino. Como consecuencia, la mayor carga de la mortalidad por cáncer cervicouterino recae sobre el mundo en desarro-

llo. Esta situación presenta un contraste con muchos otros tipos de cáncer para los cuales hay poca diferencia o en donde la carga es mayor en el mundo desarrollado. El cáncer cervicouterino es la causa más común de mortalidad por cáncer en el mundo en desarrollo. Se han descubierto muchas fuentes distintas del virus del papiloma en el cáncer cervicouterino; el VPH-16 es el tipo predominante en el cáncer cervicouterino en casi todos los países del mundo. Cuando se analizan 12 tipos diferentes del virus del papiloma, casi 95% de los casos de cáncer cervicouterino arrojan resultados positivos en el examen de detección de ese virus. Esto reviste suma importancia en el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por el virus del papiloma y, por ende, el cáncer cervicouterino.

Los virus del papiloma no son citolíticos y no destruyen las células que infectan, sino más bien activan su proliferación. Producen verrugas, pero también transformaciones premalignas de las superficies epiteliales. En la actualidad, no hay ninguna vacuna para prevenir la infección por el virus del papiloma por la imposibilidad de producir este tipo de virus en cultivo celular, que es la base de producción de casi todos los virus vacunales. Hay cuatro grandes grupos de virus del papiloma; un grupo en particular causa cáncer ginecológico; VPH-16 y VPH-18 son prototipos de ese grupo. Es importante señalar que cada uno de

¹Director, Centro de Investigaciones sobre Inmunología y Cáncer, Universidad de Queensland, Australia.

los genotipos también es un serotipo y, por ende, tiene características inmunitarias distintas, que producen una reacción inmunitaria diferente en cada caso.

Por desgracia, es imposible predecir qué portadora del VPH tendrá cáncer cervicouterino. Sin embargo, se entiende claramente cómo el VPH promueve el desarrollo del cáncer, para lo cual se requiere persistencia del tipo de alto riesgo. Por otra parte, en promedio transcurren unos 15 años entre el momento en que se contrae la infección y el desarrollo del cáncer. Muchas personas que contraen infección por tipos del VPH que acarrearán un riesgo aún mayor no manifiestan infección a largo plazo ni están expuestas al riesgo de cáncer. Por ende, la meta es prevenir la infección por el virus causante de cáncer, aunque la vasta mayoría de las personas infectadas por el mismo nunca manifestarán la enfermedad.

El riesgo de manifestación de cáncer cervicouterino puede determinarse claramente por la edad del primer coito: cuanto menor sea la edad en el primer coito, mayor será la probabilidad de que la infección se convierta en cáncer causado por el virus del papiloma. El tabaquismo y el uso de píldoras anticonceptivas son otros factores relacionados con un mayor riesgo. Una variación particular del VPH-16 guarda relación también con un mayor riesgo. No obstante, cada uno de esos factores aumenta solo levemente el riesgo general de contraer la infección por el VPH-16 y existe un elemento fortuito muy importante.

¿Cómo podemos intervenir con vacunas para prevenir el cáncer cervicouterino? En primer lugar, podemos tratar de prevenir la infección por el virus del papiloma por medio de inmunización con una vacuna profiláctica. Podríamos promover también otras formas de control de la propagación de las infecciones de transmisión sexual, puesto que los virus del papiloma causantes de cáncer se propagan por esa vía. Hay pocas pruebas de que esos controles surtirán efecto, dada la infectividad variable de ese virus y el número de parejas sexuales que se requieren para que sea alta la probabilidad de contraer la infección. En se-

gundo lugar, podemos considerar que algunas personas ya infectadas por ese virus no han evolucionado al estadio en que causa problemas en el epitelio (por ejemplo, cambios premalignos). En este punto, el examen de detección y el tratamiento de la infección por el virus del papiloma o los cambios premalignos propiamente dichos —la base del examen de detección del cáncer cervicouterino en la actualidad— deben permitir el tratamiento y la prevención del cáncer. El frotis de Papanicolaou permite identificar células anormales. También se pueden realizar pruebas de detección del virus del papiloma. De lo contrario, donde no se ofrecen programas de detección por medio del frotis de Papanicolaou, la inspección visual del cuello uterino es otra forma de diagnosticar la infección por el VPH, con tratamiento cauteloso de las lesiones anormales. En este punto, podríamos intervenir con una vacuna inmunoterapéutica con el fin de eliminar la infección en pacientes con el virus. También se debe tener presente que, independientemente del plan de intervención, casi todas las infecciones por el virus del papiloma desaparecen espontáneamente y que cualquiera que sea la intervención en esta etapa no debe comprometer la salud de la paciente.

VACUNAS PROFILÁCTICAS

La primera generación de vacunas profilácticas contra el virus del papiloma se basa en partículas similares a virus. Estas partículas se ensamblan con tecnología de ADN recombinante, con la proteína L1, la principal proteína del virus. Esta proteína se ensambla espontáneamente dentro de este virus, en forma de partículas expresadas en los sistemas de expresión eucariótica del codón de iniciación de ATG correspondiente. Estas son vacunas muy convencionales porque llevan a producir anticuerpos neutralizantes, que es la forma en que obran todas las vacunas de uso actual. En un principio se expresaron por medio del virus de vaccinia pero también pueden emplearse varios otros sistemas de expresión. Las partículas son similares a los virus en sus características

físicas e inmunitarias. El sistema inmunitario reacciona a ellas de la misma forma en que reaccionaría a la infección natural por un virus. Las partículas víricas empleadas en vacunas se producen actualmente en sistemas de levaduras o en células de insectos con un vector vírico vacuolar. Estas partículas podrían emplearse para serología, pero solamente alrededor de la mitad de las infectadas por el virus del papiloma llegan a ser seropositivas después de la infección natural. Por consiguiente, el examen de detección de la infección por el virus del papiloma a partir de partículas similares a virus tiene pocas posibilidades de ser útil para controlar el cáncer causado por el virus del papiloma. En los modelos animales, estas partículas protegen contra la inoculación con el virus vivo. Varios animales pueden infectarse por el virus del papiloma, incluso conejos, perros y vacas, y la vacuna contra el virus del papiloma elaborada con partículas similares a virus ha tenido éxito en cada uno de esos modelos. La protección que confiere es muy particular del tipo de virus en los modelos animales y no confiere ninguna protección cruzada contra otros tipos de virus, como podría pronosticarse a partir de análisis serológicos en seres humanos. La protección exige anticuerpos contra los factores determinantes de conformación en la cápside del virus: si se destruye la estructura de la partícula vírica, las proteínas desnaturalizadas de la cápside ya no obran como vacuna. Los anticuerpos trasladados de un animal protegido después de la vacunación a otro desprotegido confieren protección, lo que significa que estas son vacunas muy convencionales.

Eficacia de la vacuna

En un ensayo de fase 2 de una vacuna de partículas similares a las del virus VPH-16 realizado por Koutsky *et al.*, se busca determinar si una vacuna del tipo del virus del papiloma más comúnmente relacionado con el cáncer cervicouterino conferirá protección contra la infección y el estado precanceroso (1). Las mujeres incluidas en el análisis primario de eficacia no pre-

sentaron pruebas de infección por el VPH y se asignaron al azar para recibir la vacuna VPH-16 o un placebo, administrado tres veces en un período de seis meses. Se reclutó a un gran número (2.392) de mujeres de 16 a 23 años para este estudio y se evaluó a cerca de dos terceras partes en el análisis primario. Se excluyó a varias mujeres por ser seropositivas al VPH-16 en algún momento comprendido entre la fecha de inscripción y el séptimo mes del estudio, o porque se perdieron durante el seguimiento. Las mujeres que continuaron se sometieron a seguimiento por unos 17 meses después de terminar el régimen de vacunación. Casi todas las mujeres inmunizadas tuvieron una intensa respuesta de anticuerpos, como ocurrió en los ensayos clínicos de la fase 1. Por ende, estas vacunas tienen un alto grado de inmunogenicidad para producir anticuerpos neutralizantes en el ser humano y los animales.

Entre las 768 mujeres que recibieron la vacuna no hubo casos de infección persistente por el VPH-16, en comparación con 41 casos de infección persistente por el VPH en las 765 mujeres del grupo tratado con placebo, incluidos cinco casos de neoplasia intraepitelial del cuello uterino de grado 1 (CIN 1) y cuatro de CIN 2, que es la lesión precancerosa inmediata que normalmente exige tratamiento. Por consiguiente, considerando la infección persistente como criterio primario de valoración, la vacuna tuvo una eficacia de 100%. Se detectaron solo seis casos de infección transitoria por el VPH-16 en una consulta en el grupo inmunizado, en comparación con 27 en el grupo tratado con placebo, con una eficacia general de 91% según ese criterio. En resumen, si el resultado está en función de la infección persistente, la vacuna tuvo una eficacia de 100%; si está en función de cualquier infección, transitoria o persistente, la vacuna tuvo una eficacia de 91%. Estos datos son muy alentadores. Las participantes en el estudio se mantienen en seguimiento y el estudio continúa todavía.

También están en marcha varios ensayos de fase 3 de vacunas polivalentes, incluso vacunas de los tipos víricos VPH-16 y VPH-18. Será de suma importancia determinar la duración

de la protección y la posible forma de empleo de esas vacunas para prevención del cáncer cervicouterino en el mundo desarrollado (donde hay programas de detección establecidos) y también en el mundo en desarrollo. La Fundación Bill y Melinda Gates ha expresado interés en esas vacunas y en su distribución en los países en desarrollo.

También es preciso considerar las vacunas de segunda generación, puesto que podrían ser más fáciles de usar en el mundo en desarrollo, ya sea porque su fabricación, distribución o entrega se realizan con más facilidad o a menor costo o porque tienen un espectro de cobertura más amplio o más pertinente para los tipos de virus existentes en un determinado país. También podría considerarse la posibilidad de uso conjunto de vacunas profilácticas y terapéuticas. Los ensayos clínicos en marcha de vacunas contra el VPH se realizan sobre todo en las Américas, pero la principal carga de enfermedad se encuentra en Asia y África. Por eso, la OMS está muy interesada en introducir esas vacunas al mundo en desarrollo lo más pronto posible. Tiene varias metas que quisiera alcanzar si se pretende facilitar la introducción de esas vacunas al mundo en desarrollo y una de las más importantes es entender la situación en materia de infección por el VPH en cada uno de los países donde podrían emplearse las vacunas. Eso, a su vez, podría llevar a ensayos controlados en los países en desarrollo donde la prevalencia del VPH es alta, con el fin de determinar la inocuidad e inmunogenicidad locales.

VACUNAS TERAPÉUTICAS

Aunque las vacunas profilácticas servirán para prevenir infecciones, no serán útiles para tratar las ya existentes. Más bien, se emplearían vacunas terapéuticas contra el VPH para tratar las infecciones existentes, lo que es importante, dado el extenso número —estimado en 5 millones— de mujeres ya infectadas por el virus del papiloma con posibilidad de desarrollar cáncer cervicouterino si no se tratan. Aun si se dispusiera de una vacuna profiláctica en

este momento, una vacuna terapéutica es sumamente deseable, puesto que un intervalo más corto entre la introducción de la vacuna y la reducción de la tasa de incidencia de cáncer cervicouterino pondría de manifiesto con más rapidez sus beneficios para la salud pública.

Varias vacunas terapéuticas se someten actualmente a ensayos clínicos de fase temprana. Una vez que se determina qué fragmentos del virus deben incorporarse a una vacuna terapéutica, puede emplearse una amplia gama de sistemas de administración. Es preciso identificar a la población destinataria de la vacuna y determinar los métodos de prueba de su eficacia, teniendo en cuenta que aún no se ha demostrado en el ser humano el efecto de estos sistemas de preparación de vacunas, pese a que se ha determinado que cada uno de ellos surte efecto por lo menos en un modelo animal.

La vacuna sometida a ensayo clínico se basa en dos proteínas no estructurales del virus del papiloma, expresadas en células infectadas, pero no presentes en el virus. Se administra con ISCOMATRIX[®], un coadyuvante, que desencadena la respuesta de linfocitos T citotóxicos necesaria para curar la infección vírica existente. Este estudio fue un ensayo de ajuste de la dosis, controlado con placebo. Se administró una vacuna a las mujeres que ya tenían CIN 3, una lesión precancerosa del cuello uterino. Se comprobó que esta vacuna es sumamente inmunógena. Empleamos una prueba cutánea para determinar la hipersensibilidad demorada como medida de la inmunidad celular. Antes de la inmunización, la prueba cutánea fue negativa; después, los sujetos adquirieron hipersensibilidad demorada por tipo a las proteínas E6 y E7 del VPH-16. Para ensayos de eficacia terapéutica, se necesita un marcador indirecto de eficacia, ya que obviamente no podemos proponer el estudio de la probabilidad de que la lesión CIN-3, presente en el momento de reclutamiento de los sujetos, se convierta en cáncer cervicouterino. Para este estudio, el marcador indirecto escogido fue un cambio en la carga del virus del papiloma en el cuello uterino. Esta es una forma de medir la cantidad de virus existentes en cada célula del cuello ute-

rino. Observamos una reducción de la carga vírica en cada una de las pacientes que recibieron la vacuna activa y cerca de la mitad de ellas perdieron todos los virus detectables. No obstante, hubo también pérdida del virus en algunas de las pacientes controladas con placebo en los ensayos, lo que hace algo difícil la interpretación de este descubrimiento. Durante las 12 semanas en que el comité de ética nos permitió observar a esas mujeres antes de administrar el tratamiento, no se registró ningún cambio en la apariencia del cuello uterino en la colposcopia ni en el examen histológico de una biopsia de tejido del cuello uterino. Esto destaca un asunto de importancia para el diseño de futuros estudios de las vacunas terapéuticas contra el VPH: por cuánto tiempo se pueden observar los sujetos —sin intervención— para determinar la eficacia de la vacuna.

En conclusión, las pruebas de ensayos de vacunas profilácticas contra el VPH preparadas con partículas similares a virus indican que esas vacunas podrían prevenir la infección por el VPH, quizá con bastante eficacia. Por lo tanto, debemos determinar cómo planear su

uso racional en el futuro. Los ensayos de fase temprana de varias vacunas terapéuticas utilizables para tratar las infecciones en curso por el VPH producen resultados alentadores y hay muchas otras vacunas potenciales que se someterán a ensayos clínicos. Sin embargo, todavía no se ha determinado el resultado deseable de una vacuna terapéutica para la salud ni se sabe qué vacuna resultaría eficaz, si hay alguna.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mis profundos agradecimientos al Consejo Nacional de Investigaciones Sanitarias y Médicas de Australia, a CLS Limited y al Fondo de Cáncer de Queensland por el financiamiento de las investigaciones de laboratorio y los dos ensayos que hemos realizado.

REFERENCIAS

1. Koutsky LA, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, Alvarez F, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347(12):1645–1651.

ÉXITO LOGRADO EN LA VACUNACIÓN CONTRA *HELICOBACTER PYLORI*

Steven J. Czinn¹

Hace apenas un poco más de 20 años, en 1982, Barry Marshall y Robin Warren descubrieron la bacteria *Helicobacter pylori* en Perth, Australia (1, 2). El microorganismo es un bacilo gram-negativo alojado en la mucosa de revestimiento del epitelio gástrico, productor de grandes cantidades de la enzima ureasa, que neutraliza el ácido gástrico e intensifica la viabilidad del microorganismo en el estómago humano (3, 4).

Se cree que *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas más comunes en el ser humano. En el estómago humano siempre produce gastritis y, en algunas de las personas infectadas, desempeña una importante función en la patogénesis de la enfermedad causada por úlcera péptica y cáncer gástrico. Hay pruebas indicativas de que *H. pylori* ha estado presente en el ser humano por lo menos durante 2.000 años. El "paciente" más anciano de que se tiene noticia es una momia suramericana de 1.700 años de antigüedad, de la que se obtuvieron muestras de materia fecal que contenían antígenos de *Helicobacter*. Obviamente, *H. pylori* no solo ha estado presente en América del Sur por miles de años, sino que hay pruebas genéticas indicativas de que este mi-

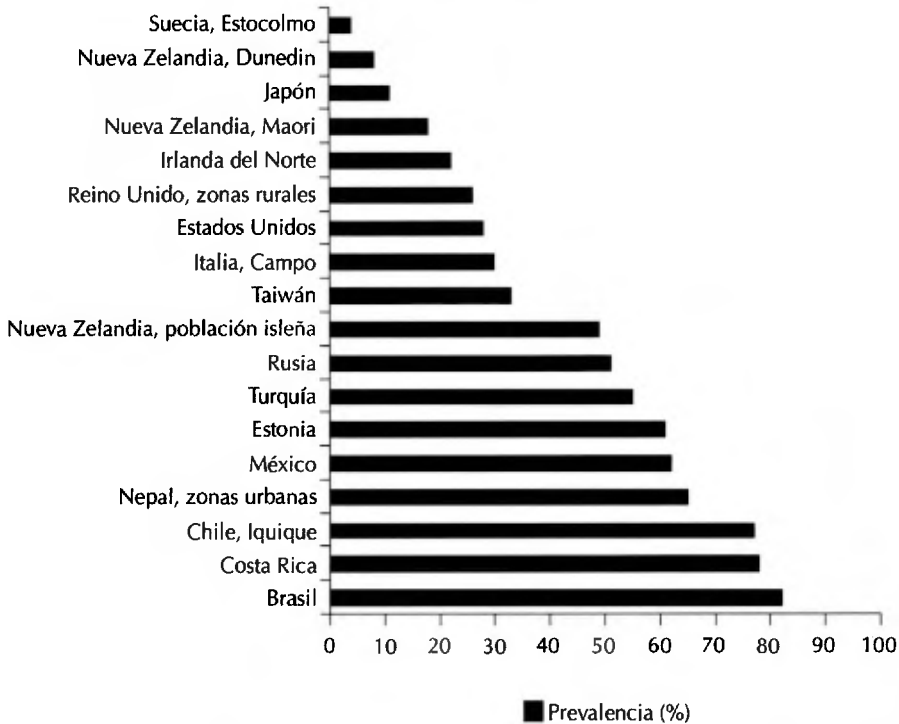
croorganismo ha estado en el estómago humano por centenares de miles de años. Hoy en día, *H. pylori* es una infección común en los niños de muchos países de las Américas. En el Brasil y Costa Rica, por ejemplo, casi toda la población infantil está infectada y tiene una elevada tasa de incidencia de gastritis e inflamación estomacal. En los Estados Unidos, alrededor de 30% de los niños son portadores de la infección (5) (figura 1).

Casi todas las infecciones por *H. pylori* se contraen en la niñez y se vuelven crónicas si no se tratan. Los factores de riesgo de contraer esta infección parecen estar relacionados con el hacinamiento, como el observado en los niños atendidos en guarderías, orfanatos y hogares de acogida; las precarias condiciones de higiene, y las condiciones socioeconómicas deficientes durante la infancia (6). Además, en los Estados Unidos hay varios estudios que indican que los afroestadounidenses e hispanos parecen tener mayor riesgo de contraer esta infección, aun en condiciones socioeconómicas similares en todos los grupos de estudio.

El único reservorio conocido de esta infección es el estómago humano. Se ha intentado identificar fuentes ambientales de esta infección, como el agua, los gatos, las ovejas y hasta las moscas caseras, pero el estómago humano es el único reservorio definitivo de este agente patógeno (7). La transmisión parece realizarse de una persona a otra por la vía oral/oral, fecal/oral o gástrica/oral (8).

¹ División de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, Rainbow Babies and Children's Hospital, Sistema de Salud del Hospital Universitario, Case Western Reserve University, Cleveland, EUA.

FIGURA 1. Tasas de prevalencia específicas por edad de la infección por *H. pylori* en personas de 10 a 20 años.



Fuente: Torres J et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:431-469.

Se ha establecido un vínculo claro entre las úlceras gástricas y duodenales y la infección por *H. pylori* y si se previene o erradica esta última, las úlceras desaparecen o nunca se manifiestan (9). También se ha establecido una relación entre el carcinoma gástrico y la infección por *H. pylori* (10-12). Una interesante observación radica en que las tasas de incidencia de cáncer gástrico son paralelas a las tasas de infección por *H. pylori* en muchos países. En varios estudios epidemiológicos también se ha demostrado que hay un aumento de 3 a 8 veces del riesgo de manifestación de cáncer gástrico en personas infectadas por *H. pylori*. Por último, la Organización Mundial de la Salud examinó todos estos datos hace varios años y clasificó a *H. pylori* como un carcinógeno del tipo 1, una verdadera causa de cáncer.

En fecha más reciente, en un estudio realizado en el Japón se analizaron tres poblaciones diferentes de pacientes (13). Uemura y colaboradores evaluaron a 1.246 personas con infección por *H. pylori* y 36 de ellas manifestaron cáncer gástrico durante el período del estudio. Los 280 pacientes del grupo testigo que presentaron resultados negativos en la prueba de detección de *H. pylori* no manifestaron cáncer gástrico. Reviste particular interés el último grupo de 253 pacientes que tuvieron resultados positivos en la prueba de detección de *H. pylori* y fueron tratados con éxito con tres antimicrobianos; ninguno de ellos manifestó cáncer gástrico. Este estudio indica que la prevención de la infección o la erradicación de una antigua infección crónica aún después de muchos años puede prevenir 70% de los casos de

CUADRO 1. Resultados de un estudio para examinar la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico y la prevención de este último mediante tratamiento de la infección.

Estado de infección por <i>H. pylori</i>	Tamaño de la muestra	Casos de cáncer gástrico
Con infección por <i>H. pylori</i>	1.246	36
Sin infección por <i>H. pylori</i>	280	0
Tratados con éxito contra <i>H. pylori</i>	253	0

Fuente: Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-789.

cáncer gástrico, que sigue siendo un cáncer de importancia en todo el mundo (cuadro 1).

También se ha establecido un vínculo entre varias otras manifestaciones de enfermedad y la infección por *H. pylori*. Ahora se ha demostrado categóricamente que la anemia ferropénica está relacionada con la infección por *H. pylori*. Además, en varios estudios hechos en Alaska y Corea del Sur se ha demostrado que las personas con anemia ferropénica resistente al tratamiento con hierro pueden curarse de la anemia sencillamente al erradicar *H. pylori* (14). La diarrea crónica es algo polémica, pero hay datos que indican que durante la etapa inicial de infección por *H. pylori*, que ocurre en la infancia, hay un período transitorio en que el estómago no produce ácido gástrico, lo que permite que otros agentes patógenos entéricos infecten a los niños y les causen enfermedad diarreaica.

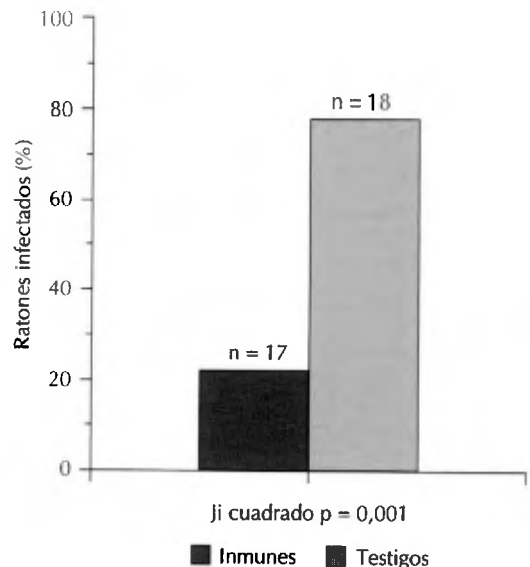
El tratamiento actual para la erradicación de *H. pylori* exige tres medicamentos tomados durante 2 a 4 semanas para lograr un nivel aceptable de curación (15). Lamentablemente, puede haber complicaciones con este tratamiento, la primera de las cuales es la farmacoresistencia. *H. pylori* no solamente adquiere resistencia a los antibióticos, sino que si se trata a un gran porcentaje de la población del mundo con agentes antimicrobianos con el fin de erradicar esta bacteria, otros agentes patógenos también adquirirían más resistencia a

esos medicamentos. Por último, la erradicación de *H. pylori* con agentes antimicrobianos no produce inmunidad duradera y la población tratada queda expuesta al riesgo de reinfección si vive en una región endémica.

Las vacunas contra *H. pylori* se han considerado seriamente solo desde 1993; por lo tanto, la mayoría de los estudios sobre vacunación contra esa bacteria se han realizado en modelos animales, sobre todo en ratones. Los intentos de vacunación iniciales fueron mediante inmunizaciones oral (en la mucosa) administrada con el fin de promover una respuesta inmunitaria localizada en la mucosa gástrica. Se logró mucho éxito con una simple inmunización oral con un lisado bacteriano de *H. pylori* y una toxina del cólera como coadyuvante mucoso (16) (figura 2).

En los últimos 10 años se ha mejorado este método varias veces. Hoy en día se dispone de diversos antígenos de vacunas candidatas contra *H. pylori*, purificados o recombinantes, que se han empleado con éxito en modelos anima-

FIGURA 2. Protección con inmunización oral con un sonicado de *H. felis* + toxina del cólera.



Fuente: Czinn SJ, Cai A, Nedrud JG. Protection of germ-free mice from infection by *Helicobacter felis* after active oral or passive IgA immunization. *Vaccine* 1993;11(6):637-642.

les para prevenir o curar la infección por ese microorganismo (17). Los nuevos coadyuvantes mucosos utilizados también han reducido la toxicidad en el ser humano. En cuanto a los sistemas de administración, los intranasales y rectales se han usado con éxito y han reducido drásticamente la cantidad de antígeno purificado necesario en comparación con la inmunización oral (17).

Para poder trasladar estos estudios al ser humano, es importante entender el mecanismo de protección desencadenado por la vacuna contra la infección. En un principio era razonable suponer que los anticuerpos IgA mucosos eran la causa de protección con esas

vacunas. La inmunización oral sí activa la producción de anticuerpos IgA e IgG específicos contra *Helicobacter* en el medio gástrico. Además, la inmunización pasiva lograda al administrar grandes cantidades de anticuerpos monoclonales al estómago de animales infectados también puede prevenir esa infección (16). A pesar de algunos estudios que sugieren que los anticuerpos tienen una función protectora, la inmunización de ratones totalmente deficientes en producción de anticuerpos confiere excelente protección. Por lo tanto, parece que no se necesitan anticuerpos como mediadores de la protección contra la infección por *H. pylori* después de la inmunización (18) (cuadro 2).

CUADRO 2. Función de los anticuerpos en la inmunidad contra *Helicobacter* provocada por la vacuna.

Pros	Contras
La inmunización oral activa la producción de anticuerpos IgA e IgG específicos contra <i>Helicobacter</i>	Los títulos de anticuerpos no guardan una buena correlación con la protección y solo alcanzan concentraciones importantes después de la confrontación.
La administración pasiva gástrica o "backpack" de anticuerpos monoclonales específicos contra <i>Helicobacter</i> puede prevenir la infección. ^a	La inmunización terapéutica da razones en contra del bloqueo de la infección por anticuerpos preexistentes. ^c
Se observan cambios cualitativos en la especificidad de los anticuerpos después de la inmunización protectora. ^b	Protección contra la infección después de la inmunización de ratones con deficiencia en producción de anticuerpos, sometidos a recombinación homóloga. ^d

Fuentes:

^a (1) Czinn SJ, Cai A, Nedrud JG. Protection of germ-free mice from infection by *Helicobacter felis* after active oral or passive IgA immunization. *Vaccine* 1993; 11(6):637-642. (2) Keenan J, Ollaro J, Domigan N, Potter H, Aitken G, Allardyce R, Roake J. Immune response to an 18-kilodalton outer membrane antigen identifies lipoprotein 20 as a *Helicobacter pylori* vaccine candidate. *Infect Immun* 2000; 68(6):3337-3343. (3) Blanchard TG, Czinn SJ, Maurer R, Thomas WD, Soman G, Nedrud JG. Urease-specific monoclonal antibodies prevent *Helicobacter felis* infection in mice. *Infect Immun* 1995; 63:1394-1399.

^b Blanchard TG, Nedrud JG, Reardon ES, Czinn SJ. Qualitative and quantitative analysis of the local and systemic antibody response in mice and humans with *Helicobacter* immunity and infection. *J Infect Dis* 1999; 179(3):725-728.

^c (1) Doidge C, Crust I, Lee A, Buck F, Hazell S, Manne U. Therapeutic immunization against *Helicobacter* infection. *Lancet* 1994; 343(8902):914-915. (2) Corthesy-Theulaz I, Porta N, Glauser M, Saraga E, Vaney AC, Haas R, Kraehenbuhl JP, Blum AL, Michetti P. Oral immunization with *Helicobacter pylori* urease B subunit as a treatment against *Helicobacter* infection in mice. *Gastroenterology* 1995; 109(1):115-121. (3) Cuenca R, Blanchard TG, Czinn SJ, Nedrud JG, Monath TP, Lee CK, Redline RW. Therapeutic immunization against *Helicobacter mustelae* in naturally infected ferrets. *Gastroenterology* 1996; 110(6):1770-1775. (4) Saldinger PF, Porta N, Launois P, Louis JA, Waanders GA, Bouzourene H, Michetti P, Blum AL, Corthesy-Theulaz IE. Immunization of BALB/c mice with *Helicobacter* urease B induces a T helper 2 response absent in *Helicobacter* infection. *Gastroenterology* 1998; 115(4):891-897. (5) Ghiara P, Rossi M, Marchetti M, Di Tommaso A, Vindigni C, Ciampolini F, Covacci A, Telford JL, De Magistris MT, Pizza M, Rappuoli R, Del Giudice G. Therapeutic intragastric vaccination against *Helicobacter pylori* in mice eradicates an otherwise chronic infection and confers protection against reinfection. *Infect Immun* 1997; 65(12):4996-5002. (6) Ikewaki J, Nishizono A, Goto T, Fujioka T, Mifune K. Therapeutic oral vaccination induces mucosal immune response sufficient to eliminate long-term *Helicobacter pylori* infection. *Microbiol Immunol* 2000; 44(1):29-39. (7) Sutton P. Progress in vaccination against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2001; 19(17-19):2286-2290.

^d (1) Sutton P, Wilson J, Kosaka T, Wolowczuk I, Lee A. Therapeutic immunization against *Helicobacter pylori* infection in the absence of antibodies. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:28-30. (2) Blanchard TG, Czinn SJ, Redline RW, Sigmund N, Harriman G, Nedrud JG. Antibody-independent protective mucosal immunity to gastric *Helicobacter* infection in mice. *Cellular Immunology* 1999; 191:74-80. (3) Ermak TH, Giannasca PJ, Nichols R, Myers GA, Nedrud JG, Lee CK, Weltzin R, Kleanhous H, Monath TP, MHC-class II but not MHC-class I or B cell responses are required for vaccine-induced protection against murine *Helicobacter pylori* infection. Abstracts to Third International Workshop on Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter* Infections, 1998; Helsingor, Denmark.

Aunque *H. pylori* no es un microorganismo invasivo, la inmunidad celular parece desempeñar una función clave en la protección después de la inmunización. En un experimento previo, el traslado de linfocitos T de un animal vacunado a otro infectado por *H. pylori* redujo drásticamente la magnitud de la infección. Además, el traslado adoptivo de líneas celulares TH2 a ratones infectados redujo la magnitud de la infección y la inflamación (19, 20). Estos estudios sugieren que la protección después de la infección es mediada por el sistema inmunitario celular y no por el sistema inmunitario humoral. De hecho, si la protección es mediada por el sistema inmunitario celular, quizá sea posible encontrar una vacuna sistémica para prevenir o curar la infección por *H. pylori* o para lograr ambos objetivos. La inmunización parenteral con alumbre como coadyuvante junto con antígenos de *Helicobacter* ocasiona principalmente una respuesta inmunitaria celular TH2 y confiere un alto grado de protección contra la infección, lo que demuestra que es posible usar una inmunización sistémica para lograr protección (21, 22). Un análisis cuidadoso de los animales inmunizados y después inoculados indica que la inmunización (oral, intranasal o sistémica) es un método viable para proteger al huésped contra la infección crónica por *H. pylori* (23).

En resumen, en los últimos 20 años hemos aprendido que la protección de los ratones contra la infección por *H. pylori* puede ocurrir independientemente de la producción de anticuerpos. Para lograr protección se necesitan linfocitos T CD4+, pero no linfocitos CD8. La vacunación se puede usar no solamente para prevenir la infección sino también para erradicar o curar la infección crónica. Por lo tanto, a partir de los estudios disponibles en la actualidad, la inmunización sistémica (intramuscular) con alumbre y antígenos de *H. pylori* puede ser un método barato y eficaz para proteger a los niños contra la infección por esa bacteria y curar a los adultos con infección crónica.

REFERENCIAS

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991;324(15):1043-1048.
3. Hu LT, Foxall PA, Russell R, Mobley HL. Purification of recombinant *Helicobacter pylori* urease apoenzyme encoded by ureA and ureB. *Infect Immun* 1992;60(7):2657-2666.
4. Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991;59(7):2470-2475.
5. Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman KJ, Atherton JC, Gold BD, Harris PR, et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31(5):431-469.
6. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994;35:742-745.
7. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991;337(8756):1503-1506.
8. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(5):490-497.
9. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272(1):65-69.
10. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *H. pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994;343(8891):243-244.
11. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk of gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;41(3):297-302.
12. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Infection with *Helicobacter pylori*. En: *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. Lyon: IARC; 1994:177-241. (IARC Monograph Vol. 61).
13. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-789.

14. Barabino A. *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter* 2002;7(2):71-75.
15. Laine L, Frantz JE, Baker A, Neil GA. A United States multicentre trial of dual and proton pump inhibitor-based triple therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:913-917.
16. Czinn SJ, Cai A, Nedrud JG. Protection of germ-free mice from infection by *Helicobacter felis* after active oral or passive IgA immunization. *Vaccine* 1993;11(6):637-642.
17. Nedrud JG, Czinn SJ, Blanchard TG. *H. pylori* vaccines. En: Lee A, Kolesnikow T, eds. *Helicobacter pylori: A Global Pathogen*. London: Baillière; 1998:413-433.
18. Blanchard TG, Czinn SJ, Redline RW, Sigmund N, Harriman G, Nedrud JG. Antibody-independent protective mucosal immunity to gastric helicobacter infection in mice. *Cell Immunology* 1999;191(1):74-80.
19. Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. *Helicobacter*-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996;156(12):4729-4738.
20. Saldinger PF, Porta N, Launois P, Louis JA, Waanders GA, Bouzourene H, et al. Immunization of BALB/c mice with *Helicobacter urease* B induces a T helper 2 response absent in *Helicobacter* infection. *Gastroenterology* 1998;115(4):891-897.
21. Gottwein JM, Blanchard TG, Targoni OS, Eisenberg JC, Zagorski BM, Redline RW, et al. Protective anti-*Helicobacter* immunity is induced with aluminum hydroxide or complete Freund's adjuvant by systemic immunization. *J Infect Dis* 2001;184(3):308-314.
22. Eisenberg JC, Czinn SJ, Garhart CA, Redline RW, Bartholomae WC, Gottwein JM, et al. Protective efficacy of anti-*Helicobacter pylori* immunity following systemic immunization of neonatal mice. *Infect Immun* 2003;71(4):1820-1827.
23. Garhart CA, Redline RW, Nedrud JG, Czinn SJ. Clearance of *Helicobacter pylori* infection and resolution of postimmunization gastritis in a kinetic study of prophylactically immunized mice. *Infect Immun* 2002;70(7):3529-3538.

HEPATITIS C

Stephen Coates,¹ Qui-Lim Choo,¹ George Kuo,¹ Kevin Crawford,¹ Christine Dong,¹ Mark Wininger,¹ Amy Weiner,¹ Sergio Abrignani¹ y Michael Houghton¹

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) se clasifica dentro del género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Otros miembros de la familia comprenden los géneros *Flavivirus* y *Pestivirus*. El VHC contiene un genoma de ARN de cadena positiva de unos 9.600 nucleótidos que codifica un precursor de lipoproteínas de gran tamaño, segmentado simultáneamente con el proceso de co y post-traslación para producir proteínas particulares estructurales y no estructurales. Hasta ahora, se ha hecho la identificación filogenética de por lo menos seis genotipos básicos, con más de 100 subtipos. Esta heterogeneidad refleja la gran diversidad del genoma del VHC, que presenta algunas dificultades obvias para el desarrollo de vacunas. Por ejemplo, dentro de los genes gpE1 y gpE2 de la glucoproteína de la envoltura, la diversidad de los nucleótidos es hasta de 50% entre los diferentes genotipos.

El virus se encuentra en todas partes y se estima que hay unos 170 millones de portadores alrededor del mundo (1). En Mongolia y la región septentrional y central de África se registran algunas de las mayores tasas de prevalencia. Algunos países de América del Sur también tienen elevadas tasas de prevalencia, por ejemplo, el Brasil, donde la seroprevalen-

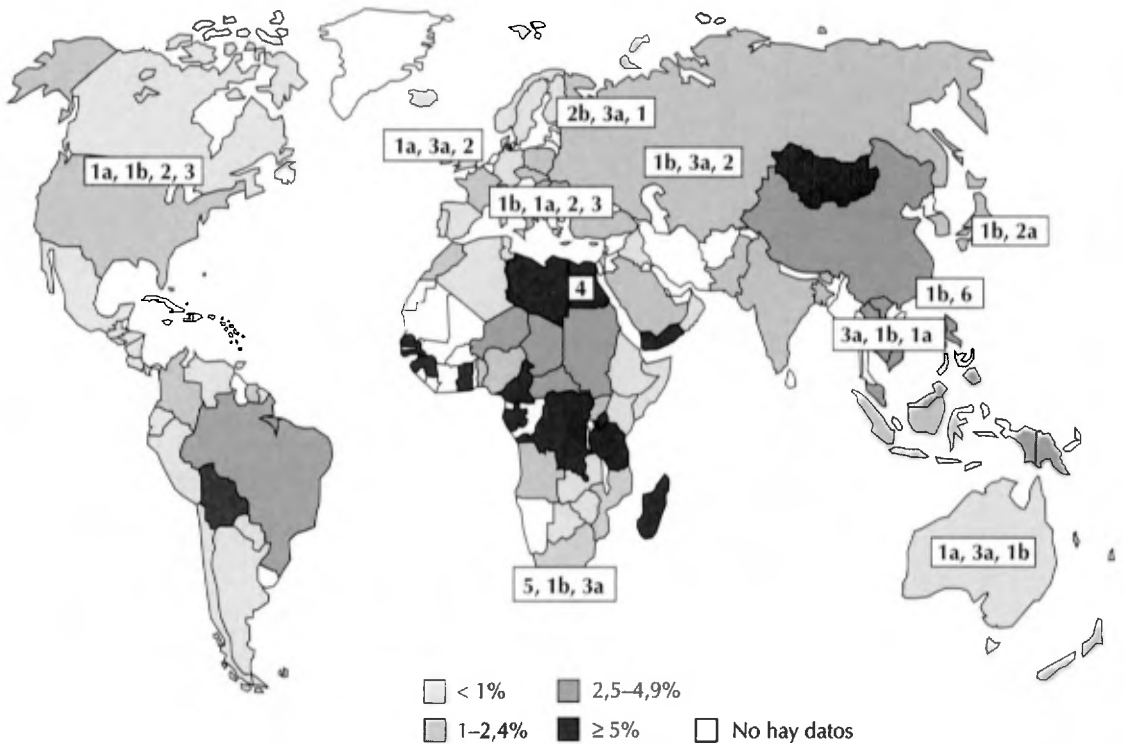
cia varía de 2,5% a 5%. En los Estados Unidos de América, la prevalencia de infección por el VHC es aproximadamente de 1,3%. Los genotipos varían según el país. Por ejemplo, en los Estados Unidos, predominan los genotipos 1a y 1b; en el norte de África predomina el genotipo 4, y en China, el genotipo 1b (figura 1).

EPIDEMIOLOGÍA

En los países desarrollados, el uso de drogas por vía intravenosa es el factor de riesgo predominante para contraer la infección por el VHC. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América han demostrado que en ese país, aproximadamente 70% de las infecciones guardan relación con el uso común de agujas y jeringas empleadas para inyección (2). Otros factores de riesgo notificados comprenden varias parejas sexuales, precarias condiciones socioeconómicas, trabajadores de salud (2), niños cuya madre tiene una alta carga vírica o infección simultánea por el VIH (3), procedimientos médicos que entrañan exposición a sangre o hemoderivados infectados (4), recibo de órganos de un donante infectado (5) y, en general, cualquier exposición parenteral a sangre infectada (esto podría incluir el tatuaje del cuerpo con equipo sin esterilizar, la perforación de las orejas con instrumentos sin esterilizar y, posiblemente, el uso común de pajillas para inhalar cocaína, etc.) (6). En los países en desarrollo, la infección por el VHC guarda re-

¹ Chiron Corporation, Emeryville, EUA.

FIGURA 1. Distribución aproximada de la prevalencia y distribución genotípica del VHC.



Fuente: Ebeling F. Epidemiology of the hepatitis C virus. *Vox Sang* 1998;74(suppl 2):143–146.

lación con los mismos factores de riesgo que en los países desarrollados pero, además, la transfusión de sangre de donantes no sometidos a examen de detección del VHC puede ser un importante factor de riesgo. En cambio, la introducción de técnicas de inmunodiagnóstico específicas del VHC y de pruebas de ácido nucleico en los bancos de sangre de los países desarrollados ha eliminado casi por completo el problema de la hepatitis C después de la transfusión.

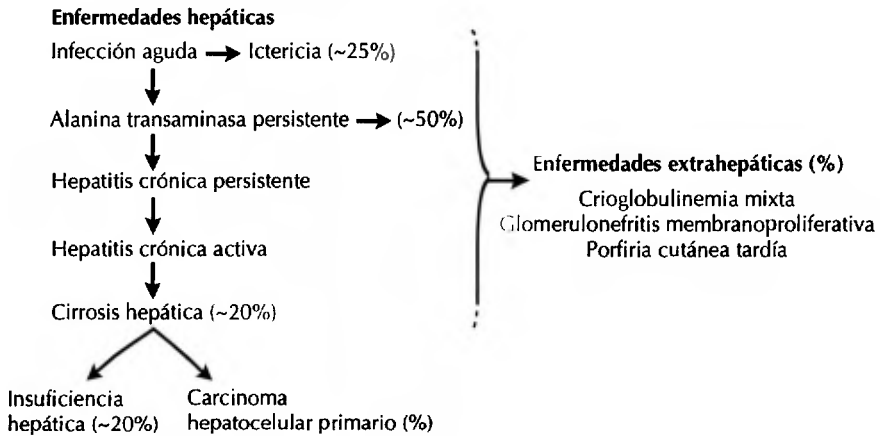
Por desgracia, en muchos países, la aceptación de sangre de voluntarios a menudo ha llevado a la infección del donante por falta de equipo esterilizado. Además, una campaña nacional en Egipto para controlar la esquistosomiasis mediante inyecciones masivas ha ocasionado un alto número de infecciones por el

VHC, en este caso también por el uso histórico de agujas y de otro equipo sin esterilizar (7).

HISTORIA NATURAL

La figura 2 muestra las diversas enfermedades hepáticas y extrahepáticas causadas por la infección por el VHC. La infección aguda reciente suele ser asintomática, pero al menos en 50% de los casos el virus persiste durante toda la vida, a menos que se haya tratado con éxito según las pautas de atención vigentes (una mezcla de interferón alfa pegilado con ribavirina). A la larga, esa infección persistente por el VHC puede causar enfermedades crónicas del hígado, como hepatitis crónica, cirrosis del hígado y carcinoma hepatocelular. Aunque muchas personas infectadas se mantienen

FIGURA 2. Resumen de las posibles secuelas clínicas de la infección por el VHC.



Fuente: Houghton M. Hepatitis C. virus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al., eds. *Fields Virology*. 3a ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1996:1035-1058.

asintomáticas, una minoría puede evolucionar —típicamente después de muchos años o decenios de infección— a varias formas de enfermedad crónica del hígado.

Se ha estimado que hasta 20% de las personas con hepatitis C crónica pueden evolucionar a alguna forma de cirrosis del hígado (8). No se sabe a ciencia cierta qué controla esta evolución de la enfermedad, aunque está claro que el consumo de alcohol, la infección simultánea por otros virus hepatotrópicos y la infección simultánea por el VIH son todos cofactores muy importantes de enfermedad hepática (9, 10).

Las enfermedades extrahepáticas, como la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis y la porfiria cutánea tardía, también están estrechamente vinculadas con la infección crónica por el VHC (11).

INMUNIDAD NATURAL

Aunque los estudios iniciales en el modelo de infección por el VHC en chimpancés indicaron falta de inmunidad protectora contra ese virus (12), varios estudios muy recientes en chimpancés y seres humanos ofrecen pruebas fehacientes de un grado considerable de inmunidad protectora contra el VHC. Primero, varios investigadores han demostrado que los chimpancés recuperados de la inoculación experimental con el VHC presentaron inmunidad en una nueva inoculación. Es importante señalar que esa inmunidad se extendió a ciertos subtipos y genotipos víricos (13-15). Si bien no se manifestó inmunidad esterilizante después de la primera infección, los animales inoculados nuevamente mostraron una clara mejora en la reinfección, generalmente conducente a una infección transitoria incompleta (13-15). Asimismo, se ha demostrado que los usuarios de drogas intravenosas que resolvieron la primera infección por el VHC tenían una posibilidad 12 veces menor de manifestar infección crónica después de la reexposición que los toxicómanos que sufrían su primera infección (16). En comparación con la primera infección, los toxicómanos que se inyectaban por vía intravenosa re infectados mostraron reducción de la viremia y la hepatitis indicativa de inmunidad de memoria protectora. Con todo, cabe señalar que, como en el caso de los chimpancés sometidos a una nueva inoculación, no todas las personas re infectadas pudieron eliminar

cientos de un grado considerable de inmunidad protectora contra el VHC. Primero, varios investigadores han demostrado que los chimpancés recuperados de la inoculación experimental con el VHC presentaron inmunidad en una nueva inoculación. Es importante señalar que esa inmunidad se extendió a ciertos subtipos y genotipos víricos (13-15). Si bien no se manifestó inmunidad esterilizante después de la primera infección, los animales inoculados nuevamente mostraron una clara mejora en la reinfección, generalmente conducente a una infección transitoria incompleta (13-15). Asimismo, se ha demostrado que los usuarios de drogas intravenosas que resolvieron la primera infección por el VHC tenían una posibilidad 12 veces menor de manifestar infección crónica después de la reexposición que los toxicómanos que sufrían su primera infección (16). En comparación con la primera infección, los toxicómanos que se inyectaban por vía intravenosa re infectados mostraron reducción de la viremia y la hepatitis indicativa de inmunidad de memoria protectora. Con todo, cabe señalar que, como en el caso de los chimpancés sometidos a una nueva inoculación, no todas las personas re infectadas pudieron eliminar

el virus, lo que demuestra que la inmunidad natural al VHC obviamente no es tan fuerte como la inmunidad a los virus de la hepatitis A y B. Sin embargo, este trabajo indica la existencia de un alto grado de inmunidad natural a la infección por el VHC que, por ende, apoya el desarrollo de vacunas.

Si bien no hay correlaciones bien establecidas de inmunidad a la infección por el VHC, se ha observado ampliamente que la resolución de las infecciones agudas en el ser humano guarda relación con respuestas tempranas y amplias de linfocitos T CD4+ y CD8+ a varias proteínas del VHC (17–21). Los títulos de anticuerpos contra la envoltura (medidos con pruebas del inmunsorbente ligado a enzima) no guardan una relación con la resolución de la infección aguda (22, 23). Sin embargo, los anticuerpos contra gpE2 que pueden bloquear el enlace del VHC al receptor propuesto del VHC, CD81 (24, 25), se correlacionan con casos raros de recuperación espontánea de una infección crónica por el VHC. Cabe recalcar que el VHC no puede propagarse *in vitro*, de manera que no hay una prueba convencional para los anticuerpos neutralizantes contra el virus. La definición de la función de los anticuerpos neutralizantes en la recuperación de la infección por el VHC espera la creación de una prueba de esa naturaleza. Sin embargo, se ha demostrado que varias preparaciones de inmunoglobulina humana que contienen anticuerpos contra el VHC previenen la infección crónica por ese virus (26–28).

MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE VACUNAS

Hace muchos años iniciamos un programa de preparación de vacunas basado en el uso de las glucoproteínas gpE1 y gpE2 recombinantes de la envoltura, obtenidas de células de mamíferos. Cuando se expresan conjuntamente, las dos glucoproteínas se trasponen a la luz del retículo endoplásmico, donde forman un heterodímero no ligado a disulfido íntimamente adherido a la membrana (29). Se considera que este heterodímero es una conformación natural de la envoltura de la estructura previ-

riónica (30). Después de la extracción en un detergente sin iones y de la purificación, se usaron glucoproteínas de la envoltura —junto con composiciones coadyuvantes de aceite y agua— para inmunizar a chimpancés sin vacunar. Se probaron varios programas de inmunización pero, típicamente, las vacunas se administraron a los 0, 1 y 7 meses, después de lo cual se inoculó por vía intravenosa dos o tres semanas más tarde con un VHC-1 homólogo. Al parecer, 5 de los 7 vacunados quedaron esterilizados contra el virus inoculado, puesto que no se pudo detectar ARN vírico en ningún momento en la sangre, en las células mononucleares de la sangre periférica ni en el hígado después de la inoculación, con métodos sensibles de reacción en cadena de la polimerasa y transcripción inversa (31). En cambio, todos los animales testigos sometidos a una inoculación similar tuvieron viremia. Los dos vacunados restantes también tuvieron viremia, pero solo transitoria. La infección se resolvió y el virus se eliminó al cabo de algunos meses. En cambio, 7 de 10 animales testigos se convirtieron en portadores persistentes del VHC después de inoculaciones similares con el VHC-1 (31). En respuesta a la vacuna, los dos vacunados que presentaron infección transitoria produjeron títulos de anticuerpos contra gpE1 y gpE2 menores que los de los cinco con protección completa contra la inoculación (en los que no se detectó nunca ningún virus). La protección completa no guardó relación con los títulos de anticuerpos contra gpE1 ni con los títulos de anticuerpos contra la región hipervariable, terminal N, de gpE2 que, según se ha demostrado, contiene epítomos de neutralización del virus (32). Sin embargo, la protección completa guardó relación directa con los títulos de anticuerpos contra gpE2 que bloquearon el enlace de gpE2 al CD81, el receptor candidato del VHC (25, 33).

Otros cinco vacunados se inocularon con el VHC-1, pero todos tuvieron una respuesta deficiente. Tres sufrieron infecciones transitorias incompletas y los dos restantes se convirtieron en portadores crónicos del virus. Sin embargo, uno de los dos portadores tuvo la peor res-

puesta de todo el grupo vacunado, mientras que el otro recibió apenas una dosis de vacuna después de la inducción con un virus vivo de vaccinia recombinante con expresión de gpE1 y gpE2. En conclusión, de un total de 12 vacunados, solamente dos se convirtieron en portadores crónicos, por contraste con 7 de 10 testigos ($P = 0,027$), lo que indica la eficacia de la vacuna.

En otro trabajo recientemente hecho con esta vacuna, los chimpancés vacunados se inocularon con un virus heterólogo del subtipo 1a, predominante en los Estados Unidos (la vacuna se preparó a partir del VHC-1, que también es un subtipo 1a). En resumen, aunque ninguno de los 10 vacunados inoculados con el VHC-H heterólogo fueron esterilizados contra la inoculación, solamente uno se convirtió en portador crónico del virus. Todos los demás sufrieron solamente viremia transitoria de aproximadamente uno a cuatro meses de duración. En comparación con los testigos, el portador único también experimentó una infección aguda mitigada, caracterizada por una reducción de la carga vírica y la hepatitis. En cambio, siete de nueve animales testigos que recibieron una inoculación similar con VHC-H heterólogo se convirtieron en portadores crónicos ($P = 0,005$; datos inéditos). Puesto que la patogenicidad de la infección por el VHC guarda relación con secuelas clínicas de infección crónica persistente, estos datos muestran la eficacia potencial de esta vacuna para prevenir la enfermedad hepática crónica relacionada con el VHC. En la actualidad se realizan ensayos clínicos con el antígeno vacunal gpE1/gpE2. Se necesitan más estudios en chimpancés y sujetos humanos para determinar el grado de protección cruzada conferido por esta vacuna contra otros genotipos del VHC. Es posible que se necesite una mezcla de antígenos de gpE1/gpE2 de diferentes genotipos para protección regional y mundial.

Otros métodos de preparación de vacunas comprenden el uso de antígenos no pertenecientes a la envoltura con el fin de preparar una respuesta protectora de inmunidad celular. Esta meta es pertinente en vista de que la recu-

peración después de la infección aguda en seres humanos y chimpancés ha guardado relación con amplias respuestas de linfocitos T auxiliares CD4+ y linfocitos T citotóxicos CD8+ al virus (17-21). Históricamente, ha resultado difícil inducir los linfocitos T CD8+ con antígenos de proteína con coadyuvante. Sin embargo, al emplear como coadyuvante el complejo inmunoestimulante (ISCOM) (34) hemos podido inducir una fuerte respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ al antígeno del núcleo del VHC recombinante en monos rhesus (35). Este coadyuvante consta de partículas que contienen colesterol, fosfolípidos y saponinas naturales. Al formar un complejo con la longitud total del núcleo del VHC, obtenido de *E. coli*, fue posible producir linfocitos específicos T auxiliares y citotóxicos después de inmunizar a monos en los meses 0, 1, 2 y 6 con 25-50 μg de antígeno del núcleo (35). Las respuestas de CD8+ duraron más tiempo que las suscitadas en otros animales con virus de vaccinia recombinantes con expresión del núcleo del VHC. En la actualidad, se han hecho intentos por producir una amplia respuesta de linfocitos T en chimpancés mediante vacunación con una formulación del ISCOM que contiene más dominios de proteína del VHC no pertenecientes a la envoltura. Estos chimpancés vacunados se inocularán con un virus heterólogo con el fin de determinar la eficacia profiláctica. Si llega a tener éxito, este tipo de formulación puede ser un profiláctico eficaz solo o junto con los antígenos gpE1 y gpE2 citados antes. Esas formulaciones también pueden tener valor terapéutico para los pacientes con infección crónica que típicamente tienen una respuesta inmunitaria celular muy débil al virus (36).

CONCLUSIONES

Hay motivos para un optimismo cauteloso con respecto al desarrollo de vacunas contra el virus de la hepatitis C, por lo menos de eficacia parcial, a partir de las pruebas sobre un alto grado de inmunidad natural a la infección por el VHC y la capacidad de proteger a los chimpancés vacunados. La mayoría de los animales

vacunados con gpE1/gpE2 recombinante quedaron protegidos contra la manifestación de infección crónica después de una inoculación experimental con los subtipos homólogos o heterólogos del VHC-1a. Hay ensayos clínicos en marcha con una formulación de la vacuna preparada con gpE1/gpE2. Entre los asuntos por resolver están el grado y la duración de la protección en el ser humano y el grado de protección cruzada contra otros genotipos en este género de virus heterogéneos. Para lograr amplia protección se puede necesitar una mezcla de antígenos de envoltura, obtenidos de diferentes genotipos. Las formulaciones de la vacuna de polipéptidos con el complejo ISCOM como coadyuvante también pueden ser valiosas para la profilaxis y la inmunoterapia de los pacientes.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72(46):341-344.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):1-16.
3. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):96-100.
4. Yerly S, Quadri R, Negro F, Barbe KP, Cheseaux JJ, Burgisser P, et al. Nosocomial outbreak of multiple bloodborne viral infections. *J Infect Dis* 2001;184(3):369-372.
5. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C virus transmission from an antibody-negative organ and issue donor—United States, 2000-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(13):273-274, 276.
6. Judd A, Hickman M, Rhodes T. Transmission of hepatitis C—are noninjecting cocaine users at risk? *Subst Use Misuse* 2002;37(4):573-575.
7. Rao MR, Naficy AB, Darwish MA, Darwish NM, Schisterman E, Clemens JD, et al. Further evidence for association of hepatitis C infection with parenteral schistosomiasis treatment in Egypt. *BMC Infect Dis* 2002;2(1):29.
8. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: a National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33(2):455-463.
9. Maier I, Wu GY. Hepatitis C and HIV co-infection: a review. *World J Gastroenterol* 2002; 8(4):577-579.
10. Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2(8670):1006-1008.
11. Mehta S, Levey JM, Bonkovsky HL. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001;5(4):979-1008.
12. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;258(5079):135-140.
13. Weiner AJ, Paliard X, Selby MJ, Medina-Selby A, Coit D, Nguyen S, et al. Intrahepatic genetic inoculation of hepatitis C virus RNA confers cross-protective immunity. *J Virol* 2001;75(15): 7142-7148.
14. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, Miskovsky E, Houghton M, Klimpel GR, et al. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology* 2001;33(6):1479-1487.
15. Major ME, Mihalik K, Puig M, Rehmann B, Nascimbeni M, Rice CM, et al. Previously infected and recovered chimpanzees exhibit rapid responses that control hepatitis C virus replication upon rechallenge. *J Virol* 2002;76(13):6586-6595.
16. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002;359(9316):1478-1483.
17. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, Wierenga EA, Santantonio T, Jung MC, et al. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995;346(8981):1006-1007.
18. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Schraut WW, Zachoval R, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117(4):933-941.
19. Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, Kansopon J, Weiner AJ, Chien DY, et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999;10(4):439-449.
20. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, Valli A, Massari M, Mori C, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98(3):706-714.
21. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected

- with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191(9):1499–1512.
22. Chien DY, Choo QL, Ralston R, Spaete R, Tong M, Houghton M, *et al.* Persistence of HCV despite antibodies to both putative envelope glycoproteins. *Lancet* 1993;342(8876):933.
 23. Prince AM, Brotman B, Lee DH, Ren L, Moore BS, Scheffel JW. Significance of the anti-E2 response in self-limited and chronic hepatitis C virus infections in chimpanzees and in humans. *J Infect Dis* 1999;180(4):987–991.
 24. Ishii K, Rosa D, Watanabe Y, Katayama T, Harada H, Wyatt C, *et al.* High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28(4):1117–1120.
 25. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, *et al.* Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282(5390):938–941.
 26. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG. Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Role of gamma-globulin prophylaxis in its prevention. *Gastroenterology* 1977;72(5 Pt 1):902–909.
 27. Feray C, Gigou M, Samuel D, Ducot B, Maisonneuve P, Reynes M, *et al.* Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;128(10):810–816.
 28. Piazza M, Sagliocca L, Tosone G, Guadagnino V, Stazi MA, Orlando R, *et al.* Sexual transmission of the hepatitis C virus and efficacy of prophylaxis with intramuscular immune serum globulin. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 1997;157(14):1537–1544.
 29. Ralston R, Thudium K, Berger K, Kuo C, Gervase B, Hall J, *et al.* Characterization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia viruses. *J Virol* 1993;67(11):6753–6761.
 30. Dubuisson J. Folding, assembly and subcellular localization of hepatitis C virus glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;242:135–148.
 31. Choo QL, Kuo G, Ralston R, Weiner A, Chien D, Van Nest G, *et al.* Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(4):1294–1298.
 32. Farci P, Shimoda A, Wong D, Cabezon T, De Giannis D, Strazzer A, *et al.* Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(26):15394–15399.
 33. Rosa D, Campagnoli S, Moretto C, Guenzi E, Cousens L, Chin M, *et al.* A quantitative test to estimate neutralizing antibodies to the hepatitis C virus: cytofluorimetric assessment of envelope glycoprotein 2 binding to target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(5):1759–1763.
 34. Morein B, Sundquist B, Hoglund S, Dalsgaard K, Osterhaus A. Iscom, a novel structure for antigenic presentation of membrane proteins from enveloped viruses. *Nature* 1984;308(5958):457–460.
 35. Polakos NK, Drane D, Cox J, Ng P, Selby MJ, Chien D, *et al.* Characterization of hepatitis C virus core-specific immune responses primed in rhesus macaques by a nonclassical ISCOM vaccine. *J Immunol* 2001;166(5):3589–3598.
 36. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, *et al.* Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002;169(6):3447–3458.

ADELANTOS EN EL DESARROLLO DE LA VACUNA CONTRA LA INFLUENZA

*John Treanor*¹

Hay muy buenas perspectivas con respecto a la vacuna contra la influenza. De hecho, el futuro de esa vacuna está en el presente porque estamos a punto de obtener la licencia en los Estados Unidos y quizá en otros países para la primera vacuna contra la influenza realmente nueva en los últimos 50 años.

El virus de la influenza se identificó como causa de esa enfermedad en 1933 y poco después se demostró que la inyección subcutánea de una forma inactivada del mismo podía estimular la producción de anticuerpos neutralizantes. Ya a comienzos de la década de 1940 se había demostrado que la influenza podía prevenirse en el ser humano con la administración intramuscular de preparaciones inactivadas del virus (1) y, aparte de las mejoras en materia de producción y formulación, nuestro principal enfoque en la prevención no ha cambiado mucho desde entonces.

Una de las razones es el alto grado de eficacia de la vacuna, especialmente en adultos sanos que pueden responder bien a la misma, sobre todo cuando hay un buen grado de compatibilidad entre la vacuna y la cepa epidémica circulante (2). Hay menores grados de eficacia en algunos grupos expuestos a alto riesgo, en particular en los ancianos, pero se ha demos-

trado que también en esos grupos la vacuna previene las complicaciones. Se ha establecido la eficacia en diversos resultados, que comprenden desde la prevención de la muerte por la enfermedad hasta la ausencia laboral durante varios días (3, 4). Por lo tanto, esta es una vacuna que claramente funciona y es bien tolerada, por lo que debe fomentarse su uso en varios grupos en la medida de lo posible.

Un cambio reciente es la constante ampliación de la lista de personas a quienes se les recomienda la vacuna. Los grupos destinatarios están formados por personas con alto riesgo de presentar complicaciones. Por ello, la principal estrategia para el uso de la vacuna se centra en la prevención de las complicaciones de la influenza mediante su administración a los grupos de alto riesgo. Estos grupos se han identificado durante varios años por medio de estudios epidemiológicos y comprenden personas mayores de 65 años; residentes en medios institucionales con alto riesgo de transmisión, y las llamadas personas de alto riesgo, como quienes padecen enfermedades crónicas que amplían la posibilidad de hospitalización o muerte por un episodio de influenza.

Además, la vacuna se usa para prevenir la transmisión entre los individuos de alto riesgo y las personas con quienes mantienen estrecho contacto, a saber, trabajadores de salud y familiares u otros en el hogar.

Se han agregado varios grupos a la lista de destinatarios de la vacuna (5). En los Estados

¹ Profesor Asociado de Medicina, Centro Médico de la Universidad de Rochester, Rochester, EUA.

Unidos, hace poco se recomendó la administración rutinaria de la vacuna contra la influenza a las personas mayores de 50 años. Esta recomendación se ha hecho no porque una persona esté expuesta a mayor riesgo de enfermarse de influenza al cumplir 50 años de edad, sino porque entre las personas de 50 a 65 años hay muchas de alto riesgo que no están vacunadas con la debida eficacia. Se ha demostrado claramente que las personas VIH-positivas están expuestas a un mayor riesgo de complicaciones causadas por la influenza y hay estudios que muestran que, si pueden responder a la vacuna, esta es inocua en ese grupo y eficaz para prevenir la influenza (6). Las mujeres en el segundo o tercer trimestre de embarazo se han señalado como personas expuestas a un riesgo de hospitalización mucho mayor por afecciones cardiopulmonares relacionadas con la influenza. Según los estudios realizados por Kathy Neuzil y otros investigadores en la Universidad de Vanderbilt, la tasa de hospitalización de las mujeres embarazadas es mucho mayor que la de otras (7); por lo tanto, hoy en día se recomienda la vacuna a las mujeres embarazadas o a quienes estén en su segundo o tercer trimestre de embarazo durante la temporada de influenza.

Otro asunto interesante que ha surgido es si se puede prevenir o no la transmisión de la influenza en las comunidades mediante la vacunación de los niños. Esta idea se ha debatido por algún tiempo debido a la función singular que desempeñan los niños en la transmisión de la influenza en una comunidad. La cuestión está en determinar si al vacunarlos rutinariamente se puede afectar la transmisión a las personas de alto riesgo al prevenir la propagación de los brotes.

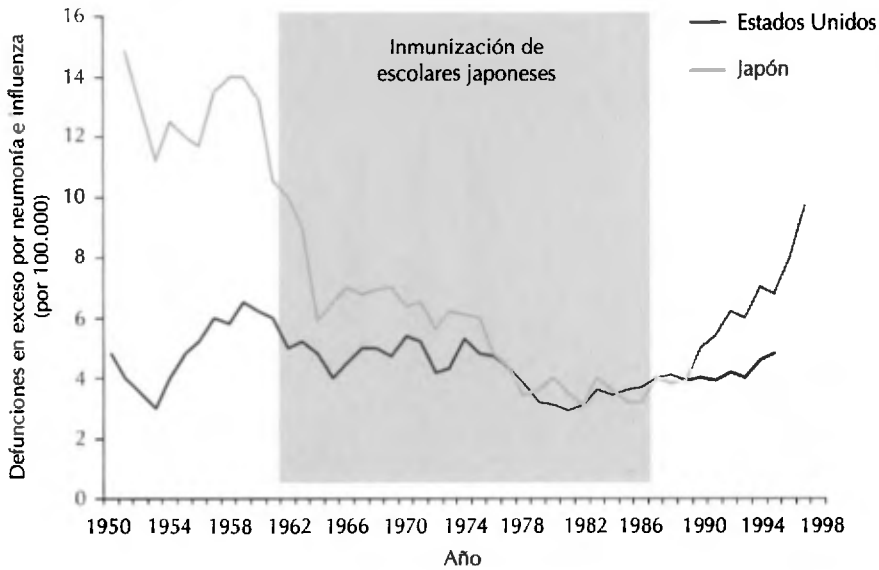
En respaldo de este concepto hay datos publicados en 2001 en los que se examinaron las tasas de incidencia de influenza en el Japón durante un período en que la vacuna contra esa enfermedad se administraba rutinariamente a los niños de edad escolar (8). Después de la pandemia ocurrida en el Japón en 1957, los escolares comenzaron a recibir la vacuna contra la influenza rutinariamente cada año y

durante ese tiempo hubo una marcada reducción de la mortalidad por esa causa en el Japón. Es interesante señalar que la reducción fue en una población anciana que no era objeto del programa de vacunación (figura 1). Cuando se discontinuó la política de la vacunación escolar hacia finales del decenio de 1980, la tasa de mortalidad por influenza en el Japón comenzó a aumentar, lo que indica que la vacunación de los niños de edad escolar podría ser una forma eficaz de prevenir esta enfermedad en la población en general.

Aunque es claro que las vacunas actuales son muy eficaces y su uso debe ampliarse, todavía hay varios campos en que podría mejorar su eficacia y se trabaja activamente en todos ellos. Entre esas actividades cabe citar mejoras en la producción, con un esfuerzo para reducir la dependencia con respecto a huevos embrionados como sustrato para la producción de la vacuna, así como actividades para mejorar la eficacia de la misma, particularmente en grupos de alto riesgo. En ese sentido, se ha señalado que a pesar de la mayor utilización de la vacuna en esos grupos, no se ha observado una disminución substancial de la mortalidad por neumonía e influenza en los hospitales de los Estados Unidos (9). Esto indica que se pueden necesitar otras estrategias para controlar debidamente este problema. Vemos que la indicación de esta vacuna podría ampliarse a nuevos objetivos dentro de la población, particularmente a los niños y, por supuesto, creemos que aún se necesitan estrategias de vacunación para combatir las pandemias.

En el resto del capítulo se analizarán algunas de las nuevas estrategias consideradas para el desarrollo de la vacuna contra la influenza. Algunas de ellas comprenden la posibilidad de usar dosis diferentes de las utilizadas actualmente en la vacuna de virus inactivados, la adición de coadyuvantes a esta última vacuna, la producción de la vacuna en sustratos diferentes de los huevos embrionados y los métodos de administración intranasal, en los que se podrían usar vacunas de virus vivos e inactivados.

FIGURA 1. Mortalidad por neumonía e influenza en el Japón y los Estados Unidos, 1950–1998.



Fuente: Reichert et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *New Engl J Med* 2001;344:889–896.

Una cuestión que ha surgido con respecto a la relativa escasez de vacuna en 2000 y 2001 es si es necesario o no usar siempre la dosis actualmente aceptada de cerca de 15 μg de hemaglutinina. Hemos examinado cuál es la respuesta inmunitaria a la vacuna con menores dosis y se ha demostrado que aun una reducción a 7,5 μg produce una reducción mensurable de la respuesta inmunitaria (10). El coeficiente de títulos de la media geométrica entre una dosis completa y media dosis es cerca de 20% mayor después de la vacunación con la dosis completa, y la diferencia en las personas que responden es aproximadamente de 5% a 10% menor en quienes reciben la mitad de la dosis (figura 2). Ese grado de reducción es ciertamente mensurable, aunque parece ser relativamente pequeño. Esa sería una posibilidad cuando las existencias de vacunas sean limitadas.

En la actualidad, las vacunas contra la influenza se formulan sin coadyuvantes y hay

gran interés en la posibilidad de mejorar la inmunogenicidad de la vacuna agregando esos agentes. En ese sentido, es importante tener presente que hay poco campo para mayor reatogenicidad con cualquier coadyuvante de la vacuna contra la influenza, puesto que esa es tradicionalmente una de las principales razones por las cuales la gente no se vacuna. Además, un coadyuvante ideal no traería como consecuencia un costo substancialmente mayor.

Se han realizado varios estudios de posibles coadyuvantes y se han hecho reformulaciones más potentes de la vacuna. La experiencia clínica más amplia ha sido con la emulsión MF59 de aceite en agua, que recibió la licencia recientemente. La figura 3 muestra los datos descriptivos de la experiencia con MF59 presentados por el Dr. A. Podda en la reunión internacional sobre enfermedades infecciosas celebrada en Singapur (11), quien muy gentilmente me los facilitó. La figura muestra la razón, entre vacunas con coadyuvante y sin

FIGURA 2. Diferencias en la respuesta inmunitaria con diferentes dosis de vacunación.

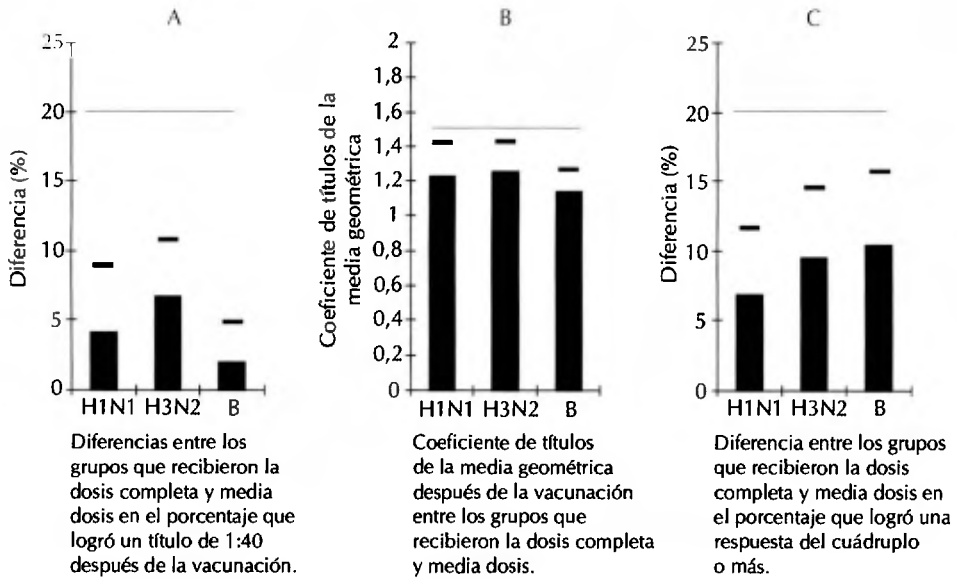
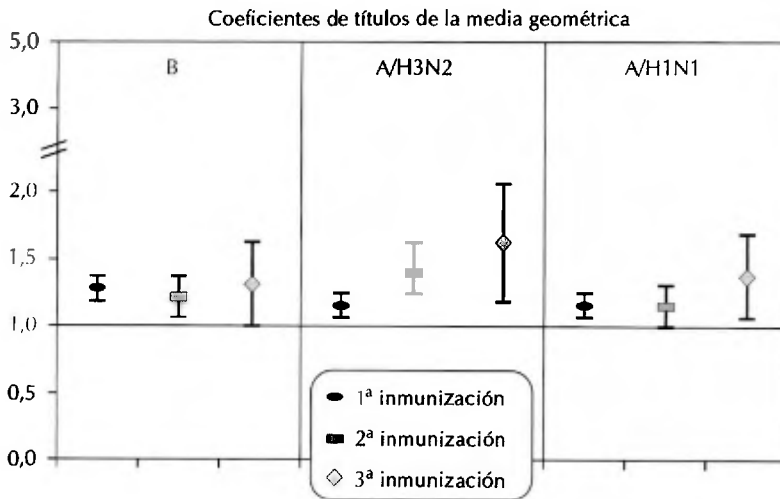


FIGURA 3. Metanálisis de inmunogenicidad de FLUAD®: aumento de la respuesta inmunitaria en ancianos.

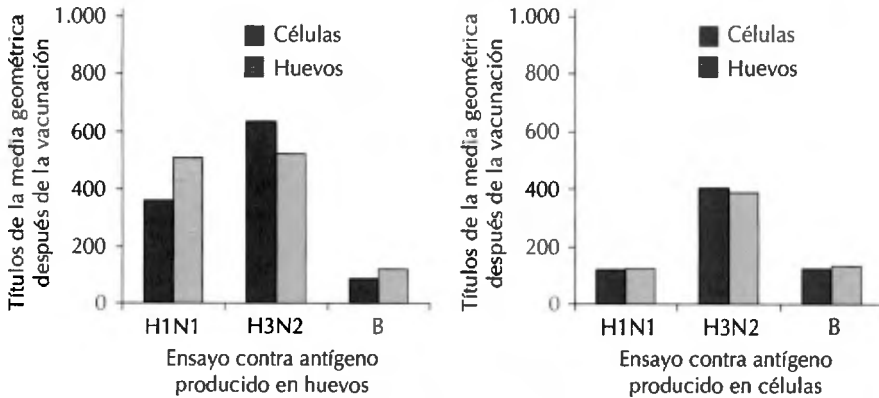


Fuente: Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: Experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19:2673-2680.

este, de títulos de la media geométrica obtenidos con la prueba de inhibición de la hemaglutinación después de la vacunación en un grupo de sujetos ancianos. Puede observarse

que por cada uno de los coadyuvantes examinados, la formulación con MF59 dio como resultado un aumento modesto pero importante de la respuesta.

FIGURA 4. Evaluación de la respuesta inmunitaria a la vacuna preparada con células renales caninas de Madin-Darby (MDCK) en adultos.

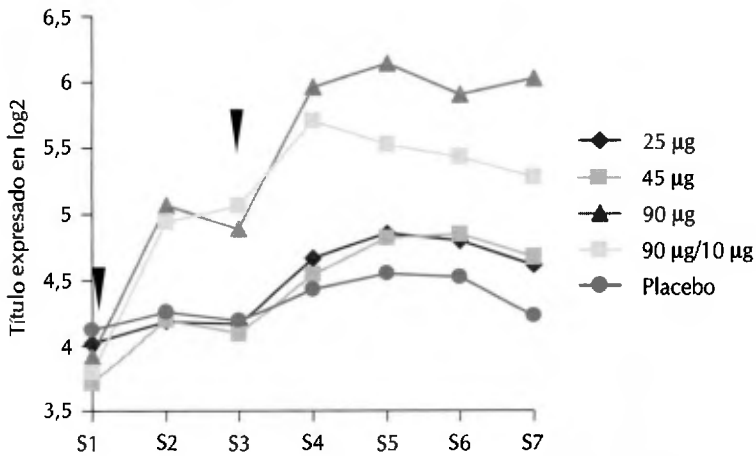


Fuente: Halperin SA, Smith B, Mabrouk T, et al. Safety and immunogenicity of a trivalent, inactivated, mammalian cell culture-derived influenza vaccine in healthy adults, seniors, and children. *Vaccine* 2002;20:1240-1247.

Las vacunas de uso actual se producen en huevos embrionados de gallina, que presentan varios inconvenientes, incluso cierta escasez de existencias y la posibilidad de selección de variantes de la hemaglutinina similares a las aviares, que podrían tener menor eficacia protectora. Por lo tanto, se ha expresado gran interés en desarrollar vacunas en sustratos distintos de los huevos. La figura 4 muestra la respuesta inmunitaria a una vacuna de virus inactivados producida en células renales caninas de Madin-Darby (MDCK), una línea celular de mamíferos (12). Como puede observarse, hay muy pocas diferencias entre esta y la vacuna preparada en huevos que podrían mediarse con la respuesta inmunitaria a la vacunación. Ambas vacunas fueron igualmente eficaces para estimular la producción de anticuerpos medida por la prueba de inhibición de la hemaglutinación. Una de las cosas interesantes de este estudio fue la falta de diferencias en estos virus, ya fuera que se ensayaran o no contra un antígeno producido en huevos o en células. En parte, esto puede deberse a que los virus semilla ya se han seleccionado en huevos, de manera que existe la posibilidad de que un virus seleccionado en células MDCK tenga una especificidad antigénica diferente.

Una alternativa al uso de células de mamíferos sería emplear células de insectos, con expresión por medio de vectores de baculovirus de alto rendimiento. Esto es especialmente atractivo en situaciones en que podría ser peligroso manejar el virus vivo de la influenza, como ha ocurrido con los virus H5 causantes de infecciones recientes. Cuando se notificaron estos casos de influenza mortal causada por H5N1 por primera vez en Hong Kong, se expresó interés inmediato en saber si un clon del gen que codifica la hemaglutinina, expresado en células de insectos por medio de baculovirus recombinante, sería un método eficaz para preparar una vacuna contra H5. Cuando se observó en adultos sanos (figura 5), se descubrió que la hemaglutinina obtenida de baculovirus era inmunogénica y activaba la producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus A/Hong Kong/156/97 (H5N1) (13). Sin embargo, la vacuna fue relativamente menos inmunogénica de lo que se esperaba y, de hecho, se necesitaron dosis de antígeno relativamente altas para activar la producción de anticuerpos neutralizantes. Esto es compatible con nuestra experiencia previa en el uso de hemaglutininas de virus más convencionales de la influenza, expresadas en baculovirus. Sin embargo, se ha

FIGURA 5. Títulos de neutralización contra la influenza A/Hong Kong/156/97 (H5N1).



Fuente: Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001;19:1732-1737.

notificado también que las vacunas tradicionales preparadas en huevos tienen una inmunogenicidad similarmente baja contra el virus H5 de la influenza (14).

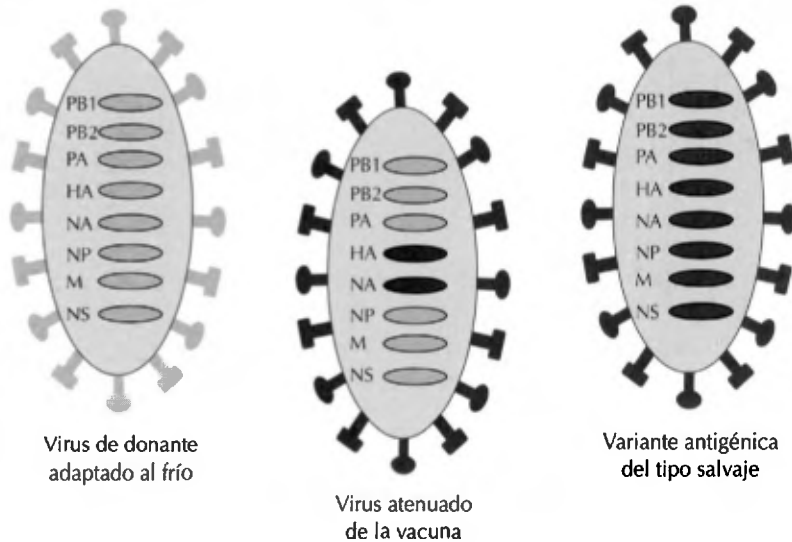
Un descubrimiento interesante es el concepto del uso del sistema de administración intranasal de la vacuna contra la influenza, que tiene la ventaja de provocar una respuesta inmunitaria mucosal. Se han estudiado dos enfoques de vacunas: de virus vivos atenuados y de virus inactivados. El uso de virus vivos atenuados de la influenza tiene una larga historia. El concepto fue recomendado por primera vez por Smorodintsev muy poco después del aislamiento del virus de la influenza y después de que los experimentos mostraron que las personas con infección experimental por el virus de la influenza manifestaron resistencia a la reinfección (15). Después de muchos años de ajustes empíricos, el método empleado con más éxito ha sido el desarrollo de los llamados virus adaptados al frío, por Maassab (16). Estos virus se han usado como virus principales de donante. En esta estrategia se aprovecha la capacidad natural de reagrupación de segmentos genéticos que tienen los virus de la influenza, con el fin de atenuar con rapidez

cualquier nueva variante antigénica mediante la producción de virus que contengan genes codificadores de atenuación a partir de un virus principal atenuado y genes codificadores de la nueva hemagglutina y la neuraminidasa a partir de la variante antigénica del tipo salvaje (figura 6).

Se ha demostrado que estas vacunas reagrupadas adaptadas al frío tienen muchas propiedades deseables para una vacuna atenuada de virus vivos. Presentan grados duplicables de infectividad y atenuación, que son propiedades muy importantes cuando se estima necesario producir nuevas cepas reagrupantes cada año. Además, no se transmiten eficientemente a los contactos susceptibles. Tienen estabilidad fenotípica, aun en períodos prolongados de multiplicación en niños pequeños porque los genes que codifican la atenuación son múltiples y hay varias mutaciones por atenuación. Sin embargo, es importante tener presente que el grado de infectividad de estos virus depende, hasta cierto punto, de la edad del receptor y del grado de inmunidad anterior al virus de la influenza.

Hace varios años, Robert Belshe y colaboradores obtuvieron los mejores datos que de-

FIGURA 6. Atenuación rápida de las nuevas variantes antigénicas mediante reagrupación genética.



muestran la eficacia protectora de esas vacunas, en un estudio en que se administró la vacuna del virus salvaje o un placebo intranasal a niños, sometidos luego a seguimiento para determinar la aparición de la influenza (17-19). La vacuna confirió un alto grado de protección contra la influenza A y B en el estudio, con una eficacia protectora general superior a 90% (cuadro 1). En el segundo año del estudio, se inoculó a los niños con un virus de la influenza que era una variación antigénica menor en relación con el virus de la vacuna y aun así la vacuna proporcionó una protección muy sólida contra el virus que tuvo esa variación (cuadro 2). Esta puede ser una característica singular de la vacuna de virus vivos para

proporcionar un tipo de inmunidad más amplia que también conferiría protección contra los virus con variación antigénica menor.

En adultos, los datos sobre la eficacia protectora no son tan extensos. Hemos realizado algunos estudios con una formulación trivalente de la vacuna adaptada al frío, mediante comparación con una vacuna de virus inactivados en un sistema modelo en que se evalúa la eficacia protectora por medio de infección artificial de los voluntarios con los virus del tipo salvaje. En este estudio examinamos la vacuna adaptada al frío o la vacuna de virus inactivados para determinar su capacidad de conferir protección contra los tres tipos de componentes que contienen las vacunas, mediante inocula-

CUADRO 1. Eficacia protectora de la vacuna trivalente contra la influenza adaptada al frío en los niños.

Grupo	No. de sujetos	No. (y porcentaje) de sujetos documentados en el laboratorio		
		Influenza A ^a	Influenza B ^b	Cualquier tipo
Placebo ^c	532	64 (12,0)	37 (7,0)	95 (17,8)
Vacuna	1.070	7 (0,7)	7 (0,7)	14 (1,9)

^a La eficacia protectora contra la influenza A es de 95% (IC₉₅ 88%, 97%).

^b La eficacia protectora contra la influenza B es de 91% (IC₉₅ 79%, 96%).

^c Seis niños del grupo que recibió placebo tuvieron influenza A y B.

CUADRO 2. Eficacia protectora contra la variante antigénica menor, A/Sydney/95.

Grupo	No. de sujetos	No. (y porcentaje) de sujetos con enfermedad causada por los virus A/H3N2		
		Similares a Wuhan ^a	Similares Sydney ^b	Cualquier tipo
Vacuna	917	0 (0)	15 (2)	15 (2)
Placebo	441	4 (1)	51 (12)	55 (12)

^a La eficacia protectora contra un virus similar a Wuhan fue de 100% (54%, 100%).

^b La eficacia protectora contra un virus similar a Sydney fue de 86% (75%, 92%).

ciones separadas con H1, H3 y los virus B (20). La figura 7 muestra los resultados agrupados y la razón de posibilidades de eliminar el virus, contraer la infección o enfermarse de influenza, definida como la presencia de una infección junto con enfermedad clínica después de recibir una vacuna trivalente o una adaptada al frío, en comparación con un placebo. Vimos que ambas vacunas conferían protección. En este modelo, la vacuna de virus inactivados parece ser algo mejor que la adaptada al frío, pero si se examina el criterio primario de valoración, que es la manifestación de la enfermedad causada por la influenza, estos resultados son estadísticamente significativos.

No obstante, en los adultos mayores, estas vacunas parecen tener relativamente poca inmunogenicidad porque no se difunden bien cuando hay inmunidad anterior, que suele ser el caso en este grupo de población. Así, hemos

estado examinando otros métodos. Uno de ellos sería el uso de técnicas de genética inversa para el desarrollo de vacunas con mutaciones específicas. En el pasado, este fue un procedimiento muy difícil que exigió la construcción de segmentos genéticos artificiales *in vitro*, pero recientemente se ha descubierto una nueva forma de hacerlo con un sistema de plásmidos en que, a partir de estos últimos, se pueden elaborar virus completamente con cualquier mutación deseada (21) (figura 8). Al eliminar la necesidad de tener un virus auxiliar, ahora es posible producir vacunas que tengan varias mutaciones. Una de las propuestas hasta ahora incluye una vacuna con mutaciones en el gen NS1, que se ha propuesto como antagonista del interferón (22). Otros métodos incluyen virus con supresión de la proteína NS2 que, por tanto, no son infecciosos, y virus con cambios en el canal de iones

FIGURA 7. Resultados agrupados de estudios de infección experimental en adultos.

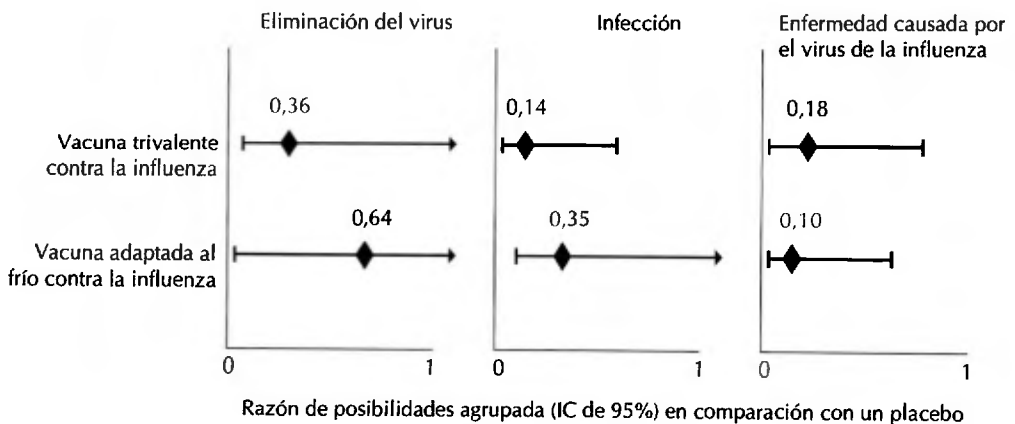
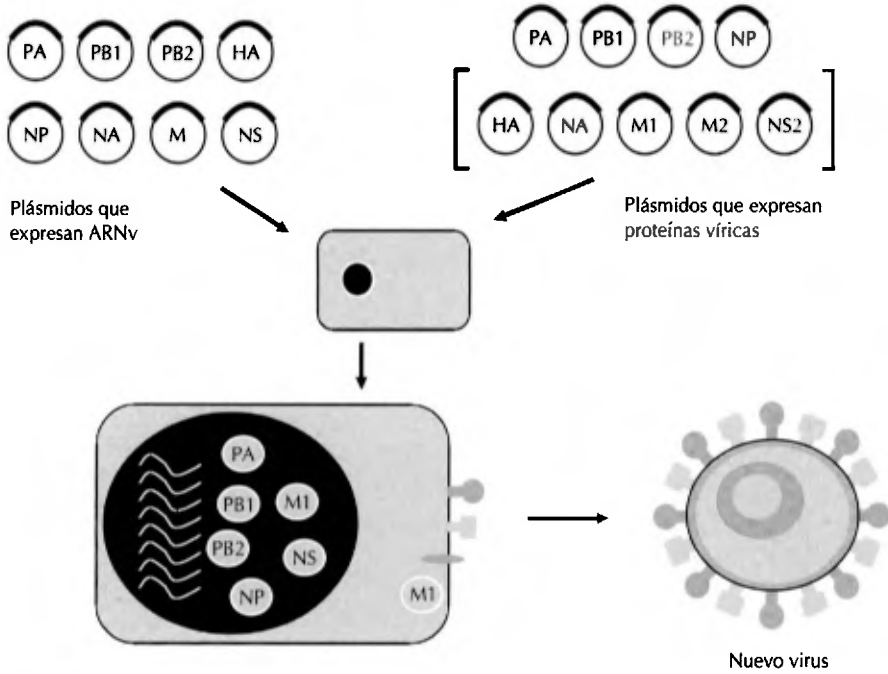


FIGURA 8. Obtención de virus a partir de plásmidos.



Fuente: Neumann G, Watanabe T, Ito H, et al. Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999;96:9345-9350.

M2 o con supresión de neuraminidasa, todos los cuales parecen ser prometedores.

En cuanto a los métodos de administración intranasal de vacunas de virus inactivados, se ha sabido por mucho tiempo que si uno pone un virus inactivado en la nariz, produce una respuesta inmunitaria, aunque no sea muy eficiente. Por lo tanto, se han evaluado varios coadyuvantes para determinar su capacidad de generar una respuesta a la vacuna nasal. El centro de más atención ha sido el uso de la toxina del cólera que, según se ha demostrado, es un potente coadyuvante mucoso. Además, algunos datos indican que la administración de una vacuna de virus inactivados por vía intranasal con toxina del cólera produce una forma de inmunidad con protección cruzada que no depende de los anticuerpos específicos contra hemaglutinina, lo que no se entiende muy bien (23). Este método crea el problema de que la subunidad beta de estas toxinas se

fija muy estrechamente a los gangliósidos que se encuentran en el tejido neural y que posteriormente son transportados al bulbo olfatorio, por lo menos en los roedores (24). No está clara la importancia de este descubrimiento en lo que respecta a toxicidad en el ser humano, pero es motivo de preocupación con respecto al uso de esas toxinas para métodos de administración intranasal en el ser humano.

Se estudian otros métodos de administración intranasal de vacunas inactivadas, incluso el uso de proteosomas o moléculas de hemaglutinina formuladas con proteínas de la membrana externa de *N. meningitidis* (25). Varios estudios preliminares en sujetos humanos han mostrado que estas vacunas producen una respuesta sistémica de anticuerpos razonable y una respuesta mucosa excelente en adultos sanos; ese método ha sido sometido ahora a prueba en el modelo de inoculación experimental por John Oxford y otros investigadores (26).

RECUADRO 1. Métodos de administración intranasal de la vacuna contra la influenza.

Vacuna de virus vivos

- Sistema de multiplicación
- Activación de todas las partes del sistema inmunitario
- Necesidad de ajustar el grado de atenuación e inmunogenicidad
- Inocuidad: estabilidad y reagrupación genéticas

Vacuna de virus inactivados

- Sistema carente de multiplicación
- ¿No depende tanto de la inmunidad previa?
- Necesidad de coadyuvante o formulación
- Inocuidad: irritación nasal, ¿tejido neural?

En el recuadro 1 se resumen las diferencias entre los métodos de administración intranasal de vacunas de virus vivos e inactivados. Los dos métodos son similares en muchos aspectos, pero las vacunas de virus vivos son sistemas en proceso de multiplicación en que la respuesta inmunitaria se puede ampliar mediante multiplicación *in situ*. Por otra parte, las vacunas de virus inactivados no se multiplican y, en general, exigen la adición de coadyuvantes para ser inmunogénicas. Como consecuencia, cada método crea un conjunto diferente de preocupaciones en materia de inocuidad. Sin embargo, en definitiva, ambos se destinan a producir una respuesta inmunitaria mucosa en las vías respiratorias superiores.

En conclusión, todavía estamos trabajando en varias vías para mejorar la eficacia de las vacunas contra la influenza. Todos estos acontecimientos revisten importancia crítica porque nos preparan para la próxima pandemia que pueda amenazarnos en el futuro.

REFERENCIAS

1. Francis T, Jr, Salk JE, Pearson HE, Brown PN. Protective effect of vaccination against influenza A. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944;55:104–105.
2. Meiklejohn G, Eickhoff TC, Graves P, I J. Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976–1977. *J Infect Dis* 1978;138:618–624.
3. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778–784.
4. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889–893.
5. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, CDC-Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-3):1–31.
6. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430–433.
7. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. The impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094–1102.
8. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889–896.
9. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499–505.
10. Treanor J, Keitel W, Belshe R, et al. Evaluation of a single dose of half strength inactivated influenza vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2002;20:1099–1105.
11. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19:2673–2680.
12. Halperin SA, Smith B, Mabrouk T, et al. Safety and immunogenicity of a trivalent, inactivated, mammalian cell culture-derived influenza vaccine in healthy adults, seniors, and children. *Vaccine* 2002;20:1240–1247.

13. Treanor JJ, Wilkinson BE, Maseoud F, *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans. *Vaccine* 2001;19:1732-1737.
14. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Zambon M. Evaluation of two doses of either subunit- or MF-59 adjuvanted subunit influenza Duck/Singapore-Q/F119-3/97 (H5N3) vaccine in healthy adults. Trabajo presentado en la Second International Conference on Influenza and Other Respiratory Viruses. Cayman Islands, 1999.
15. Smorodintseff AA, Tushinsky KMD, Drobyshenskaya AI, Korovin AA, Osetroff AI. Investigation of volunteers infected with the influenza virus. *Am J Med Sci* 1937;194:159-170.
16. Maassab HF. Biologic and immunologic characteristics of cold-adapted influenza virus. *J Immunol* 1969;102:728-732.
17. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, *et al.* The efficacy of live attenuated cold-adapted trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;358:1405-1412.
18. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, *et al.* Correlates of immune protection induced by live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 2000;181:1133-1137.
19. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, *et al.* Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136:168-175.
20. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, *et al.* Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999;18:899-906.
21. Neumann G, Watanabe T, Ito H, *et al.* Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999;96:9345-9350.
22. Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, *et al.* Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: a vaccine approach. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000;97:4309-4314.
23. Tumpey TM, Renshaw M, Clements JD, Katz JM. Mucosal delivery of inactivated influenza vaccine induces B-cell-dependent heterosubtypic cross-protection against lethal influenza A H5N1 virus infection. *J Virol* 2001;75:5141-5150.
24. van Ginkel FW, Jackson RJ, Yuki Y, McGhee JR. Cutting edge: The mucosal adjuvant cholera toxin redirects vaccine proteins into olfactory tissues. *J Immunol* 2000;165:4778-4782.
25. Plante M, Jones T, Allard F, *et al.* Nasal immunization with subunit proteosome influenza vaccines induces serum HAI, mucosal IgA and protection against influenza challenge. *Vaccine* 2001;20:218-225.
26. Treanor J, Burt D, Lowell G, Fries L. Phase I evaluation of an intranasal proteosome-influenza vaccine in healthy adults. Trabajo presentado en la Fourth Annual Conference on Vaccine Research. Washington, D.C., 2001.

PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE UNA VACUNA CONTRA EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

*Peter F. Wright*¹

INTRODUCCIÓN

El virus sincicial respiratorio (VSR) es una importante causa de enfermedad respiratoria en lactantes, niños pequeños y ancianos. Se estima que anualmente ocurren más de 2 millones de defunciones de niños por infecciones respiratorias agudas, de los cuales cerca de 64 millones de casos y 200.000 defunciones son por el VSR. El camino hacia el desarrollo de una vacuna para la prevención del VSR ha sido difícil y las perspectivas en ese sentido siguen siendo tan desalentadoras que el único motivo para que los investigadores continúen su búsqueda es el impacto de la enfermedad.

Este capítulo proporcionará información básica sobre la importancia del VSR como causa de enfermedad, así como una breve historia de los intentos para desarrollar una vacuna eficaz y los adelantos logrados hasta la fecha.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

El VSR es un virus de ARN monocatenario con dos glucoproteínas de envoltura que han sido las principales metas antigénicas para el desarrollo de la vacuna: la proteína de fusión F y la

proteína de adhesión G. Se reconocen dos subgrupos, a saber, VSR-A y VSR-B, que difieren muy notablemente en su proteína G. Como punto a favor del desarrollo de vacunas, no se produce el cambio antigénico progresivo con el tiempo como en el caso de la influenza.

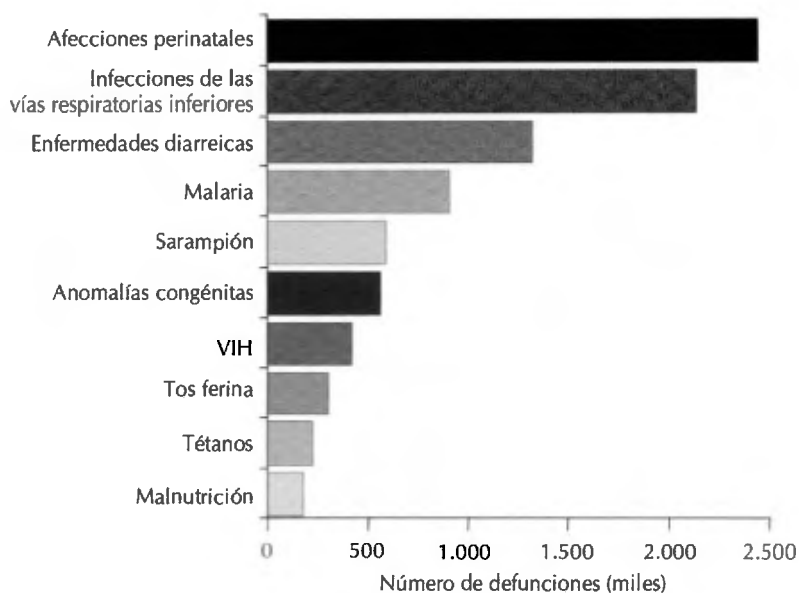
EPIDEMIOLOGÍA

La importancia del VSR para la salud pública en los Estados Unidos está bien definida (1). Alrededor del mundo, las infecciones de las vías respiratorias inferiores son una causa importante de defunción en los niños (figura 1) y el VSR es la causa más importante de enfermedad respiratoria grave en lactantes. La infección por VSR se encuentra en todas partes y afecta a tres cuartas partes de los lactantes en el primer año de vida y a casi todos al final del segundo año. Se estima que en los Estados Unidos causa alrededor de 100.000 hospitalizaciones y 500 defunciones, con costos médicos anuales superiores a US\$ 300 millones (1).

Hay un marcado patrón estacional de aislados del VSR, prevalente solo durante los meses de invierno. En la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee (EUA), hemos llevado a cabo vigilancia epidemiológica por muchos años, lo que nos ha permitido producir un gráfico compuesto confiable de la enfermedad estacional (figura 2). Hay solo una pe-

¹ Departamentos de Pediatría, Patología y Microbiología e Inmunología, Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, EUA.

FIGURA 1. Carga estimada de la enfermedad en los niños menores de 5 años en todo el mundo, 2000.



Fuente: Organización Mundial de la Salud, Global Burden of Disease 2000 Project.

queña variación temporal en la epidemia de un año a otro y la incidencia máxima ocurre en diciembre, enero o febrero de cada año. Se observan pequeñas diferencias en la gravedad de un año a otro, como se indica en las cifras de

hospitalización, pero ocurre una epidemia previsible cada año. No hay claves sobre la ubicación del virus durante los meses de verano. La epidemividad en climas tropicales no está tan bien definida. Uno de los objetivos de un estu-

FIGURA 2. Estacionalidad de la infección por el virus sincicial respiratorio, Nashville, Tennessee, EUA.

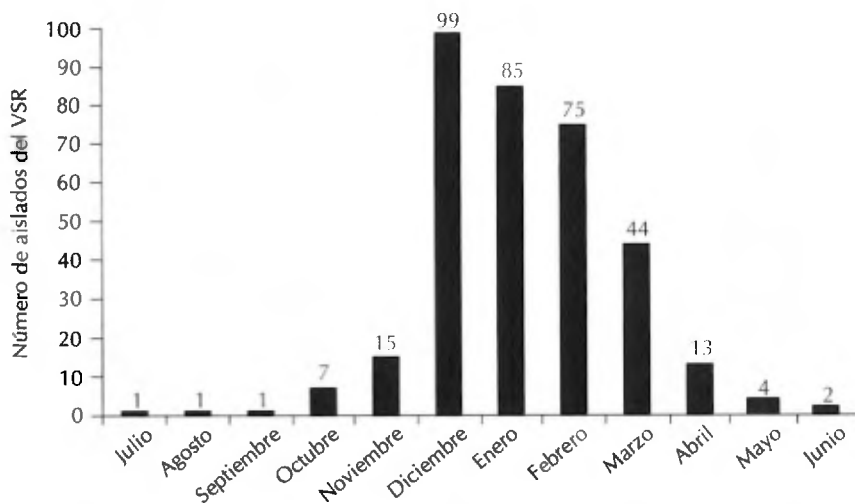


FIGURA 3. Porcentaje de infecciones de las vías respiratorias superiores atribuible a virus respiratorios cultivables.

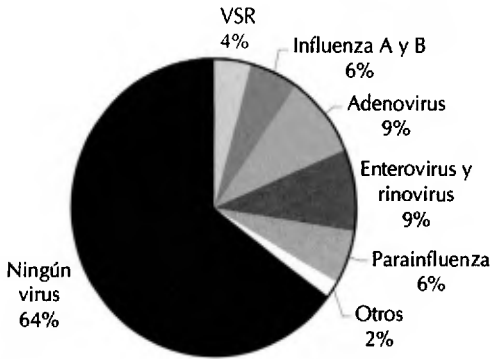
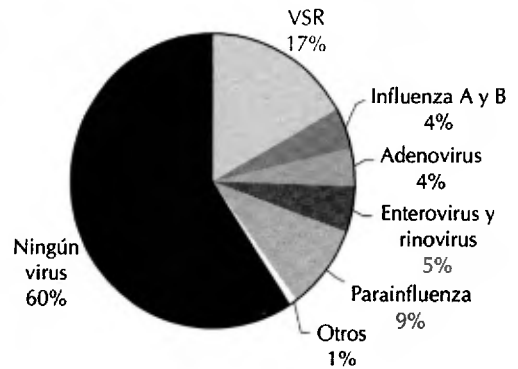


FIGURA 4. Porcentaje de infecciones de las vías respiratorias inferiores atribuible a virus respiratorios cultivables.



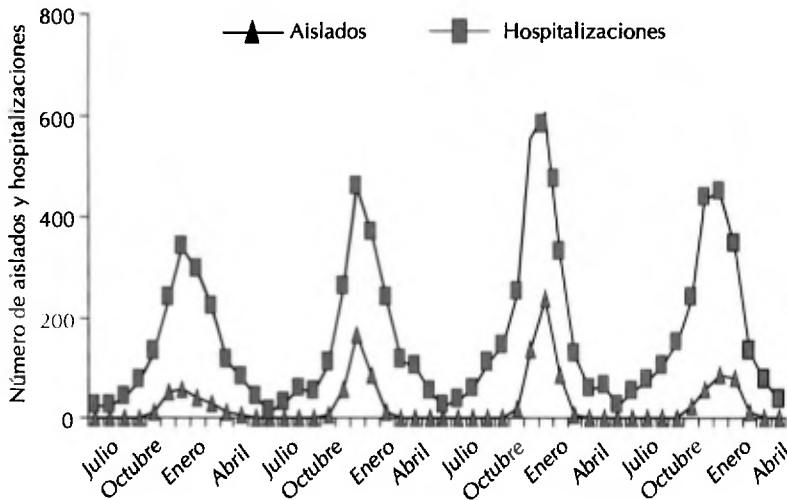
dio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se describirá más adelante en este capítulo, es comprender mejor las variaciones de la estacionalidad del VSR.

En Vanderbilt, en un período de 25 años hemos examinado los virus respiratorios aislados de niños con infecciones respiratorias. La figura 3 indica los virus aislados de niños con infecciones de las vías respiratorias superiores. El VSR, que representa 4% del total, no parece destacarse particularmente y su aislamiento es comparable al de los virus A y B de la influenza, adenovirus, enterovirus y los grupos de virus de la parainfluenza, o quizá menor que el de todos ellos. Sin embargo, cuando examinamos las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (figura 4), vemos que el VSR causa 17% de las enfermedades. Es notable que todavía no hayamos podido aislar un virus con métodos tradicionales de cultivo tisular en 60% de los pacientes. No está claro cuándo se podrán obtener mejores claves sobre enfermedades respiratorias de origen desconocido con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o las técnicas más modernas de cultivo tisular. Sin embargo, es razonable suponer que aún hay nuevos virus por descubrir como causa de enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores en los niños y que la estimación actual de la carga de la enfermedad causada por virus como el VSR es apenas una aproximación mínima.

Algunas de las pruebas más impresionantes del impacto del VSR provienen de una notable relación temporal de los aislados de ese virus con la hospitalización por bronquiolitis y neumonía en los niños (figura 5). Algunas de esas enfermedades respiratorias invernales son debidas a influenza y es cada vez más claro que los metapneumovirus humanos pueden imitar al VSR en su aspecto temporal y clínico (2). Sin embargo, la constante superposición de aislados del VSR y de casos de bronquiolitis y neumonía que llenan los hospitales en los Estados Unidos cada invierno hace que sea innegable la relación causal del VSR con la enfermedad respiratoria grave.

En un estudio de la incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores por causa del virus sincicial respiratorio en los niños menores de 5 años, apoyado por la OMS, se examina el impacto del VSR en cuatro países: Indonesia, Mozambique, Nigeria y Sudáfrica. La estacionalidad de la enfermedad parece ser idiosincrásica y en varios sitios geográficamente próximos de la región oriental de Sudáfrica y Mozambique la epidemia tiene una estacionalidad diferente. La incidencia general de infecciones graves de las vías respiratorias inferiores, particularmente en el primer año de vida, es mayor en las regiones de los países en desarrollo que en los Estados Unidos, pero las tasas de incidencia de infecciones respiratorias graves causadas por el VSR son bastante com-

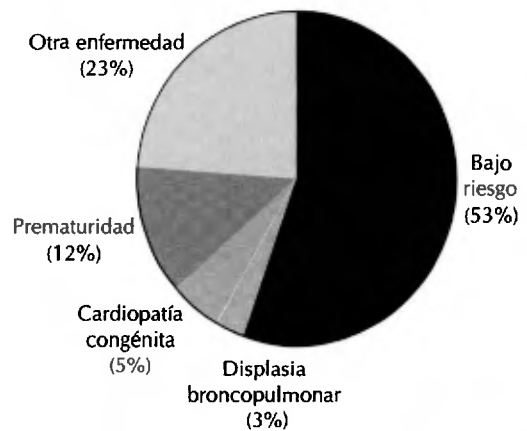
FIGURA 5. Correlación de las hospitalizaciones pediátricas por bronquiolitis y neumonía con aislados del virus sincial respiratorio, representativa de cuatro años consecutivos de datos, Hospital de Vanderbilt, Nashville, Tennessee, EUA.



parables. Un análisis completo de estos datos y los estudios detallados de Weber y colaboradores (3) establecerán el efecto del VSR en los países en desarrollo. En nuestra opinión, de estos estudios se desprenderá que el VSR es una causa de enfermedad tan importante en los países en desarrollo como en los Estados Unidos, pero que se sobreponen con alguna enfermedad respiratoria grave en países como Mozambique y Sudáfrica, la cual puede ser una enfermedad bacteriana, potencialmente neumocócica. Ahora se ha comenzado a demostrar que, en países como Sudáfrica, la infección por el VIH influye en la epidemiología y el impacto del VSR (4).

Cuando se examinan las hospitalizaciones causadas por el VSR en los Estados Unidos, es claro que ese virus causa con más frecuencia un número desproporcionado de casos de enfermedad grave en ciertas poblaciones expuestas a alto riesgo (figura 6). Sin embargo, cuando se examinan las hospitalizaciones por causa del VSR —a partir de los datos obtenidos en el Estado de Tennessee— 53% de los niños hospitalizados por causa del VSR no presentaban ningún riesgo identificable (5). Como sucede con la influenza, la hepatitis B y

FIGURA 6. Enfermedad subyacente en los niños hospitalizados con infección por el virus sincial respiratorio.



Fuente: Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6): 865–870.

otras enfermedades, la concentración de las actividades de desarrollo de vacunas o de otras medidas de prevención en personas de alto riesgo quizá no tenga un efecto importante en la enfermedad como un todo.

DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL VSR

El camino hacia el desarrollo exitoso de una vacuna para prevenir la infección por el VSR ha sido largo y, aunque no hemos llegado al final, se han hecho descubrimientos y logrado adelantos prometedores. Al principio hubo una lamentable experiencia en la que se observó intensificación de la enfermedad después de administrar una vacuna parenteral inactivada (6). Eso llevó a trabajar mucho para tratar de entender la correlación de la inmunidad y la patogénesis de la intensificación de la enfermedad en modelos animales. En sentido operativo, eso nos llevó a concentrarnos casi totalmente en métodos de producción de vacunas atenuadas de microorganismos virus y, en particular, en la administración intranasal de vacunas.

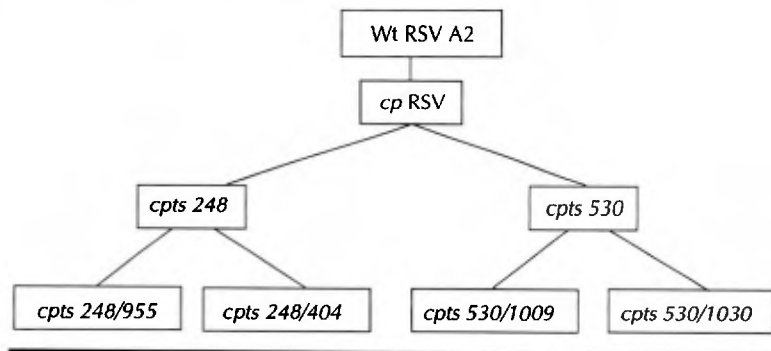
La vacuna desarrollada en un principio fue una vacuna contra el VSR pasada por frío ("cold-passaged"—cp) evaluada en adultos y niños pequeños (7). En esa época, examinamos también algunas vacunas contra el VSR sensibles a la temperatura (ts) producidas por mutagénesis (8). Este trabajo preliminar estableció

gran parte de la prueba de principio de la administración de una vacuna por vía nasal, pero las vacunas no se atenuaron lo suficiente o fueron genéticamente inestables. Luego, pasaron cerca de 15 años en que las actividades de desarrollo de vacunas estuvieron prácticamente congeladas. A continuación se hizo un esfuerzo por retroceder y someter el virus adaptado al frío a otro proceso de mutagénesis, lo que dio lugar a los grupos de virus pasados por frío ("cold-passaged RSV") y sensibles a la temperatura (cpts) que aparecen en la parte superior de la figura 7. Esos virus se sometieron a extensa evaluación en modelos animales para establecer un gradiente de sensibilidad creciente a la temperatura, correlacionado con atenuación creciente (9).

La línea horizontal en la figura 7 representa otro adelanto de gran importancia en nuestra capacidad de desarrollar vacunas atenuadas de virus vivos contra el VSR. Este fue el aporte de la genética inversa y las técnicas moleculares hecho por Peter Collins, que permitió introducir mutaciones estabilizadas y suprimir determinadas proteínas víricas (10). En el genoma vírico, hay por lo menos cuatro proteínas que se han suprimido: NS1, NS2, SH y M2. Se han

FIGURA 7. Obtención de vacunas atenuadas contra el virus sincicial respiratorio de virus vivos.

Cepas obtenidas de sustancias biológicas:



Cepas recombinantes:

rA2cp248/404/ΔSH
rA2cp248/404/1030/ΔSH
 rA2cp248/404/1030
 rA2cp248/404/ΔNS2
 rA2cp530/1009/ΔNS2

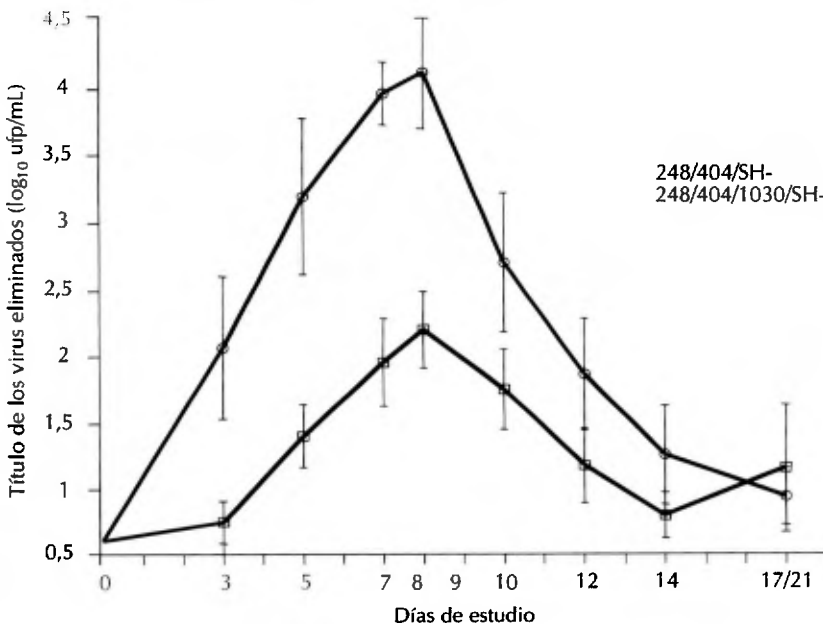
mantenido las mutaciones del material original pasado por frío marcado "cold-passaged"—cp) e introducido otras. Ahora tenemos una colección de vacunas atenuadas y podemos examinar el proceso de su evaluación como candidatas apropiadas para uso humano.

EVALUACIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL VSR

La evaluación de cualquier vacuna para lactantes es un proceso que consume mucho tiempo. Es posible evaluar a los adultos con relativa facilidad y lo mismo a los niños seropositivos. Hemos establecido un criterio para una vacuna infantil contra el VSR, que no se debe multiplicar en adultos ni en niños seropositivos, si esperamos una atenuación apropiada para niños seronegativos. Hemos visto pocas diferencias entre un niño infectado por el VSR y un adulto que se ha infectado muchas veces por ese virus, en lo que respecta a su resistencia a la infección por una vacuna atenuada contra el VSR.

Examinamos luego a los niños seronegativos de 4 a 24 meses de edad. En ese grupo, vemos una considerable eliminación del virus, en la que influye el grado de atenuación relativa de la vacuna (figura 8). Este es un importante indicio de inmunidad al VSR, puesto que la infección natural anterior por el virus invalida casi por completo la eliminación del virus vacunal, que de lo contrario se observa en niños seronegativos en proporción de 4–5 logs del virus por ml de lavado nasal durante varios días. La figura 8 muestra el efecto de otras mutaciones para reducir la eliminación del virus: la vacuna 248/404, presentada en la línea superior, se atenúa más con la supresión adicional de SH y la mutación 1030 para formar el virus designado como 248/404/1030/ Δ SH. Ambas vacunas, la 248/404 y la 248/404/1030/ Δ SH, parecieron ser totalmente inocuas en este grupo de edad en estudios de fase 1 de tamaño moderado. La respuesta humoral y mucosa de anticuerpos a las vacunas atenuadas contra el VSR en este grupo de edad fue amplia y bastante constante. Se ha conside-

FIGURA 8. Patrones de recuperación del virus después de la inoculación intranasal de dos vacunas contra el virus sincicial respiratorio, 248/404 y 248/404/1030/ Δ SH, en niños seronegativos de 4 a 24 meses de edad.



rado la posibilidad de tratar de autorizar el uso de una vacuna, como la 248/404, para limitar el efecto de infecciones secundarias por el VSR, con otitis media como resultado inmediato y enfermedad de las vías respiratorias inferiores esporádicamente.

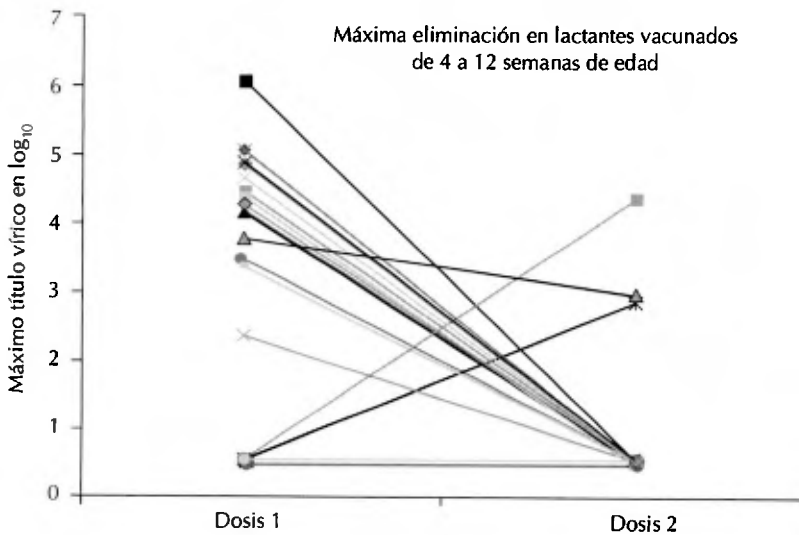
Sin embargo, puesto que el VSR causa la enfermedad más grave en los tres primeros meses de edad, la meta ha sido una vacuna que pueda aplicarse en los primeros meses de vida. Se han administrado dos vacunas a este grupo de edad, a saber: 248/404 cpts y 248/404/1030/ Δ SH cpts, (11). Con la vacuna 248/404, se observó enfermedad leve de las vías respiratorias superiores de menos de 1 día de duración entre 8 y 10 días después de la administración de la vacuna. No se observó enfermedad con la vacuna 248/404/1030/ Δ SH más atenuada. En los niños de 1 mes de edad, el patrón de eliminación parece ser casi el mismo que en los niños de 6 a 24 meses de edad (datos omitidos). Por ende, la concentración de anticuerpos maternos no influye en la elimina-

ción del virus de la vacuna en las vías respiratorias superiores. Se ha hecho la misma observación en casos de infección natural (12).

En los niños de 1 a 2 meses, los anticuerpos maternos produjeron una clara modulación descendente de la respuesta inmunitaria. En particular, este grupo de edad no mostró una respuesta de anticuerpos neutralizantes después de la primera dosis de la vacuna. Pudimos detectar una respuesta de IgA en suero a la proteína G. De particular interés fue el hecho de que, a pesar de la ausencia de una respuesta de anticuerpos neutralizantes a la primera dosis de la vacuna, casi no se observó eliminación del virus después de administrar una segunda dosis de 1 a 6 meses más tarde (figura 9). La protección al administrar una segunda dosis de la vacuna pareció guardar relación con la respuesta de IgA a la proteína G (11).

Aun con la segunda dosis de vacuna, la respuesta mensurable más coherente se observó en la clase IgA en suero y la segunda dosis no produjo un título mensurable de anticuerpos

FIGURA 9. Recuperación del virus con la primera y la segunda dosis de la vacuna 248/404 contra el virus sincicial respiratorio en lactantes de 1 a 2 meses de edad.



Fuente: Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE Jr, Boyce TG *et al.* Evaluation of alive, cold-passaged, temperature sensitive, respiratory syncytial virus vaccine in infancy. *J Infect Dis* 2000;182:1331-1342.

neutralizantes. Eso no es diferente de lo que ocurre con la infección natural por el VSR en un niño de 1 a 2 meses. Solo alrededor de 30% a 50% de los niños enfermos y hospitalizados por causa de infección por el VSR, a pesar de presentar un alto grado de eliminación del virus, demostrarán tener una respuesta de anticuerpos neutralizantes a la infección primaria (12).

Hubo algunos niños que no eliminaron el virus con la primera dosis de la vacuna, pero sí con la segunda, lo que indica el valor de una segunda dosis para completar el esquema de vacunación.

La supresión de NS2 altera la virulencia de una forma desconcertante. Esa proteína suprime la respuesta al interferón (13). La supresión de NS2 tiene un efecto muy impresionante en la supresión de la multiplicación del virus aun en niños seronegativos. Por lo tanto, esta supresión es una vía muy atractiva que debe seguir explorándose.

En vista de la intensificación de la enfermedad observada con las vacunas inactivadas, a lo largo de toda esta vía de desarrollo examinamos muy cuidadosamente todas las enfermedades observadas en el período de vigilancia después de la vacunación. En toda la experiencia con vacunas atenuadas de virus vivos, no hay nada parecido a la intensificación de la enfermedad observada después de administrar la vacuna inactivada. De hecho, pese a no haberse buscado específicamente, hay pruebas de la protección conferida por estas vacunas (11).

RESUMEN

Se ha demostrado que el VSR tiene un efecto considerable en los países en desarrollo y en el mundo industrializado. Gran parte de su efecto se produce en niños de otro modo sanos. Creemos que las vacunas intranasales de virus vivos siguen siendo el método de prevención más prometedor. Disponemos de instrumentos poderosos para lograr un grado apropiado de atenuación. A partir de la administración de una segunda dosis de la vacuna y de la protección observada en el período de

vigilancia, tenemos indicios de que, a pesar de la imposibilidad de prevenir la reinfección por el VSR, en el futuro próximo tendremos una vacuna con capacidad para modular considerablemente la gravedad de la enfermedad y, de esa forma, prevenir la pesada carga de la hospitalización causada por ese virus.

REFERENCIAS

1. Shay DK, Colman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimated respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183(1):16-22.
2. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7(6):719-724.
3. Weber MW, Miligan P, Giadom B, Pate MA, Kwara A, Sadiq AD, et al. Respiratory illness after severe respiratory syncytial virus disease in infancy in The Gambia. *J Pediatr* 1999;135(6):683-688.
4. Madhi SA, Venter M, Madhi A, Petersen MK, Klugman KP. Differing manifestations of respiratory syncytial virus-associated severe lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):164-170.
5. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6):865-870.
6. Kim HW, Canchota JG, Brande CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite poor administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-434.
7. Kim HW, Arrobio JO, Pyles G, Brandt CD, Camargo E, Chanock RM, et al. Clinical and immunological response of infants and children to administration of low-temperature adapted respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1971;48(5):745-755.
8. Wright PF, Shinozaki T, Fleet W, et al. Evaluation of a live, attenuated recombinant respiratory syncytial virus vaccine in infants. *J Pediatrics* 1976;88:931-936.
9. Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Vaccine* 2001;20(Suppl 1):S32-S37.
10. Collins PL, Murphy BR. Respiratory syncytial virus: reverse genetics and vaccine strategies. *Virology* 2002;297(2):204-211.

11. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE Jr, Boyce TG, *et al.* Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine in infancy. *J Infect Dis* 2000;182:1331–1342.
12. Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F. Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002;185(8):1011–1018.
13. Schlender J, Bossert B, Buchholz U, Conzelmann KK. Bovine respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced antiviral response. *J Virol* 2000;74(18):8234–8242.

PARTE IV
LA BÚSQUEDA

UNA NUEVA GENERACIÓN DE VACUNAS ANTITUBERCULOSAS

Michael J. Brennan¹

INTRODUCCIÓN

Los recientes adelantos en genómica y proteómica y nuestra comprensión de la inmunología de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) han llevado a preparar una nueva generación de vacunas candidatas para la prevención y el tratamiento de la tuberculosis. Se ha comenzado a hacer estudios clínicos en sujetos humanos sobre algunas de las nuevas vacunas antituberculosas y continúa la caracterización de más antígenos protectores, pruebas preclínicas y desarrollo de nuevas técnicas de administración de estas vacunas. Aunque está claro que la vacuna BCG, de amplio uso, no es eficaz para prevenir la tuberculosis pulmonar en adultos en muchas regiones del mundo, nuevas investigaciones clínicas sobre BCG abordan importantes interrogantes sobre las correlaciones inmunitarias y la inmunización comparativa de las poblaciones destinatarias. Junto con la creación de la infraestructura de los sitios de evaluación clínica, esas investigaciones han sentado la base para las pruebas de nuevas vacunas antituberculosas en los países endémicos. En la evaluación clínica de nuevas vacunas antituberculosas deberán abordarse muchas

cuestiones críticas, como su uso en poblaciones infectadas por el Mtb y el VIH, con enfermedad tuberculosa activa o vacunadas con BCG. La búsqueda del desarrollo de nuevas vacunas eficaces contra la tuberculosis y de su introducción a los países más necesitados dependerá del esfuerzo conjunto de muchos asociados en la comunidad interesada en preparar vacunas antituberculosas y, lo que es más importante, del compromiso del personal de salud en las naciones donde la tuberculosis es endémica.

NECESIDAD DE DISPONER DE NUEVAS VACUNAS EFICACES PARA PREVENIR LA TUBERCULOSIS

Junto con la necesidad de desarrollar vacunas contra la malaria y el SIDA, la búsqueda de nuevas vacunas eficaces contra la tuberculosis en el mundo en desarrollo sigue siendo una de nuestros mayores desafíos. El riesgo de infección por Mtb y las tasas de mortalidad por tuberculosis han llegado a niveles asombrosos a escala mundial. Alrededor del mundo mueren de tuberculosis unas 200 personas cada hora y hay casi ocho millones de nuevos casos de tuberculosis al año (1). La epidemia de SIDA, las precarias condiciones económicas, la existencia de Mtb farmacorresistente y la falta de tratamientos disponibles están entre los factores contribuyentes a esas desconcertantes tasas de

¹ Centro de Evaluación e Investigación de Sustancias Biológicas, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Bethesda, EUA.

incidencia de tuberculosis. Aunque la administración de un tratamiento con antibióticos por medio del programa "STOP TB DOTS" (Detener la tuberculosis mediante el tratamiento breve bajo observación directa-DOTS) ha ayudado a controlar la tuberculosis en muchas regiones, es claro que sin un programa de inmunización eficaz será difícil detener la transmisión de la tuberculosis. Para apoyar esa afirmación, en estudios de modelado se ha pronosticado que una vacuna antituberculosa con una eficacia de solo 50% salvaría miles de vidas en los próximos 10 años (2, 3).

Después de un resurgimiento de la tuberculosis en los países desarrollados a comienzos del decenio de 1990, ha habido un rápido aumento del financiamiento para investigaciones sobre esa enfermedad. Un enfoque de investigación se ha centrado en la inmunopatogénesis del *Mycobacterium tuberculosis*, que ha llevado a descubrir varios antígenos nuevos prometedoros como componentes de nuevas vacunas antituberculosas. La búsqueda de nuevas vacunas eficaces contra la tuberculosis también ha impulsado a la comunidad de salud pública y llevado a formar nuevos programas para acelerar y coordinar el desarrollo de nuevas vacunas antituberculosas. Se han lanzado iniciativas sobre nuevas vacunas de esa clase en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud y en la Unión Europea. Varias organizaciones no gubernamentales, como la Fundación Sequella Global TB (recientemente renombrada "Aeras Global TB Vaccine Foundation") y la Fundación Bill y Melinda Gates han movilizado recursos para facilitar las pruebas preclínicas y clínicas de vacunas antituberculosas. Varios investigadores, médicos, socios industriales y miembros del personal de atención de salud de las naciones en desarrollo se han reunido recientemente para trazar una estrategia para acelerar el desarrollo de vacunas antituberculosas (4). Entre las recomendaciones hechas por la comunidad interesada en preparar vacunas antituberculosas está la propuesta de comenzar pruebas clínicas de las vacunas candidatas más prometedoras contra la tuberculosis,

mientras se siguen descubriendo otras vacunas novedosas por medio de programas de investigación básica y de ensayos preclínicos.

LECCIONES QUE PUEDEN APRENDERSE DE LOS ESTUDIOS DE LA VACUNA BCG

Todavía podemos aprender mucho de nuestra investigación sobre la vacuna BCG en estudios clínicos. Muchos países inmunizan con la vacuna BCG al nacer y hay pruebas convincentes de que esa vacuna surte efecto en la reducción de las complicaciones por tuberculosis en lactantes (5). Se han realizado varios ensayos para determinar la eficacia de la vacuna para prevenir la tuberculosis pulmonar en adultos (6, 7). En estudios clínicos como los realizados en el Reino Unido y en la región central y occidental de los Estados Unidos de América, se ha demostrado que la vacuna BCG tiene una eficacia superior a 80% para prevenir la tuberculosis. Otras pruebas, por ejemplo, el extenso ensayo de eficacia realizado en la India, han indicado que la vacuna BCG es totalmente ineficaz. Una interpretación de las diferencias observadas entre varios ensayos de la vacuna BCG radica en que la vacuna muestra menos eficacia en poblaciones expuestas a bacterias ambientales (8). En un reciente estudio de la vacuna BCG, se empleó la misma vacuna BCG para inmunizar a adultos jóvenes en Malawi y el Reino Unido (9). Aunque la vacuna fue muy eficaz (~ 80%) para prevenir la tuberculosis en el Reino Unido, fue ineficaz (0%) en Malawi. La medida de la liberación de IFN γ en monocitos en sangre periférica (PBMC) estimulada con la administración del derivado proteínico purificado (PPD) de tuberculina en los sujetos de estudio mostró una diferencia significativa entre los sujetos antes y después de la inmunización en el Reino Unido, como podría esperarse de una vacuna eficaz. Sin embargo, las concentraciones de citocina antes de la inmunización en los sujetos de estudio en Malawi fueron tan altas que ocultaron cualquier aumento debido a la vacunación. Estos datos apoyan la idea de que la exposición previa a micobacterias ambientales en la población afri-

cana obstruye la inmunidad provocada por la vacuna BCG y bloquea cualquier beneficio de la misma (10).

Brandt y colaboradores (11) han proporcionado pruebas experimentales de esta hipótesis de exposición previa. Esos investigadores demostraron que las cobayas expuestas a micobacterias no tuberculosas (MOTT), incluida *M. avium*, antes de la inmunización con la vacuna BCG, no controlan la proliferación de *Mtb* en los tejidos pulmonares tan bien como las inmunizadas solamente con la vacuna BCG. También han mostrado que la persistencia del BCG vivo en cobayas previamente expuestas a MOTT se reduce considerablemente y, por ende, disminuye la inmunidad efectiva provocada por la vacuna BCG. La hipótesis de la interferencia de MOTT tiene importantes repercusiones para la prueba e introducción de nuevas vacunas. Proporciona pruebas experimentales para apoyar la antigua idea de que la revacunación con BCG tiene poco efecto para prevenir la tuberculosis en adultos; de hecho, los resultados del estudio de revacunación humana con BCG en el Brasil (12) mostraron que una segunda inmunización con BCG administrada a los niños de edad escolar confiere un grado de protección contra la tuberculosis pulmonar que no es mejor que el de la inmunización primaria administrada al nacer. Esa hipótesis también ha permitido comprobar la falta de eficacia de la vacuna BCG en poblaciones con más posibilidades de exposición a MOTT. Además ofrece justificación para el uso de subunidades no viables o de vacunas de ADN para reforzar la vacuna BCG.

Una estrategia de refuerzo inductor, con empleo de novedosas vacunas de subunidades para reforzar la vacuna BCG, presenta una táctica práctica para introducir nuevas vacunas antituberculosas a las muchas regiones del mundo que inmunizan con BCG al nacer. Brooks y colaboradores (13) han mostrado que esta estrategia puede producir resultados eficaces en un modelo animal de tuberculosis. Con cobayas inmunizadas con la vacuna BCG, descubrieron que después del refuerzo a los 9 y 15 meses con una vacuna compuesta del an-

tígeno 85A de micobacterias purificadas junto con los coadyuvantes MPL-A e IL-2, se redujo considerablemente la proliferación de *Mtb* en los pulmones, en comparación con animales inmunizados con BCG o la vacuna de subunidades solamente. Esta estrategia de refuerzo inductor se ha sometido a prueba en estudios clínicos de fase 1 con sujetos humanos en el Reino Unido, donde las personas previamente vacunadas con BCG reciben un refuerzo con el antígeno 85 obtenido a partir de un vector de vaccinia (14).

NUEVAS VACUNAS CANDIDATAS CONTRA LA TUBERCULOSIS

En el verano de 2001, el Comité Consultivo sobre la Vacuna Antituberculosa de la OMS desafió a la comunidad interesada en preparar vacunas antituberculosas a probar un mínimo de cinco vacunas novedosas en estudios de fase 1 y 2 en 2005 (4). Es notable que, a fines de 2003, seis nuevas formulaciones de vacunas antituberculosas tuvieran posibilidades de pasar a pruebas clínicas de fase 1 (cuadro 1). Además de la vacuna de Ag85 preparada en vector de vaccinia que se citó antes, pronto deben comenzar las pruebas clínicas de dos vacunas de subunidades. Una vacuna de proteína de fusión preparada con el antígeno *Mtb*39a (15) y un antígeno 43kDa que, según se ha demostrado, estimulan una respuesta de linfocitos T humanos, está en proceso de producción y ensayo por Corixa, Inc. (S. Reed, comunicación personal). Otra vacuna polivalente de subunidades, que posiblemente pronto se ensayará en sujetos humanos, es una construcción de la fusión de los antígenos ESAT6 y 85A, que han sido bien caracterizados por el laboratorio de Peter Andersen (16). Se ha demostrado que estas dos vacunas provocan respuestas inmunitarias eficaces del tipo TH1 y confieren protección contra una confrontación con *Mtb* en más de un modelo animal de tuberculosis. Puesto que estas vacunas se han combinado con coadyuvantes sobre los cuales hay poca experiencia en sujetos humanos, es posible que se necesiten otras pruebas de inocuidad y toxicidad.

CUADRO 1. Formulaciones de vacunas con posibilidades de pasar a pruebas clínicas de fase 1 a fines de 2003.

Tipos de vacunas	Candidatas
Mtb de microorganismos vivos atenuados	• Mtb Δ pan ¹
BCG recombinante	• BCGr + Ag 85 ²
Vacuna de microorganismos muertos	• <i>M. vaccae</i> inactivada ³
Vector vírico	• MVA + A ⁴
Vacuna de proteína	• Ag85-ESAT6 ⁵ • Proteína de fusión 72 ⁶
Vacuna de ADN	• ADN Hsp65 ⁷

¹ Sambandamurthy VK, Wang X, Chen B, Russell RC, Derrick S, Collins FM et al. A panthotenate auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis* is highly attenuated and protects mice against tuberculosis. *Nat Med* 2002;8(10):1171-1174.

² Horwitz MA, Harth G, Dillon BJ, Maslesa-Galic S. Recombinant bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccines expressing the *Mycobacterium tuberculosis* 30-KDa major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13853-13858.

³ Von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002;35:465-474.

⁴ McShane H, Brookes R, Gilbert SC, Hill AV. Enhanced immunogenicity of CD4 (+) T-cell responses and protective efficacy of a DNA-modified vaccinia virus Ankara prime-boost vaccination regimen for murine tuberculosis. *Infect Immun* 2001;69:681-686.

⁵ Weinrich Olsen A, van Pinxteren LA, Meng Okkels L, Birk Rasmussen P, Andersen P. Protection of mice with a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion protein of antigen 85B and ESAT-6. *Infect Immun* 2001;69:2773-2778.

⁶ S. Reed, comunicación personal.

⁷ Tascon RE, Colston MJ, Ragno S et al. Vaccination against tuberculosis by DNA injection. *Nat Med* 1996;2:888-892.

dad durante los ensayos con sujetos humanos. Se ha conjugado una vacuna de varios péptidos de antígenos micobacterianos seleccionados para que contengan dominios de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano, de interacción promiscua, con un novedoso coadyuvante para pruebas en sujetos humanos (17). Una limitación de este método es la dificultad para obtener datos pertinentes sobre inmunología y eficacia en modelos animales de tuberculosis, puesto que los péptidos se han designado para interacción específicamente con epítomos humanos. En esas circunstancias, quizá sea necesario adoptar la decisión de seguir adelante con las pruebas clínicas en sujetos humanos, sin pruebas de efica-

cia de la vacuna en estudios preclínicos. Se ha demostrado que una vacuna BCG recombinante de microorganismos vivos que exprese en exceso el antígeno 85 es más eficaz que una vacuna BCG en un modelo de inoculación del microorganismo causal de la tuberculosis (18). Puesto que esta es una vacuna de BCG vivo, quizá no sea útil como vacuna de refuerzo, pero podría servir de sustituto en programas de inmunización primaria si se demuestra que es más eficaz que las vacunas BCG de uso actual. Sin embargo, como la vacuna BCG suele estar contraindicada para uso en personas inmunodeficientes, es poco probable que se emplee en poblaciones con una alta incidencia de SIDA. Se ha sometido a prueba, con poco éxito, una vacuna preparada con *M. vaccae* inactivada por calor, como auxiliar inmunoterapéutico del tratamiento antituberculoso con antibióticos. Esta preparación de microorganismos muertos es objeto de estudio actualmente en un ensayo clínico de fase 2, como vacuna para prevenir la tuberculosis en pacientes VIH-positivos en Tanzania (19).

Se han clasificado más de 200 vacunas candidatas contra la tuberculosis por medio de programas de pruebas preclínicas, incluido el contrato de pruebas en animales del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de los Institutos Nacionales de Salud (20). Como resultado, es posible que pronto estén listas muchas más vacunas interesantes contra la tuberculosis para pruebas en sujetos humanos. Entre esas vacunas hay cepas vivas atenuadas de Mtb que tienen supresiones genéticas estables conducentes a una considerable reducción de la virulencia y que, al mismo tiempo, proporcionan inmunidad eficaz —por ejemplo, mutantes auxotrofos (21) o cepas de Mtb carentes de la región RD1, una supresión de importancia encontrada en las cepas de BCG (22). La población destinataria y el uso de estas vacunas de cepas de Mtb vivas en el ser humano es polémico, pero se ha demostrado que son inocuas y eficaces contra la tuberculosis en modelos animales. Cabe señalar que no hay ningún proceso aceptado para seleccionar qué vacunas candidatas contra la tuberculosis deben pasar a programas de ensa-

yos clínicos en sujetos humanos. Tampoco hay un conjunto de parámetros de inocuidad ni de inmunología para determinar el éxito de una nueva vacuna antituberculosa en investigaciones clínicas de fase 1 y 2 en sujetos humanos, ni criterios para la selección subsiguiente de vacunas para prueba en extensos ensayos de fase 3. El establecimiento de criterios normalizados para seleccionar las mejores candidatas para pruebas de fase 3 sigue constituyendo una gran necesidad dentro de la comunidad dedicada a preparar vacunas antituberculosas.

VACUNAS ANTITUBERCULOSAS PARA POBLACIONES ESCOGIDAS

Para poder reducir la incidencia y transmisión de la tuberculosis, las nuevas vacunas contra esa enfermedad deben ser inocuas y, al mismo tiempo, estimular la inmunidad protectora en varias poblaciones destinatarias diferentes. Si se utilizan en países donde la tuberculosis es endémica, esas vacunas llegarán a emplearse con el tiempo en los siguientes grupos de población:

- Personas ya infectadas por Mtb.
- Personas que pueden tener tuberculosis activa.
- Personas infectadas por MOTT.
- Personas infectadas por el VIH.
- Personas inmunizadas con BCG al nacer.
- Recién nacidos y lactantes.

El posible uso de vacunas en personas infectadas por Mtb o con enfermedad activa no detectada asigna importancia a la prueba de esas vacunas en ensayos que permitan evaluar la posibilidad de reacciones de Koch provocadas por la vacuna (23) u otras reacciones inmunitarias que puedan exacerbar la enfermedad. Las pruebas clínicas de las vacunas antituberculosas en poblaciones previamente inmunizadas con BCG dificultan (o quizá impiden) el uso de la prueba de reactividad cutánea PPD como medida de infección por Mtb. Se necesitan nuevos instrumentos de diagnóstico para hacer una distinción entre la vacunación con BCG y la infección por Mtb, así como la inmunización con la vacuna de prueba. Habrá que abordar por lo menos tres interrogantes de importancia

durante el desarrollo de vacunas antituberculosas para uso en países endémicos. Primero, puesto que la vacuna BCG es eficaz para prevenir complicaciones de la tuberculosis en lactantes, particularmente la meningitis tuberculosa, ¿cómo se puede emplear una nueva vacuna antituberculosa como sustituto de la vacuna BCG existente? Este problema tiene repercusiones para las pruebas clínicas de nuevas vacunas antituberculosas en poblaciones pediátricas y para la introducción de una nueva vacuna antituberculosa a las regiones donde la OMS suministra vacunas BCG de bajo costo. Segundo, ¿puede desarrollarse una vacuna inocua y eficaz después de la infección que prevenga la tuberculosis pulmonar en adultos? Por último, ¿es posible desarrollar vacunas antituberculosas utilizables en forma segura y eficaz en poblaciones VIH-positivas? Está claro que se necesitará coordinación entre los diversos grupos interesados en preparar vacunas y la comunidad de salud pública para hacer frente a estos desafíos. Conviene establecer una red de ensayos clínicos para prueba de la vacuna antituberculosa, que incorpore nuevos medios de diagnóstico de la tuberculosis e ideas de otros programas de desarrollo de vacunas, como los de malaria y SIDA. Lo que es más importante, en los ensayos de vacunas deben participar trabajadores de salud de los países endémicos para realizar una actividad de vacunación sistemática y sostenida. Quizá se necesite también un nuevo programa de inmunización de adultos basado en el modelo del Programa Ampliado de Inmunización. Las naciones desarrolladas que tengan más recursos, necesitan hacer más. Dentro de la comunidad mundial, cabe reconocer que si no se descubren nuevas vacunas y tratamientos para la tuberculosis, que se presenta sobre todo en las naciones pobres, pronto todos estaremos en riesgo.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mis más profundos agradecimientos a Sheldon Morris y a Margaret Bash del Centro de Evaluación e Investigación de Sustancias Biológicas, Administración de Alimentos y Medicamentos, por su esmerada re-

visión de este manuscrito y sus observaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282(7):677-686.
2. Leitman T, Blower SM. Potential impact of tuberculosis vaccines as epidemic control agents. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 3):S316-322.
3. Murray CJ, Salomon JA. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(23):13881-13886.
4. Brennan MJ, Fruth U. Global Forum on TB Vaccine Research and Development. World Health Organization, June 7-8 2001, Geneva. *Tuberculosis* (Edinb) 2001;81(5-6):365-368.
5. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstein JB, et al. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. Geneva: WHO; 1999. (WHO/V&B/99.23).
6. Comstock GW. Field trials of tuberculosis vaccines: how could we have done them better? *Control Clin Trials* 1994;15(4):247-276.
7. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271(9):698-702.
8. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;346(8986):1339-1345.
9. Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK, Crampin AC, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. *Lancet* 2002;359(9315):1393-1401.
10. Fine PE, Floyd S, Stanford JL, Nikhosa P, Kasunga A, Chaguluka S, et al. Environmental mycobacteria in northern Malawi: implications for the epidemiology of tuberculosis and leprosy. *Epidemiol Infect* 2001;126(3):379-387.
11. Brandt L, Feino Cunha J, Weinreich Olsen A, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* 2002; 70(2):672-678.
12. Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira S, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. *Control Clin Trials* 2002;23(5):540-553.
13. Brooks JV, Frank AA, Keen MA, Bellisle JT, Orme IM. Boosting vaccine for tuberculosis. *Infect Immun* 2001;69(4):2714-2717.
14. McShane H, Brookes R, Gilbert SC, Hill AV. Enhanced immunogenicity of CD4(+) t-cell responses and protective efficacy of a DNA modified vaccinia virus Ankara prime-boost vaccination regimen for murine tuberculosis. *Infect Immun* 2001;69(2):681-686.
15. Dillon DC, Alderson MR, Day CH, et al. Molecular characterization and human T-cell responses to a member of a novel *Mycobacterium tuberculosis* mtb39 gene family. *Infect Immun* 1999; 67(6):2941-2950.
16. Weinrich Olsen A, van Pinxteren LA, Meng Okkels L, Birk Rasmussen P, Andersen P. Protection of mice with a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion protein of antigen 85b and esat-6. *Infect Immun* 2001;69(5):2773-2778.
17. Sacksteder KA, Nacy CA. New tuberculosis vaccine development. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2(7):741-749.
18. Horwitz MA, Harth G, Dillon BJ, Maslesa-Galic S. Recombinant bacillus calmette-guerin (BCG) vaccines expressing the *Mycobacterium tuberculosis* 30-kDa major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(25):13853-13858.
19. von Reyn CF, Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35(4):465-474.
20. Orme IM, McMurray DN, Bellisle JT. Tuberculosis vaccine development: recent progress. *Trends Microbiol* 2001;9(3):115-118.
21. Sambandamurthy VK, Wang X, Chen B, Russell RG, Derrick S, Collins FM, et al. A pantothenate auxotroph of *Mycobacterium tuberculosis* is highly attenuated and protects mice against tuberculosis. *Nat Med* 2002;8(10):1171-1174.
22. Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. *Mol Microbiol* 2002;46(3):709-717.
23. Rook GA, Bloom BR. Mechanisms of pathogenesis in tuberculosis. En: Bloom BR. *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washington, DC: ASM Press; 1994:485-501.

¿UNA NUEVA VACUNA CONTRA LA POLIOMIELITIS?

Jerónimo Cello,¹ Nidia De Jesús,¹ Konstantin Chumakov,² Jiang Yin,¹
Aniko V. Paul,¹ Matthias Gromeier³ y Eckard Wimmer¹

INTRODUCCIÓN

El poliovirus está a punto de erradicarse alrededor del mundo (1). Se ha logrado la eliminación casi total de los poliovirus del tipo salvaje (*wt*) por medio del uso generalizado de dos excelentes vacunas: la antipoliomielítica oral (VPO) y la antipoliomielítica inactivada (VPI) (2, 3). Debido a este éxito, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto el uso de las vacunas VPO y VPI en las etapas finales de la erradicación del poliovirus, así como en la contención de un brote de poliomiélitis en el período posterior a la erradicación (4). Sin embargo, hay razones convincentes para el desarrollo de una nueva vacuna antipoliomielítica, sobre la base de las siguientes observaciones. En primer lugar, se descubrieron brotes de poliomiélitis relacionados con un poliovirus vacunal en Egipto (5), Haití y la República Dominicana (6), las Filipinas (7) y Madagascar (8). En segundo lugar, se ha documentado que

las personas carentes de inmunidad humoral pueden excretar cepas de poliovirus vacunal por períodos prolongados (que van desde algunos meses hasta 10 años) (9, 10). Estos descubrimientos indican claramente la posibilidad de resurgimiento de la poliomiélitis derivada del virus de la VPO, en una población carente de inmunidad cada vez mayor en el período posterior a la erradicación.

En vista de estas posibles complicaciones, la VPI, actualmente empleada en la mayoría de los países desarrollados (2), ofrece grandes ventajas en relación con la VPO. No causa poliomiélitis parálitica relacionada con la vacuna, no puede circular y de ese modo producir variantes de poliovirus neurovirulentos derivados de la vacuna, y no causará infecciones persistentes en personas con trastornos de inmunodeficiencia (2). No obstante, la VPI acarrea un riesgo diferente. Los virus semilla empleados actualmente para la producción de VPI son cepas *wt* (*Wild Type*), es decir, precisamente los virus virulentos que se erradican a un gran costo. Hay casos documentados de la reintroducción de cepas *wt*, de un establecimiento de producción a la comunidad (11). Por lo tanto, el poliovirus *wt* podría causar una catástrofe en el período posterior a la erradicación y a la vacunación si se liberara en forma accidental o intencional de un establecimiento de producción de VPI a la población con inmunidad mínima o nula al virus.

¹ Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Universidad del Estado de Nueva York, Stony Brook, EUA.

² Centro de Evaluación e Investigación de Sustancias Biológicas, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Rockville, EUA.

³ Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Centro Médico de la Universidad de Duke, Durham, EUA.

Con esos antecedentes, es aparente que hay riesgos relacionados con el uso de la VPO y la VPI, ya sea en las etapas finales de la erradicación del poliovirus o en caso de que se necesite contener un brote de poliovirus en el período posterior a la erradicación. Se afirma que es demasiado tarde para planear el desarrollo de una nueva vacuna contra el poliovirus (10). Si bien esto puede ser verdad en el caso de la VPO, nuestro argumento se centra en la necesidad de desarrollar sustratos sumamente atenuados para la VPI.

Se han utilizado cepas de poliovirus de la vacuna Sabin como sustratos para la VPI (12, 13). Sin embargo, las vacunas resultantes demostraron tener menor potencia que la VPI convencional (14, Dr. K. Chumakov [comunicación personal]). La explicación más probable de esta comprobación está en que las mutaciones en las proteínas de la envoltura de las cepas de Sabin que alteran las propiedades de la cápside vírica (en comparación con la cápside del *wt*) también influyen en la producción e inmunogenicidad de la VPI derivada de las cepas de poliovirus Sabin (15). Una forma de evadir ese problema consiste en producir cepas de poliovirus sumamente atenuadas, sin modificar la secuencia de aminoácidos de la cápside del virus *wt*. De conformidad con este método, nuestras investigaciones de los últimos años muestran que la neuropatogenicidad de los poliovirus puede atenuarse con modificaciones genéticas en la región no traducida 5' (NTR 5') sin modificar el marco de lectura abierta (ORF: *open reading frame*) del genoma del poliovirus (16-18). En este capítulo se describen varios de esos derivados de cepas de poliovirus atenuados utilizables como sustratos para una nueva VPI.

CEPAS EXPERIMENTALES PARA UNA VACUNA DE POLIOVIRUS INACTIVADO

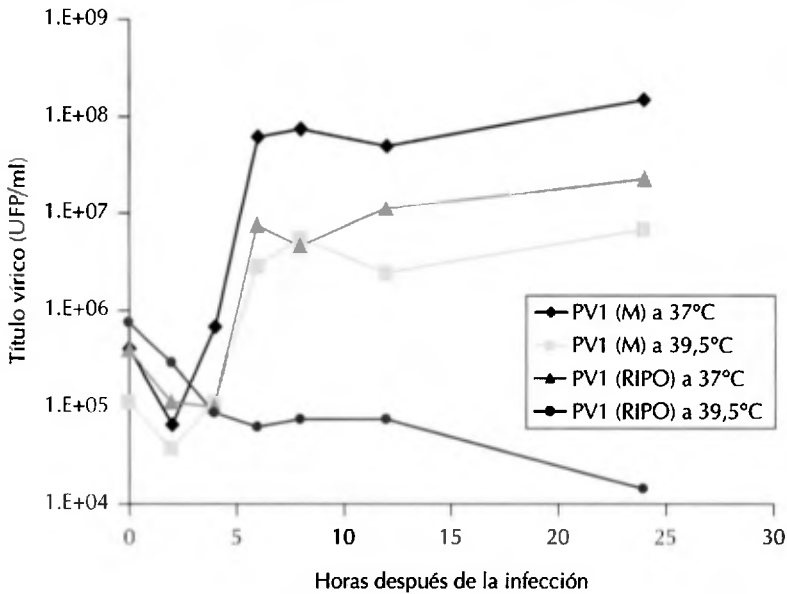
Cepas producidas mediante intercambio del sitio interno de entrada al ribosoma del poliovirus con sus homólogos del rinovirus humano del tipo 2

El poliovirus emplea uno de los sistemas genéticos más sencillos conocidos para efectos de

proliferación (3, 19). El virus entra a la célula después de adherirse al receptor celular CD155 (20, 21). Inmediatamente después de entrar y de perder la envoltura dentro de la célula, el ARN del genoma vírico se traslada bajo el control del sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) (22, 23). El IRES, que fija los ribosomas al ARNm vírico independientemente de la estructura del extremo 5', es parte de la región NTR 5' no solamente de los poliovirus, sino también de otros picornavirus y del virus de la hepatitis C (3, 24). Estas entidades genéticas se han reconocido por su función, no por su estructura. En realidad, los elementos del IRES de diferentes virus pueden tener una homología aparente menor, si llegan a tenerla (3, 25, 26); con todo, son intercambiables de un virus a otro, lo que lleva a producir nuevos virus infecciosos quiméricos (16, 27, 28).

Hemos construido quimeras poliovíricas intergenéricas, de las cuales el PV1 (RIPO) es el prototipo (16, 17). En esta quimera, el IRES cognado del poliovirus del tipo 1 (Mahoney) [PV1 (M)] se reemplazó con el del rinovirus humano del tipo 2 (HRV2). El PV1 (RIPO) mostró un crecimiento reducido (16) y un fenotipo sensible a la temperatura (*ts*) (Cello J, De Jesús N, Welker R, Gromeier M y Wimmer E, datos inéditos) en células de neuroblastoma SK-N-MC (una línea celular humana de origen neuronal) (figura 1). Estos resultados nos llevan a la conjetura de que los genomas quiméricos de poliovirus, trasladados bajo el control del IRES del HRV2, pueden expresar una virulencia sumamente disminuida en las neuronas motoras. Esto se confirmó al comparar la neuropatogenicidad del PV1 (RIPO), el PV1 (M) y la cepa 1 de Sabin en ratones PVR21 transgénicos (tg) CD155 que expresaban el receptor del poliovirus humano (CD155) (15). Los resultados mostraron que el PV1 (RIPO) era de 100 a 10.000 veces menos neurovirulento que la cepa del poliovirus atenuado (Sabin 1) y el PV1 (M) *wt*, respectivamente. Asimismo, un número considerable de los ratones inoculados con el PV1 (RIPO), en comparación con los inoculados con las cepas *wt* y vacunales, sobrevivió y se recuperó de parálisis transitoria. Además, se obtuvieron resultados similares al someter a prueba

FIGURA 1. Curvas de crecimiento después de un paso del poliovirus tipo salvaje (PV) 1 (M) y PV1 (RIPO) a 37°C y a 39,5°C en células SK-N-MC.



un recombinante del IRES entre el HRV2 y el poliovirus neurovirulento León/37 *wt* del tipo 3 en un modelo de ratones (15).

Por último, se realizó una prueba integral de neurovirulencia del PV1 (RIPO) en primates no humanos según las pautas para la evaluación de neurovirulencia de las cepas de poliovirus vacunales atenuados establecidas por la Organización Mundial de la Salud (15). La puntuación media de la lesión histológica de monos inoculados con el PV1 (RIPO) ($0,92 \pm -0,42$) fue similar al valor obtenido con monos que recibieron el inóculo de referencia de neurovirulencia de Sabin de los Estados Unidos ($0,87 \pm -0,38$). Estos resultados validaron el fenotipo no neuropatógeno del PV1 (RIPO).

Cepas generadas por alteraciones genéticas de la región comprendida entre la estructura en trébol y el sitio interno de entrada al ribosoma del poliovirus

Hace poco demostramos que es posible producir el poliovirus infeccioso a partir de síntesis químico-bioquímica *in vitro* (18). El ensamblaje de oligonucleótidos de polaridad de cadenas

positivas y negativas llevó primero a obtener un ADN bicatenario específico del poliovirus (ADN complementario o ADNc), que tiene aproximadamente 7.500 pares de base de longitud. Para determinar la identidad de la secuencia sintetizada del poliovirus, preparamos con técnicas de ingeniería genética 27 sustituciones de nucleótidos en el ADNc del PV1s (M) como marcadores genéticos. El ADNc sintético se transcribió luego con polimerasa del ARN T7 al ARN vírico (29). La incubación del ARN sintético en un extracto carente de células HeLa no infectadas produjo un virus sintético con las características bioquímicas y patológicas de los poliovirus. Sin embargo, en forma inesperada, el poliovirus sintético [llamado PV1s (M)] fue 10.000 veces menos neurovirulento que el PV1 (M) *wt* en el modelo de ratones tg CD155 (18). Con excepción de una mutación, ninguna de las 27 sustituciones de nucleótidos producidas con técnicas de ingeniería genética en el genoma vírico sintético dieron como resultado un cambio en la secuencia de aminoácidos de las proteínas víricas. La excepción es una cartografía de las mutaciones en la región de codificación del

polipéptido 2B, donde lleva a una sustitución de aminoácidos. No obstante, antes se había demostrado que este cambio no tenía ningún efecto en el fenotipo de multiplicación del poliovirus en cultivo tisular (30). Dos de las mutaciones ($U_{102}A_{103} \rightarrow G_{102}G_{103}$) se cartografiaron en una secuencia en la región NTR 5' entre la estructura en trébol y el IRES. En estudios previos se había determinado que esas mutaciones tampoco tenían ninguna influencia en la proliferación en tejido celular (31). Por lo tanto, fue sorprendente que las 27 sustituciones introducidas al genoma del PV1s (M) ejercieran una influencia tan grande en el fenotipo de neuropatogenicidad del virus. Para identificar la mutación o las mutaciones que influyen en el fenotipo de neurovirulencia del PV1s (M) en ratones, determinamos toda la secuencia de nucleótidos de virus aislados de la médula espinal de ratones paralizados. Una comparación de esta secuencia de nucleótidos con la del PV1s (M) reveló solamente un cambio. Como se indicó, el PV1s (M) es portador de las sustituciones $U_{102}A_{103} \rightarrow G_{102}G_{103}$ en la región NTR 5'. En virus aislados del sistema nervioso central de ratones paráliticos, el locus 102/103 volvió a convertirse parcialmente en $G_{102}G_{103}$ (Cello J, Paul AV y Wimmer W, datos inéditos).

Cuando se inoculó el virus revertido [llamado GAPV1s (M)] por vía intramuscular a ratones tg CD155, los animales manifestaron parálisis al cabo de tres días. Se observó un período de incubación similar (2,8 días) con animales inoculados por vía intramuscular con el PV1 (M) *wt*. En cambio, los ratones inoculados por vía intramuscular con el PV1s (M) manifestaron síntomas de neuropatogenicidad solamente después de un período de incubación de cinco días. Aislamos luego el virus de ratones tg CD155 que fueron inoculados por vía intramuscular con el PV1s (M) y determinamos la secuencia de su genoma. Es interesante señalar que se observó de nuevo una variación genética en el locus 102/103. Sin embargo, esta vez G_{102} había cambiado a A_{102} , es decir, la variación producida fue $G_{102}G_{103} \rightarrow A_{102}G_{103}$ (Cello J, Paul AV y Wimmer E, datos inéditos).

Aparentemente, el par $G_{102}G_{103}$ en el locus 102/103 atenúa el virus en ratones tg CD155, pero su influencia en la proliferación en cultivo tisular es poca o nula (18, 31). La base molecular de este asombroso fenotipo de atenuación es objeto de investigación en la actualidad.

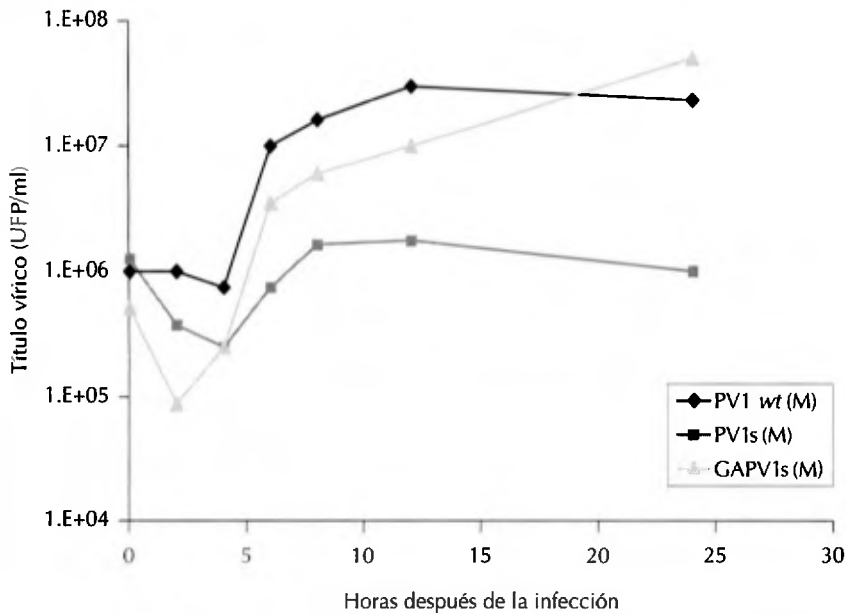
Se observó otra diferencia significativa entre estas cepas víricas cuando se realizaron experimentos con la curva de crecimiento después de un pasaje en células SK-N-MC. La proliferación del PV1s (M) se vio bastante obstaculizada a una temperatura de 39,5°C, en tanto que la cepa revertida [GAPV1s (M)] se multiplicó bien y mostró características de crecimiento similares a las del PV1 (M) *wt* (figura 2) (Cello J, De Jesús N y Wimmer E, datos inéditos).

En conjunto, estos resultados indican que los dos cambios de los nucleótidos en el locus 102/103 en la región NTR 5' atenúan mucho la neurovirulencia del PV1 (M) *wt*. Nuestros descubrimientos también indican que estas mutaciones atenuantes son inestables una vez realizado el proceso de multiplicación, puesto que todas las variantes genéticas aisladas de la médula espinal de ratones paralizados tuvieron un solo cambio de nucleótidos en el locus 102/103. Estas variantes mostraron fenotipos de neurovirulencia similares a los del PV1 (M) *wt*. A partir de estas observaciones, creemos que es posible producir un fenotipo de atenuación más estable mediante inserción de grandes secuencias de nucleótidos en el locus 102/103. Para probar esta hipótesis estamos examinando en la actualidad un mutante derivado del PV1 (M), en que se ha insertado una secuencia de elementos de multiplicación en *cis*, para efectos de rescate entre la estructura en trébol y el IRES (32). Los resultados preliminares mostraron que el virus es viable y que la parte insertada se retiene en el genoma vírico después de seis pasos en células HeLa.

CONCLUSIONES

Hay dos vacunas antipoliomielíticas sumamente eficaces e inocuas, empleadas con éxito por más de 40 años. Por ende, el desarrollo de nuevas vacunas es una empresa cuestionable,

FIGURA 2. Curvas de crecimiento después de un paso del poliovirus tipo salvaje (PV wt) 1 (M), PV1s (M) y GAPV1s (M) a 39,5°C en células SK-N-MC.



sobre todo por causa de la necesidad de demostrar inocuidad y eficacia comparables a las de las vacunas existentes. Sin embargo, la posibilidad de resurgimiento de la poliomielitis en el período posterior a la erradicación a partir de cepas derivadas de la VPO o de introducción intencional o no intencional de poliovirus *wt*, ya sean provenientes de los establecimientos de producción de vacunas o de los laboratorios, ha suscitado nuevas preocupaciones. Por causa de estas circunstancias, hoy en día está claro que se debe considerar la posibilidad de desarrollar una nueva vacuna antipoliomielítica. A partir de nuestra experiencia creemos que se podrían desarrollar cepas de poliovirus sumamente atenuadas en que se conjuguen los cambios en el locus 102/103 con intercambios de los elementos del IRES para producir una nueva VPI. Una característica sumamente importante de estos virus atenuados radica en que las proteínas de la cápsida retienen las secuencias *wt*. Por ende, la inmunogenicidad de los nuevos poliovirus atenuados debe ser similar a la de las cepas de poliovirus *wt*. Además,

los procedimientos de aislamiento y el modo de inactivación de las nuevas cepas de poliovirus deben ser también muy similares, si no idénticos, a los aplicados a las cepas de poliovirus *wt* de uso actual para la producción de VPI. Como se prevé que la vacunación contra el poliovirus puede cesar entre 2010 y 2012 (33), quizá haya suficiente tiempo para el desarrollo de una nueva VPI, aun para el período posterior a la erradicación. Creemos que ese adelanto es sumamente deseable.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2001. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77(13):98-107.
2. Melnick JL. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1995: 655-734.
3. Wimmer E, Hellen CU, Cao X. Genetics of poliovirus. *Annu Rev Genet* 1993;27:353-436.
4. Dowdle WR, Cochi SL. Global eradication of poliovirus: history and rationale. En: Semler BL,

- Wimmer E, eds. *Molecular Biology of Picornaviruses*. Washington, DC: ASM Press; 2002:473–480.
5. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus—Egypt, 1982–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(3):41–42, 51.
 6. Kew OM, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;296(5566):356–359.
 7. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus—Philippines, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(40):874–875.
 8. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: poliomyelitis—Madagascar, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(28):622.
 9. Technical Consulting Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. “Endgame” issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis* 2002; 34(1):72–77.
 10. Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WR. Stopping poliovirus vaccination after eradication: issues and challenges. *Bull World Health Organ* 2000;78 (3):347–357.
 11. Mulders MN, Reimerink JH, Koopmans MP, van Loon AM, van der Avoort HG. Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into the Netherlands (1979–1995). *J Infect Dis* 1997;176(3):617–624.
 12. Abe S, Yamaki A, Doi Y, Yoshioka I. Effect of arildon on the immunogenicity of formalin-inactivated polioviruses. *Jpn J Med Sci Biol* 1987; 21:1–13.
 13. Doi Y, Abe S, Yamamoto H, Horie H, Ohyama H, Satoh K, et al. Progress with inactivated poliovirus vaccines derived from the Sabin strains. En: Brown F, ed. *Progress in Polio Eradication: Vaccine Strategies for the End Game*. Basel: Karger; 2001:163–169. (Developments in Biologicals, Vol 105).
 14. World Health Organization, Vaccines & Biologicals. *Polio vaccines for the post-eradication era: regulatory and biosafety issues, 20–21 September 2000*. Geneva: WHO; 2002.
 15. Chumakov K, Dragunsky E, Ivshina A, Enterline J, Wells V, Nomura T, et al. Inactivated vaccines based on alternatives to wild-type seed virus. En: Brown F, ed. *Progress in Polio Eradication: Vaccine Strategies for the End Game*. Basel: Karger; 2001:171–177. (Developments in Biologicals, Vol 105).
 16. Gromeier M, Alexander L, Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(6): 2370–2375.
 17. Gromeier M, Bossert B, Arita M, Nomoto A, Wimmer E. Dual stem loops within the poliovirus internal ribosomal entry site control neurovirulence. *J Virol* 1999;73(2):958–964.
 18. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002;297(5583):1016–1018.
 19. Pfister T, Mirzayan C, Wimmer E. Polioviruses: molecular biology. En: Granoff AW, Webster R, eds. Vol 2: *Encyclopedia of Virology*. 2nd ed. London: Academic Press; 1999:1330–1348.
 20. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello V. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989;56(5):855–865.
 21. Koike S, Horie H, Ise I, Okitsu A, Yoshida M, Iizuka N, et al. The poliovirus receptor protein is produced both as membrane-bound and secreted forms. *EMBO J* 1990;9(10):3217–3224.
 22. Jang SK, Kräusslich HG, Nicklin MJ, Duke GM, Palmenberg AC, Wimmer E. A segment of the 5' nontranslated region of encephalomyocarditis virus RNA directs internal entry of ribosomes during in vitro translation. *J Virol* 1988;62(8): 2636–2643.
 23. Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature* 1988;334(6180):320–325.
 24. Tsukiyama-Kohara K, Iizuka N, Kohara M, Nomoto A. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA. *J Virol* 1992;66(3):1476–1483.
 25. Pilipenko EV, Blinov VM, Chernov BK, Dmitrieva TM, Agol VI. Conservation of the secondary structure elements of the 5'-untranslated region of cardio- and aphovirus RNAs. *Nucleic Acids Res* 1989;17(14):5701–5711.
 26. Pilipenko EV, Blinov VM, Romanova LI, Sinyakov AN, Maslova SV, Agol VI. Conserved structural domains in the 5'-untranslated region of picornaviral genomes: an analysis of the segment controlling translation and neurovirulence. *Virology* 1989;168(2):201–209.
 27. Alexander L, Lu HH, Wimmer E. Polioviruses containing picornavirus type 1 and/or type 2 internal ribosomal entry site elements: genetic hybrids and the expression of a foreign gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(4):1406–1410.

28. Lu HH, Wimmer E. Poliovirus chimeras replicating under the translational control of genetic elements of hepatitis C virus reveal unusual properties of the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(4):1412-1417.
29. Van der Werf S, Bradley J, Wimmer E, Studier FW, Dunn JJ. Synthesis of infectious poliovirus RNA by purified T7 RNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(8):2330-2334.
30. Mirzayan C, Wimmer E. Genetic analysis of an NTP-binding motif in poliovirus polypeptide 2C. *Virology* 1992;189(2):547-555.
31. Xiang W, Harris KS, Alexander L, Wimmer E. Interaction between the 5'-terminal cloverleaf and 3AB/3CDpro of poliovirus is essential for RNA replication. *J Virol* 1995;69(6):3658-3667.
32. Yin J, Paul AV, Wimmer E, Rieder E. Functional dissection of a poliovirus cis-acting replication element [PV-cre(2C)]: analysis of single- and dual-cre viral genomes and proteins that bind specifically to PV-cre RNA. *J Virol* 2003;77(9):5152-5166.
33. Cochi SL, Sutter RW, Aylward RB. Possible global strategies for stopping polio vaccination and how they could be harmonized. En: Brown F, ed. *Progress in Polio Eradication: Vaccine Strategies for the End Game*. Basel: Karger; 2001:153-158. (Developments in Biologicals, Vol. 105).

LA BÚSQUEDA DE UNA VACUNA PREVENTIVA CONTRA EL VIH/SIDA

*José Esparza*¹

LA URGENTE NECESIDAD DE UNA VACUNA CONTRA EL VIH

Apenas 20 años después de su reconocimiento, el VIH/SIDA se ha convertido en la enfermedad infecciosa de mayor importancia; es la principal causa de defunción en África al sur del Sahara y la cuarta causa más común alrededor del mundo. De los cerca de 60 millones de personas que se han infectado por el VIH desde el comienzo de la epidemia, 20 millones ya han muerto de SIDA, alrededor de 3,1 millones solo en 2002. Hoy en día, se estima que hay 42 millones de personas con VIH/SIDA, 95% de ellas en los países en desarrollo, en particular en África al sur del Sahara, donde residen más de 29 millones de las personas infectadas. La prevalencia promedio del VIH en la población adulta en África al sur del Sahara es de 8,8%. Hay siete países, todos ellos en el cono meridional de África, donde más de 20% de los adultos ya están infectados por el VIH.

La epidemia en América Latina y el Caribe está bien establecida, con una cifra estimada de 1,9 millones de adultos y niños con VIH/SIDA (1, 2). Doce países de la Región tienen una prevalencia estimada de infección por el VIH de 1% o más entre las mujeres embaraza-

das. Las tasas de prevalencia del VIH en adultos en varios países del Caribe son sobrepasadas solo por las de África al sur del Sahara, lo que coloca al Caribe en el segundo lugar entre las regiones más afectadas del mundo. Haití es el país más afectado en las Américas, con una prevalencia nacional del VIH en adultos estimada en más de 6%.

A pesar de los intensos esfuerzos nacionales e internacionales por controlar la epidemia de SIDA, el VIH sigue propagándose en proporción de casi 15.000 nuevas infecciones diarias, 95% de ellas en los países en desarrollo. Esto representó más de 200.000 nuevas infecciones en América Latina y el Caribe solo en 2002. Estas tasas sostenidas de transmisión resaltan la necesidad de crear otros instrumentos biomédicos y preventivos que sean sencillos, eficaces y asequibles, como microbicidas y vacunas preventivas (3, 4).

DESAFÍOS EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA CONTRA EL VIH

En el desarrollo de vacunas contra el VIH se han encontrado varias dificultades financieras y logísticas. Esas dificultades guardan relación con una inversión pública y privada relativamente baja en investigación sobre la vacuna contra el VIH (4), así como con la complejidad de realizar varios ensayos en sujetos humanos, en particular en los países en desarrollo (5). Sin

¹ Iniciativa OMS-ONUSIDA para la Vacuna contra el VIH, Iniciativa de Investigación sobre Vacunas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

embargo, los principales obstáculos para el desarrollo de una vacuna contra el VIH son sobre todo de naturaleza científica (6).

Correlaciones inmunitarias de la protección

Una grave dificultad para el desarrollo racional de vacunas contra el VIH ha sido la falta de información sobre la correlación inmunitaria de la protección contra el VIH/SIDA. En el caso de la mayoría de las enfermedades inmunoprevenibles, la respuesta inmunitaria natural (o provocada por la vacuna) guarda relación con la protección contra la infección o la enfermedad. En cambio, aunque casi todas las personas infectadas por el VIH manifiestan una amplia gama de respuestas inmunitarias contra el virus, en la mayoría de los casos esas respuestas no controlan la infección ni previenen la evolución a la enfermedad. La historia natural y los experimentos de protección hechos en animales no han permitido obtener resultados concluyentes, aunque casi todos los investigadores científicos creen que se puede necesitar una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular para lograr protección eficaz (que, a la vez, podría mejorar si se agregara un componente inmunitario mucoso) (7-9). Las estrategias en curso para el desarrollo de una vacuna contra el VIH se concentran en estos dos tipos principales de respuesta inmunitaria.

Variabilidad genética del VIH

El análisis genético de las cepas del VIH-1 aisladas de diferentes partes del mundo ha revelado que varios genes del VIH presentan una extensa variabilidad en las secuencias, particularmente en el gen *env*, que codifica las glucoproteínas de la envoltura vírica (el precursor gp160, que luego se segmenta en gp120 y gp41) (figura 1).

Esta variabilidad genética se ha usado para clasificar las cepas del VIH-1 en grupos y subtipos. La mayoría de las infecciones por el VIH son causadas por virus pertenecientes al grupo

M (o "mayor") del VIH-1 que, a su vez, se divide por lo menos en nueve subtipos o clades genéticos puros (A-D, F-H, J y K). Los virus de subtipos diferentes también pueden recombinarse entre sí y producir recombinantes con genomas en mosaico entre los subtipos y dentro de ellos. Los virus en mosaico con más éxito se establecen como formas recombinantes circulantes (CRF), que guardan relación con varias epidemias establecidas o emergentes en diferentes partes del mundo (10).

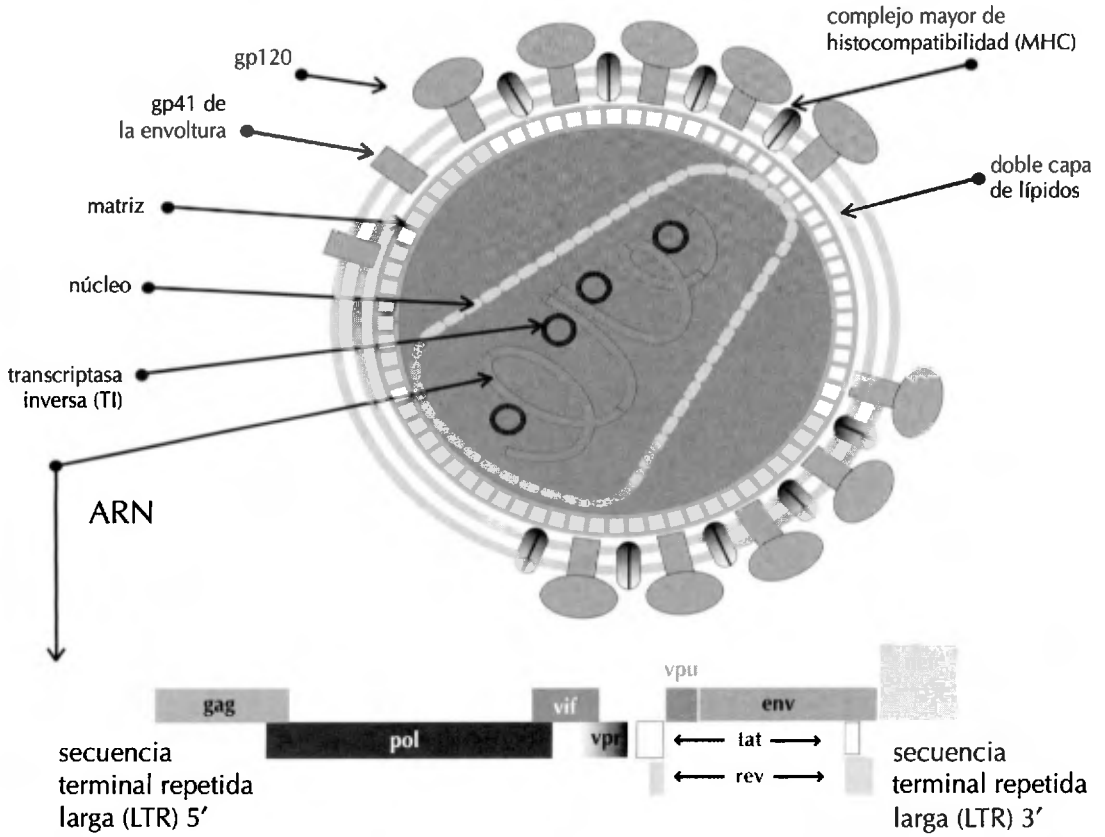
Los subtipos puros del VIH-1 y las CRF tienen una distribución geográfica desigual (11). La mayoría de las infecciones alrededor del mundo son causadas por el subtipo C, prevalente en África meridional y la India. Además de los virus del subtipo C, los subtipos A y D y una CRF (CRF02_AG) son la causa de la epidemia en África. En las Américas, el subtipo B es la causa de casi todas las infecciones, aunque también se han identificado varias formas recombinantes BF en algunos países de América del Sur (12-18), incluso una CRF (CRF12_BF), relacionada con la transmisión heterosexual en la Argentina.

Aunque se sabe mucho sobre la variabilidad genética del VIH, no está claro cómo podría relacionarse con la posible protección conferida por la vacuna. Por ejemplo, no se sabe si los subtipos genéticos definen tipos inmunitarios o si se necesitará diseñar vacunas específicas para cada subtipo. Los resultados de futuros ensayos con vacunas candidatas basadas en diferentes subtipos, realizados con sujetos humanos, pueden dar la respuesta a esa pregunta.

Experimentos de protección en animales

Varias vacunas candidatas han conferido diferentes grados de protección en modelos en primates, incluso en chimpancés confrontados con el VIH-1 o en macacos confrontados con el virus análogo de inmunodeficiencia de los simios (SIV) o con virus quiméricos del SIV/VIH (SIVH). Una importante observación radica en que casi ninguna de las vacunas candidatas ensayadas en macacos ha conferido

FIGURA 1. Estructura del virión y del genoma del VIH-1.



Nota: Cada virión del VIH-1 tiene dos moléculas de ARN genómico encerradas en un "núcleo" de proteína, rodeado de una doble capa de lípidos. La "envoltura" del virus contiene dos glucoproteínas, a saber, gp120 y gp41, ambas provenientes de un precursor de gp160. Las proteínas de la envoltura y del núcleo son codificadas por los genes *env* y *gag*, respectivamente, y constituyen los dos objetivos principales para el desarrollo de una vacuna. El genoma del virus también codifica una transcriptasa inversa (TI) y varias proteínas (reguladoras) no estructurales, dos de las cuales (*tat* y *nef*) también se emplean como antígenos vacunales.

plena protección contra la infección ("inmunidad esterilizante"). Más bien, las vacunas son mediadoras de una infección atenuada, con reducción de la carga vírica y evolución más lenta hacia la enfermedad en animales inmunizados que se infectan después de la inoculación. Los experimentos hechos en animales tampoco han proporcionado información clara sobre las posibles correlaciones inmunitarias de la protección. Además, no está claro si los resultados obtenidos en animales permitirán pronosticar la protección conferida por la vacuna en el ser humano. Esa información solo podrá obtenerse de ensayos en sujetos humanos.

EVOLUCIÓN DE LOS PARADIGMAS DE DESARROLLO DE VACUNAS Y ENSAYOS CLÍNICOS

A pesar de la incertidumbre científica discutida antes, se han desarrollado varias vacunas candidatas en el laboratorio, sometidas a prueba en modelos animales. Los productos más prometedores han pasado a ensayos clínicos en sujetos humanos (19). El primer ensayo de fase 1 de una vacuna contra el VIH se realizó en los Estados Unidos en 1987. Desde entonces, más de 10.000 voluntarios sanos han participado en más de 80 ensayos de fases 1 y

RECUADRO 1. Las tres "olas" de los paradigmas y los ensayos clínicos de la vacuna contra el VIH.

Primera "ola": Inducción de anticuerpos neutralizantes

Glucoproteína gp160 recombinante producida en un sistema de baculovirus
 Glucoproteína gp160 recombinante producida en células de mamíferos
 Glucoproteína gp120 recombinante producida en células de mamíferos
 Péptidos sintéticos segmentados del anillo V3
 Proteína recombinante del anillo V3 producida en un sistema bacteriano

Segunda "ola": Inducción de inmunidad celular

Vectores del virus de la vaccinia
 Vectores del virus de la viruela del canario (ALVAC-VIH)
 Vectores de la cepa Ankara atenuada del virus de la vaccinia modificado (MVA)
 Construcciones de ADN
 Construcciones de lipopéptidos
 Vectores de BCG de primera generación
 Combinaciones de inducción-refuerzo (vectores vivos y antígenos de la envoltura)

Tercera "ola": Una respuesta inmunitaria mejor y más amplia

Vectores de adenovirus
 Replicones del virus de la encefalitis equina venezolana
 Vectores del virus de la viruela aviar
 Vectores del virus de la estomatitis vesicular
 Vectores del virus adenoasociado (VAA)
 Vectores de levadura
 Vectores de BCG de segunda generación
 Vectores de *Salmonella*
 Nuevas construcciones diferentes de ADN
 Nuevos péptidos multipeptídicos
 Nuevas construcciones de proteína de la envoltura
 Proteínas reguladoras (*tat*, *nef*)
 Varias combinaciones de inducción-refuerzo de algunos de los anteriores

2 de más de 30 vacunas candidatas diferentes. Se han ensayado varios métodos (o conceptos) de preparación de vacunas en tres "olas" sucesivas superpuestas, dominadas por diferentes paradigmas de desarrollo (4) (recuadro 1).

Primera "ola": inducción de anticuerpos neutralizantes

La primera "ola" de vacunas candidatas contra el VIH y ensayos clínicos se basó en el concepto de que los anticuerpos serían suficientes para

conferir protección. Eso llevó al diseño de vacunas candidatas basadas en las glucoproteínas de la envoltura del VIH (especialmente gp120) o en péptidos sintéticos que representaban el anillo V3 de gp120. La primera generación de vacunas de la envoltura comprendió sobre todo moléculas monoméricas obtenidas de cepas del VIH (cepas X4) adaptadas en el laboratorio y producidas con técnicas de ingeniería genética en células de mamíferos (20). Con el esclarecimiento del uso de receptores conjuntos por diferentes cepas del VIH-1, también se in-

cluyeron envolturas de aislados primarios (cepas R5) del VIH en el diseño de las nuevas vacunas candidatas de la envoltura (21).

Se observó que las vacunas candidatas de envoltura eran inocuas e inmunógenas en diferentes poblaciones y estimulaban la producción de anticuerpos neutralizantes esencialmente en 100% de los voluntarios, pero no de linfocitos T citotóxicos (LTC CD8+). Una limitación de las vacunas de envoltura existentes en la actualidad está en que los anticuerpos que producen se dirigen sobre todo a cepas del VIH adaptadas en el laboratorio, con una capacidad para neutralizar aislados primarios poca o nula. Además, en señal de la variabilidad de las moléculas gp120, esos anticuerpos neutralizantes son específicos de cada subtipo, con poca reactividad cruzada con otros subtipos.

Segunda "ola": inducción de inmunidad celular

La segunda "ola" de investigaciones sobre la vacuna contra el VIH comenzó a mediados del decenio de 1990, con el reconocimiento de la importancia de la respuesta inmunitaria celular en el control de la infección por el VIH (22). Este paradigma llevó al desarrollo (o perfeccionamiento) de vectores víricos recombinantes vivos, especialmente vectores del virus de la viruela, capaces de transportar antígenos del VIH-1 en el marco de la vía de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los antígenos expresados por estas vacunas candidatas incluyen productos del gen *env*, pero más específicamente de *gag* y de dos genes reguladores del VIH-1 (*tat* y *nef*). Los principales ejemplos de este método han sido las diferentes construcciones de vectores recombinantes del virus de la viruela del canario-VIH de multiplicación deficiente, conocidos colectivamente como ALVAC-VIH de Aventis-Pasteur (23). Otras vacunas candidatas más recientes desarrolladas bajo el paradigma de la inmunidad celular, comprenden diferentes tipos de construcciones de ADN (24), vectores de la cepa Ankara atenuada del virus de la vaccinia modificado (MVA) (25, 26) y lipopéptidos (27).

Se han hecho extensas pruebas de diferentes construcciones de ALVAC-VIH en ensayos clínicos, generalmente en regímenes de refuerzo inductor junto con vacunas de gp120 (23). Estos ensayos han demostrado que las combinaciones de inducción y refuerzo son inocuas y bien toleradas y provocan una respuesta proliferativa (sobre todo a gp120) en 50% a 100% de los voluntarios. Se estimula la unión de anticuerpos a gp120 y de anticuerpos neutralizantes a la cepa MN del VIH-1 esencialmente en 100% de los voluntarios, aunque la neutralización detectada de aislados primarios del VIH ha sido poca o nula. Los regímenes de refuerzo inductor también pueden provocar respuestas de linfocitos T citotóxicos a diferentes proteínas del VIH-1 en 15% a 20% de los voluntarios en cualquier momento, con diferentes estimaciones de respuestas acumulativas con el tiempo. En esos ensayos se ha demostrado que algunos voluntarios vacunados manifiestan respuestas de linfocitos T citotóxicos que presentan una reacción cruzada contra diferentes subtipos del VIH-1 y eso es alentador en cuanto a la posibilidad de desarrollar vacunas que confieran amplia protección (28, 29).

Tercera "ola": una respuesta inmunitaria mejor y más amplia

La tercera "ola" de vacunas contra el VIH comenzó con el nuevo siglo XXI y la mayor parte del trabajo se dirigirá a optimizar la respuesta inmunitaria por medio de las vacunas candidatas existentes o pendientes de desarrollo. Las metas de esta nueva "ola" de investigaciones sobre la vacuna contra el VIH son desarrollar vacunas que puedan estimular la producción de anticuerpos capaces de neutralizar las cepas primarias (R5) de todos los subtipos del VIH-1 y un alto grado de respuesta duradera de linfocitos T citotóxicos con reacción cruzada contra diferentes proteínas estructurales y reguladoras del VIH-1. De hecho, algunos investigadores creen que una vacuna eficaz contra el VIH deberá "estimular al sistema inmunitario innato y producir una alta concentración de anticuerpos neutralizantes, una fuerte res-

puesta inmunitaria celular e inmunidad mucosa" (30). Esa no es una tarea fácil de realizar.

Está en proceso de desarrollo una amplia gama de novedosas vacunas candidatas para hacer frente a ese desafío y algunas ya han pasado a ensayos en sujetos humanos. Una de esas nuevas vacunas candidatas está representada por un vector de adenovirus del tipo 5 de multiplicación deficiente que expresa *gag* (en proceso de desarrollo por Merck) que, en un régimen de inducción con ADN y refuerzo con adenovirus en el modelo de macacos inoculados con el SVIH, produjo altas concentraciones de linfocitos T citotóxicos; esto último dio como resultado una infección sumamente atenuada después de la inoculación (31). Están en marcha varios ensayos clínicos de fase 1 de ADN y el vector de adenovirus del tipo 5, solo o en una combinación de inducción y refuerzo. Además, los resultados de experimentos con primates indican que un régimen heterólogo de refuerzo inductor, con el vector de adenovirus del tipo 5 seguido de un vector de ALVAC-VIH, puede provocar un alto grado de respuesta antivírica de linfocitos T. Este método pasará pronto a evaluación clínica de fase 1 (32). Otras novedosas vacunas candidatas ya en ensayos clínicos incluyen diferentes construcciones de ADN que contienen *gag* y *pol* del clade B y *env* de los clades A, B y C (en proceso de desarrollo por el Centro de Investigación sobre Vacunas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos) (33, 34), regímenes mixtos de ADN-MVA (25, 26, 35) y una combinación de gp120 y la proteína de fusión NefTat formulados en el coadyuvante AS02A (de GlaxoSmithKline) sometido a ensayos clínicos (36).

Otras vacunas candidatas en proceso de desarrollo preclínico incluyen diferentes configuraciones de glucoproteínas de la envoltura del VIH (37-40), inmunógenos de varios epítopos reconocidos por los linfocitos Th (41), vacunas preparadas con Tat (42, 43) y varios novedosos vectores bacterianos y víricos, incluso *Salmonella* y *Shigella* (44), el bacilo de Calmette-Guérin (45), el virus de la viruela aviar (46), el virus de la estomatitis vesicular (47) y replicones del virus de la encefalitis equina venezolana (48).

Por supuesto, continúa la investigación sobre el desarrollo de combinaciones de inducción y refuerzo más eficaces, el uso de coadyuvantes a base de citocinas (49) y diferentes sistemas de administración. Se esperan con interés los resultados de los ensayos clínicos con estas novedosas vacunas candidatas.

ENSAYOS CLÍNICOS EN PAÍSES EN DESARROLLO

Se necesitan ensayos clínicos en los países en desarrollo por las siguientes razones:

- La gran mayoría de las infecciones por el VIH ocurre en esos países, donde más se necesita una vacuna eficaz.
- Es preciso realizar ensayos de fase 3 en poblaciones con alta incidencia de infección por el VIH, muchas de las cuales están en los países en desarrollo.
- La variabilidad del VIH puede exigir pruebas de vacunas candidatas en diversas regiones del mundo donde prevalecen diferentes subtipos y cepas.
- Quizá sea necesario evaluar la forma en que diferentes vías o cofactores de transmisión y antecedentes genéticos del huésped podrían influir en la protección conferida por la vacuna.

El primer ensayo de una vacuna contra el VIH en un país en desarrollo se realizó en 1993 y, desde entonces, se han hecho 20 ensayos de fases 1 y 2 y uno de fase 3 en esos países (cuadro 1).

El primer ensayo se realizó en China con una vacuna de péptidos sintéticos representativa de parte de la gp120 (el anillo V3), seguida rápidamente en 1994 de otros ensayos con la misma vacuna candidata en el Brasil y Tailandia, dos de los países con planes nacionales de desarrollo de vacunas contra el SIDA (*National AIDS Vaccine Plans*) patrocinados por la OMS (5, 50). La mayoría de los ensayos subsiguientes realizados en los países en desarrollo entre 1995 y 2000 se efectuaron en Tailandia, con la prueba de diferentes vacunas de la envoltura

CUADRO 1. Ensayos de las vacunas contra el VIH en los países en desarrollo.

Año(s) de iniciación	Vacunas candidatas	Subtipo del VIH	Países
1993-1996	Vacunas candidatas de la envoltura (gp120, péptidos V3 y proteína V3)	B	Brasil, China, Cuba y Tailandia
1997-1998	Vacunas candidatas de la envoltura (gp120)	B, E	Tailandia
1999-2002	Vectores del virus de la viruela del canario y vectores de la cepa Ankara del virus de la vaccinia modificado, construcciones de ADN y combinaciones de inducción-refuerzo	B, E, A	Brasil, Haití, Kenya, Perú, Tailandia, Trinidad y Tabago y Uganda
2003 (propuesto)	Vacuna de ADN de varios epítomos, vector de gag de adenovirus	B	Varios países de África, Asia y las Américas

hechas con gp120 obtenida de los subtipos B y E del VIH-1 (21, 51, 52), uno de los cuales entró en evaluación en un ensayo de fase 3 en 1999 (53). Mientras tanto, otros países en desarrollo también iniciaron ensayos de fases 1 y 2 y en 1996 se ensayó en Cuba una vacuna candidata de polipéptidos multiepitópicos V3 (54).

La segunda "ola" de vacunas contra el VIH llegó al mundo en desarrollo en 1999, cuando Uganda, otro país con un plan nacional de desarrollo de vacunas contra el sida patrocinado por la OMS, realizó su primer ensayo clínico (auspiciado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos) con el ya bien estudiado subtipo B ALVAC vCP205, en un momento en que se había comenzado a reconocer la reactividad cruzada de los linfocitos T citotóxicos a otros subtipos (55). Desde entonces, se han realizado (o están en marcha) dos series de ensayos de fases 1 y 2 de refuerzo inductor con ALVAC-VIH en Tailandia y en las Américas (Brasil, Haití, Perú y Trinidad y Tabago) con vacunas candidatas basadas en subtipos E o B del VIH-1. Otro concepto de preparación de vacunas en evaluación desde 2001 en dos países africanos (Kenya y Uganda) es impulsado por la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) y se basa en una combinación de inducción y refuerzo con vacunas candidatas de ADN y MVA que expresan varios genes de un clade de una cepa A del VIH-1 (25, 26, 56).

Se espera comenzar otros ensayos de fases 1 y 2 en 2003 en Botswana, con una vacuna can-

didata de ADN de varios epítomos fabricada por Epimmune (41), y en varios países en desarrollo de África, las Américas y Asia, con el vector del clade B de adenovirus del tipo 5 fabricada por Merck.

Ensayos de eficacia de las vacunas contra el VIH

Como se discutió antes, los ensayos de fase 3 en gran escala representan la única forma de evaluar la eficacia de vacunas candidatas para prevenir la infección o la enfermedad. Los primeros ensayos de fase 3 de una vacuna candidata contra el VIH se iniciaron en América del Norte en junio de 1998 y en Tailandia en marzo de 1999 con dos tipos diferentes de vacunas candidatas bivalentes de gp120, basadas en subtipos de prevalencia local del VIH-1 (BB en el ensayo en América del Norte y BE para el ensayo en Tailandia), producidos por VaxGen (21, 53). En el ensayo realizado en América del Norte, que comprendió sitios en el Canadá y los Estados Unidos, además de los Países Bajos, se inscribieron 5.095 hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres y 308 mujeres expuestas a un alto riesgo de infección por el VIH. En el ensayo realizado en Tailandia se inscribieron 2.545 voluntarios, todos ellos usuarios de drogas inyectables en recuperación, realizado con la colaboración de la Administración Metropolitana de Bangkok y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (57). El en-

sayo de América del Norte y Europa terminó a fines de 2002 y el de Tailandia concluirá a fines de 2003.

Resultados preliminares del primer ensayo de eficacia

Los resultados preliminares del ensayo norteamericano/europeo de fase 3 de la vacuna preparada con gp120 BB fabricada por VaxGen se anunciaron en febrero de 2003. El estudio mostró que la vacuna candidata era ineficaz en general, con una tasa de infección en el grupo vacunado que no fue significativamente distinta de la observada en el grupo tratado con placebo. Sin embargo, un análisis preliminar de subgrupos de menos de 10% de los voluntarios inscritos indicó eficacia de la vacuna en voluntarios negros y esos resultados no parecen haberse debido a aleatorización errónea de los sujetos. Los datos preliminares también indican que las mujeres produjeron mayores concentraciones de anticuerpos que los hombres y que los voluntarios vacunados excluyeron de manera preferencial los virus parecidos a antígenos vacunales (tamizado de virus) (58). Lo que no está claro hasta el momento (abril de 2003) es si esos resultados son estadísticamente correctos y significativos. Se necesitará una evaluación cuidadosa de todos los datos para poder adoptar decisiones sobre cualquier trabajo futuro con esa vacuna candidata.

Los resultados del ensayo en marcha de fase 3 en Tailandia con la vacuna candidata gp120 BE de VaxGen, previstos para finales de 2003, pueden proporcionar alguna información complementaria pertinente para el concepto de desarrollo de la vacuna gp120. Con todo, es importante reconocer que como las vías de transmisión del VIH-1 de los voluntarios tailandeses son diferentes de las observadas en los voluntarios norteamericanos y europeos, quizá no sería apropiado extrapolar los resultados de una población a otra.

El próximo ensayo de eficacia

También se planea realizar en Tailandia el próximo ensayo de fase 3, como actividad de cola-

boración entre el Ministerio de Salud Pública de Tailandia y el Programa de Investigaciones sobre el VIH de las Fuerzas Militares y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. Este ensayo se ha planeado en el ámbito comunitario, con 16.000 voluntarios en las provincias de Rayong y Chon Buri, en la región central de Tailandia, para determinar la eficacia de una combinación de inducción y refuerzo con el vector recombinante del clade E de ALVAC-VIH (vCP1521 de Aventis-Pasteur) y gp120 BE (de VaxGen). Los resultados de este ensayo estarán a disposición de los interesados en 2008.

Futuros ensayos de eficacia

Con el fin de acelerar el desarrollo de nuevas vacunas contra el VIH y el futuro acceso a las mismas, es indispensable ampliar los esfuerzos desplegados por llevar más vacunas candidatas a ensayos clínicos, incluso a los de fase 3. Hay una urgencia especial por desarrollar y ensayar vacunas pertinentes para uso en África y en otras zonas del mundo sumamente afectadas. Con los recursos disponibles en la actualidad, en el mejor de los casos habrá posibilidades de introducir tres vacunas candidatas a un ensayo clínico de fase 3 en 2004–2005, incluso un vector de adenovirus del clade B-gag del VIH (en fase de desarrollo por Merck); una combinación de inducción y refuerzo con varios clades de ADN (A, B, C) y un vector de adenovirus-VIH (en fase de desarrollo por el Centro de Investigación sobre Vacunas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos) y una combinación de inducción y refuerzo del clade A de ADN y un vector del MVA-VIH (en fase de desarrollo con apoyo de la IAVI).

FUTURO ACCESO A VACUNAS CONTRA EL VIH

La planificación temprana es indispensable para facilitar sin demora futuras vacunas eficaces contra el VIH a todas las poblaciones necesitadas. Para ese fin, es preciso realizar varias actividades, tales como formular políticas y estrategias de introducción y uso de la vacuna en

diferentes comunidades, países y regiones, y preparar estimaciones de necesidades y de consumo de la vacuna, según diferentes cálculos de su eficacia (59, 60). Es de particular importancia asegurarse de que la introducción de una futura vacuna esté coordinada con toda la actividad general de prevención del VIH/SIDA y la complemente.

DESAFÍOS ACTUALES Y LECCIONES APRENDIDAS

Quedan por responder dos importantes preguntas en materia de investigación sobre vacunas contra el VIH:

- ¿Alguna de las vacunas candidatas actuales confiere protección?
- ¿Podemos mejorar el diseño de vacunas?

Para responder a las preguntas anteriores se necesitará un método sistemático para reconocer los desafíos específicos, las lecciones aprendidas y las posibilidades de avanzar:

1. Realizar más investigaciones básicas y clínicas para poder formular de una manera racional nuevos conceptos de desarrollo de vacunas y nuevas vacunas candidatas.
2. Efectuar varios ensayos con diferentes vacunas candidatas con el fin de obtener información sobre el tipo de respuesta inmunitaria necesaria para conferir protección (anticuerpos, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T auxiliares o combinaciones de diferentes respuestas inmunitarias).
3. Establecer, normalizar y validar mejores valoraciones de laboratorio para evaluar la respuesta inmunitaria provocada por las vacunas.
4. Diseñar ensayos clínicos con el tamaño de muestra y los criterios de valoración apropiados, con el fin de obtener información sobre la eficacia de las vacunas candidatas para prevenir la infección, la enfermedad y la transmisión del VIH.
5. Realizar ensayos en diferentes poblaciones alrededor del mundo para obtener informa-

ción sobre la capacidad que tienen las vacunas candidatas de conferir protección contra diferentes subtipos del VIH-1 y distintas vías de transmisión del VIH, y en poblaciones con posibles diferencias en sus antecedentes genéticos o estado de salud.

6. Prestar la debida atención a los aspectos de ética, la participación de la comunidad y las necesidades y expectativas de los países en desarrollo (61, 62).

En conclusión, se necesitará un esfuerzo bien coordinado para acelerar el desarrollo de vacunas eficaces contra el VIH y eso debe incluir la plena participación de los países en desarrollo. Una vez que se desarrollen una o varias vacunas, será indispensable contar con la solidaridad internacional para facilitarlas a todas las poblaciones y los países que las necesiten.

RESUMEN

La mayor esperanza a largo plazo para controlar la pandemia de VIH/SIDA es una vacuna preventiva, eficaz, segura y asequible. No obstante, en el desarrollo de esa vacuna se han encontrado dificultades científicas sin precedentes, incluso falta de información sobre las correlaciones inmunitarias de la protección, la variabilidad genética del VIH-1 y las limitaciones de los modelos animales disponibles. A pesar de esa incertidumbre, desde 1987 se han realizado más de 80 ensayos clínicos de fases 1 y 2 de 30 vacunas candidatas diferentes. En su mayoría, esos ensayos se han realizado en los Estados Unidos y Europa, pero también en algunos países en desarrollo (incluso varios de las Américas, como el Brasil, Cuba, Haití, Perú y Trinidad y Tabago). Los resultados preliminares del primer ensayo de fase 3 con la vacuna candidata gp120 indicaron que carecía de eficacia general para prevenir infecciones por el VIH. Con todo, 15 años de investigación sobre la vacuna contra el VIH han dejado importantes lecciones que se pueden utilizar para adoptar decisiones sobre estrategias futuras. No obstante, está claro que para acelerar el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH,

habrá que evaluar varias vacunas candidatas en los países industrializados y en desarrollo, lo que exigirá intensa colaboración y coordinación a escala internacional.

REFERENCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, World Health Organization. AIDS epidemic update. December 2002. Geneva: UN-AIDS, WHO; 2002.
2. García Calleja JM, Walker N, Cuchi P, Lazzari S, Ghys PD, Zacarías F. Status of the HIV/AIDS epidemic and methods to monitor it in Latin America and Caribbean region. *AIDS* 2002;16 (Suppl 3):S3-S12.
3. Esparza J, Bhamarapavati N. Accelerating the development and future availability of AIDS vaccines: why, when, where and how. *Lancet* 2000;355(9220):2061-2066.
4. Esparza J, Osmanov S. HIV vaccines: a global perspective. *Curr Mol Med* 2003;3:183-194.
5. Esparza J, Osmanov S, Pattou-Markovic C, Touré C, Chang M-L, Nixon S. Past, present and future of HIV vaccine trials in developing countries. *Vaccine* 2002;20(15):1897-1898.
6. Esparza J. An HIV vaccine: how and when? *Bull World Health Organ* 2001;79(12):1133-1137.
7. Heeney JL, Beverley P, McMichael A, Shearer G, Strominger J, Wahren B, et al. Immune correlates of protection from HIV and AIDS—more answers but yet more questions. *Immunol Today* 1999;20(6):247-251.
8. Nathanson N, Mathieson BJ. Biological considerations in the development of a human immunodeficiency virus vaccine. *J Infect Dis* 2000; 182(2):579-589.
9. Gandhi RT, Walker BD. Promises and pitfalls in the reconstitution of immunity in patients who have HIV-infection. *Curr Opin Immunol* 2002;14 (4):487-494.
10. Thomson MM, Pérez-Alvarez L, Nájera R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2(8):461-471.
11. Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwardlander B, Esparza J, WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(2):184-190.
12. Avila MM, Pando MA, Carrión G, Peralta LM, Salomón H, Carrillo MG, et al. Two HIV-1 epidemics in Argentina: different genetic subtypes associated with different risk groups. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):422-426.
13. Cuevas MT, Ruibal I, Villahermosa ML, Díaz H, Delgado E, Parga EV, et al. High HIV-1 genetic diversity in Cuba. *AIDS* 2002;16(12):1643-1653.
14. Guimaraes ML, dos Santos Moreira A, Loureiro R, Galvão-Castro B, Brazilian Network for HIV Isolation and Characterization. High frequency of recombinant genomes in HIV type 1 samples from Brazilian southeastern regions. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(17):1261-1269.
15. Hierholzer J, Montano S, Hoelscher M, Negrete M, Hierholzer M, Avila MM, et al. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Ecuador, Peru, Bolivia, Uruguay, and Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(18):1339-1350.
16. Thomson MM, Delgado E, Herrero I, Villahermosa ML, Vázquez-de-Parga E, Cuevas MT, et al. Diversity of mosaic structures and common ancestry of human immunodeficiency virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Argentina revealed by analysis of near full-length genome sequences. *J Gen Virol* 2002; 83(Pt 1):107-119.
17. Castro E, Echeverría G, Deibis L, De Salmen BG, Moreira Ados S, Guimaraes ML, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in Venezuela: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of a B/F recombinant infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(3):338-344.
18. Soares MA, De Oliveira T, Brindeiro RM, Díaz RS, Sabino EC, Brígido L, et al. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS* 2003;17(1):11-21.
19. Graham BS. Clinical trials of HIV vaccines. *Annu Rev Med* 2002;53:207-221.
20. McElrath MJ, Corey L, Montefiori D, Wolff M, Schwartz D, Keefer M, et al. A phase II study of two HIV type 1 envelope vaccines, comparing their immunogenicity in populations at risk for acquiring HIV type 1 infection. AIDS Vaccine Evaluation Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(9):907-919.
21. Berman PW, Huang W, Riddle L, Gray AM, Wrinn T, Vennari J, et al. Development of bivalent (B/E) vaccines able to neutralize CCR5-dependent viruses from the United States and Thailand. *Virology* 1999;265(1):1-9.
22. McMichael AJ, Hanke T. The quest for an AIDS vaccine: is the CD8+ T-cell approach feasible? *Nat Rev Immunol* 2002;2(4):283-291.
23. Gupta K, Hudgens M, Corey L, McElrath MJ, Weinhold K, Montefiori DC, et al. Safety and immunogenicity of a high-titered canarypox vaccine in combination with rgp 120 in a diverse population of HIV-1-uninfected adults: AIDS

- Vaccine Evaluation Group Protocol 022A. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(3):254–261.
24. Muthumani K, Kudchodkar S, Zhang D, Bagarazzi ML, Kim JJ, Boyer JD, *et al.* Issues for improving multiplasmid DNA vaccines for HIV-1. *Vaccine* 2002;20(15):1999–2003.
 25. Hanke T, McMichael AJ, Mwau M, Wee EG, Ceberej I, Patel S, *et al.* Development of a DNAMVA/HIVA vaccine for Kenya. *Vaccine* 2002;20(15):1995–1998.
 26. Wee EG, Patel S, McMichael AJ, Hanke T. A DNA/MVA-based candidate human immunodeficiency virus vaccine for Kenya induces multi-specific T cell responses in rhesus macaques. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 1):75–80.
 27. Pialoux G, Gahery-Segard H, Sermet S, Poncet H, Fournier S, Gerard L, *et al.* Lipopeptides induce cell-mediated anti-HIV immune responses in seronegative volunteers. *AIDS* 2001;15(10):1239–1249.
 28. Cao H, Mani I, Vincent R, Mugerwa R, Mugenyi P, Kanki P, *et al.* Cellular immunity to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clades: relevance to HIV-1 vaccine trials in Uganda. *J Infect Dis* 2000;182(5):1350–1356.
 29. Ferrari G, Neal W, Jones A, Olender N, Ottinger J, Ha R, *et al.* CD8 CTL responses in vaccinees: emerging patterns of HLA restriction and epitope recognition. *Immunol Lett* 2001;79(1–2):37–45.
 30. McMichael A, Mwau M, Hanke T. Design and tests of an HIV vaccine. *Br Med Bull* 2002;62:87–98.
 31. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK, *et al.* Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 2002;415(6869):331–335.
 32. Emini E. Ongoing development and evaluation of a potential HIV-1 vaccine using a replication-defective Adenoviral vector. Trabajo presentado en el Keystone Symposium on HIV Vaccine Development. Banff, Canadá, 29 de marzo–4 de abril de 2003.
 33. Chakrabarti BK, Kong WP, Wu BY, Yang ZY, Friberg J, Ling X, *et al.* Modifications of the human immunodeficiency virus envelope glycoprotein enhances immunogenicity for genetic immunization. *J Virol* 2002;76(11):5357–5368.
 34. Nabel G, Makgoba W, Esparza J. HIV-1 diversity and vaccine development [Letter]. *Science* 2002;296(5577):2335.
 35. Amara RR, Robinson HL. A new generation of HIV vaccines. *Trends Mol Med* 2002;8(19):489–495.
 36. Voss G, Manson K, Montefiori D, Watkins DI, Heeney J, Wyand M, *et al.* Prevention of disease induced by a partially heterologous AIDS virus in rhesus monkeys by using an adjuvanted multicomponent protein vaccine. *J Virol* 2003;77(2):1049–1058.
 37. Barnett SW, Lu S, Srivastava I, Cherpelis S, Gettie A, Blanchard J, *et al.* The ability of an oligomeric human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) envelope antigen to elicit neutralizing antibodies against primary HIV-1 isolates is improved following partial deletion of the second hypervariable region. *J Virol* 2001;75(12):5526–5540.
 38. Shulke N, Vesanen MS, Sanders RW, Zhu P, Lu M, Anselma DJ, *et al.* Oligomeric and conformational properties of a proteolytically mature, disulfide-stabilized human immunodeficiency virus type 1 gp140 envelope glycoprotein. *J Virol* 2002;76(15):7760–7776.
 39. Srivastava IK, VanDorsten K, Vojtech L, Barnett SW, Stamatatos I. Changes in the immunogenic properties of soluble gp140 human immunodeficiency virus envelope constructs upon partial deletion of the second hypervariable region. *J Virol* 2003;77(4):2310–2320.
 40. Hone DM, DeVico AL, Fouts TR, Onyabe DY, Agwale SM, Wambebe CO, *et al.* Development of vaccination strategies that elicit broadly neutralizing antibodies against human immunodeficiency virus type 1 in both the mucosal and systemic immune compartments. *J Hum Virol* 2002;5(1):17–23.
 41. Livingstone B, Crimi C, Newman M, Higashimoto Y, Appella E, Sidney J, *et al.* A rational strategy to design multi-epitope immunogens based on multiple Th lymphocyte epitopes. *J Immunol* 2002;168(11):5499–5506.
 42. Agwale SM, Shata MT, Reitz MS Jr, Kalyanaraman VS, Gallo RC, Popovic M, *et al.* A Tat subunit vaccine confers protective immunity against the immune-modulating activity of the human immunodeficiency virus type-1 Tat protein in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(15):10037–10041.
 43. Fanales-Belasio E, Cafaro A, Cara A, Negri DR, Fiorelli V, Butto S, *et al.* HIV-1 Tat-based vaccines: from basic science to clinical trials. *DNA Cell Biol* 2002;21(9):599–610.
 44. Devico AL, Fouts TR, Shata MT, Kamin-Lewis R, Lewis GK, Hone DM. Development of oral prime-boost strategy to elicit broad neutralizing antibodies against HIV-1. *Vaccine* 2002;20(15):1968–1974.
 45. Kawahara M, Matsuo K, Nakasone T, Hiroi Kiyono H, Matsumoto S, *et al.* Combined intrarectal/intradermal inoculation of recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin induce enhanced immune responses against the

- inserted HIV-1 V3 antigen. *Vaccine* 2002;21(3-4):158-166.
46. Kent SJ, Zhao A, Dale CJ, Land S, Boyle DB, Ramshaw IA. A recombinant avipoxvirus HIV-1 vaccine expressing interferon-gamma is safe and immunogenic in macaques. *Vaccine* 2000; (21):2250-2256.
 47. Haglund K, Leiner I, Kerksiek K, Buonocore Pamer E, Rose JK. High-level primary CD8(+) T-cell response to human immunodeficiency virus type 1 *gag* and *env* generated by vaccination with recombinant vesicular stomatitis viruses. *J Virol* 2002;76(6):2730-2738.
 48. Davis NL, West A, Reap E, MacDonald G, Collier M, Dryga S, et al. Alphavirus replicon particles as candidate HIV vaccines. *IUBMB Life* 2002;53(4-5):209-211.
 49. Barouch DH, Letvin NL. Cytokine-induced augmentation of DNA vaccine-elicited SIV-specific immunity in rhesus monkeys. *Dev Biol* 2000;104:85-92.
 50. Esparza J, Osmanov S, Kallings LO, Wigzell H. Planning for HIV vaccine trials: the World Health Organization perspective. *AIDS* 1991; (Suppl 2):S159-163.
 51. Migasena S, Suntharasamai P, Pitisuttithum Kitayaporn D, Wasi C, Huang W, et al. AIDSVAX (MN) in Bangkok injecting drug users: a report on safety and immunogenicity, including macrophage-tropic virus neutralization. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16(7):655-663.
 52. Nitayaphan S, Khamboonruang C, Sirisophana N, Morgan P, Chiu J, Duliege AM, et al. A phase I/II trial of HIV SF2 gp120/MF59 vaccine in seronegative thais. *Vaccine* 2000;18(15):1448-1455.
 53. Francis DP, Gregory T, McElrath MJ, Belshe RB, Gorse GJ, Migasena S, et al. Advancing AIDSVAX to phase 3. Safety, immunogenicity, and plans for phase 3. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14(Suppl 3):S325-331.
 54. Toledo H, Baly A, Castro O, Resik S, Laferte J, Rolo F, et al. A phase I clinical trial of a multi-epitope TAB9 combined with Montanide ISA 720 adjuvant in non-HIV-1 infected human volunteers. *Vaccine* 2001;19(30):4328-4336.
 55. Mugenyi PN. HIV vaccines: the Uganda experience. *Vaccine* 2002;20(15):1905-1908.
 56. Hanke T, McMichael AJ. Design and construction of an experimental HIV-1 vaccine for a year 2000 clinical trial in Kenya. *Nat Med* 2000;6(9):951-955.
 57. Berman P. Preliminary results of the phase 3 efficacy trial of AIDSVAX B/B. Trabajo presentado en el Keystone Symposium on HIV Vaccine Development. Banff, Canadá, 29 de marzo-4 de abril de 2003.
 58. Vanichseni S, Kitayaporn D, Mastro TD, Mock PA, Raktham S, Des Jarlais DC, et al. Continued high HIV-1 incidence in a vaccine trial preparatory cohort of injecting drug users in Bangkok, Thailand. *AIDS* 2001;15(3):397-405.
 59. Future access to HIV vaccines. Report from a WHO-UNAIDS Consultation, Geneva, 2-3 October 2000. *AIDS* 2001;15(7):W27-44.
 60. Esparza J, Chang ML, Widdus R, Madrid Y, Walker N, Ghys PD. Estimation of "needs" and "probable uptake" for HIV/AIDS preventive vaccines based on possible policies and likely acceptance (a WHO/UNAIDS/IAVI study). *Vaccine* 2003;21(17-18):2032-2041.
 61. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Ethical Considerations in HIV Preventive Vaccine Research. UNAIDS Guidance Document*. Geneva: UNAIDS; 2000.
 62. Guenter D, Esparza J, Macklin R. Ethical considerations in international HIV vaccine trials: summary of a consultative process conducted by the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *J Med Ethics* 2000;26(1):37-43.

VACUNAS CONTRA EL DENGUE

David W. Vaughn¹

Las tasas de enfermedad por dengue en el trópico han aumentado drásticamente a partir de la Segunda Guerra Mundial. Más de 2,5 millones de personas están en riesgo de contraer el dengue, dado que residen en zonas infectadas con los principales mosquitos vectores, *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. Todos los años se presentan aproximadamente de 50 a 100 millones de casos, de los cuales medio millón corresponde a dengue hemorrágico (DH) (1).

El programa de desarrollo de vacunas contra el dengue del Departamento de Defensa de los Estados Unidos gira en torno a la formulación de una vacuna tetravalente para los viajeros. No obstante, las personas más vulnerables al dengue son los mil millones de niños que residen en las zonas endémicas. Se espera identificar a la brevedad una vacuna apropiada para ambos grupos.

UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Por muchas razones la historia del dengue se inicia en las Américas. El Dr. Benjamin Rush realizó la primera descripción clínica adecuada del dengue (2). Tenía a su cargo hospitales que dependían del General George Washington en el Ejército Continental y describió el brote de dengue que se presentó en Filadelfia en 1780. "Esta fiebre generalmente se manifestaba con escalofríos, pero en raras ocasiones se

trataba de escalofríos comunes. Los dolores que acompañaban la fiebre eran sumamente severos en la cabeza, la espalda y las extremidades. Los dolores de cabeza solían afectar la parte posterior y, en otras instancias, solo los globos oculares. Unos cuantos se quejaban de que sentían su carne adolorida al tacto, en todo el cuerpo. El nombre general por el que se conocía a esta enfermedad en las diferentes clases sociales era la fiebre quebrantahuesos". El dengue en la actualidad se manifiesta con la misma fiebre, dolor de cabeza, dolor ocular, mialgia y artralgia.

Las iniciativas de investigación llevadas a cabo por el ejército de los Estados Unidos se iniciaron enseguida después de la guerra entre España y Estados Unidos, suscitadas por las muchas víctimas del dengue en las Filipinas. En 1900 se estableció una comisión de dengue y Ashburn y Craig partieron rumbo a las Filipinas con el propósito de determinar la etiología de esta afección y formular medidas en contra. Mediante una serie de experimentos dedujeron que el dengue era producido por un "agente ultramicroscópico y no filtrable", o un virus (3). Fue apenas el segundo agente patógeno vírico humano identificado después del virus de la fiebre amarilla descrito por Walter Reed (4). Ashburn y Craig confirmaron que el virus podía ser transmitido de persona a persona tanto por mosquitos como por jeringas; describieron minuciosamente la enfermedad e incluyeron la leucopenia. Demostraron la inmunidad absoluta después de la infección, lo cual fue importante para el desarrollo de va-

¹ Director del Programa Militar de Investigación de Enfermedades Infecciosas, Comando de Investigación Médica y Material del Ejército de los Estados Unidos, Fort Detrick, EUA.

cunas; en voluntarios sanos solo pudieron inducir la enfermedad una vez.

En 1929, Simmons *et al.* desarrollaron la primera vacuna experimental del Ejército contra el dengue (5). Alimentaron a 2.000 mosquitos *A. aegypti* por medio de voluntarios en estado febril y, por tanto, virémicos (6). Permitieron la replicación del virus en los mosquitos durante dos semanas antes de triturarlos e inactivar el virus con fenol y formalina. El líquido sobrenadante se administró en forma de una vacuna al cabo de estudios minuciosos que garantizaron la esterilidad. Los cinco voluntarios vacunados no estaban protegidos contra el dengue cuando se los inoculó con el virus de tipo salvaje, si bien informaron síntomas más leves que los usuales. Esta vacuna podría haber sido satisfactoria. Primero, los investigadores administraron dos dosis de la vacuna, lo cual fue apropiado para una vacuna inactivada, pero lo hicieron con un intervalo de tan solo cuatro días. Este período no propició buenas respuestas inmunitarias primarias ni de refuerzo. En segundo lugar, inocularon a los voluntarios solo una semana después de la inmunización; una vez más, tal vez no permitieron que transcurriera el tiempo suficiente para que se manifestara una respuesta inmune madura. En la actualidad, el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed sigue un enfoque similar.

Durante la Segunda Guerra Mundial, el Japón y los Estados Unidos de América tenían grandes programas de investigación del dengue. El Dr. Hotta y el Dr. Kimura en el Japón aislaron el serotipo 1 del virus del dengue (DEN-1), un poco antes de que lo hicieran el Dr. Sabin y el Dr. Schlesinger en Hawái. Sabin y Schlesinger fueron los primeros en aislar DEN-2. El Dr. Sabin produjo la primera vacuna eficaz contra DEN-1 con virus vivos atenuados mediante el pasaje seriado del virus en ratones (inoculación intracerebral). Después de pasarlo siete veces, el virus perdió la capacidad para inducir la enfermedad. Los voluntarios padecieron una erupción leve y leucopenia, pero por lo demás permanecieron en buen estado (7). No obstante, debido a preocupaciones sobre agentes adventicios en una va-

cuna derivada de cerebro de ratón vivo, al final se abandonó este sistema.

En la década de 1950, la fisonomía del dengue se modificó drásticamente con el reconocimiento generalizado del DH. El Ejército y la Fuerza Aérea enviaron al Dr. Bill Hammonds a las Filipinas con el propósito de investigar el brote de fiebre hemorrágica en 1956. Junto a científicos filipinos y tailandeses aisló DEN-3 y DEN-4 (8). El proceso patológico más importante que diferencia el DH del dengue es la extravasación del plasma que puede producir el choque y la muerte. Ejemplos de extravasación comprenden el derrame pleural y la ascitis. La combinación de ascitis y derrame pleural lleva al compromiso respiratorio. El DH no tratado tiene una tasa de mortalidad aproximada de 10%. Sin embargo, con el manejo cuidadoso del exudado, las tasas de mortalidad se reducen a menos de 1% (9). El DH puede manifestarse en cualquier grupo de edad, pero es más común entre los niños que residen en zonas hiperendémicas, es decir aquellas donde circulan simultáneamente múltiples serotipos del virus del dengue.

VIROLOGÍA, SEROLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El virus del dengue es un miembro de la familia Flaviviridae y del género *Flavivirus*, como son los virus de la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, la encefalitis transmitida por garrapatas y la fiebre del Nilo occidental. Se trata de un virus de genoma ARN de cadena sencilla con algo menos de 11.000 bases que codifican para tres proteínas estructurales (proteína de la envoltura, proteína de la membrana y proteína de la cápside) y siete proteínas no estructurales. Hay cuatro serotipos del virus del dengue llamados tipos 1, 2, 3 y 4 (10). Cada uno de los cuatro serotipos puede producir todo el espectro de gravedad de las enfermedades clínicas: de la infección subclínica (la más común) a la extravasación de plasma grave, el choque, la hemorragia y, en algunos casos, la muerte (6).

Desde el punto de vista serológico, se puede distinguir la primera infección por el virus del dengue de las subsiguientes mediante los

serotipos heterólogos. Durante una infección primaria por el virus del dengue, la respuesta del anticuerpo IgM predomina sobre la respuesta del anticuerpo IgG. Al cabo de una infección por el virus secundaria o secuencial, se manifiesta un rápido incremento anamnésico en el anticuerpo IgG (11).

En 1973, Scott Halstead publicó su teoría sobre el mejoramiento inmunitario de la patogénesis del dengue (12). Escribió que el anticuerpo del dengue de reacción cruzada por una infección anterior por el virus podía unir pero no neutralizar el nuevo serotipo infeccioso. Este complejo virus-anticuerpo ingresa más fácilmente a células con receptores Fc, como monocitos y macrófagos. La replicación afianzada del virus exagera la respuesta inmunitaria con el potencial de producir la extravasación de plasma en algunos casos (13).

INICIATIVAS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

No se han establecido buenos modelos animales de la enfermedad del dengue. La secuencia típica en el desarrollo de la vacuna es evaluar la inmunogenicidad de la vacuna experimental en ratones; la protección contra la viremia en monos, y finalmente la inocuidad, la reactogenicidad y la eficacia protectora en las personas. Si se inocula a monos rhesus con el virus del dengue de tipo salvaje, no se enfermarán pero se tornarán virémicos. Si una vacuna experimental previene la viremia en los monos, seguramente prevendrá la enfermedad en humanos. Recientemente, el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed reformuló un modelo de inoculación humana para el virus del dengue. Se han identificado vacunas experimentales contra DEN-1 y DEN-3 que sistemáticamente enferman a las personas, quienes padecen fiebre, dolor de cabeza e indisposición durante tres días aproximadamente. Iniciativas similares no han sido satisfactorias hasta la fecha para DEN-2 y DEN-4 (14). Un modelo humano de la eficacia protectora de la vacuna puede evitar que una vacuna subóptima avance hasta llegar a los ensayos sobre el terreno, que seguramente

incluirán a decenas de miles de niños provenientes de zonas endémicas.

El cuadro 1 resume muchas de las iniciativas activas para el desarrollo de la vacuna contra el dengue. Los métodos se ordenan según el número de genes que se presentan al receptor de la vacuna. La justificación es que un número más alto de genes debiera resultar en una respuesta inmunitaria más amplia y, en consecuencia, mejor protección. Otra hipótesis es que los métodos con virus vivos deben ser superiores a los métodos a base del genoma o la subunidad. Por otra parte, los métodos con virus "no vivos" potencialmente ofrecen ventajas en cuanto a la inocuidad, la tolerancia y el almacenamiento de la vacuna. Debido a preocupaciones teóricas sobre el mejoramiento inmunitario, las vacunas contra el dengue deben ser tetravalentes para proteger simultáneamente contra los cuatro serotipos del virus del dengue. En el cuadro 1 se mencionan primero los métodos con vacunas vivas atenuadas (VVA), seguidos por los de vacunas vivas quiméricas, luego ADN, virus inactivado y los basados en la subunidad recombinante.

Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas, desarrolladas en la Universidad Mahidol en Bangkok, Tailandia, son producidas comercialmente por Aventis Pasteur (15). Estos virus de vacunas fueron atenuados por el pasaje seriado en células primarias de riñón canino para DEN-1, 2 y 4, y en células renales primarias de monos verdes y células pulmonares de rhesus fetal para DEN-3. Se han completado varios ensayos clínicos de fase 1 y 2, más recientemente un ensayo en Tailandia entre 103 niños de 5 a 12 años de edad, a quienes se les administraron dos dosis de la vacuna, con intervalo de 3 a 5 meses entre las dosis, y una dosis de refuerzo casi 12 meses después de la segunda dosis. Se evaluaron dos formulaciones tetravalentes conjuntamente con un grupo testigo vacunado con la vacuna antirrábica. Hasta el presente, esta vacuna ha demostrado ser inocua, si bien hay cierta reactogenicidad que incluye fiebre, dolor de cabeza

CUADRO 1. Lista parcial de iniciativas para el desarrollo de la vacuna contra el dengue.

Método	Número de genes del virus del dengue administrados al receptor por serotipo	Condición (promotores) ^d
Vivo atenuado, PRP ^a	10	Tetravalente, ensayos de fase 2 (Universidad Mahidol y AvP)
Vivo atenuado, PRhF ^b	10	Tetravalente, ensayos de fase 2 (WRAIR y GSK)
3' mutación	10	Preclínica (FDA y WRAIR)
Quimera DEN ^c -4	Quimera 2 + 8	Fase 2 para DEN-4 (NIH)
Quimera DEN ^c -2	Quimera 2 + 8	Preclínica (CDC)
Quimera fiebre amarilla	Quimera 2	Fase 1 para DEN-2 (Acambis/AvP)
ADN	2 ó más	Preclínica (NMRC, WRAIR, JHU, CytoPulse, Powderject, Maxygen)
Inactivado purificado	3	Preclínica (WRAIR)
Envoltura DEN ^c -2 recombinante	<1	Preclínica (HGI, WRAIR, NMRC, IP)

^a PRP, células primarias de riñón de perro.

^b PRhF, células de pulmón de rhesus fetal.

^c DEN, virus del dengue.

^d AvP, Aventis Pasteur; WRAIR, Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed; GSK, GlaxoSmithKline Biologicals; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos; NIH, Institutos Nacionales de Salud; CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; NMRC, Centro de Investigación Médica Naval; JHU, Universidad Johns Hopkins; HBG, Hawaii Biotechnology Incorporated; IP, Instituto Pasteur.

y erupciones. Una niña de 13 años de edad padeció fiebre durante casi tres días, básicamente una fiebre del dengue leve. El grupo conformado por Mahidol y Aventis emplea un índice de síntomas para calificar el poder reactógeno, que consiste en valorar síntomas específicos del 1 al 3 en cuanto a la gravedad y multiplicarlos por el número de días de manifestación. El equipo considera aceptable una evaluación inferior a 20 puntos. El índice medio de los síntomas después de la primera dosis fue de 10. Se observó que las dos formulaciones de la vacuna tetravalente contra el dengue eran más reactógenas que la vacuna antirrábica. El poder reactógeno de la vacuna contra el dengue se redujo drásticamente con la segunda y la tercera dosis, posiblemente debido al componente de DEN-3, para el cual hay mayor poder reactogenicidad y seroconversión de 100% con la primera dosis. El poder reactógeno tal vez se reduzca con la segunda dosis y dosis sucesivas, dado que el componente de DEN-3 se neutraliza rápidamente. Esta es una teoría. En términos de la inmunogenicidad, la vacuna es precariamente inmunógena al cabo de la primera dosis. No obstante, la seroconversión

tetravalente se aproximó a 100% con la tercera dosis.

El Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed se ha asociado con GlaxoSmithKline Biologicals a fin de crear una vacuna tetravalente similar contra el dengue (16). Los virus para la vacuna fueron atenuados por el pasaje seriado en células primarias de riñón canino y se concluyó en células de pulmón de rhesus fetal. Se administran dos dosis con un intervalo de seis meses y a la fecha esta vacuna ha sido inocua en 160 voluntarios. El grupo formado por el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed y GlaxoSmithKline Biologicals también utiliza un índice para los síntomas con una puntuación media alrededor de 10, si bien el sistema es levemente diferente al utilizado por Aventis Pasteur. Del mismo modo, la reactogenicidad disminuye con la segunda dosis. Las tasas de seroconversión son similares también al producto de Aventis, con una tasa tetravalente de 83% al cabo de dos dosis. La vacuna protege a los monos contra la viremia y en un estudio finalizado recientemente protegió a un número pequeño de voluntarios adultos contra la enfermedad. Los

planes a corto plazo para esta vacuna comprenden la inclusión en las pruebas de lactantes y adultos parcialmente inmunes.

Existen dos inquietudes con las VVA y el posible mejoramiento inmunitario. En primer lugar, si se administra virus vivo de la vacuna contra el dengue a alguien que tiene un anticuerpo preexistente del dengue, se expone a mayor reactogenicidad a raíz de la replicación aumentada de los virus de la vacuna. En el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed, se administró VVA a 15 voluntarios parcialmente inmunes que tuvieron exposición a la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa o el virus del dengue sin aumento en el poder reactógeno (16). No obstante, se trata de un número pequeño de voluntarios y el dengue grave ocurre solo en una proporción pequeña de los infectados. Este riesgo deberá evaluarse empíricamente en mayor número de voluntarios parcialmente inmunes al virus del dengue. La otra inquietud con las vacunas contra el dengue (mediante cualquier método) es que después de la administración, si la protección tetravalente no es prolongada, el anticuerpo de la vacuna podría amplificar la replicación de un virus del dengue encontrado naturalmente años después.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), en colaboración con el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed, está adoptando un criterio molecular para formular VVA. En el trabajo con DEN-2, la FDA realizó una serie de virus quiméricos entre el virus del dengue y el virus del Nilo occidental. La quimera solo incluye los últimos 90 nucleótidos del virus del dengue (17). Una quimera específica, conocida como Mutante F, o mutF, tuvo un crecimiento restringido en células de insectos, pero creció normalmente en células de mamíferos. En la actualidad, se han formulado clones infecciosos de DEN-1, 2, 3 y 4 y se ha introducido la mutación mutF en cada uno de los clones. Se completó una serie de experimentos en monos con la vacuna en estudio con mutF para DEN-1. Las tasas de seroconversión han sido de 100% con protección uniforme contra la vire-

mia al cabo de la inoculación con el tipo salvaje, incluso 17 meses después de una dosis única de la vacuna.

Vacunas quiméricas vivas

En los Institutos Nacionales de Salud se están adoptando dos criterios moleculares para una vacuna tetravalente contra el dengue. Las iniciativas comenzaron con la creación del primer clon infeccioso, de longitud completa, de un virus del dengue para DEN-4 a comienzos de la década de 1990 (18). Se extrajeron 30 nucleótidos de este clon para atenuar el virus (delta 30 DEN-4) a fin de producir una vacuna contra el DEN-4 que se ha administrado a más de 100 personas (19). Las tasas de seroconversión se han aproximado a 100%. A la fecha, la vacuna es inocua y bien tolerada en voluntarios. Un método para una vacuna tetravalente es introducir la mutación delta 30 y otras mutaciones en los otros tres serotipos para producir cuatro VVA, como se presentó en la sección anterior (20). El otro método comprende la utilización de DEN-4 como vehículo molecular para producir tres virus quiméricos con la codificación de los genes para la proteína de la membrana y la proteína de la envoltura de DEN-4 y la codificación de los genes para las mismas proteínas de los otros serotipos. La vacuna tetravalente final comprende un virus atenuado DEN-4 y 3 virus quiméricos.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades siguen un método quimérico similar (21). Sin embargo, en lugar de utilizar DEN-4 como el vehículo están utilizando el VVA del DEN-2 de la vacuna producida por Mahidol y Aventis, y reemplazan los genes estructurales en la producción de virus de la vacuna quimérica para DEN-1, 3 y 4 (22). Esto se está evaluando en la actualidad en monos, y aún no se cuenta con datos en personas.

Acambis está utilizando el virus altamente satisfactorio de la vacuna 17D contra la fiebre amarilla como el vehículo y reemplaza los genes estructurales para producir quimeras contra la fiebre amarilla y el dengue. Se realizó una prueba de principio con una vacuna simi-

lar como protección contra la encefalitis japonesa (ChimeriVax™-JE) (23). La vacuna contra la encefalitis japonesa ha sido inocua e inmunogénica en voluntarios humanos. Se logró una vacuna tetravalente contra el dengue que protege a los monos contra cada uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (24). Recientemente finalizó el primer ensayo de la fase 1 con una vacuna monovalente contra el dengue 2. Los resultados iniciales indican que la vacuna es inocua, bien tolerada e inmunogénica. Se ha planificado un ensayo para vacuna tetravalente de fase 1.

Vacunas de ADN

Otras vacunas experimentales aún deben someterse a la evaluación clínica. Estas incluyen vacuna a base de ADN, que están en estudio en el Centro de Investigación Médica Naval (25) y en el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed (26), con la colaboración de varias empresas asociadas. Las vacunas de ADN ofrecen ventajas importantes en relación con las VVA, dado que es improbable que su administración produzca una enfermedad similar al dengue; también deberían ser más estables, con lo cual se limitan los requisitos de la cadena de frío. No obstante, existen algunos obstáculos por superar. A la fecha, la neutralización de la producción de anticuerpos en primates no humanos ha tenido titulación relativamente baja y de corta duración, al igual que la protección contra la viremia. Se está trabajando con el propósito de agregar adyuvantes moleculares, a fin de identificar sistemas de entrega más eficaces y de evaluar las estrategias de inducción-refuerzo para vacunas inactivadas (27, 28). Maxygen, en colaboración con el Centro Nacional de Investigación Médica, está desarrollando un método de "combinación de genes" para lograr una vacuna de ADN monomolecular que otorgue protección tetravalente.

Vacunas inactivas

Mediante un enfoque similar al de Simmons en 1929, el Instituto de Investigación del Ejér-

cito Walter Reed está cultivando virus del dengue a un título alto y luego los inactiva en formalina para utilizarlos como vacunas (vacunas inactivadas purificadas o VIP) (29). Simmons utilizó mosquitos vivos para hacer crecer el virus, pero el grupo en Walter Reed está utilizando células Vero. Esta vacuna debe iniciar los ensayos de la fase 1 en 2004.

Por último, están las vacunas de proteínas a base de subunidades proteicas recombinantes. *Hawaii Biotechnology Incorporated* ha creado una protovacuna tetravalente que comprende una porción de la proteína de la envoltura del virus del dengue. Un microgramo de la vacuna contra DEN-2 protegió a los monos contra la viremia. Existen inquietudes teóricas en torno a los métodos VIP y a base de subunidades recombinantes, en el sentido de que la protección tal vez sea relativamente de corto plazo, dado que el anticuerpo neutralizante disminuye de niveles protectores a niveles de amplificación potencial. Estos enfoques pueden ser aceptables como vacunas para viajeros o como parte de una estrategia de inducción-refuerzo para vacunas de ADN.

CONCLUSIÓN

La incidencia de la enfermedad del dengue ha aumentado drásticamente a partir de la Segunda Guerra Mundial. Las iniciativas para el desarrollo de la vacuna contra el dengue han crecido también a medida que los productores comerciales de vacunas han unido esfuerzos para poner en el mercado una vacuna tetravalente contra el dengue que proteja tanto a las personas que residen en zonas endémicas como a los que viajan a esas zonas. Algunas vacunas en estudio se encuentran en pruebas de fase 2, y otras vacunas están pasando a ensayos clínicos. Un modelo de inoculación humana permite la selección de las vacunas más promisorias antes de llegar a grandes ensayos de eficacia sobre el terreno. Los retos para el desarrollo de una vacuna satisfactoria contra el dengue son muchos, entre ellos la inexistencia de un modelo animal, la necesidad de cuatro vacunas en lugar de una simplemente y la preo-

cupación teórica importante de mejoramiento inmunitario. No obstante, el éxito de otras vacunas contra flavivirus (fiebre amarilla, encefalitis japonesa y encefalitis transmitida por garrapatas) permite creer que una vacuna contra el dengue esté próxima a producirse.

REFERENCIAS

- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: An escalating problem. *BMJ* 2002;324(7353):1563-1566.
- Rush B. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia, in the summer and autumn of the year 1780. En: Rush B. *Medical Inquiries and Observations*. 1st ed. Philadelphia: Prichard and Hall; 1789:89-100.
- Ashburn PM, Craig CF. Experimental investigations regarding the etiology of dengue fever. *J Infect Dis* 1907;4:440-475.
- Reed W, Carroll J, Agramonte A. The etiology of yellow fever: an additional note. *JAMA* 1901;36:431-440.
- Simmons JS, St John JH, Reynolds FHK. Experimental studies of dengue. *Philipp J Sci* 1931;44:1-252.
- Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997;176:322-330.
- Sabin AB, Schlesinger RW. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. *Science* 1945;101:640-642.
- Hammon WM, Rudnick A, Sather GE. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science* 1960;131:1102-1103.
- Nimmannitya S. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis and management. En: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Cambridge: CAB International; 1997:133-145.
- Westaway EG, Blok J. Taxonomy and evolutionary relationships of flaviviruses. En: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Cambridge: CAB International; 1997:147-174.
- Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40(4):418-427.
- Halstead SB, Chow J, Marchette NJ. Immunologic enhancement of dengue virus replication. *Nat New Biol* 1973;243(122):24-26.
- Rothman AL, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virology* 1999;257(1):1-6.
- Vaughn DW. Invited commentary: dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* 2000;152(9):800-803.
- Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P, Yoksan S, Forrat R, Attanath P, et al. Safety and immunogenicity of tetravalent live-attenuated dengue vaccines in Thai adult volunteers: role of serotype concentration, ratio, and multiple doses. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66(3):264-272.
- Kanesa-thasan N, Hernández L, Lyons A, Putnak R, Sun W, McKinney D, et al. A phase I study of the WRAIR tetravalent live attenuated dengue vaccine in flavivirus-immune adult volunteers. Trabajo presentado en la 5th Annual Conference on Vaccine Research. Baltimore, 6-8 de mayo de 2002.
- Zeng L, Falgout B, Markoff L. Identification of specific nucleotide sequences within the conserved 3'-SL in the dengue type 2 virus genome required for replication. *J Virol* 1998;72(9):7510-7522.
- Lai CJ, Zhao BT, Hori H, Bray M. Infectious RNA transcribed from stably cloned full-length cDNA of dengue type 4 virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:5139-5143.
- Durbin AP, Karron RA, Sun W, Vaughn DW, Reynolds MJ, Perreault JR, et al. Attenuation and immunogenicity in humans of a live dengue virus type-4 vaccine candidate with a 30 nucleotide deletion in its 3'-untranslated region. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(5):405-413.
- Whitehead SS, Falgout B, Hanley KA, Blaney JE Jr, Markoff L, Murphy BR. A live, attenuated dengue virus type 1 vaccine candidate with a 30-nucleotide deletion in the 3' untranslated region is highly attenuated and immunogenic in monkeys. *J Virol* 2003;77(2):1653-1657.
- Kinney RM, Butrapet S, Chang GJ, Tsuchiya KR, Roehrig JT, Bhamarapavati N, et al. Construction of infectious cDNA clones for dengue 2 virus: strain 16681 and its attenuated vaccine derivative, strain PDK-53. *Virology* 1997;230(2):300-308.
- Butrapet S, Huang CY, Pierro DJ, Bhamarapavati N, Gubler DJ, Kinney RM. Attenuation markers of a candidate dengue type 2 vaccine virus, strain 16681 (PDK-53), are defined by mutations in the 5' noncoding region and nonstructural proteins 1 and 3. *J Virol* 2000;74(7):3011-3019.
- Monath TP, McCarthy K, Bedford P, Johnson CT, Nichols R, Yoksan S, et al. Clinical proof of principle for ChimeriVax: recombinant live, at-

- tenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine* 2002;20(7-8):1004-1018.
24. Guirakhoo F, Pugachev K, Arroyo J, Miller C, Zhang ZX, Weltzin R, *et al.* Viremia and immunogenicity in nonhuman primates of a tetravalent yellow fever-dengue chimeric vaccine: genetic reconstructions, dose adjustment, and antibody responses against wild-type dengue virus isolates. *Virology* 2002;298(1):146-159.
 25. Raviprakash K, Kochel TJ, Ewing D, Simmons M, Phillips I, Hayes CG, *et al.* Immunogenicity of dengue virus type 1 DNA vaccines expressing truncated and full length envelope protein. *Vaccine* 2000;18(22):2426-2434.
 26. Putnak R, Fuller A, Vanderzanden L, Innis BL, Vaughn DW. Vaccination of rhesus macaques against dengue-2 virus with a plasmid DNA vaccine encoding the viral pre-membrane and envelope genes. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(4): 469-476.
 27. Raviprakash K, Marques E, Ewing D, Lu Y, Phillips I, Porter KR, *et al.* Synergistic neutralizing antibody response to a dengue virus type 2 DNA vaccine by incorporation of lysosome-associated membrane protein sequences and use of plasmid expressing GM-CSF. *Virology* 2001;290(1):74-82.
 28. Simmons M, Murphy GS, Kochel T, Raviprakash K, Hayes CG. Characterization of antibody responses to combinations of a dengue-2 DNA and dengue-2 recombinant subunit vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(5):420-426.
 29. Putnak R, Cassidy K, Conforti N, Lee R, Sol-lazzo D, Truong T, *et al.* Immunogenic and protective response in mice immunized with a purified, inactivated, dengue-2 virus vaccine prototype made in fetal rhesus lung cells. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55(5):504-510.

VACUNA CONTRA LA MALARIA: PROGRESOS HASTA LA FECHA

Regina Rabinovich¹

INTRODUCCIÓN

Cuarenta por ciento de la población del mundo está en riesgo de contraer malaria, enfermedad que ocasiona de 300 a 500 millones de casos anuales y entre 1,4 y 2,7 millones de muertes por año (1). Esta afección ha sido reconocida como prioridad para la investigación y el desarrollo tanto de una vacuna como de fármacos que superen la farmacoresistencia.

La enfermedad en las personas es producida principalmente por parásitos *Plasmodium*: *P. falciparum* es responsable por el número más alto de defunciones, mientras que *P. vivax* tiene la distribución geográfica más amplia. No es difícil identificar a un niño con enfermedad clínica durante la temporada de lluvias; se encontrará visiblemente enfermo y, si el caso es grave, puede estar comatoso con malaria cerebral (2). Es más difícil identificar a los que tienen el parásito y son asintomáticos, lo cual sucede frecuentemente en poblaciones parcialmente inmunes en zonas muy endémicas. Los niños pequeños y los lactantes sufren desproporcionadamente y tienen probabilidades más altas de morir y padecer anemia grave, malaria cerebral y síndrome respiratorio agudo. En con-

junto, estos síntomas representan las manifestaciones más graves de la malaria (3).

Por tanto, cabe preguntarse por qué no se cuenta con una vacuna contra la malaria en la actualidad, si la malaria afecta a tantas personas y se la ha reconocido desde hace muchos años. En general, dos percepciones erróneas han obstaculizado el desarrollo de una vacuna:

1. Las vacunas contra la malaria no son viables desde el punto de vista técnico e, incluso si lo son, presentan un riesgo alto como proyecto de desarrollo.
2. Las fuerzas del mercado no pueden respaldar el desarrollo de una vacuna contra la malaria.

No obstante, varias observaciones avalan la viabilidad de una vacuna contra la malaria. En primer término, desde hace tiempo se sabe que en regiones endémicas las personas se vuelven clínicamente inmunes y rara vez exhiben síntomas clínicos (4). La segunda observación es que la transferencia pasiva de anticuerpos protege a los voluntarios humanos que participan en la investigación (5). En el terreno, los anticuerpos se generan al cabo de múltiples infecciones y cuando la hiperinmunoglobulina se transfiere pasivamente a las personas no inmunes, se aminora la enfermedad, lo cual indica una vez más que el sistema inmunitario humano genera una respuesta con anticuerpos que afectan el proceso de la enfermedad. En

¹ Directora de Enfermedades Infecciosas, Programa Mundial de Salud, Fundación Bill y Melinda Gates, Seattle, EUA. Ex Directora de la Iniciativa en pro de la Vacuna Antipalúdica, Programa de Tecnología Sanitaria Apropriada de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

tercer lugar, los esporozoitos irradiados del *Plasmodium* protegen a los voluntarios humanos de la inoculación con malaria (6, 7). No obstante, no es una exposición simple. Los esporozoitos son vivos atenuados y se presentan en una serie de seis a 10 exposiciones con 1.000 picaduras de mosquitos inmunizantes en el transcurso de muchos meses. Cuando se inyecta a los voluntarios con *Plasmodium*, hasta 90% está protegido durante un breve período. Este modelo de inoculación humana se ha validado para la evaluación de la eficacia de las vacunas preeritrocíticas; se analizó en cuanto a la inocuidad y la eficacia y está establecido en Australia, los Estados Unidos y Europa. Estas observaciones respaldan el concepto fundamental de que las personas generan una respuesta inmune protectora al *Plasmodium* mediante la vacunación.

Más recientemente, los resultados de tres estudios de vacunas indican cierto nivel de protección, si bien hasta el presente no todas han generado protección contra la enfermedad clínica en las personas. La vacuna experimental más avanzada es la preeritrocítica RTS,S de GlaxoSmithKline (GSK), una partícula similar a un virus compuesta por el antígeno del circunsporozoito y el antígeno de superficie de la hepatitis B. RTS,S demostró eficacia en números pequeños de voluntarios inoculados con *Plasmodium* (8). Logró protección de 70% contra la infección en el terreno, pero solo durante dos meses aproximadamente (9). La vacuna de "combinación B" producida en Australia contiene antígenos MSP1, RESA y MSPA2 en la fase eritrocítica y demostró protección específica al genotipo de las variantes alélicas incluidas del *Plasmodium* (10). La Universidad Oxford recientemente ha presentado datos para una estrategia de inducción-refuerzo utilizando dos vectores de la viruela que demostraron cierta protección en el primer ensayo de inoculación humana. Se continúan realizando estudios de las tres vacunas para replicar o evaluar en mayor grado las observaciones.

Mediante la investigación se están generando vacunas experimentales que permiten identificar los elementos críticos de la protección. En

los próximos años se iniciarán ensayos en personas de otras vacunas en estudio, que representan todas las etapas del ciclo biológico del parásito, con lo cual habrá abundante información nueva para el análisis. Algunas de estas ya están formuladas como vacunas combinadas.

ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS VACUNAS CONTRA LA MALARIA

Tanto en el Norte como en el Sur, las vacunas contra la malaria no han recibido la misma atención que otras vacunas contra afecciones que producen enfermedad y muerte; una de las razones es el rendimiento potencialmente bajo del capital invertido en una vacuna contra la malaria durante el ciclo de vida del producto, en contraste con una vacuna redituable, como la vacuna conjugada pneumocócica o la vacuna contra la hepatitis B. La industria de las vacunas no logra determinar cómo se cubrirán los costos, mucho menos cómo se generarán ganancias. El desarrollo de las vacunas contra la malaria no será menos complejo o menos costoso que el de otras vacunas en las fases de ensayo preclínico o clínico (11, 12). El mercado relativamente pequeño de los viajeros o el personal militar y el muy extenso mercado indigente, aunque dependiente de donantes, para una vacuna contra la malaria no han sido suficientes para impulsar las iniciativas industriales de desarrollo de las vacunas (13).

Al momento de la formulación de la Iniciativa en pro de la Vacuna Antipalúdica (IVAP) en 1999, se había puesto freno al financiamiento de algunos proyectos fundamentales en Australia y en el sector de las vacunas, los cuales estaban buscando financiamiento externo para continuar. Ese año, la conferencia de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), *Meeting the President's Challenge on Malaria, HIV, and Tuberculosis Vaccines* (Respuesta al desafío del Presidente en el ámbito de las vacunas contra la malaria, el VIH y la tuberculosis), trazó un plan un tanto ambicioso, pero razonable, de lo que sería necesario para respaldar iniciativas de investigación y desarrollo para una vacuna contra la malaria.

Simultáneamente, la Unión Europea dio prioridad a las vacunas contra la malaria. Operación "Medicamentos antipalúdicos" (OMA) y la Iniciativa Internacional para la Vacuna contra el SIDA (IIVS) ya habían diseñado modelos de alianzas entre la industria y el sector público. No obstante, IIVS gira en torno a una enfermedad de repercusión mundial más que geográficamente limitada y OMA hace hincapié exclusivamente en fármacos, los cuales ya tienen comprobación del principio científico, un mercado mejor entendido, y por lo tanto funcionan bajo algunas presiones diferentes.

En 2002-2003, se modificaron una vez más las prioridades del financiamiento. La buena noticia es que la creación del Fondo de Vacunas para las vacunas infantiles destinadas a los países más pobres confiere credibilidad a la hipótesis de que si alguien produce una vacuna contra el VIH o la malaria, estarán disponibles los recursos y los mecanismos para que esas vacunas lleguen a la gente. No obstante, la investigación y el desarrollo para la biodefensa ocupan a muchos de los participantes en el ámbito de las vacunas. Las personas que trabajan con adyuvantes y tecnologías de plataforma están ahora estudiando el financiamiento destinado a la preparación de la biodefensa para desarrollos adicionales. Es de esperar que esto creará oportunidades para generar datos y tecnologías aplicables a todas las vacunas.

El informe en 2001 de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Macroeconomía y Salud: Invertir en salud en pro del desarrollo económico*, demostró el gran impacto de la malaria en la estabilidad financiera y el desarrollo económico en África. Al mismo tiempo, las iniciativas para promover la traducción de esta información en mayor visibilidad y respaldo en el plano mundial son mucho más sólidas para el VIH y la tuberculosis que para la malaria y demás enfermedades que afectan predominantemente al mundo en desarrollo. Esto se pone de manifiesto en el compromiso relativamente débil del mundo con la investigación de la malaria, las iniciativas para el desarrollo de fármacos y vacunas o el control.

Los NIH aportan el financiamiento anual más importante a la investigación y el desarrollo de vacunas contra la malaria, tanto al exterior con un programa de extensión sólido, como al interior con una Unidad para el Desarrollo de una Vacuna contra la Malaria (UDVM). Otras seis organizaciones de financiamiento —la Comisión Europea (EC), la Iniciativa Europea en pro de la Vacuna Antipalúdica (IEVAP), IVAP, el Programa Especial de Investigación y Enseñanza sobre Enfermedades Tropicales del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD)/Banco Mundial/Organización Mundial de la Salud, la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (ADI), el Departamento de Defensa y el Centro de Investigación Médica Naval de los Estados Unidos— invirtieron anualmente un total aproximado de US\$ 33 millones en investigación y desarrollo para la vacuna contra la malaria en el transcurso de los dos últimos años. Esta cifra es muy inferior al compromiso de los NIH de casi US\$ 350 millones para la investigación y el desarrollo en pro de una vacuna contra el SIDA. Esto no significa que el monto para el VIH/SIDA sea demasiado grande, sino que el monto para la malaria es muy pequeño para avanzar en las vacunas experimentales que debieran evaluarse. Por otra parte, el costo de introducir al mercado un medicamento de venta con receta se ha incrementado, impulsado por los costos más elevados de los ensayos clínicos y costos de índole normativa, lo cual simplemente exacerba el problema para las vacunas contra la malaria.

CICLO BIOLÓGICO DEL PARÁSITO

Con el propósito de intentar explicar lo que está sucediendo en el campo de la investigación sobre la vacuna contra la malaria, es útil recordar el complejo ciclo biológico del parásito de la malaria. El vector del mosquito inyecta el parásito en el huésped humano durante una ingesta de sangre, y en el lapso de unos minutos invade el hígado, donde madura durante una a dos semanas (12). El merozoito emerge del hígado e invade los glóbulos

rojos en segundos. Los parásitos crecen, producen lisis de los eritrocitos y luego ingresan a un ciclo de replicación en el huésped humano. Con el tiempo, algunos de los parásitos se diferencian en formas sexuales y, cuando son tomados por el próximo mosquito, maduran en el intestino del insecto para continuar el ciclo la siguiente vez que piquen a un humano. La mala noticia es que el parásito ha evolucionado durante miles de años para superar la respuesta inmunitaria humana natural y, más recientemente, los fármacos (14). La buena noticia es que esto puede crear blancos múltiples para la intervención del sistema inmunitario. Debemos ser lo suficientemente inteligentes para seleccionar y luego limitar la selección con el propósito de identificar la combinación propicia de antígenos blanco.

El análisis y discusión de lo que debiera ser la respuesta inmunitaria deseada continúa. La genómica ha verificado que depende de la etapa (en realidad, los datos proteómicos revelan que más antígenos se expresan en etapas múltiples) y es compleja. Probablemente solo es necesario decir que la respuesta inmunitaria natural es compleja y, para algunas etapas, la percepción en este momento es que tanto los anticuerpos como la inmunidad celular son importantes. Esto respalda la hipótesis actual de la vacuna contra la malaria: a fin de lograr la protección eficaz, a largo plazo, se requiere una respuesta inmunitaria amplia a diferentes antígenos.

VACUNAS EN INVESTIGACIÓN

A fin de simplificar el análisis, cabe considerar una separación un tanto artificial en tres vacunas en investigación, diferentes y únicas: la primera es la vacuna preeritrocítica que, si alcanza una eficacia de 100%, evitará la enfermedad; la segunda es la vacuna de la fase eritrocítica, la cual aminorará la enfermedad, y la tercera es la vacuna que bloquea la transmisión, en la que los anticuerpos generados en las personas evitarán la replicación del parásito en el mosquito.

La vacuna que generalmente recibe menor atención es la que bloquea la transmisión (15).

Conceptualmente, se inmunizarán poblaciones grandes, como aldeas o zonas geográficas completas, para reducir la transmisión entre la población. La vacuna bloqueadora de la transmisión tiene diferentes puntos fuertes, entre ellos un ensayo bastante bien desarrollado que bloquea la transmisión *in vitro* y permite la comparación y la evaluación rápida de las vacunas experimentales. En teoría, la presencia de niveles altos de anticuerpos activos en los ensayos de fase 1 definen una vía para la comprobación del principio científico. Por otra parte, las vacunas que bloquean la transmisión pueden repercutir mucho en el control tanto de epidemias de malaria como de la enfermedad en zonas de baja endemicidad (con lo cual se reduce el mapa del padecimiento), o también como parte de una vacuna combinada para prevenir la liberación de mutantes. Los NIH y la UDVM están produciendo las vacunas experimentales que se preparan para la evaluación clínica. Iniciativas compatibles están en curso en Europa, e investigadores del Japón y de la Universidad Johns Hopkins, en los Estados Unidos, están trabajando en vacunas de ADN que bloquean la transmisión. El primer ensayo de la vacuna en fase 1 de la UDVM está en curso. El punto fuerte de la vía del desarrollo para una vacuna independiente bloqueadora de la transmisión se complica por la meta final: la necesidad de inmunizar, no solo vacunar, prácticamente a todas las personas en una comunidad, independientemente de la edad u otras condiciones, para beneficio no del individuo sino de la comunidad.

A continuación están los antígenos de la fase eritrocítica, de los cuales 35 a 40 tienen datos complementarios que indican que podrían ser potenciales vacunas experimentales (16). Estas se expresan generalmente sobre la superficie de merozoitos de la fase eritrocítica y para muchas de ellas se dispone de datos que documentan la protección en versiones paralelas en roedores y primates contra la malaria específica a su propia especie. Diversos ensayos de fase 1 presentados en la Tercera Iniciativa Multilateral para la Malaria de la Conferencia Panafricana sobre la Malaria indican avances importantes en el te-

rreno (17). Ante la falta de una manera para validar la vacuna experimental o los grupos de vacunas experimentales que serán eficaces, se necesitan ensayos sobre el terreno con el propósito de comprobar el valor de las vacunas experimentales que puedan producirse de acuerdo con prácticas adecuadas de manufactura (GMP: *Good Manufacturing Practices*, lo cual indica que la producción es reproducible) y cuya inocuidad e inmunogenicidad se determinen en los primeros ensayos clínicos.

El último tipo de vacuna es la preventiva de la enfermedad para la fase preeritrocítica del parásito. Varios antígenos, entre ellos antígenos de la fase hepática, se han estudiado en el transcurso de los años (18, 19). El antígeno del circunsporozoito es el que se ha analizado en mayor profundidad.

ENSAYOS DE VACUNAS CONTRA LA MALARIA

RTS,S, una vacuna desarrollada por GSK y el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed, ha brindado protección en el modelo de inoculación humana con una eficacia de 30% a 80%. RTS,S es la vacuna experimental más avanzada, dado que fue desarrollada en diferentes ensayos clínicos en un total de más de 1.000 voluntarios, probablemente porque ofreció la posibilidad de servir como una vacuna para viajeros. La vacuna RTS,S ha mostrado un buen perfil de inocuidad en niños y se planea evaluarla en un ensayo de fase 2b en Mozambique, en 2003. Se prevé que los resultados iniciales de ese ensayo estarán disponibles en 2004. Otros enfoques están en desarrollo, como una partícula similar a un virus basado en el antígeno nuclear de la hepatitis B.

Se está evaluando el sistema de administración doble, inducción-refuerzo, al igual que varios vectores víricos. En los próximos años se esperan datos e informes sobre su progreso.

Hay por lo menos ocho vacunas contra la malaria en ensayos clínicos, y muchas más se están preparando para el primer ensayo de fase 1, lo cual es un progreso sustancial en

comparación con la situación tres años atrás. Este progreso se debe a que varios investigadores están promoviendo sus vacunas experimentales y recibiendo respaldo de diferentes fuentes, conjuntamente con nuevas fuentes de financiación, como la Fundación Bill y Melinda Gates. Necesitamos planificar para alcanzar el éxito, con un pensamiento progresivo sobre el impacto de la vacuna, la definición del mercado y la formulación de opciones que garanticen el acceso y la disponibilidad. También debemos considerar alternativas ante el fracaso de aquellas en proyecto. Indudablemente hay una sensación creciente de importancia.

Al mismo tiempo, es importante recordar las noticias no tan buenas. Si se formularan en término de las dificultades aún existentes, muchos de los proyectos de vacunas necesitan de manera crítica el rigor del desarrollo clínico, no solo de la investigación clínica, sino del tipo de pensamiento propiciado por la industria de las vacunas en el proceso de desarrollo. Será necesario tomar muchas decisiones difíciles sobre la selección restringida y las vías clínicas y normativas. En la actualidad, la cantidad de vacunas en proyecto excede los recursos disponibles comprometidos para la investigación de la malaria, especialmente los recursos humanos. Muchas de las estrategias que se están evaluando son complejas y los riesgos técnicos y de oportunidad para la mayoría de los patrocinadores industriales continúan siendo altos.

LA FUNCIÓN DE LAS ALIANZAS

Aquí es donde entra en juego el concepto de alianzas con el sector público. La misión de la IVAP es acelerar el desarrollo de vacunas contra la malaria y garantizar su disponibilidad y accesibilidad para el mundo en desarrollo (20). Inicialmente, la IVAP recibió propuestas de investigación excelentes, pero decidió no financiar la investigación y centrarse en el desarrollo, no en el descubrimiento. La ventaja de la malaria es que con 200 a 1.000–2.000 voluntarios se puede obtener un cálculo preliminar de la eficacia contra la enfermedad clínica, en una

temporada de transmisión de la enfermedad. Esa información puede realimentar rápidamente el proceso de desarrollo.

La ciencia, al igual que las enfermedades infecciosas, no conoce límites. La IVAP trabaja con sus aliados para definir el alcance del trabajo, diseñar el plan de financiamiento, negociar responsabilidades y obligaciones y seguir los avances. Las vacunas experimentales provienen de todo el mundo y la IVAP apoya proyectos en cinco continentes. Varias organizaciones están respaldando otras vacunas en estudio, entre ellas los NIH, la Iniciativa Europea en pro de la Vacuna Antipalúdica, ADI, la CE y el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales del PNUD, el Banco Mundial y la OMS. A estas iniciativas se unirán otras nuevas, como la Alianza para Ensayos Clínicos de los Países Europeos y los Países en Desarrollo. La colaboración puede evitar la hipótesis más pesimista en la que cada organismo de financiamiento crea y controla el acceso a sitios de pruebas, lo cual erige una barrera innecesaria a la prueba de vacunas múltiples en numerosos sitios en el futuro.

¿Por qué se está siguiendo un enfoque paralelo en cuanto a las pruebas prácticas y por qué diversas vacunas experimentales están siendo estudiadas en ensayos de eficacia preliminares (fase 2b)? La función que cada vacuna experimental puede desempeñar se podrá saber hasta que las vacunas, solas o combinadas, avancen a ensayos sobre el terreno, especialmente las de la fase eritrocítica. Los datos clínicos se introducirán al proceso de desarrollo. Cuando la meta no es crear una vacuna única de marca registrada, sino una vacuna útil, es racional garantizar que la cartera de proyectos esté lo suficientemente completa para producir vacunas experimentales que puedan avanzar en el desarrollo y la obtención de la licencia. No obstante, en el proceso de identificación de protovacunas válidas surgen preguntas sobre la manera de garantizar que un establecimiento de fabricación cuente con un sistema oportuno que evite demoras en el acceso a las vacunas.

El enfoque de la IVAP ha sido crear y gestionar alianzas con financiamiento basado en los logros, ya que no son subvenciones, y comités conjuntos para el desarrollo de vacunas que administren la alianza. La experiencia demuestra que funciona y que es clave para el proceso de desarrollo. A fin de administrar activamente la propiedad intelectual para el sector público, la IVAP trabaja con otros grupos sobre el acceso a derechos de propiedad intelectual para la formulación de productos dirigidos a países en desarrollo. Estos pueden ser temas muy complejos. La IVAP intenta ser un intermediario muy neutral para tecnología y ciencia y crear estrategias de comercialización que ayudarán a catalizar el campo más amplio.

La publicación de los genomas humano, de *Plasmodium* y de los mosquitos generará muchas investigaciones nuevas que pueden ser sumamente útiles en el largo plazo. El problema es que los enfoques de alto rendimiento recién han comenzado y ya definen potencialmente casi 1.400 proteínas. En una etapa única, tres cuartos de las 684 proteínas definidas son hipotéticas, nunca se han identificado o son irrelevantes. No estamos seguros aún de lo que tenemos. La genómica ha documentado proteínas específicas a las fases. Al menos en el caso de algo tan complicado como la malaria, la pregunta en torno a la vacuna es cómo analizar estas proteínas cuando se requiere una evaluación compleja en sistemas de modelos humanos o animales.

CONCLUSIÓN

Desde un punto de vista industrial, los desafíos colectivos consisten en seguir refinando los perfiles de los productos, facilitar alianzas, y establecer y respetar las decisiones de "continuar" o "detenerse". Será importante contar con la capacidad de adoptar decisiones difíciles y detener un proyecto cuando no satisfaga los criterios para el éxito. Lamentablemente, la historia de las vacunas contra la malaria ha estado caracterizada por demoras, financiamiento incierto, incapacidad para tomar estas

decisiones difíciles, falta de colaboración, e iniciativas de desarrollo deficientes. En este momento, con persistencia, liderazgo, recursos adecuados y un poco de suerte, están dadas las condiciones para cambiar la historia.

REFERENCIAS

1. Breman, J. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(1-2 Suppl):1-11.
2. Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity, and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999;77(8):624-640.
3. Murphy SC, Breman JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(1-2 Suppl):57-67.
4. Trape JF, Rogier C, Konate L, Diagne N, Bouganali H, Canque B, et al. The Dielmo project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in holoendemic area of Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51(2):123-137.
5. Sabchareon A, Burnouf T, Ouattara D, Attanath P, Bouharoun-Tayoun H, Chantavanich P, et al. Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45(3):297-308.
6. Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL, et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002;185(8):1155-1164.
7. Clyde DF. Immunity to falciparum and vivax malaria induced by irradiated sporozoites: a review of the University of Maryland studies, 1971-75. *Bull World Health Organ* 1990;68 (Suppl):9-12.
8. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, Ockenhouse CF, Heppner DG, Hall T, et al. Efficacy of recombinant circumsporozoite protein vaccine regimens against experimental *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001;183(4):640-647.
9. Stoute JA, Slaoui M, Heppner DG, Momin P, Kester KE, Desmons P, et al. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *N Engl J Med* 1997;336(2):86-91.
10. Genton B, Betuela I, Felger I, Al-Yaman F, Anders RF, Saul A, et al. A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces *Plasmodium falciparum* density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1-2b trial in Papua New Guinea. *J Infect Dis* 2002;185(6):820-827.
11. Richie TL, Saul A. Progress and challenges for malaria vaccines. *Nature* 2002;415(6872):694-701.
12. Doolan DL, Hoffman SL. The complexity of protective immunity against liver-stage malaria. *J Immunol* 2000;165(3):1453-1462.
13. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature* 2002;415(6872):680-685.
14. Good M, Doolan DL. Immune effector mechanisms in malaria. *Curr Opin Immunol* 1999;11(4):412-419.
15. Stowers A, Carter R. Current developments in malaria transmission-blocking vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1(4):619-628.
16. Good MF. Towards a blood-stage vaccine for malaria: are we following all the leads? *Nat Rev Immunol* 2001;1(2):117-125.
17. Holder AA, Guevara Patino JA, Uthapibull C, Syed SE, Ling IT, Scott-Finnigan T, et al. Merozoite surface protein 1, immune evasion, and vaccines against asexual blood stage malaria. *Parassitologia* 1999;41(1-3):409-414.
18. Doolan DL, Hoffman SL. Pre-erythrocytic-stage immune effector mechanisms in *Plasmodium* spp. infections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352(1359):1361-1367.
19. Nardin E, Zavala F, Nussenzweig V, Nussenzweig RS. Pre-erythrocytic malaria vaccine: mechanisms of protective immunity and human vaccine trials. *Parassitologia* 1999;41(1-3):397-402.
20. The Malaria Vaccine Initiative (MVI). What is MVI? Disponible en: www.malariavaccine.org/ab-ov1-what.htm. Acceso el 25 de julio de 2003.

LA ANQUILOSTOMIASIS EN LAS AMÉRICAS: PROGRESO EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA CONTRA ESTA ENFERMEDAD

Peter J. Hotez¹

INTRODUCCIÓN

El presente capítulo se centrará en la infección humana por anquilostomas. Según la opinión de algunos, la infección por anquilostomas es la helmintiasis más importante en las personas, incluso la segunda en importancia entre las enfermedades parasitarias humanas, después de la malaria. La anquilostomiasis, la ascariasis y la tricuriasis son las tres principales helmintiasis transmitidas por el suelo (HTS). Nueva información de la OMS indica que dos mil millones de personas están infectadas por HTS. Tanto las infecciones HTS como la esquistosomiasis pueden representar hasta 40% de la morbilidad por todas las enfermedades infecciosas, con exclusión de la malaria (1). En las Américas, la prevalencia general de las HTS oscila entre 10% y 19% (2), con 84, 100 y 50 millones de personas infectadas por *Ascaris*, *Trichuris* y anquilostomas, respectivamente (cuadro 1). Las tasas más altas de HTS se manifiestan en regiones tropicales y subtropicales, especialmente en zonas de pobreza. En

consecuencia, no es una sorpresa que las regiones de América Central, el Caribe y las zonas tropicales de América del Sur presenten la prevalencia y la intensidad más altas de las HTS.

Como se muestra en el cuadro 2, Guatemala y Paraguay tienen las tasas nacionales más altas de la infección por uncinaria americana en la región (3), pero Brasil y otros países de América Latina también poseen focos regionales altamente endémicos. Por ejemplo, en algunas aldeas del estado de Minas Gerais, en el Brasil, la prevalencia supera 80%, con cargas altas de anquilostomas que llevan a la enfermedad clínica. En general, de los 740 millones de casos calculados de esta enfermedad en el mundo, 50 millones se manifiestan en las Américas (2).

El anquilostoma es un nematodo especialmente patogénico que produce pérdida intestinal de sangre. Cada anquilostoma adulto puede ocasionar una pérdida de sangre de hasta 0,2 ml por día. En consecuencia, las personas infectadas crónicamente por números altos de anquilostomas padecen deficiencias en los componentes de la sangre como hierro y proteínas. En zonas rurales pobres, con baja ingestión alimentaria de proteínas y hierro, existe una relación lineal entre la cantidad de anquilostomas en el intestino de una persona y

¹ Profesor y Presidente del Departamento de Microbiología y Medicina Tropical, Universidad George Washington, Washington, DC; Instituto de Vacunas Albert B. Sabin, Washington, DC, EUA.

CUADRO 1. Prevalencia estimada de infecciones helmínticas transmitidas por el suelo en las Américas.

Infección transmitida por el suelo	Población vulnerable (en millones)	Prevalencia de la infección (%)	Casos totales (en millones)
Ascariasis	514	16	84
Tricuriasis	523	19	100
Anquilostomiasis	346	10	50

Fuente: Sobre la base de datos de de Silva N, Brooker S, Hotez P, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* 2003;19(12): 547-551.

CUADRO 2. Prevalencia de la anquilostomiasis en países seleccionados de las Américas.

Prevalencia (%)	País
45-60	Paraguay
25-45	Guatemala
5-25	Belice Bolivia Brasil Colombia Cuba Ecuador El Salvador Guyana Haití Honduras Perú Suriname Venezuela
< 5	Argentina Canadá Costa Rica Chile México Nicaragua Estados Unidos República Dominicana Uruguay

Fuente: Sobre la base de datos de de Silva N, Brooker S, Hotez P, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* 2003; 19(12):547-551.

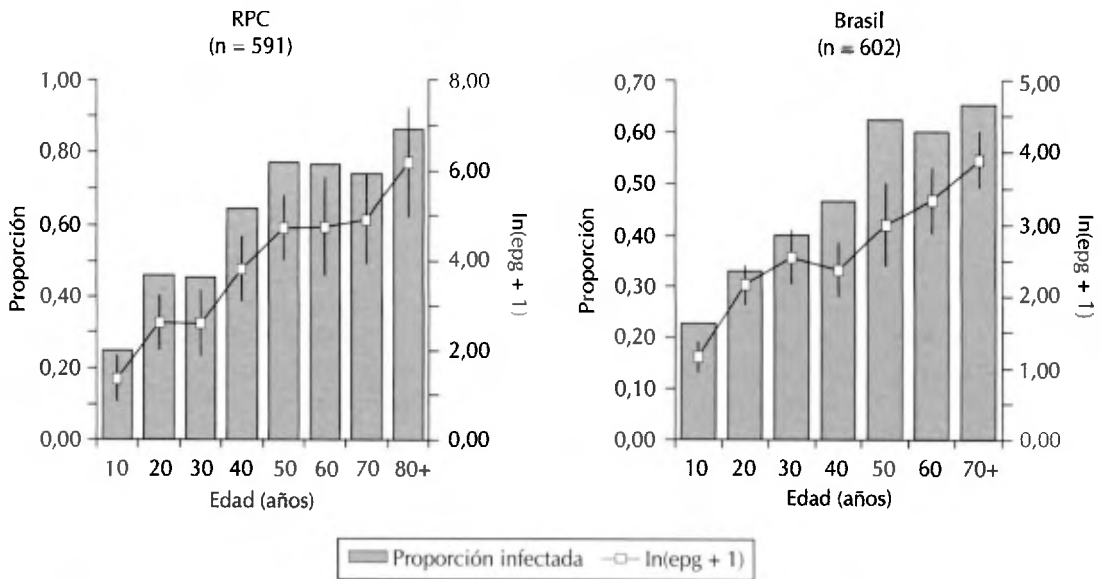
el grado de su deficiencia de hierro y anemia (4). La anquilostomiasis puede ser responsable por el componente principal de la anemia ferropénica en regiones endémicas, especialmente entre poblaciones vulnerables con reservas de hierro en el límite de la normalidad, como niños y mujeres en edad fecunda (5). En

zonas de superposición epidemiológica con malaria y VIH-SIDA, la infección humana por anquilostomas exacerbará aún más la anemia producida por estas afecciones. Según cálculos recientes de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) que incorporan la asociación entre la anquilostomiasis y la anemia ferropénica, la anquilostomiasis supera a la infección por hepatitis B, dengue, lepra, esquistosomiasis, enfermedad de Chagas y otras muchas afecciones como causa de la carga de enfermedad (6).

Se considera generalmente que tanto las HTS como la esquistosomiasis tienen la prevalencia y la intensidad más altas en los niños, especialmente los en edad escolar. De hecho, la anquilostomiasis es un problema importante entre los niños de este grupo de edad en muchas regiones de las Américas (3). No obstante, datos inéditos de encuestas transversales realizadas en el transcurso de la última década indican que las curvas de edad y prevalencia o de edad e intensidad por anquilostomiasis son bastante diferentes de las de otras HTS (7). Mientras que las cargas y la prevalencia de la ascariasis y la tricuriasis alcanzan un pico en el grupo de edad escolar, las tasas de anquilostomiasis suelen aumentar linealmente con la edad. La figura 1 incluye datos de China y el Brasil que indican que la anquilostomiasis ha surgido como una infección importante entre los adultos, e incluso las personas de edad avanzada (8, 9).

Se desconoce la base por la cual los anquilostomas establecen enfermedades crónicas en las personas y aumentan la intensidad con

FIGURA 1. Prevalencia e intensidad de la infección con *Necator americanus* en dos zonas endémicas: provincia de Hainan, República Popular China, 1999, y Minas Gerais, Brasil, 2000.



Nota: La prevalencia y la intensidad de la infección con *Necator americanus* aumenta con la edad en dos zonas endémicas: la Provincia de Hainan, RPC (1999) y Minas Gerais, Brasil (2000). Datos provenientes de estudios transversales. Los análisis de la varianza mostraron que los conteos de huevos fueron significativamente diferentes ($P < 0,001$) entre los intervalos de edad, y que los 4 intervalos de edad mayores fueron significativamente diferentes ($P < 0,05$) de los intervalos de menor edad, pero no hubo diferencias entre ellos.

Fuente: Reproducido de Hotez PJ, Zhan B, Bethony JM, Loukas A, Williamson A, Goud GN, Hawdon JM, Dobardzic A, Dobardzic R, Ghosh K, Bottazzi ME, Mendez S, Zook B, Wang Y, Liu S, Essiet-Gibson I, Chung-Debose S, Xiao SH, Knox D, Meagher M, Inan M, Correa-Oliveira R, Vilk P, Shepherd HR, Brandt W, Russell PK. Progress in the development of a recombinant vaccine for human hookworm disease: the Human Hookworm Vaccine Initiative. *Int J Parasitol* 2003;33(11):1245-1258.

la edad. No obstante, estudios inéditos llevados a cabo en colaboración con los doctores Correa-Oliveira y Bethony en el estado de Minas Gerais, en el Brasil, bajo el auspicio de una Junta de Revisión Institucional en FIOCRUZ-Belo Horizonte, señalan la posibilidad de que los anquilostomas inducen un estado de anergia en el huésped. Las células mononucleares de la sangre periférica obtenida de los pacientes con infección anquilostomíaca crónica tienen capacidad linfoproliferativa mínima cuando se estimula las células con antígenos de anquilostomas puros o proteínas anquilostomíacas recombinantes. Las células producen grandes cantidades de la citoquina interleucina 10 (IL-10) e IL-5, pero casi nada de IL-4. Los pacientes infectados por anquilostomas que están coinfectados por otros parásitos como esquistosomas también presentan res-

puestas linfoproliferativas no penetrantes y producción disminuida de IL-4 a los antígenos de los esquistosomas. Es interesante que el tratamiento satisfactorio de los pacientes con quimioterapia antihelmíntica (con extirpación de anquilostomas adultos en los intestinos) restablece la capacidad de algunos huéspedes para responder a los antígenos de los anquilostomas. En estos pacientes se restauran las respuestas linfoproliferativas, así como la producción renovada de IL-4. ¿Es como si la quimioterapia contra los anquilostomas reconstituyera el sistema inmunitario de un paciente con infección anquilostomíaca! En la actualidad estamos analizando si la supresión a la respuesta inmunitaria inducida por anquilostomas puede tornar susceptible el huésped humano a infecciones intercurrentes, entre ellas la malaria y el VIH-SIDA.

Se cuenta con varios fármacos antihelmínticos para eliminar los anquilostomas del intestino humano. Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia, albendazol y mebendazol, de la clase de los bencimidazol (o benzimidazol), se unen a sitios únicos en los microtúbulos del parásito. En gran medida, los fármacos tipo bencimidazol son de bajo costo, inocuos y eficaces. No obstante, no han sido eficaces hasta el momento en el control de la anquilostomiasis en todo el mundo, habida cuenta de las tasas altas de reinfección que se presentan después de la quimioterapia antihelmíntica. Cabe suponer que dada la capacidad de los anquilostomas para inducir un estado de inmunosupresión, las personas que viven en zonas endémicas son susceptibles a la reinfección casi inmediatamente después del tratamiento vermífugo antihelmíntico. Estudios patrocinados por la OMS indican que en el lapso de 4 a 12 meses la reinfección alcanza los niveles previos al tratamiento (10). A pesar de esta observación, el tratamiento vermífugo periódico es en la actualidad el único método principal para el control de las infecciones HTS en práctica en países en desarrollo. En general esto tiene lugar a través de programas escolares dirigidos a los niños con cargas altas de gusanos *Ascaris* y *Trichuris*. Sin embargo, los programas mencionados ignoran a los adultos infectados por anquilostomas, especialmente los 44 millones calculados de embarazadas con anquilostomas (11).

LA BÚSQUEDA DE UNA VACUNA

Como método alternativo o complementario al control de los anquilostomas, hemos examinado la viabilidad de desarrollar una vacuna contra la anquilostomiasis. Dado que la exposición al parásito no confiere inmunidad natural, una vacuna exitosa contra la anquilostomiasis necesitará estimular la respuesta inmunitaria del huésped de una manera que no sucede regularmente en la naturaleza. En tal sentido, la producción de la vacuna requiere superar obstáculos similares a los enfrentados por los científicos que trabajan en el

desarrollo de vacunas contra el VIH/SIDA, la tuberculosis y la malaria.

Los datos probatorios de la viabilidad del desarrollo de la vacuna contra la anquilostomiasis se derivan de tres observaciones (9). En primer lugar, el trabajo realizado durante las décadas de 1930 y 1940 en la Facultad de Higiene y Salud Pública Johns Hopkins (conocida ahora como la Facultad de Salud Pública Bloomberg) demostró que dosis pequeñas de las larvas infectantes de tercer estadio (L3) del anquilostoma canino *Ancylostoma caninum*, inyectadas subcutáneamente o administradas oralmente, constituyeron un inmunógeno eficaz que hizo resistentes a los animales de laboratorio a dosis grandes de inoculación con L3. Este principio se utilizó en la creación de una vacuna comercial contra la anquilostomiasis canina, compuesta de dos dosis de L3 atenuadas por radiación ionizante. Ambas vacunas dependieron de la observación de que los antígenos secretados por L3 durante el ingreso al huésped suministraron inmunidad protectora. En segundo lugar, nuestras investigaciones humanas transversales en la Provincia de Hainan, China, revelaron que los sujetos con cargas bajas de anquilostomas, a pesar de exposición sistemática y frecuente a anquilostomas L3, muestran un perfil inmunológico único. Específicamente, estos individuos supuestamente inmunes revelan niveles altos de anticuerpo IgE circulante dirigido contra uno de los principales antígenos secretados por L3, una proteína conocida como ASP-2. La última parte de los datos probatorios para la viabilidad del desarrollo de la vacuna contra la anquilostomiasis se basa en estudios que revelan que es posible vacunar a ovejas con antígenos secretados por L3 (incluidos ortólogos de ASP) o antígenos derivados del tracto alimentario en el parásito adulto del gusano de la sangre ovina *Haemonchus cortortus*. Este es un nematodo tricostrongilo de suma importancia económica y un parásito que se relaciona filogenéticamente con los anquilostomas.

Según estas tres posibilidades de viabilidad, nos embarcamos en un programa para identificar los principales antígenos secretados

RECUADRO 1. Principales antígenos de vacunas experimentales de la Iniciativa para la vacuna contra la anquilostomiasis humana.

Antígenos de larvas infectantes de tercer estadio (L3)			
Antígeno	Descripción	MW	Vector de expresión
ASP-1	Proteína 1 secretada por <i>Ancylostoma</i>	45 kDa	Levadura (<i>Pichia</i>)
ASP-2	Proteína 2 secretada por <i>Ancylostoma</i>	24 kDa	Células del insecto
MTP-1	Metaloproteasa (tipo astacina) 1	62 kDa	Baculovirus
Antígenos del tracto alimentario de anquilostomas adultos			
Antígeno	Descripción	Vector de expresión	
APR-2	Proteasa aspártica (tipo pepsina) 2	Células del insecto/baculovirus	
MEP-1	Metaloproteasa (tipo neprilisina) 1	Baculovirus	
CP-2	Proteasa del cisteinilo 2	Levadura (<i>Pichia</i>)	

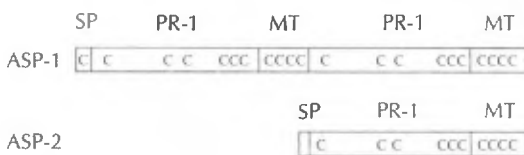
por anquilostomas L3, así como antígenos del tracto alimentario del anquilostoma adulto. El recuadro 1 enumera los antígenos fundamentales en estudio, los cuales fueron identificados, clonados, secuenciados y finalmente expresados en nuestro laboratorio.

Los antígenos más abundantes liberados por anquilostomas L3 son dos proteínas secretoras ricas en cisteína que pertenecen a la superfamilia de las proteínas relacionadas con la patogénesis y se conocen como proteína 1 secretada por *Ancylostoma* (ASP-1) y ASP-2 (figura 2). Se desconoce su función, si bien la identificación de proteínas similares en nematodos libres y parasitarios de las plantas su-

giere que tal vez no desempeñen una función directa en la relación huésped-parásito en los mamíferos. No obstante, la observación de que tanto ASP-1 como ASP-2 son secretadas *in vitro* por anquilostomas L3 solo en respuesta a factores del suero en el huésped podría sugerir lo contrario (12–14). Las ASP de *H. contortus* son antígenos protectores también en ovejas y conejillos de Indias inoculados con L3 homólogas (9). Otro antígeno secretado por anquilostomas L3 en respuesta a suero del huésped es una metaloproteasa de zinc que pertenece a la clase de astacinas invertebradas de las proteasas (15). Conocida como MTP-1, la astacina de los anquilostomas participa en la invasión parasitaria a través de los tejidos. Además de su dominio catalítico funcional, la MTP-1 contiene el factor del crecimiento epidérmico C-terminal y dominios CUB, que pueden desempeñar una función reguladora en la relación huésped-parásito. Tanto ASP-2 como MTP-1 son moléculas inmunodominantes que son reconocidas por sueros obtenidos de pacientes infectados por anquilostomas que manifiestan cargas bajas de este gusano.

De los anquilostomas adultos, los antígenos experimentales principales son proteasas que recubren la membrana con borde en cepillo del tracto alimentario del parásito. Las proteasas ayudan al parásito a digerir la hemoglobina del huésped como nutriente esencial. Estos antígenos se seleccionaron porque los ortólogos del *H. contortus* son vacunas experimentales protectoras (9). Se presume que estos antígenos

FIGURA 2. Diagrama esquemático de las estructuras de los dominios proteicos de ASP-1 y ASP-2.



Nota: ASP-1 corresponde a una repetición heterodimórfica del dominio único ASP-2.

Fuente: Reproducido de Hotez PJ, Zhan B, Bethony JM, Loukas A, Williamson A, Goud GN, Hawdon JM, Dobardzic A, Dobardzic R, Ghosh K, Bottazzi ME, Mendez S, Zook B, Wang Y, Liu S, Essiet-Gibson I, Chung-Debose S, Xiao SH, Knox D, Meagher M, Inan M, Correa-Oliveira R, Vilk P, Shepherd HR, Brandt W, Russell PK. Progress in the development of a recombinant vaccine for human hookworm disease: the Human Hookworm Vaccine Initiative. *Int J Parasitol* 2003;33(11):1245–1258.

nos son buenas vacunas porque los anticuerpos producidos contra ellos en un huésped vacunado interferirán con la digestión de hemoglobina del parásito. Al menos tres proteasas principales de clases diferentes de la MTP-1 trabajan juntas para degradar secuencialmente la hemoglobina del huésped: una proteasa aspártica (APR-2), una proteasa de cisteínico (CP-2) y una metaloproteasa (MEP-1) (16–19). También se están estudiando varias macromoléculas parasitarias secretadas en el sitio de unión, como una proteína fijadora de ácidos grasos (FAR-1), un anticoagulante (AP) y un inhibidor de tejidos de la metaloproteasa (TMP), que se presume funcionan en la relación huésped-parásito (20–22).

Dado que no es posible aislar cantidades suficientes de antígenos parasitarios naturales de los anquilostomas, su desarrollo como antígenos de vacunas para pruebas animales o humanas requiere su expresión en un vector procariótico o eucariótico. No obstante, en el caso de los antígenos de *H. contortus*, es posible aislar cantidades suficientes para la prueba de vacunas. En consecuencia, el sistema *Haemonchus* es un paradigma útil para la selección de los antígenos de anquilostomas correspondientes. Los estudios en *H. contortus* llevados a cabo durante las décadas de 1980 y 1990 revelaron que tanto las ASP como las proteasas intestinales (hemoglobinasas) son vacunas eficaces en la reducción de las cargas parasitarias y la producción de huevos de los parásitos (23–28). En el caso de las ASP, la inmunidad depende de la producción del huésped de IgE según el antígeno (29), en gran medida similar a la situación en las personas con cargas reducidas de anquilostomas en la China. No obstante, se observó además que la clonación y la expresión de estos antígenos de *H. contortus* en *Escherichia coli* no lograron producir proteínas que se plegaran correctamente o que reprodujeran la protección de la vacuna del producto natural (30). Esto indicó la necesidad de abandonar la expresión de *E. coli* por vectores de expresión eucariótica de más alto costo.

Nuestra experiencia con los antígenos de anquilostomas experimentales principales ha sido similar a las experiencias de colegas en el campo del *Haemonchus*. La mayor parte de los antígenos de *E. coli* no logran proteger a animales de laboratorio inoculados con anquilostomas L3, con excepción de unos cuantos animales que adquieren títulos de anticuerpos sumamente altos. En algunos casos, la protección se observa solo en animales que desarrollan títulos de anticuerpos IgE específicos a los antígenos. Sin embargo, incluso en estos animales, el anticuerpo adquirido con los antígenos expresados por *E. coli* suele no inmunoprecipitar el antígeno nativo correspondiente de los extractos parasitarios. Esto nos indica que la proteína de la expresión de *E. coli* no se pliega correctamente a fin de producir determinantes antigénicos de conformación. De hecho, muchos de los antígenos de anquilostomas son muy ricos en cisteínas y tienen altos números de enlaces de bisulfito. Esta característica tal vez sea responsable por algunos pliegues incorrectos que ocurren durante la expresión por *E. coli*.

Con el propósito de resolver este problema, hemos invertido en gran medida no solo fondos sino también energía humana en la reingeniería de los principales antígenos experimentales en vectores eucarióticos. La mayoría de los antígenos se expresan en sistemas paralelos de levadura y baculovirus de las células de insectos, dado que generalmente no es posible predecir cuál será más exitoso para expresar cualquier antígeno dado. Nuestra elección de un vector de expresión de levadura ha sido el metanol con el organismo *Pichia pastoris*, el cual tiene una alta producción proteica y costos más bajos que otros sistemas de levaduras. (Véase la lista de los antígenos experimentales principales y su vector de expresión en el recuadro 1.) A la fecha, todas estas proteasas expresadas en cualquiera de los sistemas eucarióticos han demostrado actividad enzimática. De igual manera, el anticuerpo de las ASP expresado en sistemas eucarióticos inmunoprecipita el antígeno nativo de los extractos

parasitarios. En consecuencia, la expresión eucariótica nos ha ayudado a superar un obstáculo importante en el desarrollo de la vacuna contra la anquilostomiasis humana.

Un segundo obstáculo ha sido la inmunogenicidad modesta de los antígenos expresados en sistemas eucarióticos frente a proteínas de *E. coli*. A la fecha, la mayoría de las pruebas de inmunogenicidad se han realizado utilizando adyuvantes a base de aluminio, como alumbre o alhidrogel. En un intento por aumentar la inmunogenicidad, los antígenos experimentales principales se están formulando con adyuvantes de nueva generación. Nuestra meta es lograr títulos altos de anticuerpos específicos para el antígeno, preferentemente del tipo Th2. Una meta secundaria es lograr anticuerpos de la subclase IgE, dada la importancia de la IgE específica de ASP en la protección de ovejas contra *H. contortus* (29) y de las personas contra los anquilostomas.

Sobre la base de la reactividad cruzada serológica humana y las pruebas en animales, ASP-2 ha surgido como el prototipo principal para L3. Los estudios *in vitro* indican que los anticuerpos anti-ASP-2 bloquean la invasión de L3 a través de la piel, lo cual sugiere una posible modalidad de acción, si bien no queda claro por qué este mecanismo dependerá de IgE en lugar de otras clases de inmunoglobulina. Las principales proteasas experimentales de anquilostomas adultos están en evaluación en animales de laboratorio, así como en estudios serológicos humanos. Nuestra meta inmediata es ingresar al proceso y fabricar un prototipo del antígeno experimental de L3 y un antígeno del anquilostoma adulto, antes de las pruebas en personas de fase 1. Está pendiente también un plan de desarrollo clínico.

CONCLUSIÓN

Los obstáculos para el desarrollo de una vacuna contra la anquilostomiasis son extraordinarios. No se ha realizado ningún ensayo clínico en personas con una vacuna de nematodos recombinantes y prevemos que pacien-

tes con infección crónica no responderán a los antígenos de la vacuna contra la anquilostomiasis a menos que se reconstituya primero su sistema inmunitario a través de quimioterapia antihelmíntica. Dado que la anquilostomiasis es una enfermedad de los más pobres en los países en desarrollo, el mercado comercial tradicional es pequeño o inexistente para una vacuna contra esta enfermedad. En consecuencia, la fabricación y la distribución del producto con prácticas adecuadas dependerán en gran medida del sector público o de una alianza entre los sectores público y privado. Pasos innovadores para construir estas alianzas se encuentran en marcha en la actualidad.

Probablemente las primeras pruebas de eficacia de la vacuna contra la anquilostomiasis se realizarán en las Américas. Al momento de redacción de este documento, se están considerando seriamente varias regiones con endemia de anquilostomiasis en el Brasil y América Central.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su agradecimiento a los colegas de la "Iniciativa para la vacuna contra la anquilostomiasis humana" en la Universidad George Washington, entre ellos (en orden alfabético) Jeffrey Bethony, Maria Elena Bottazzi, Lillian Bueno, Ben Datu, Sophia Chung-Debose, Earl Demery, Vehid Deumic, Azra Dobardzic, Rehad Dobardzic, Tegan Don, Jianjun Feng, Ricardo Fujiwara, Idong Essiet-Gibson, Kashinath Ghosh, Gaddam Narsa Goud, John Hawdon, Doris Hughes, Qun Jin, Walter Johnson, Karen Jones, Sen Liu, Yueyuan Liu, Alex Loukas, Michael Mannion, Susana Mendez, Andre Samuel, Michael Smout, Yan Wang, Angela Williamsson, Bin Zhan y Bernard Zook. También deseo agradecer a David Bedell, Walter Brandt, H.R. Shepherd, Philip Russell, Fran Sonkin y Paul Vilck del Instituto de Vacunas Sabin, así como a los Dres. Rodrigo Correa-Oliveria, Mehmet Inan, David Knox, Michael Meagher, Regina Rabinovich y Shuhua Xiao por sus enormes contribuciones.

Este trabajo fue financiado por la Iniciativa para la vacuna contra la anquilostomiasis humana de la Fundación Bill y Melinda Gates y el Instituto de Vacunas Sabin, una subvención para la investigación clínica de la Fundación de Defectos Congénitos de March of Dimes y AI-32726 de los Institutos Nacionales de Salud.

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Communicable Diseases: Control of Schistosomiasis and Soil-transmitted Helminth Infections. Report by the Secretariat, Executive Board, 107th Session, 27 October 2000*. Geneva: WHO; 2000. (EB107/31).
- de Siliva NR, Brooker S, Hotez PJ, Montresor A, Engels D, Savioli L. Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol* 2003;19(12):547–551.
- Labiano-Abello N, Canese J, Velazquez ME, Hawdon JM, Wilson M, Hotez PJ. Epidemiology of hookworm infection in Itagua, Paraguay: a cross-sectional study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(5):583–586.
- Stoltzfus RJ, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Albonico M, Savioli L. Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. *Am J Clin Nutr* 1997;65:153–159.
- Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, Chwaya HM, Albonico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev* 1997;55:223–232.
- Organización Mundial de la Salud. Anexo estadístico, cuadro 3: Carga de morbilidad expresada como AVAD por causas, sexo y estratos de mortalidad en la Regiones de la OMS, estimaciones para 2001. En: Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la salud en el mundo 2002: reducir los riesgos y promover una vida sana*. Ginebra: OMS; 2002:202–207.
- Bethony J, Chen JZ, Lin SX, Xiao SH, Zhan B, Li SW, et al. Epidemiology of *Necator americanus* hookworm infection in Diaocong Village, Qionghuan County, Hainan Province, People's Republic of China. I: age, gender and household risk factors. *Clin Infect Dis* 2002;35:1336–1344.
- Hotez PJ. China's hookworms. *China Q* 2002; 172:1029–1041.
- Hotez PJ, Zhan B, Bethony JM, Loukas A, Williamson A, Goud GN, et al. Progress in the development of a recombinant vaccine for human hookworm disease: the human hookworm vaccine initiative. *Int J Parasitol* 2003;33(11): 1245–1258.
- Albonico M, Smith PG, Ercole E, Hall A, Chwaya HM, Alawi KS, et al. Rate of reinfection with intestinal nematodes after treatment of children with mebendazole or albendazole in a highly endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:538–541.
- Bundy DA, Chan MS, Savioli L. Hookworm infection in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:521–522.
- Hawdon JM, Jones BF, Hoffman D, Hotez PJ. Cloning and expression of *Ancylostoma* secreted protein: a polypeptide associated with the transition to parasitism by infective hookworm larvae. *J Biol Chem* 1996;271:6672–6678.
- Hawdon JM, Narasimhan S, Hotez PJ. *Ancylostoma* secreted protein 2: cloning and characterization of a second member of a family of nematode secreted proteins from *Ancylostoma caninum*. *Mol Biochem Parasitol* 1999;99:149–165.
- Hotez P, Ghosh K, Hawdon JM, Narasimhan S, Jones B, Xiao SH, et al. Experimental approaches to the development of a recombinant hookworm vaccine. *Immunol Rev* 1999;171:163–171.
- Zhan B, Hotez PJ, Wang Y, Hawdon JM. A developmentally regulated metalloprotease secreted by host-stimulated *Ancylostoma caninum* third-stage infective larvae is a member of the astacin family of proteases. *Mol Biochem Parasitol* 2002;120:291–296.
- Jones BF, Hotez PJ. Molecular cloning and characterization of Ac-MEP-1, a developmentally regulated gut luminal metalloendopeptidase from adult *Ancylostoma caninum* hookworm. *Mol Biochem Parasitol* 2002;119(1):107–116.
- Williamson AL, Brindley PJ, Abbenante G, Prociw P, Berry C, Girdwood K, et al. Cleavage of hemoglobin by hookworm cathepsin D aspartic proteases and its potential contribution to host-specificity. *FASEB J* 2002;16:1458–1460.
- Williamson AL, Brindley PJ, Abbenante G, Prociw P, Berry C, Girdwood K, et al. Hookworm aspartic protease, Na-APR-2 cleaves human hemoglobin and serum proteins in a host-specific fashion. *J Infect Dis* 2003;187:484–494.
- Williamson AL, Brindley PJ, Hotez PJ, Loukas A. Hookworm aspartic proteases cleave serum albumin and fibrinogen in a host-specific manner. *Parasitology* 2003;126:179–185.
- Basavaraju S, Zhan B, Kennedy MW, Liu YY, Hotez PJ. Molecular cloning and characterization of Ac-FAR-1, a 20 kDa *Ancylostoma caninum* secreted fatty acid- and retinol-binding protein. *Mol Biochem Parasitol* 2003;126:63–71.
- Zhan B, Badamchian M, Bo MH, Ashcom J, Feng JJ, Hawdon J, et al. Molecular cloning and purification of Ac-TMP, a developmentally reg-

- ulated putative tissue inhibitor of metalloprotease released in relative abundance by adult *Ancylostoma* hookworms. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66(3):238–244.
22. Hotez PJ, Ashcom J, Zhan B, Bethony J, Williamson A, Hawdon JM, *et al.* Effect of recombinant fusion protein hookworm habitat selection in the canine intestine. *J Parasitol* 2002;88: 684–690.
 23. Schallig HD, van Leeuwen MA, Cornelissen AW. Protective immunity induced by vaccination with two *Haemonchus contortus* excretory secretory proteins in sheep. *Parasite Immunol* 1997;19(10):447–453.
 24. Schallig HD, van Leeuwen MA, Hendrikx WM. Immune responses of Texel sheep to excretory/secretory products of adult *Haemonchus contortus*. *Parasitology* 1994;108(Pt 3):351–357.
 25. Schallig HD, van Leeuwen MA, Verstrepen BE, Cornelissen AW. Molecular characterization and expression of two putative protective excretory secretory proteins of *Haemonchus contortus*. *Mol Biochem Parasitol* 1997;88(1–2):203–213.
 26. Sharp PJ, Wagland BM, Cobon GS. 1992. Nematode vaccine. International patent application number PCT/AU92/00041. International Publication Number WO92/13889 and 13890.
 27. Sharp PJ, Wagland BM. March 31, 1998. Nematode vaccine. United States Patent Number 5,734,035.
 28. Knox DP. Development of vaccines against gastrointestinal nematodes. *Parasitology* 2000;120(Suppl): S43–S61.
 29. Kooyman FN, Schallig HD, van Leeuwen MA, MacKellar A, Huntley JF, Cornelissen AW, *et al.* Protection in lambs vaccinated with *Haemonchus contortus* antigens is age related, and correlates with IgE rather than IgG1 antibody. *Parasite Immunol* 2000;22(1):13–20.
 30. Knox DP, Smith WD. Vaccination against gastrointestinal nematode parasites of ruminants using gut-expressed antigens. *Vet Parasitol* 2001; 100(1–2):21–32.

PARTE V

NUEVOS CONCEPTOS SOBRE EL DESARROLLO DE VACUNAS, COADYUVANTES Y SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

VACUNAS MUCOSAS PARA PRODUCIR INMUNIDAD CELULAR CONTRA LA INFECCIÓN POR EL VIH Y OTRAS INFECCIONES VÍRICAS

Jay A. Berzofsky¹ e Igor M. Belyakov¹

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presentan varias estrategias para el desarrollo de nuevas vacunas estudiadas en modelos animales, en este caso ratones y monos (macacos rhesus), para el diseño de nuevas vacunas mucosas. Nos concentramos primordialmente en el VIH como ejemplo, aunque también mencionamos el virus de la viruela porque la inmunidad mucosa es relevante dado el riesgo que plantea su uso para fines de bioterrorismo. Hay aproximadamente 42 millones de personas infectadas por el VIH, la mayoría de ellas —más de 29 millones— en África al sur del Sahara. En las Américas hay más de 2,5 millones de personas infectadas (1). La infección por el VIH es trágica, en particular para las personas carentes de los medios necesarios para costear el tratamiento y que muy probablemente morirán de SIDA, pero también para sus familias. Por ejemplo, se estima que más de 13 millones de niños han quedado huérfanos por causa del SIDA. La gran mayoría de esos huérfanos vive en África al sur del Sahara, pero más de medio millón vive

en las Américas (2). La epidemia del SIDA también tiene repercusiones masivas para las economías de los países más gravemente afectados, al dejar incapacitado o causar la muerte de un gran número de jóvenes y de personas en edad laboral.

Obviamente, se necesita una vacuna pero, ¿cuál es la razón para desarrollar una vacuna mucosa? El VIH se transmite naturalmente por vía mucosa, ya sea genital o gastrointestinal, y muchos otros virus, incluso los de la influenza y la viruela, se transmiten a través de la mucosa respiratoria (3–5). Un importante sitio de replicación de los virus del SIDA es la mucosa gastrointestinal, que contiene más linfocitos T que cualquiera de los demás órganos linfáticos en su conjunto (6, 7). Por ende, la concentración en el sistema inmunitario mucoso y la inducción de inmunidad en esos sitios mucosos puede revestir importancia crítica para la protección contra las infecciones víricas o para el control de las mismas (8–13).

En el sistema inmunitario mucoso en el intestino delgado, hay por lo menos dos regiones de células inmunitarias. La primera está constituida por las placas de Peyer, órganos linfáticos situados en la pared del intestino que, según se cree, son el sitio inductor de la respuesta inmunitaria. El segundo es la lámina propia, donde el mecanismo efector del sistema inmunitario

¹ Sección de Inmunogenética Molecular e Investigación de Vacunas, Unidad de Metabolismo, Instituto Nacional del Cáncer, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, Bethesda, EUA.

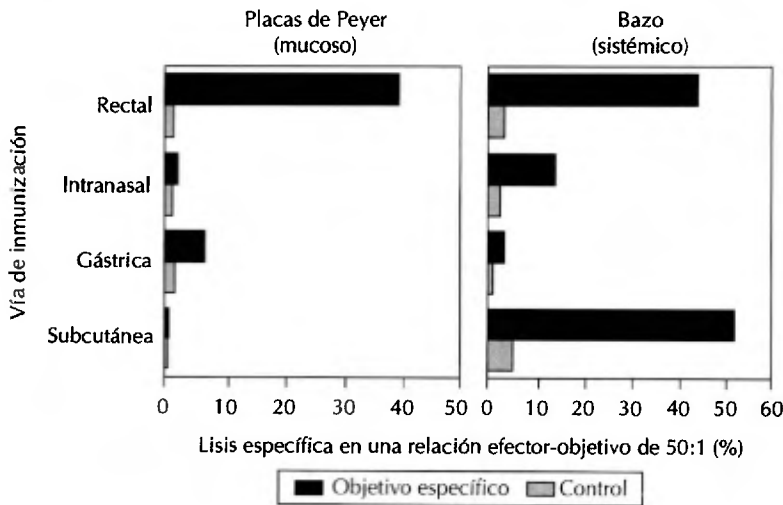
ejerce su acción protectora contra las infecciones. Queríamos averiguar si podríamos provocar inmunidad en estos dos sitios. Empleamos las vacunas de péptidos como prototipo; sin embargo, la mayor parte de nuestro debate es aplicable a casi cualquier tipo de vacuna (14–16). Estas vacunas de péptidos se construyeron con epítomos colaboradores que habíamos definido en partes de la proteína de la envoltura del VIH y un epítomo de un linfocito T citotóxico (LTC) importante que habíamos definido también (17–19). Luego, mejoramos esos materiales con una modificación de las secuencias de aminoácidos de algunos de esos epítomos (20, 21).

ASIMETRÍA EN LA INMUNIZACIÓN MUCOSA EN COMPARACIÓN CON LA SISTÉMICA

Primero, debatiremos la importancia de los LTC de las mucosas para la eliminación de virus y la prevención de la transmisión mucosa de los virus de inmunodeficiencia humana y de vaccinia recombinantes, como virus

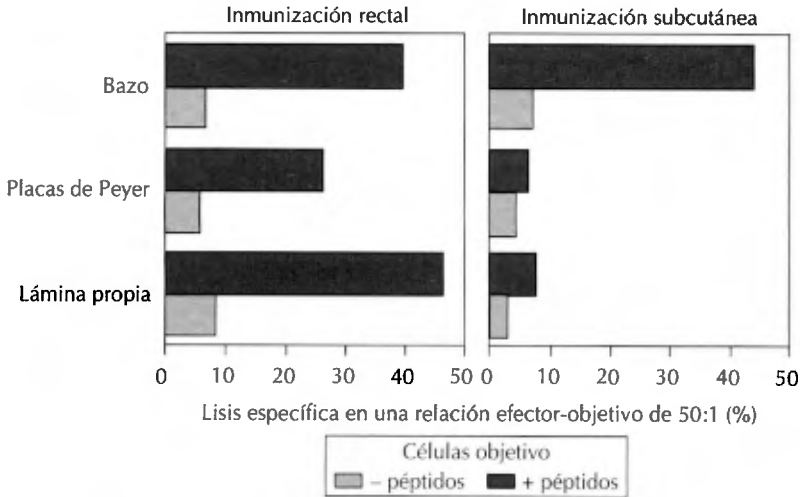
substitutos en ratones. Luego, examinaremos su aplicación a primates no humanos (macacos rhesus) en una comparación de la inmunización mucosa y sistémica, seguida de inoculación de la mucosa con un virus real causante del SIDA, un VIH_S patógeno, que es una quimera entre el VIH y el virus del SIDA de los simios llamado virus de inmunodeficiencia de los simios. Primero, observamos las diferentes vías de inmunización mucosa —rectal, intranasal y gástrica—, así como la vía subcutánea, con una comparación de respuestas de LTC en las placas de Peyer (producción de inmunidad mucosa) y en el bazo (producción de inmunidad sistémica) (figura 1) (22). La inmunización subcutánea produjo una buena respuesta de LTC en el bazo, pero casi ninguna en el sitio mucoso. Las vías mucosas produjeron alguna respuesta en ambos sitios. La vía rectal fue la mejor para producir LTC mucosos y sistémicos, de manera que nos concentramos en eso. Las respuestas a las diferentes vías de inmunización fueron asimétricas: la inmunización subcutánea produjo inmunidad sistémica, pero

FIGURA 1. Comparación de las vías de inmunización mucosa y subcutánea para la inducción de linfocitos T citotóxicos mucosos o sistémicos.



Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Derby MA, Ahlers JD, Kelsall BL, Earl P, Moss B *et al.* Mucosal immunization with HIV-1 peptide vaccine induces mucosal and systemic cytotoxic T lymphocytes and protective immunity in mice against intrarectal recombinant HIV-vaccinia challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1709–1714.

FIGURA 2. Comparación de las vías de inmunización mucosa (rectal) y subcutánea con una vacuna de péptidos sintéticos contra el VIH para la inducción de linfocitos T citotóxicos (LTC) mucosos (placas de Peyer y lámina propia) y sistémicos (bazo).



Nota: Se inmunizó a ratones BALB/c cuatro veces con una vacuna de péptidos del VIH-1 y dos semanas después de la última inmunización; se estimularon las células del bazo, las placas de Peyer y la lámina propia intestinal con péptidos específicos y se sometieron a prueba para determinar la actividad de los LTC contra las células objetivo con un péptido específico o sin ninguno (control).

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Derby MA, Ahlers JD, Kelsall BL, Earl P, Moss B *et al.* Mucosal immunization with HIV-1 peptide vaccine induces mucosal and systemic cytotoxic T lymphocytes and protective immunity in mice against intrarectal recombinant HIV-vaccinia challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1709-1714.

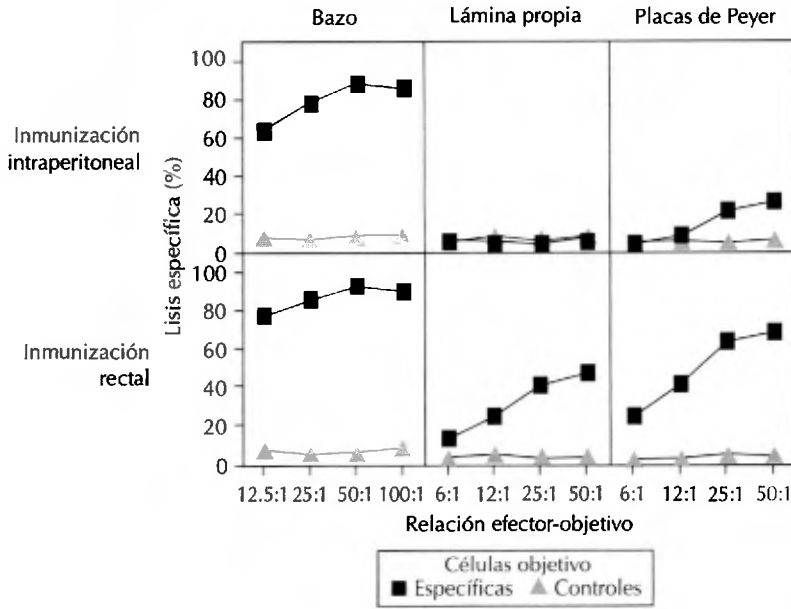
no mucosa, en tanto que la inmunización mucosa por vía rectal produjo inmunidad sistémica y mucosa tanto en las placas de Peyer como en la lámina propia (figura 2) (22). Esta respuesta asimétrica a una vacuna de péptidos se aplica no solamente a los péptidos, sino también a los virus. Por ejemplo, los experimentos con una vacuna del virus de la vaccinia recombinante, MVA 89.6, muestran que la inmunización intraperitoneal produce una muy buena respuesta de LTC en el bazo, pero casi ninguna en la lámina propia y en las placas de Peyer en la mucosa (figura 3) (23). En cambio, la inmunización mucosa por vía rectal produce una muy buena respuesta de LTC en los tres sitios (figura 3). Esta asimetría se aplica no solo a la cepa Ankara del virus de la vaccinia MVA incompetente para la replicación, sino a la vaccinia competente para la replica-

ción, con la cual la inmunización sistémica—en este caso intraperitoneal— produce una muy buena respuesta sistémica en el bazo, pero ninguna en los sitios mucosos (datos omitidos) (23). Por ende, para lograr inmunidad mucosa, debemos inmunizar por vía mucosa.

LA PROTECCIÓN CONTRA LA TRANSMISIÓN MUCOSA REQUIERE LTC EN LA MUCOSA

Aunque otras vías pueden producir inmunidad mucosa, es más eficaz una vía mucosa. Dado que no es posible efectuar inoculaciones con el VIH en ratones, las efectuamos por vía rectal con un virus de la vaccinia recombinante (24) que expresaba el antígeno del VIH (la proteína gp160 de la envoltura de la cepa 89.6 como aislado primario del VIH-1), como virus sustituto (23) para determinar si la inmuni-

FIGURA 3. Comparación de la inmunización rectal e intraperitoneal con MVA 89.6 para la producción de linfocitos T citotóxicos (LTC) mucosos (placas de Peyer y lámina propia) y sistémicos (bazo).



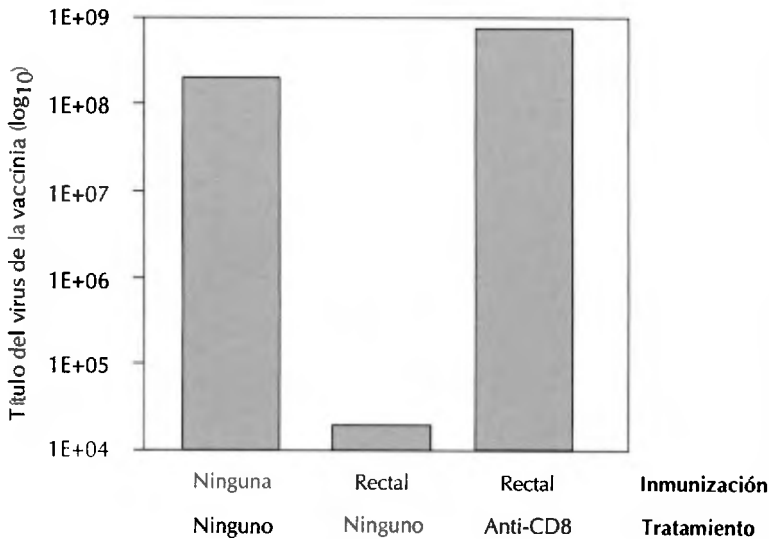
Nota: La asimetría entre la inmunización mucosa y sistémica se aplica a vacunas de vectores de virus vivos así como a vacunas de péptidos. Se inmunizó a ratones BALB/c por vía intraperitoneal o rectal con 100 millones de ufp del vector de vaccinia MVA 89.6 incompetente para la replicación que expresaba la proteína de la envoltura del VIH-1. Cuatro semanas más tarde, se procedió a reestimular las células del bazo, las células de las placas de Peyer y los linfocitos de la lámina propia con un péptido específico por una semana y se sometieron a prueba para determinar la actividad de los LTC en células objetivo específicas (cuadriláteros) o controles (triángulos).

Fuente: Figura basada (con autorización) en datos de: Belyakov IM, Wyatt LS, Ahlers JD, Pendleton CD, Kelsall BL et al. Induction of mucosal CTL response by intrarectal immunization with a replication-deficient recombinant vaccinia virus expressing HIV 89.6 envelope protein. *J Virol* 1998; 72:8264-8272.

dad mucosa confería protección contra la inoculación con el virus. Puesto que este virus muestra una preferencia por multiplicarse en el ovario, el título de virus en el ovario se mide en una escala logarítmica en ese caso. En comparación con los ratones no inmunizados, los inmunizados por vía rectal con 10^8 ufp tuvieron una reducción logarítmica cuádruple en el título de virus (figura 4). Esa protección depende por completo de los linfocitos T citotóxicos, cuyo número se redujo con un anticuerpo contra CD8, que eliminó por completo la protección (25). El hecho de que la protección esté mediada por LTC no significa que los LTC tengan que estar en la mucosa, puesto que

la inmunización mucosa produce LTC tanto en el bazo (el compartimiento inmunitario sistémico) como en la mucosa (figura 2). Para determinar si los LTC eran suficientes para conferir protección, examinamos a los animales inmunizados por vía subcutánea que tuvieron una respuesta sistémica igualmente buena, pero carecían de LTC de las mucosas. Si los LTC sistémicos fueran suficientes para conferir protección, esos animales deberían estar igualmente protegidos, pero si se necesitaran los LTC de las mucosas para protección contra la transmisión mucosa, entonces solo estarían protegidos los ratones inmunizados por vía mucosa. Los resultados fueron muy claros,

FIGURA 4. Protección conferida por la inmunización mucosa con péptidos del VIH contra la inoculación vírica.



Nota: La inmunización mucosa con péptidos confiere protección contra la inoculación vírica en las mucosas, que depende de los linfocitos T CD8+. Se inmunizó a ratones por vía rectal y luego se les sometió a inoculación por vía rectal con un virus de la vaccinia recombinante que expresaba gp160 del VIH-1 como virus sustituto, puesto que los ratones no pueden contraer la infección por el VIH propiamente dicho. Seis días después, se midieron los títulos del virus en los ovarios, un importante sitio de replicación de este virus (escala logarítmica en el eje de las ordenadas). Se trató a algunos ratones con anti-CD8 para reducir la concentración de linfocitos CD8+ antes de la inoculación con el virus y ese tratamiento eliminó la protección.

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Ahlers JD, Brandwein BY, Earl P, Kelsall BL, Moss B *et al.* The importance of local mucosal HIV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes for resistance to mucosal-viral transmission in mice and enhancement of resistance by local administration of IL-12. *J Clin Invest* 1998;102(12):2072-2081.

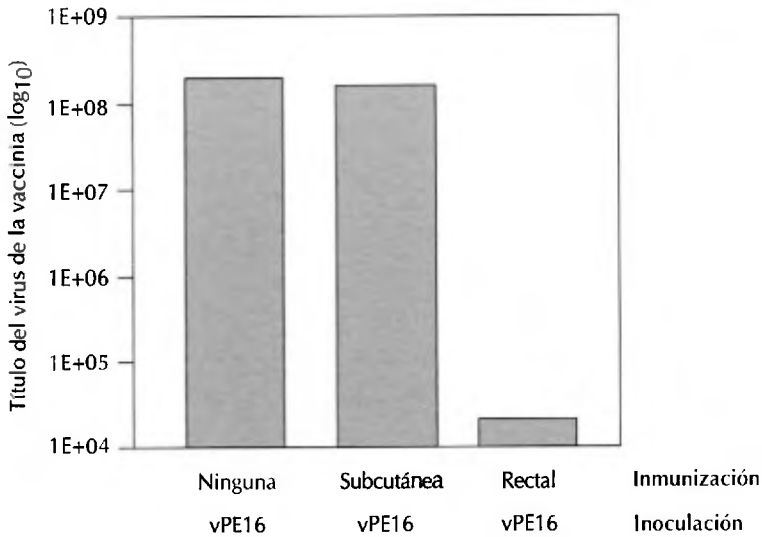
puesto que solo los ratones inmunizados por vía rectal quedaron protegidos (figura 5) (25). Los ratones inmunizados por vía subcutánea no tuvieron ninguna protección. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que para estar protegido contra la transmisión mucosa se debe tener inmunidad mucosa local. En este caso, los LTC deben estar en la mucosa. Hay un argumento contundente a favor de una vía mucosa para la administración de la vacuna. Hasta ahora hemos llegado a la conclusión de que la transmisión natural del VIH y de la virola, por ejemplo, se realiza a través de superficies mucosas. Para que los LTC prevengan la transmisión de un virus a través de la barrera mucosa, mostramos que estos deben existir en la mucosa local en el sitio de trans-

misión. Sin embargo, puesto que la inmunización mucosa produce inmunidad mucosa y sistémica, en tanto que la inmunización sistémica puede producir solo inmunidad sistémica, la vía más eficaz para la administración de una vacuna contra el VIH o el virus de la virola puede ser la mucosa.

IMPORTANCIA DE LA ELIMINACIÓN DEL RESERVORIO INTESTINAL DEL VIRUS DEL SIDA POR LOS LTC MUCOSOS PRODUCIDOS EN MACACOS POR LA VACUNA MUCOSA

Para reproducir esos resultados en un primate infectado por un virus real del SIDA, efectuamos estudios en macacos rhesus con vacunas

FIGURA 5. Inmunización mucosa con un péptido del VIH-1 e inducción de inmunidad protectora contra la inoculación con el virus de la vaccinia-VIH recombinante por vía rectal.



Nota: La protección contra la transmisión vírica por las mucosas exige la presencia de linfocitos T citotóxicos (LTC) en la mucosa local. Para determinar si los LTC en el bazo eran suficientes para conferir protección, se realizó una inoculación por vía rectal en los ratones inmunizados por vía subcutánea (sistémica) o rectal (mucosa). Solamente los ratones inmunizados por vía rectal quedaron protegidos, pero no los inmunizados por vía subcutánea, lo que indica que se necesitaban LTC de las mucosas para fines de protección.

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Ahlers JD, Brandwein BY, Earl P, Kelsall BL, Moss B *et al.* The importance of local mucosal HIV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes for resistance to mucosal-viral transmission in mice and enhancement of resistance by local administration of IL-12. *J Clin Invest* 1998;102(12):2072-2081.

de péptidos similares con epítomos colaboradores. Empleamos los mismos epítomos colaboradores de la proteína de la envoltura, pero con diferentes epítomos de LTC provenientes de los genes *gag* o agregados del VIS, escogidos porque se encontró que se presentan en la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de la clase I —el equivalente de un antígeno leucocitario humano (HLA) en sujetos humanos definido en macacos rhesus como Mamu-A*01 (26). Se seleccionaron todos los animales para que tuvieran ese tipo de CMH. Inmunizamos a tres grupos de animales con una mezcla de esos cuatro péptidos: el grupo control recibió solamente un coadyuvante, un grupo recibió los 4 péptidos por vía subcutánea y el otro grupo recibió los mismos 4 péptidos por vía rectal. Cada grupo recibió

un conjunto de cuatro inmunizaciones, seguidas de una biopsia para estudiar la inmunidad, luego otro conjunto de inmunizaciones, otra biopsia y un refuerzo final dos semanas antes de la inoculación con la cepa patógena del VIH (26).

En el cuadro 1 se resumen las respuestas de cada grupo. En el grupo inmunizado por vía rectal, todos los animales, excepto uno, tuvieron una respuesta de LTC a por lo menos uno de los epítomos peptídicos, tanto en los ganglios linfáticos mesentéricos como en el colon (es decir, en el sitio mucoso) y también en sitios distales en la sangre periférica y en los ganglios linfáticos axilares. Todos los animales en el grupo inmunizado por vía subcutánea tuvieron una buena respuesta local en los ganglios linfáticos axilares drenantes, pero solamente

CUADRO 1. Respuestas de linfocitos T citotóxicos (LTC) a la inmunización rectal y subcutánea en macacos rhesus (con LTC que reconocen por lo menos un epítipo).

Tejido	Vacuna rectal	Vacuna subcutánea	Coadyuvante rectal solamente
Ganglios linfáticos mesentéricos	4/5	2/4	0/3
Colon	3/4	Sin ensayar	0/3
Células mononucleares en la sangre periférica	3/4	2/4	0/3
Ganglios linfáticos colaboradores	4/5	4/4	0/3

Nota: La inmunización rectal y subcutánea de macacos con una vacuna de péptidos estimula la producción de LTC en varios tejidos, en comparación con controles sin inmunizar. La inmunización rectal (mucosa) parece estimular la producción de LTC en una gama más amplia de sitios en un mayor número de animales.

Fuente: Cuadro modificado con autorización, basado en datos de Belyakov IM, Hel Z, Kelsall B, Kuznetsov VA, Ahlers JD, Nacsa J et al. Mucosal AIDS vaccine reduces disease and viral load in gut reservoir and blood after mucosal infection of macaques. *Nat Med* 2001; 7:1320-1326.

dos de cuatro respondieron en otros sitios más distales. Ninguno de los animales del grupo control, que no recibió el péptido, tuvo una respuesta de LTC. La parte superior de la figura 6 muestra una respuesta variable de los linfocitos T colaboradores. Eso se debe presuntamente a que esos animales, a pesar de haberse seleccionado para que tuvieran la molécula del CMH de la clase I que presenta el epítipo de LTC, eran exogámicos o tenían variantes de la molécula del CMH de la clase II, como HLA-DR y HLA-DQ, que determina la respuesta de linfocitos T colaboradores CD4 (26).

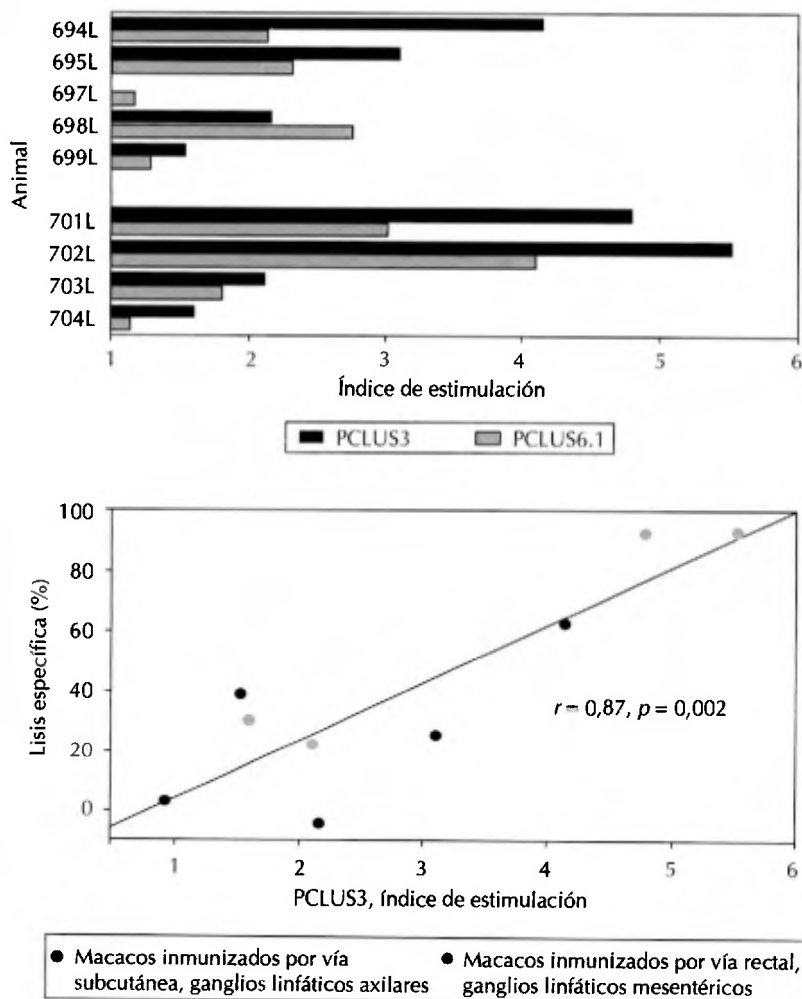
Un aspecto de interés fue la relación existente entre la respuesta de los linfocitos colaboradores, presentada en la parte inferior de la figura 6 en el eje horizontal, y la respuesta de LTC, presentada en el eje vertical. La buena correlación ($r = 0,87$ y $p = 0,002$) muestra que la capacidad de producir una buena respuesta de LTC dependió mucho de esas respuestas variables de los linfocitos colaboradores, lo que muestra en primates lo que se había observado en ratones, es decir, que es sumamente importante poder producir una muy buena respuesta de linfocitos T colaboradores CD4 para obtener una óptima respuesta de LTC.

Se procedió luego a la inoculación de los animales por vía rectal con el VIH-S-Ku patógeno para determinar si estarían protegidos contra la transmisión mucosa. Como puede verse por la carga vírica en la sangre (figura 7), ninguno de los grupos resultó protegido contra la transmisión mucosa. Sin embargo, la

falta de protección nos permitió seguir el curso de la infección en el tiempo. La medición del número de copias de ARN vírico por ml de plasma mostró con el tiempo que el grupo inmunizado por vía rectal tuvo una carga vírica máxima tan alta como la de los demás grupos, pero que luego bajó y se situó por debajo del límite de detección y permaneció en ese nivel durante casi 200 días de seguimiento. En cambio, casi todos los animales del grupo control y del grupo inmunizado por vía subcutánea tuvieron cargas víricas persistentes (26). Por ende, hubo una diferencia en su capacidad de controlar el virus, que también se reflejó en el mantenimiento de un recuento de linfocitos CD4 más estable y la prevención de infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA en el grupo inmunizado por vía rectal.

Si esta vacuna mucosa no fue suficientemente potente para conferir protección contra la transmisión mucosa del virus, ¿por qué redujo la carga vírica en la sangre mejor que la inmunización sistémica? Sabíamos que la mucosa gastrointestinal es un sitio importante para la replicación de estos virus del SIDA (6). Como se indicó antes, en el intestino hay más linfocitos T CD4, que pueden ser el objetivo del virus, que en todos los órganos linfáticos en su conjunto. Por lo tanto, si este era un reservorio importante para la replicación del virus que se propagaba en la corriente sanguínea y si la inmunización mucosa producía una mayor concentración de LTC en la mucosa gastrointestinal, entonces la eliminación

FIGURA 6. Correlación de la respuesta de linfocitos T colaboradores con la respuesta de linfocitos T citotóxicos (LTC) en macacos vacunados con péptidos.



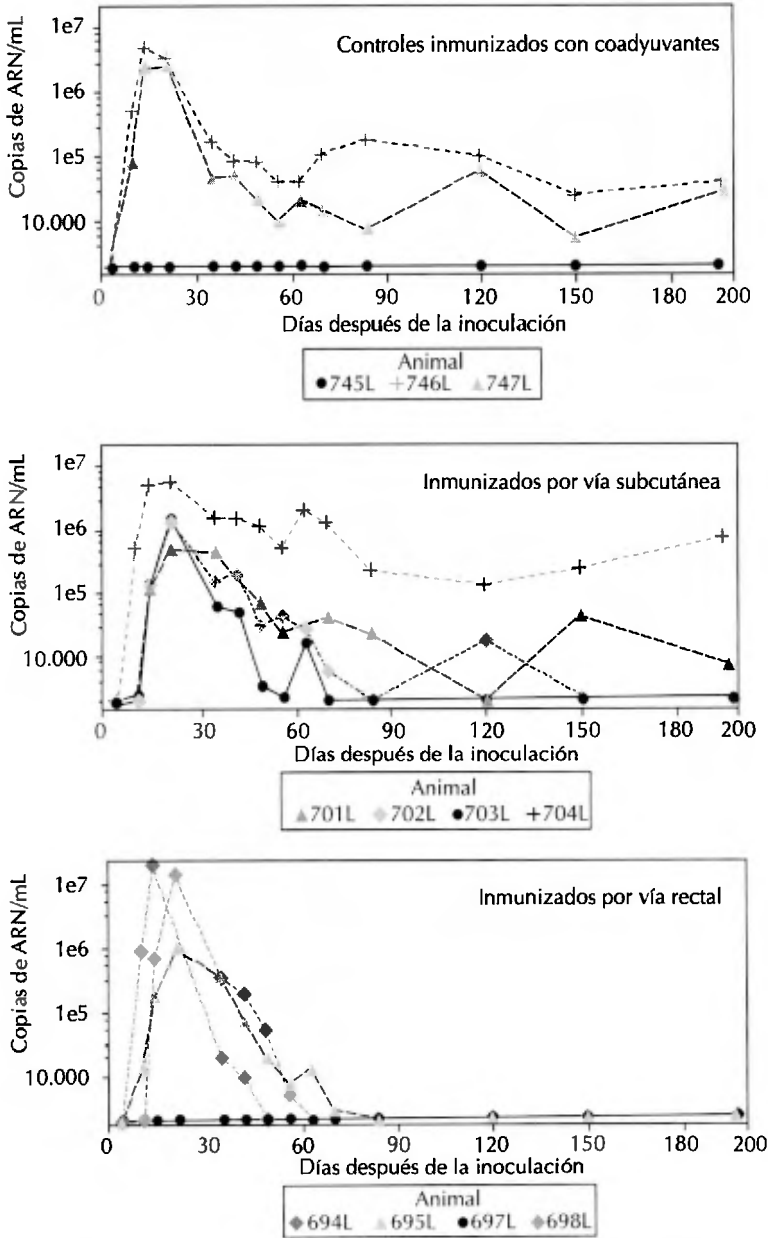
Nota: Parte superior: respuesta proliferativa de linfocitos T colaboradores a epítomos colaboradores en la vacuna administrada a macacos inmunizados por vía rectal (694L–699L) y subcutánea (701L–704L). Parte inferior: correlación de la respuesta de linfocitos T colaboradores a LTC.

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Hel Z, Kelsall B, Kuznetsov VA, Ahlers JD, Nacsa J et al. Mucosal AIDS vaccine reduces disease and viral load in gut reservoir and blood after mucosal infection of macaques. *Nat Med* 2001;7:1320–1326.

de ese reservorio podía acabar con la fuente de ese virus y, por ende, reducir indirectamente la carga vírica en la sangre. Para probar esa hipótesis, alrededor del día 200 se sacrificaron los animales y se realizó una necropsia. La parte superior de la figura 8 registra los LTC en el colon, de muestras tomadas directamente de

los animales sin ninguna expansión *in vitro*, y la parte inferior muestra la carga vírica en el colon (se han omitido datos similares de muestras del yeyuno). Como se indica en la parte superior de la figura, el grupo inmunizado por vía rectal presentó la máxima concentración de LTC (con excepción de un animal, 697L, que

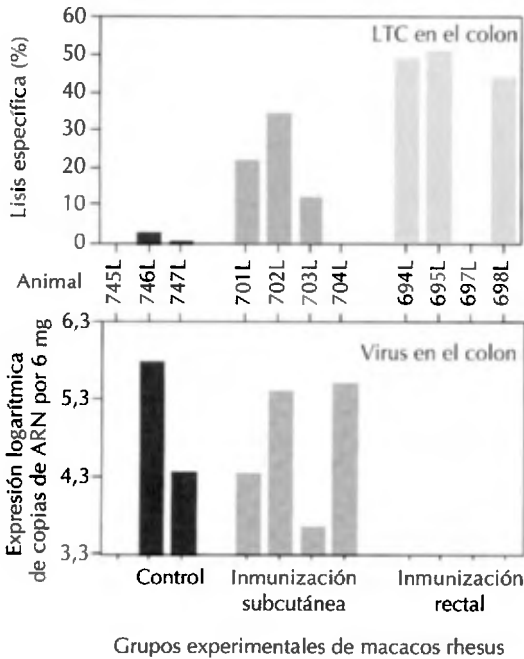
FIGURA 7. Carga vírica plasmática en macacos inmunizados con la vacuna de péptidos y controles después de infección rectal por el virus patógeno del SIDA VIH-S-Ku2.



Nota: Los grupos de macacos controles (parte superior), inmunizados por vía subcutánea (parte intermedia) y rectal (parte inferior) se inocularon por vía rectal con 10 unidades infecciosas del VIH-S-Ku2 patógeno de rhesus, que expresaba la proteína de la envoltura IIIIB del VIH-1 y las proteínas *gag* y *pol* del VISmac239. Se vigiló la carga vírica plasmática (presentada en una escala logarítmica) por medio de amplificación de secuencias de ácido nucleico en un período aproximado de 200 días.

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Hel Z, Kelsall B, Kuznetsov VA, Ahlers JD, Nacsa J *et al.* Mucosal AIDS vaccine reduces disease and viral load in gut reservoir and blood after mucosal infection of macaques. *Nat Med* 2001;7:1320-1326.

FIGURA 8. Actividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC) *ex vivo* y carga vírica en el colon 200 días después de la inoculación por vía rectal con VIH-S-Ku2 de macacos rhesus inmunizados con la vacuna de péptidos y controles.



Nota: Parte superior: la actividad de los LTC se midió directamente *ex vivo*, sin reestimulación en el cultivo, en los linfocitos aislados de muestras de tejido colónico obtenidas en la necropsia de los animales infectados. Parte inferior: la carga vírica en las mismas muestras de tejido colónico se midió mediante amplificación de secuencias de ácido nucleico (presentada en una escala logarítmica). Se obtuvieron resultados similares en muestras del tejido del yeyuno (datos omitidos).

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Hel Z, Kelsall B, Kuznetsov VA, Ahlers JD, Nacsa J *et al.* Mucosal AIDS vaccine reduces disease and viral load in gut reservoir and blood after mucosal infection of macaques. *Nat Med* 2001;7: 1320-1326.

aparentemente no manifestó viremia y quizá no fue infectado adecuadamente, pero que tampoco mostró una respuesta significativa de linfocitos colaboradores ni de LTC); el grupo control casi no produjo LTC y el grupo inmunizado por vía subcutánea tuvo menores concentraciones que el inmunizado por vía rectal. Sucedió lo contrario con la carga vírica en el colon. Todos los animales inmunizados por vía

rectal se situaron por debajo del límite de detección, mientras que los inmunizados por vía subcutánea y los controles tuvieron una carga vírica con una o dos expresiones logarítmicas mayores en el colon y el yeyuno (datos omitidos). Por lo tanto, estos resultados apoyan nuestra hipótesis de trabajo, a saber, que la inducción de una mayor concentración de LTC en el colon fue más eficaz para eliminar el virus de los sitios gastrointestinales de propagación a la corriente sanguínea (26).

Al parecer, en este importante sitio de replicación vírica la inmunización subcutánea puede estimular la producción de LTC en la sangre, pero no una buena respuesta de LTC en el intestino, y el alto grado de replicación del virus en el intestino mantiene la propagación en la corriente sanguínea, con la consiguiente carga vírica elevada en la sangre. Por otra parte, la inducción de muchos LTC en el intestino puede eliminar este importante sitio de replicación vírica e interrumpir la propagación en la sangre. Por consiguiente, llegamos a la conclusión de que, además de la posibilidad de prevenir la transmisión del virus a través de la barrera mucosa, que por sí misma justifica la inmunización mucosa, esta última y la inducción de LTC son más eficaces que la inmunización sistémica para controlar la infección por el virus del SIDA en un primate porque reducen la carga vírica en el principal reservorio de replicación vírica, es decir, en la mucosa intestinal (16).

SINERGIJA DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS (GM-CSF) E INTERLEUCINA (IL)-12 PARA LA INDUCCIÓN DE LTC POR UNA VACUNA MUCOSA Y PROTECCIÓN CONTRA LA TRANSMISIÓN VÍRICA POR VÍA MUCOSA

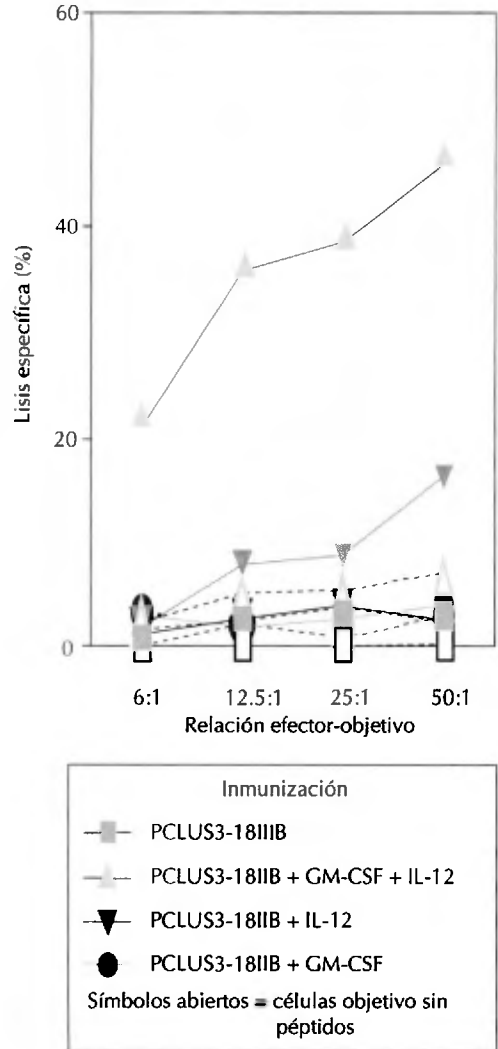
Para introducir mejoras basadas en esos resultados, examinamos las combinaciones sinérgicas eficaces de citocinas para intensificar esa respuesta (27-31). Observamos que la relación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) con la interleu-

cina (IL)-12 fue sinérgica; provocó una óptima respuesta de LTC en ratones después de menos inmunizaciones, en este caso, solo dos dosis de vacuna (figura 9), y confirió protección después de solo dos inmunizaciones (figura 10) (30). La reducción de la carga vírica es mucho más marcada con esta combinación de citocinas después de solo dos inmunizaciones, en comparación con las cuatro inmunizaciones necesarias para lograr esa misma protección sin las citocinas. Esas citocinas pueden administrarse por vía mucosa. Al principio, no se sabía si las enzimas bacterianas en un sitio mucoso degradarían las citocinas, pero descubrimos que pueden administrarse solo con DOTAP (un tipo de agente lipofílico catiónico para protegerlas. Por ende, podemos usar citocinas en los coadyuvantes administrados en la mucosa para mejorar la respuesta a la vacuna.

FORMA DE SUPERAR LA INMUNIDAD PREVIA AL VIRUS DE LA VIRUELA PARA USO DE VACUNAS DEL VECTOR DEL VIRUS DE LA VACCINIA APROVECHANDO LA ASIMETRÍA ENTRE LA INMUNIZACIÓN MUCOSA Y SISTÉMICA

También tratamos de determinar si podíamos aprovechar las respuestas asimétricas producidas por la inmunización mucosa en comparación con la subcutánea para alcanzar todavía otra meta. Muchos investigadores han creado vectores vacunales a partir de virus de la viruela como el de la vaccinia. Sin embargo, casi todas las personas nacidas antes de 1970 han sido inmunizadas con vaccinia en la vacuna contra la viruela y, así, podrían ser resistentes a las vacunas preparadas con el virus de la vaccinia debido a inmunidad previa al vector. Si esas personas vacunadas hubieran recibido la vacuna contra la viruela por una vía que no confiriera inmunidad mucosa sino confiriera solo inmunidad sistémica (por ejemplo, subcutánea), como se ha demostrado en ratones (figura 2), entonces el sistema mucoso podría carecer todavía de inmunidad previa y permitirnos inmunizar a esas personas por vía mucosa. Sin embargo, como se observa en la fi-

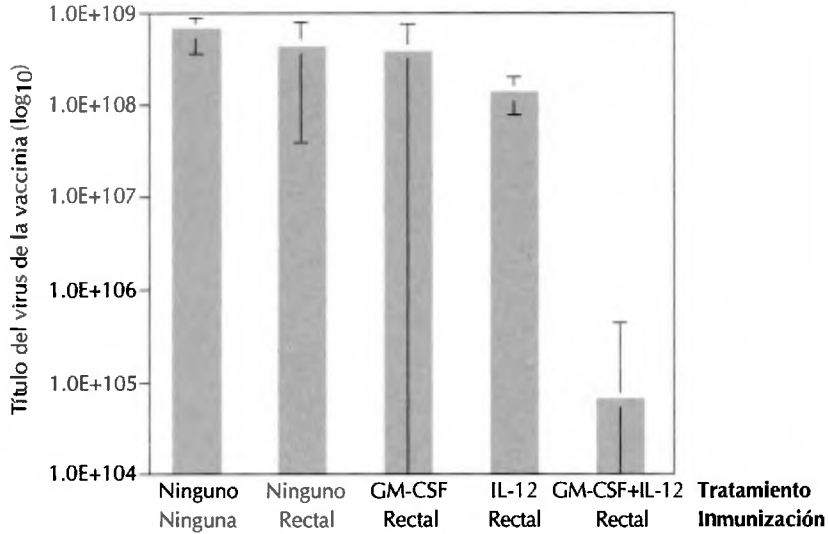
FIGURA 9. Sinergia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y de la interleucina (IL)-12 en la inducción de linfocitos T citotóxicos (LTC) en placas de Peyer por la vacuna mucosa de péptidos después de dos inmunizaciones rectales.



Nota: Se inmunizó a ratones BALB/c por vía rectal con una vacuna de péptidos preparada de la proteína de la envoltura del VIH, junto con GM-CSF o IL-12, o ambos, en DOTAP, un agente lipofílico catiónico. Después de solo dos inmunizaciones, se observó una clara sinergia en la inducción de LTC en las placas de Peyer por la combinación de GM-CSF e IL-12.

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Ahlers JD, Clements JD, Strober W, Berzofsky JA. Interplay of cytokines and adjuvants in the regulation of mucosal and systemic HIV-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 2000;165: 6454-6462.

FIGURA 10. Protección contra la transmisión viral mucosa conferida por el tratamiento de las mucosas con el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) e interleucina (IL)-12 administrado con una vacuna de péptidos del VIH.



Nota: Se inmunizó a ratones BALB/c por vía rectal con una vacuna de péptidos preparada de la proteína de la envoltura del VIH, junto con GM-CSF o IL-12, o ambos, en DOTAP, un agente lipofílico catiónico. Después de apenas dos inmunizaciones, se inoculó a los ratones por vía rectal con un virus sustituto, a saber, el virus de la vaccinia que expresaba la glucoproteína gp160 del VIH-1. Seis días después, se midieron los títulos del virus en el ovario, el sitio preferencial de replicación del virus (presentado en una escala logarítmica). Se observó una clara sinergia para la protección contra la transmisión mucosa del virus con la combinación de GM-CSF e IL-12.

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Ahlers JD, Clements JD, Strober W, Berzofsky JA. Interplay of cytokines and adjuvants in the regulation of mucosal and systemic HIV-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 2000;165:6454-6462.

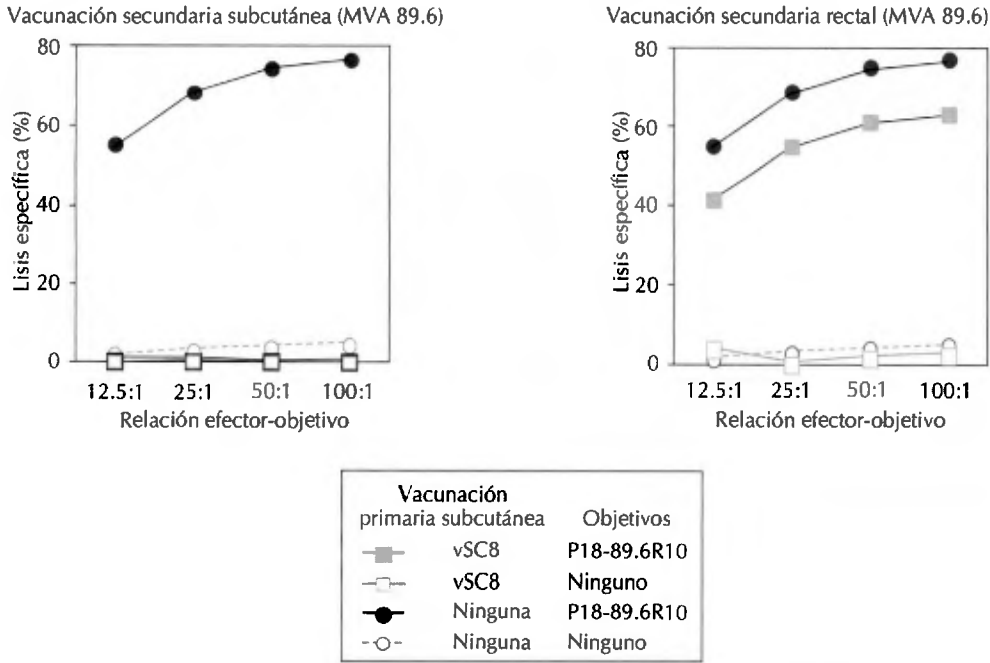
gura 2, la inmunización mucosa provoca una respuesta no solamente en la mucosa, sino también sistémica, de manera que podemos aprovechar esa asimetría y la falta de inmunidad previa del sistema mucoso después de la inmunización sistémica para aplicar la vacuna por vía mucosa y obtener una nueva respuesta sistémica.

Para averiguar si este método surtiría efecto, realizamos un experimento bastante complejo. Se hizo una comparación de los ratones inmunizados por primera vez con la vacuna control de la vaccinia (para conferir inmunidad) y luego con una vacuna basada en la vaccinia con expresión de la proteína de la envoltura del VIH (MVA 89.6) por vía subcutánea, rectal o intranasal, en ratones sin inmunidad previa

al virus de la vaccinia (32). Medimos luego la respuesta al antígeno del VIH transportado por la segunda vacuna del virus de la viruela (MVA 89.6).

Como se indica en la parte izquierda de la figura 11, los ratones sin inmunidad previa al virus de la vaccinia a los que se administró por vía subcutánea la vacuna mucosa contra el VIH basada en el virus de la vaccinia tuvieron una respuesta de LTC perfectamente buena, pero los animales con inmunidad previa al virus de la vaccinia no mostraron ninguna respuesta, al igual que las personas con inmunidad previa a la vaccinia tienen una menor respuesta de CTL a esas vacunas de vectores de la vaccinia. La parte derecha de la figura 11 muestra que al administrar la vacuna del vec-

FIGURA 11. Respuesta esplénica de linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos del VIH a la vacunación rectal con vaccinia recombinante en ratones inmunes al virus de la viruela.



Nota: La vacunación mucosa (rectal) supera la barrera de la inmunización con vectores de la vaccinia causada por inmunidad previa al virus de la viruela. Los ratones BALB/c permanecieron sin vacunar (círculos) o fueron inmunizados por vía subcutánea con un virus control de la vaccinia (vSC8), que expresaba solamente beta-galactosidasa para producir inmunidad previa al vector del virus de la vaccinia (cuadriláteros). Un mes después, se inmunizó a esos ratones con una vacuna del vector de la vaccinia que expresaba la proteína gp160 de la envoltura del VIH-1 (MVA 89.6), ya fuera por vía subcutánea o rectal. Tres semanas después de la segunda vacunación, se recolectaron las células del bazo, se estimularon por una semana en cultivo con un péptido específico y se sometieron a prueba para determinar la actividad de los LTC contra objetivos específicos (símbolos cerrados) o controles (símbolos abiertos). Solamente la inmunización por vía rectal (parte inferior) logró provocar una respuesta de LTC específicos de la envoltura del VIH en los ratones con inmunidad previa a la vaccinia, en tanto que la inmunización subcutánea y rectal tuvo éxito en los ratones sin inmunidad previa (círculos negros sólidos).

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Moss B, Strober W, Berzofsky JA. Mucosal vaccination overcomes the barrier to recombinant vaccinia immunization caused by preexisting poxvirus immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:4512-4517.

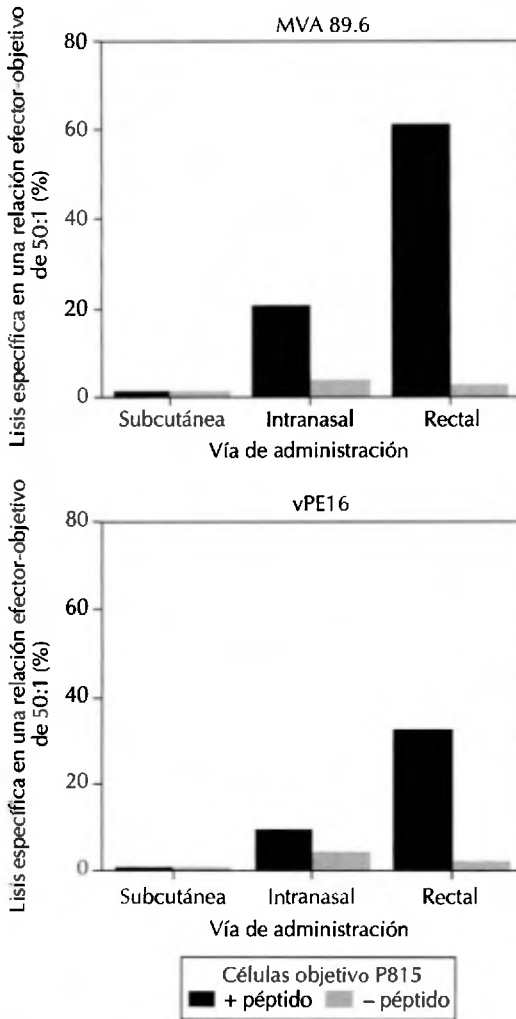
tor de la vaccinia por vía mucosa, en este caso por vía rectal, los animales sin inmunidad previa pueden quedar protegidos y los animales con inmunidad previa a la vaccinia logran casi el mismo grado de protección (32). Por ende, esto muestra que podemos evitar la inmunidad previa a la vaccinia aprovechando la respuesta asimétrica a las dos vías de inmunización y usar una vía mucosa. Ocurrió lo mismo con la inmunización con vaccinia incompetente para la replicación (MVA 89.6) (figura 12, parte superior) y con la inmunización con vaccinia competente para la replicación (vPE 16) (figura 12, parte inferior). Aunque no pudimos

inmunizar a los animales inmunes a la vaccinia por vía subcutánea (es decir, sistémica), pudimos hacerlo por vía intranasal o rectal, aunque esta última fue más eficaz (32).

CONCLUSIONES

La transmisión natural del VIH y muchos otros virus, incluido el de la viruela, ocurre por medio de las superficies mucosas; para que los LTC prevengan la transmisión mucosa del virus, deben estar presentes en la mucosa en el sitio de transmisión. Además, la mucosa intestinal es un importante sitio de replicación del

FIGURA 12. Eficacia de la inmunización rectal en comparación con la intranasal para superar la inmunidad sistémica previa.



Nota: La vacunación rectal es más eficaz que la vacunación intranasal para superar la barrera de la inmunidad previa al virus de la viruela. Los ratones BALB/c se infectaron por el virus control de la vaccinia vSC8 para conferir inmunidad previa al virus de la viruela. Un mes más tarde, recibieron una vacuna subcutánea, intranasal o rectal con vectores del virus de la viruela que expresaban proteínas de la envoltura del VIH-1, ya fuera MVA 89.6 incompetente para la replicación (parte superior) o vPE16 competente para la replicación (parte inferior). Tres semanas después, se midió la actividad de linfocitos T citotóxicos en el bazo con una relación efector-objetivo de 50:1 (E:T) contra las células objetivo con péptido (barras oscuras) o sin este (barras claras). Se obtuvieron resultados similares con relaciones efector-objetivo de 25:1 y 12,5:1 (datos omitidos).

Fuente: Figura modificada (con autorización) de: Belyakov IM, Moss B, Strober W, Berzofsky JA. Mucosal vaccination overcomes the barrier to recombinant vaccinia immunization caused by preexisting poxvirus immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:4512-4517.

virus del SIDA, que puede ser controlada más eficazmente por los LTC en la mucosa intestinal que por los LTC sistémicos solos. La inmunización mucosa confiere inmunidad mucosa y sistémica y, así, permite tener doble protección, en tanto que la inmunización subcutánea puede producir solo inmunidad sistémica. Por ende, la vía mucosa puede ser la más eficaz para la administración de una vacuna contra el VIH, el virus de la viruela o el de la influenza. Además, la inmunización mucosa también puede proporcionar una forma de evitar la inmunidad previa al virus para permitir un uso más eficaz de las vacunas basadas en vectores del virus de la viruela. Por lo tanto, la inmunización mucosa tiene muchas ventajas, como las de superar la inmunidad previa a los vectores, evitar la transmisión vírica a través de la barrera mucosa y eliminar un importante reservorio de replicación viral. Por eso, en general, la administración mucosa debe considerarse la vía de inmunización más eficaz al formular estrategias de preparación de vacunas.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se realizó con muchos de los colaboradores citados en las referencias.

REFERENCIAS

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, Organización Mundial de la Salud. *Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, Diciembre de 2002*. Ginebra: ONUSIDA; 2002. Disponible en: www.unaids.org/html/pub/publications/irc-pub03/epiupdate2002_sp.pdf.
2. United States Agency for International Development, Joint United Nations Program on HIV/AIDS, United Nations Children's Fund. *Children on the Brink 2002. A Joint Report on Orphan Estimates and Program Strategies*. Washington, DC: USAID; 2002. Disponible en: www.usaid.gov/pop_health/aids/Publications/docs/childrenbrink.pdf.
3. Neutra MR, Pringault E, Kraehenbuhl J-P. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. *Annu Rev Immunol* 1996;14:275-300.

4. Miller CJ, Alexander NJ, Sutjipto S, Lackner AA, Gettie A, Hendrickx AG, *et al.* Genital mucosal transmission of simian immunodeficiency virus: animal model for heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. *J Virol* 1989;63:4277-4284.
5. Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med* 1997;3:42-47.
6. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, *et al.* Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998;280:427-431.
7. Veazey RS, Lackner AA. The gastrointestinal tract and the pathogenesis of AIDS. *AIDS* 1998;12:S35-S42.
8. Lehner T, Bergmeier LA, Panagiotidi C, Tao L, Brookes R, Klavinskis LS, *et al.* Induction of mucosal and systemic immunity to a recombinant simian immunodeficiency viral protein. *Science* 1992;258:1365-1369.
9. Staats HF, Nichols WG, Palker TJ. Mucosal immunity to HIV-1 systemic and vaginal antibody responses after intranasal immunization with the HIV-1 C4/V3 peptide T1SP10 MN(A). *J Immunol* 1996;157:462-472.
10. Staats HF, Montgomery SP, Palker TJ. Intranasal immunization is superior to vaginal, gastric, or rectal immunization for the induction of systemic and mucosal anti-HIV antibody responses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13:945-952.
11. Kozlowski PA, Cu-Uvin S, Neutra MR, Flanigan TP. Comparison of the oral, rectal, and vaginal immunization routes for induction of antibodies in rectal and genital tract secretions of women. *Infect Immun* 1997;65(4):1387-1394.
12. Lehner T, Wang Y, Cranage M, Bergmeier LA, Mitchell E, Tao L, *et al.* Protective mucosal immunity elicited by targeted iliac lymph node immunization with a subunit SIV envelope and core vaccine in macaques. *Nat Med* 1996;2:767-775.
13. Gallichan WS, Rosenthal KL. Long-lived cytotoxic T lymphocyte memory in mucosal tissues after mucosal but not systemic immunization. *J Exp Med* 1996;184:1879-1890.
14. Berzofsky JA, Ahlers JD, Derby MA, Pendleton CD, Arichi T, Belyakov IM. Approaches to improve engineered vaccines for human immunodeficiency virus (HIV) and other viruses that cause chronic infections. *Immunol Rev* 1999;170:151-172.
15. Berzofsky JA, Ahlers JD, Belyakov IM. Design of engineered vaccines for HIV. En: Wong-Staal F, Gallo RC, eds. *AIDS Vaccine Research in Perspective*. New York: Dekker; 2000.
16. Berzofsky JA, Ahlers JD, Belyakov IM. Strategies for designing and optimizing new generation vaccines. *Nat Rev Immunol* 2001;1(3):209-219.
17. Berzofsky JA, Pendleton CD, Clerici M, Ahlers J, Lucey DR, Putney SD, *et al.* Construction of peptides encompassing multideterminant clusters of human immunodeficiency virus envelope to induce in vitro T cell responses in mice and humans of multiple MHC types. *J Clin Invest* 1991;88(3):876-884.
18. Takahashi H, Cohen J, Hosmalin A, Cease KB, Houghten R, Cornette J, *et al.* An immunodominant epitope of the human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp160 recognized by class I major histocompatibility complex molecule-restricted murine cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(9):3105-3109.
19. Ahlers JD, Pendleton CD, Dunlop N, Minassian A, Nara PL, Berzofsky JA. Construction of an HIV-1 peptide vaccine containing a multideterminant helper peptide linked to a V3 loop peptide 18 inducing strong neutralizing antibody responses in mice of multiple MHC haplotypes after two immunizations. *J Immunol* 1993;150:5647-5665.
20. Ahlers JD, Takeshita T, Pendleton CD, Berzofsky JA. Enhanced immunogenicity of HIV-1 vaccine construct by modification of the native peptide sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:10856-10861.
21. Ahlers JD, Belyakov IM, Thomas EK, Berzofsky JA. High-affinity T helper epitope induces complementary helper and APC polarization, increased CTL, and protection against viral infection. *J Clin Invest* 2001;108:1677-1685.
22. Belyakov IM, Derby MA, Ahlers JD, Kelsall BL, Earl P, Moss B, *et al.* Mucosal immunization with HIV-1 peptide vaccine induces mucosal and systemic cytotoxic T lymphocytes and protective immunity in mice against intrarectal recombinant HIV-vaccinia challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:1709-1714.
23. Belyakov IM, Wyatt LS, Ahlers JD, Earl P, Pendleton CD, Kelsall BL, *et al.* Induction of a mucosal cytotoxic T-lymphocyte response by intrarectal immunization with a replication-deficient recombinant vaccinia virus expressing human immunodeficiency virus 89.6 envelope protein. *J Virol* 1998;72:8264-8272.
24. Earl PL, Koenig S, Moss B. Biological and immunological properties of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein: analysis of proteins with truncations and deletions expressed by recombinant vaccinia viruses. *J Virol* 1991;65:31-41.

25. Belyakov IM, Ahlers JD, Brandwein BY, Earl P, Kelsall BL, Moss B, *et al.* The importance of local mucosal HIV-specific CD8(+) cytotoxic T lymphocytes for resistance to mucosal viral transmission in mice and enhancement of resistance by local administration of IL-12. *J Clin Invest* 1998;102(12):2072-2081.
26. Belyakov IM, Hel Z, Kelsall B, Kuznetsov VA, Ahlers JD, Nacsa J, *et al.* Mucosal AIDS vaccine reduces disease and viral load in gut reservoir and blood after mucosal infection of macaques. *Nat Med* 2001;7:1320-1326.
27. Ahlers JD, Dunlop N, Alling DW, Nara PL, Berzofsky JA. Cytokine-in-adjuvant steering of the immune response phenotype to HIV-1 vaccine constructs: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and TNF-alpha synergize with IL-12 to enhance induction of cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 1997;158:3947-3958.
28. Ahlers JD, Belyakov IM, Matsui S, Berzofsky JA. Signals delivered through TCR instruct IL-12 receptor (IL-12R) expression: IL-12 and tumor necrosis factor-alpha synergize for IL-12R expression at low antigen dose. *Int Immunol* 2001; 13(11):1433-1442.
29. Ahlers JD, Belyakov IM, Matsui S, Berzofsky JA. Mechanisms of cytokine synergy essential for vaccine protection against viral challenge. *Int Immunol* 2001;13(7):897-908.
30. Belyakov IM, Ahlers JD, Clements JD, Strober W, Berzofsky JA. Interplay of cytokines and adjuvants in the regulation of mucosal and systemic HIV-specific CTL. *J Immunol* 2000;165: 6454-6462.
31. Ahlers JD, Belyakov IM, Terabe M, Koka R, Donaldson DD, Thomas E, *et al.* A push-pull approach to maximize vaccine efficacy: abrogating suppression with an IL-13 inhibitor while augmenting help with GM-CSF and CD40L. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(20):13020-13025.
32. Belyakov IM, Moss B, Strober W, Berzofsky JA. Mucosal vaccination overcomes the barrier to recombinant vaccinia immunization caused by preexisting poxvirus immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:4512-4517.

INMUNIZACIÓN MATERNA

W. Paul Glezen¹

INTRODUCCIÓN

En lugar de abordar tecnologías nuevas, este capítulo analizará estrategias para emplear tecnologías ya disponibles que pueden implantarse hoy. La inmunización materna es una estrategia que se ha utilizado durante muchos años para combatir el tétanos neonatal y puerperal, que puede adaptarse para evitar otras enfermedades serias.

Un trabajo reciente en *Journal of the American Medical Association* resumió las principales causas de los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) para la población mundial (1). Cuatro de las siete causas principales de la carga de la enfermedad mundial tienen el potencial de mejorar por medio de vacunas administradas durante el embarazo (cuadro 1). La lista está encabezada por: 1) infecciones de las vías respiratorias inferiores, seguidas por 3) afecciones perinatales, 4) enfermedades diarreicas y 7) enfermedades prevenibles mediante vacunación. Estas afecciones representan más de 10 millones de defunciones por año y casi todas ocurren en niños menores de 5 años de edad.

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES

La enfermedad de las vías respiratorias inferiores es la causa principal de AVAD y merece

pronta consideración. La mayoría de las defunciones ocurren en lactantes menores de 6 meses, lo cual hace que estas afecciones sean las mejores candidatas para la prevención por inmunidad pasiva que podría afianzarse con la inmunización materna. Cuatro causas principales de enfermedades de las vías respiratorias inferiores en niños son la gripe, el virus sincicial respiratorio (VSR), el virus de la parainfluenza y los neumococos. Analizaré algunos enfoques para la prevención de cada una, comenzando con la gripe.

Gripe

En varios estudios se ha documentado el impacto de la gripe en la enfermedad de las vías respiratorias en la niñez. Un estudio de la Universidad Vanderbilt es especialmente importante porque mostró el riesgo de hospitalización para los niños que por lo demás eran sanos y sin condiciones crónicas subyacentes (2). Por otra parte, los investigadores realizaron todos los esfuerzos para excluir casos que podrían atribuirse al VSR, el cual tiende a circular a mediados de invierno junto con la gripe. Las tasas de hospitalización atribuibles a la gripe para niños menores de 2 años de edad son comparables a aquellas para pacientes de edad avanzada, de alto riesgo, y ciertamente más altas que aquellas para niños mayores con afecciones crónicas subyacentes como asma, a quienes actualmente se les recomienda la administración de la vacuna antigripal. El Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización (3)

¹ Profesor, Departamento de Virología Molecular y Microbiología, Colegio de Medicina Baylor, Houston, EUA.

CUADRO 1. Causas primordiales de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), en todo el mundo, 1999.

Clasificación	Causa	AVAD (cada 1.000)	Defunciones (cada 1.000)
1	Infecciones de las vías respiratorias inferiores	96.682	3.963
2	Virus de inmunodeficiencia humana	89.819	2.673
3	Afecciones perinatales	89.508	2.356
4	Enfermedades diarreicas	72.063	2.213
5	Depresión, principal unipolar	59.030	1
6	Cardiopatía isquémica	58.981	7.089
7	Enfermedades prevenibles mediante vacunación	54.638	1.554
8	Enfermedades cerebrovasculares	49.856	5.544
9	Malaria	44.998	1.086
10	Deficiencias nutricionales	44.539	493

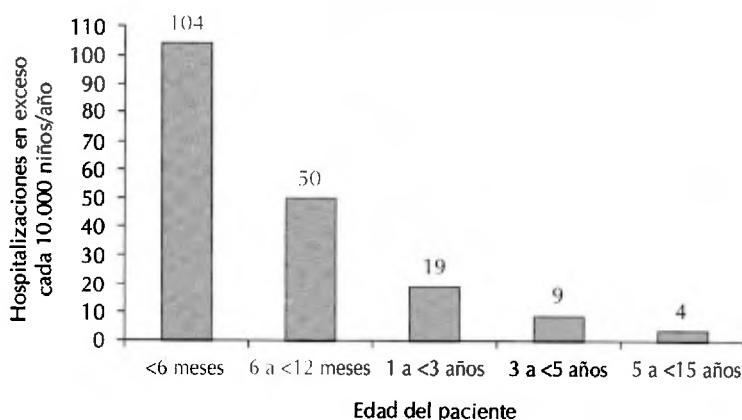
Fuente: Adaptación de Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research. *JAMA* 2001;285(5):535–539.

y el Comité sobre Enfermedades Infecciosas de la Academia de Pediatría de los Estados Unidos promueven la vacunación de niños de 6 a 23 meses de edad; no obstante, el riesgo más grande de hospitalización, según se observa en la figura 1, es para lactantes menores de 6 meses de edad. La respuesta a la vacuna antigripal en este vulnerable grupo de edad es impredecible; por lo tanto, no se aconseja la vacuna para el grupo con mayor riesgo de hospitalización y muerte. La única posibilidad de protección de los lactantes pequeños es la in-

munidad pasiva a través de la vacunación de sus madres durante el embarazo.

En los Estados Unidos se recomienda la vacuna antigripal para las mujeres en el segundo o en el tercer trimestre del embarazo durante la temporada de gripe (3). La indicación primaria para la vacuna es prevenir la hospitalización de mujeres embarazadas por neumonía. Los estudios han demostrado que las mujeres se tornan cada vez más vulnerables a la hospitalización a medida que avanza el embarazo durante la temporada de gripe. Al término del embarazo,

FIGURA 1. Hospitalizaciones en exceso cada 10.000 niños/año.^a



^a Los valores son promedios ponderados de hospitalizaciones anuales en exceso para una población de 10.000 personas dentro del grupo de edad específico.

Fuente: Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr., Griffin MR. The impact of gripe on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342(4):225–231.

el riesgo es cinco veces más alto que durante el primer trimestre. Las observaciones durante las pandemias de gripe han demostrado que las embarazadas tienen una tasa alta de mortalidad por neumonía fulminante. Un beneficio secundario de la inmunización materna sería la prevención en el hijo de enfermedades de las vías respiratorias inferiores debidas a la gripe durante los primeros meses de vida (4). Los estudios han revelado que los lactantes nacidos con anticuerpos maternos contra los virus gripales circulantes están protegidos contra las enfermedades de las vías respiratorias inferiores durante los primeros meses de vida. La edad al momento de la infección con cultivo positivo se relaciona directamente al nivel de anticuerpos maternos al nacimiento. La vacuna antigripal es bien tolerada durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo y los anticuerpos se transmiten fácilmente al lactante (5). La única parte de la ecuación que está ausente tiene que ver con datos probatorios directos de que la inmunización materna evita la hospitalización de los lactantes durante los primeros meses de vida. Hay estudios en curso para procurar esa información.

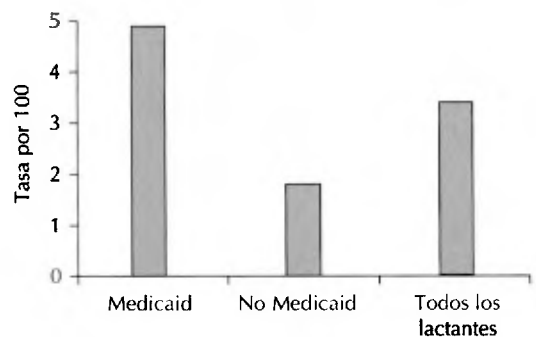
Virus sincicial respiratorio y virus de la parainfluenza

Desde 1992 hasta 1996, la tasa de hospitalización de lactantes durante la epidemia anual del virus sincicial respiratorio en Houston, Texas, promedió 2,4% (6). La tasa fue considerablemente más alta para lactantes menores de 6 meses de edad, con 3,4% (figura 2). Aproximadamente la mitad de los lactantes provenían de hogares de bajos ingresos y el riesgo de hospitalización era de 5,0%, en comparación con solamente 1,8% para lactantes de grupos de ingresos medios. Estas tasas son aproximadamente dos veces más altas que las calculadas 15 años antes para la misma población. La tasa de hospitalización por bronquiolitis aumentó de manera similar de 1980 a 1996 en los Estados Unidos (7). El punto crítico de las admisiones hospitalarias se manifiesta en el segundo mes de vida. Por tanto, será muy

difícil inmunizar activamente a lactantes antes de la exposición a la infección por el virus sincicial respiratorio, incluso si existiera una vacuna. La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales específicos del virus sincicial respiratorio es eficaz para reducir el riesgo de hospitalización por este virus para lactantes prematuros o con enfermedad pulmonar crónica (8). Sin embargo, esta profilaxis requiere inyecciones mensuales que cuestan alrededor de US\$ 5.000 para cada niño protegido durante la temporada del virus sincicial respiratorio. No es una solución práctica en el caso de los lactantes nacidos a término.

Estamos explorando una estrategia alternativa para la protección de los lactantes en los primeros meses de vida mediante un refuerzo de los anticuerpos maternos con una vacuna contra el virus sincicial respiratorio inactivada a base de la subunidad. Estudios anteriores han demostrado que los lactantes con niveles altos de anticuerpos naturales contra el virus estuvieron protegidos de una infección seria durante los primeros meses de vida (9). El refuerzo de los niveles maternos por vacunación durante el embarazo tiene el potencial de proteger a todos los lactantes durante los primeros 4 a 5 meses de vida, cuando son más vulnerables a enfermedades graves. Se ha llevado a cabo un pequeño ensayo controlado en mujeres en el tercer trimestre del embarazo mediante una vacuna con PFP-2, la proteína de

FIGURA 2. Tasa media de hospitalización para lactantes <6 meses de edad durante epidemia de virus sincicial respiratorio, Condado de Harris (Houston), Texas, 1992-1996.



fusión purificada del virus sincicial respiratorio (10). La vacuna fue bien tolerada y no se atribuyeron eventos graves adversos al PFP-2, que es menos reactógeno que la vacuna antigripal inactivada. Se midieron respuestas modestas de los anticuerpos neutralizantes en las mujeres y la transmisión de la IgG materna a los lactantes fue excelente. Se realizó el seguimiento de los lactantes durante un año en cuanto al desarrollo y a las enfermedades respiratorias agudas. El desarrollo de los lactantes cuyas madres recibieron PFP-2 fue igual que el de aquellos cuyas madres recibieron placebo; los lactantes de madres vacunadas sufrieron menos enfermedades respiratorias agudas y más leves durante la temporada del virus sincicial respiratorio, en comparación con los lactantes cuyas madres recibieron el placebo. Los títulos generados por PFP-2 extienden la protección durante aproximadamente un mes. Es posible producir una vacuna más inmunógena y debe lograr una media geométrica del título neutralizante sérico de 1:512. Esto permitirá la protección contra una enfermedad grave durante los primeros 4 a 5 meses de vida, es decir el período de mayor riesgo. Además del aumento en el título neutralizador sérico, observamos un incremento importante de anticuerpos en la leche materna. Algunos estudios han demostrado que la lactancia materna disminuye el riesgo de una enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores en los lactantes.

El virus de la parainfluenza tipo 3 también infecta a lactantes a una edad temprana, pero produce enfermedad de las vías respiratorias inferiores con menor frecuencia que el VSR (11). Los anticuerpos maternos modifican la gravedad de la infección por el virus de la parainfluenza tipo 3 en la primera etapa de la infancia, y podría utilizarse una estrategia similar de inmunización materna para este virus.

Neumococos

Streptococcus pneumoniae es la causa más común de septicemia en lactantes menores de 3

meses de edad (12). También es una causa importante de neumonía. Una vacuna conjugada proteica obtuvo la licencia para su uso en lactantes en los Estados Unidos, pero contiene solo siete serotipos que representan casi la mitad de las infecciones sistémicas en los lactantes en todo el mundo. Esta vacuna conjugada escasea y es prohibitivamente costosa para los países en desarrollo. Un enfoque alternativo a la profilaxis es administrar a mujeres embarazadas la vacuna neumocócica de polisacáridos valente 23. Hemos demostrado transferencia de altos niveles de anticuerpos opsonizantes a lactantes de mujeres vacunadas (13). Por otra parte, la vacunación durante el embarazo o la lactancia generará anticuerpos IgA específicos en la leche materna. Bajo estas circunstancias, se puede retardar el transporte nasal de neumococos en lactantes, con lo cual disminuye el riesgo de infección en los primeros meses de vida. La vacuna neumocócica de polisacáridos es considerablemente menos costosa que las vacunas conjugadas, suministra cobertura de serotipos más amplia y permitiría la inmunización activa de lactantes mayores, con lo cual se reducen las dosis necesarias para la protección. A medida que se producen nuevas vacunas conjugadas con 9 y 11 serotipos neumocócicos, es importante explorar las probabilidades de inmunización materna a fin de retardar la inmunización activa y reducir la cantidad de dosis necesarias para la protección.

Afecciones perinatales

Estreptococo del grupo B

Los estreptococos del grupo B (EGB) constituyen una causa común de septicemia neonatal y meningitis en el primer período de la infancia (14). La enfermedad por EGB de inicio temprano se presenta en la primera semana de vida y se manifiesta generalmente mediante septicemia fulminante y la muerte. Habitualmente es producida por los serotipos Ia, III y V. Las mujeres embarazadas carecen uniforme-

mente de anticuerpos a estas cepas de EGB. Para evitar estas infecciones se han utilizado satisfactoriamente antibióticos profilácticos, pero los métodos de selección de las mujeres que necesitan tratamiento durante el parto no son perfectos y se necesitan muchos tratamientos para evitar cada infección. La profilaxis ininterrumpida con antibióticos llevará al surgimiento de EGB resistente. La profilaxis con antibióticos durante el parto no evita la enfermedad de inicio tardío, que generalmente ocurre en el transcurso de las primeras 4 semanas de vida. La enfermedad se manifiesta con meningitis comúnmente producida por el serotipo III. Se ha determinado que las vacunas conjugadas para cinco serotipos diferentes de EGB son inocuas e inmunógenas en mujeres en edad fecunda (15). La Dra. Carol Baker, del Colegio de Medicina Baylor, ha realizado un estudio piloto de una vacuna conjugada tipo III de EGB en mujeres embarazadas. La vacuna fue bien tolerada y altamente inmunógena. Se necesitan estudios de vacunas de combinación con múltiples serotipos de EGB. Además de producir amnionitis e infecciones de las vías urinarias en mujeres embarazadas, EGB también es una causa común de septicemia en adultos mayores con afecciones básicas como diabetes. EGB sigue a los neumococos en este aspecto y una vacuna conjugada contra este virus podría tener indicaciones similares a aquellas para la vacuna neumocócica de polisacáridos.

Tétanos

Se ha demostrado que la inmunización materna reduce los episodios perinatales letales al controlar no solo el tétanos neonatal sino también el tétanos puerperal contraído en el curso de partos no estériles. La administración de solo dos dosis de toxoide tetánico a las mujeres en edad fecunda ha reducido la mortalidad neonatal 25% en países en desarrollo, como Bangladesh (16). Los lactantes con tétanos neonatal en general mueren de 4 a 10 días después del nacimiento.

Enfermedades diarreicas

Rotavirus

Se está estudiando la inmunización materna contra el rotavirus, el cual constituye una de las causas más importantes de gastroenteritis grave en lactantes. La mayoría de las infecciones serias ocurren en el segundo trimestre de vida, pero la vacuna recombinada de rhesus recientemente retirada produjo invaginación intestinal cuando se administró a niños menores de 6 meses de edad (17). La inmunización materna con una vacuna a base de la subunidad, como las partículas parecidas a virus que podrían administrarse oralmente, permitiría a los lactantes estar inmunizados activamente más adelante con una vacuna más inocua.

Enfermedades prevenibles mediante vacunación

Tos ferina

Desde 1998 a 2000, más de 5.000 casos notificados de tos ferina (un tercio de todos los casos de los Estados Unidos) se presentaron en lactantes menores de 6 meses de edad (18). Más de la mitad de las neumonías y de las encefalopatías notificadas se incluyeron en estos números, así como 80% de las hospitalizaciones y 90% de las defunciones atribuidas a la tos ferina. El actual esquema de inmunización primaria a los 2, 4 y 6 meses de edad no protege a los lactantes menores de 6 meses. Además, los estudios han demostrado que los factores de riesgo más importantes para la tos ferina en el lactante son tener "una madre adolescente" y "una madre con tos durante más de siete días". Esto indicaría que la madre suele ser la fuente de la infección para el lactante y que la inmunidad lograda con la inmunización primaria declina en adolescentes y adultos jóvenes. Dado que las vacunas antitosferinas de células enteras fueron reactógenas en niños mayores, no se recomendaron refuerzos después de los 7 años de edad. No obstante, las

vacunas antitosferinosas acelulares utilizadas en la actualidad son mucho menos reactógenas y se debe permitir la inmunización de refuerzo para las personas mayores. Se indicará la vacunación durante el embarazo si una mujer acude para recibir atención prenatal sin un refuerzo anterior. La vacuna antitosferinosa acelular se ha combinado con el toxoide de difteria y tétanos (TD), y podría administrarse con el mismo esquema recomendado en la actualidad para Td.

Otras vacunas

La vacunación durante el embarazo puede indicarse para otras enfermedades prevenibles mediante vacunación en determinadas circunstancias (19). En zonas del mundo con incidencia habitual de septicemia y meningitis con *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) antes de los 6 meses de edad, la inmunización materna con una vacuna conjugada contra Hib suministra protección entre la declinación de los anticuerpos maternos naturales y el logro de la inmunidad activa. La vacuna antimeningocócica de polisacáridos, la vacuna contra la hepatitis A y contra la hepatitis B, las vacunas contra la fiebre amarilla, la poliomielitis y la vacuna anti-rábica también pueden indicarse en mujeres embarazadas vulnerables a la infección por estos agentes.

Indicaciones para la inmunización materna

En resumen, este capítulo ha ilustrado varias indicaciones para la vacunación durante el embarazo (cuadro 2).

- En primer lugar, algunos agentes producen infecciones potencialmente mortales en el período neonatal antes de que sea posible la inmunización activa. La septicemia por EGB de inicio temprano es un ejemplo de ese tipo de infecciones. Las vacunas conjugadas contra el EGB tienen el potencial de controlar este problema, del mismo modo que el toxoide tetánico ha sido eficaz en la prevención del tétanos neonatal.
- En segundo lugar, la inmadurez inmunológica evita el desarrollo de la inmunidad activa para algunos virus en los primeros meses de vida (19). Los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente son importantes para atenuar la enfermedad producida por la gripe, el virus sincicial respiratorio y el virus del sarampión. La inmunización materna tiene el potencial de extender el tiempo que los lactantes están protegidos contra estos virus.
- En tercer lugar, los lactantes pueden estar expuestos a algunos agentes antes de que se logre la inmunización activa eficaz, como en el caso de la tos ferina. Las vacunas antitosferinosas acelulares se utilizan para reforzar la inmunidad de los adolescentes y los adultos que en el hogar están en contacto con los lactantes recién nacidos, con lo cual se reduce el riesgo de exposición en el período previo a la inmunización activa adecuada. Si una mujer acude a recibir atención prenatal sin el refuerzo pertinente, se indica la vacunación durante el embarazo según se recomienda en la actualidad para Td.
- En cuarto lugar, la vacuna antitosferinosa a base de células enteras y la vacuna contra

CUADRO 2. Factores que favorecen estrategias nuevas para el control de enfermedades.

Factor	Ejemplos
Infeción potencialmente mortal en el período neonatal	EGB (como para el tétanos)
Respuesta inmunitaria precaria en el primer período de la infancia	Virus sincicial respiratorio, sarampión, gripe
Exposición antes de la inmunización activa eficaz	Tos ferina Tos ferina a base de vibriones enteros, PRP-OMP
Costo de la inmunización activa	Conjugada neumocócica

Hib, PRP-OMP, generan tolerancia si se administran a recién nacidos; es decir, no solo dejan de responder a la dosis neonatal, sino que hay una precaria respuesta de anticuerpos a las dosis posteriores. La inmunidad pasiva derivada de la madre es más segura que intentar la inmunización activa del neonato para la mayoría de las vacunas. El antígeno de superficie de la hepatitis B es una excepción notable.

- En quinto y último lugar, algunas vacunas, como la conjugada neumocócica, son escasas y de alto costo. Deben considerarse enfoques alternativos, como la inmunización materna con la vacuna neumocócica de polisacáridos para retardar la inmunización activa y reducir la cantidad de dosis de vacunas conjugadas.

Seguridad de las vacunas

La experiencia de mucho tiempo con vacunas inactivadas durante el embarazo ha establecido la seguridad del procedimiento (19). En todo el mundo, el toxoide tetánico se ha utilizado de manera segura. Después de su uso extenso, se ha comprobado que las vacunas antigripales y antipoliomielíticas son inocuas. De hecho, las vacunas inactivadas no reactivas no representan una amenaza conocida para la mujer embarazada o su feto. En consecuencia, la protección pasiva de los lactantes por vacunación materna durante el embarazo es una estrategia que debe incluirse en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Durante la atención prenatal sistemática existe gran acceso a la inmunización y no se debe ignorar esta oportunidad para la prevención. Finalmente, la inmunización materna tiene el potencial de proteger a la madre y al lactante en un momento en que ambos son vulnerables a la infección.

REFERENCIAS

1. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research. *JAMA* 2001;285(5):535–539.
2. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr., Griffin MR. The impact of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342(4):225–231.
3. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-3):1–31.
4. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142(6):844–849.
5. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168(3):647–656.
6. Lindquist SW, Ista AS, Englund JA, Glezen WP, Demmler GJ. Acute respiratory disease hospitalizations during respiratory syncytial virus epidemics. *Pediatr Res* 1997;41:125A.
7. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA* 1999;282(15):1440–1446.
8. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics* 1997;99(1):93–99.
9. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98(5):708–715.
10. Muñoz FM, Piedra PA, Schoonover S, Glezen WP. Maternal immunization with respiratory syncytial virus (RSV) vaccine—effect on breast milk antibodies. *Pediatr Res* 2003;53:335A.
11. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, Kasel JA. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984;150(6):851–857.
12. Mulholland EK, Ogunlesi OO, Adegbola RA, et al. Etiology of serious infections in young Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10 Suppl):S35–41.
13. Muñoz FM, Englund JA, Cheesman CC, Maccato ML, Pinell PM, Nahm MH, et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *Vaccine* 2001;20(5–6):826–837.

14. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. En: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Saunders; 1995:980–1054.
15. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, Guttormsen HK, Carey VJ, Hickman ME, *et al*. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J infect Dis* 2000;182(4):1129–1138.
16. Glezen WP. Prevention of neonatal tetanus. *Am J Public Health* 1998;88(6):871–872.
17. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan O, Okoro CA, *et al*. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344(8):564–572.
18. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis—United States, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(4):73–76.
19. Glezen WP. Maternal vaccines. *Prim Care* 2001; 28(4):791–806.

VACUNAS DE ADN: UNA REVISIÓN

Margaret A. Liu^{1,2}

INTRODUCCIÓN

Las vacunas de ADN son anillos simples de ADN que contienen un gen codificador de un antígeno y un promotor/terminador para que el gen pueda expresarse en células de mamíferos. Son un nuevo método prometedor para producir todo tipo de inmunidad deseada, a saber, linfocitos T citolíticos (LTC), linfocitos T auxiliares y anticuerpos, así como también una tecnología con posibilidades de uso mundial en cuanto a facilidad de fabricación, administración a una numerosa población e inocuidad. En esta revisión se ofrece una visión panorámica de los mecanismos y de la eficacia preclínica y clínica de las vacunas de ADN, además de que se señalan las limitaciones de la primera generación de esas vacunas y algunos de los acontecimientos más prometedores respecto a las vacunas de segunda generación. Esta tecnología también se utiliza en el campo de la proteómica como instrumento para elucidar la función de los genes. Por tanto, la amplitud de las aplicaciones de las vacunas de ADN se extiende desde vacunas profilácticas hasta inmunoterapia para las enfermedades infecciosas, el cáncer y las enfermedades autoinmunitarias y alérgicas.

Un conocido proverbio chino dice que “si das pescado a un hombre hambriento lo alimentarás durante una jornada; si le enseñas a pescar, lo alimentarás durante toda la vida”. Si bien esto se ha utilizado a menudo para diseñar programas de asistencia social, también es el secreto en que se basa el increíble éxito de las vacunas como invención médica. En efecto, las vacunas están entre los descubrimientos médicos más eficaces, posiblemente el *más* eficaz de ellos, porque han permitido eliminar con éxito de la faz del planeta una enfermedad de tipo salvaje (la viruela) y acercarse a la erradicación de otra (la poliomielitis). El secreto de ese éxito está, en gran medida, en la propiedad que tienen las vacunas de enseñarle al cuerpo a responder al agente patógeno del tipo salvaje, en lugar de tratar directamente la enfermedad, como lo hacen las sustancias terapéuticas tales como los antibióticos.

NECESIDAD DE NUEVAS VACUNAS

Hasta ahora, las vacunas no han podido contener varias enfermedades. Millones de personas, incluso millones de niños, mueren cada año de enfermedades infecciosas contra las cuales no existe una vacuna eficaz. Entre ellas cabe citar nuevas enfermedades emergentes como el VIH/SIDA y antiguos azotes como la malaria. Además, se necesitan con suma urgencia vacunas inmunoterapéuticas contra ciertas enfermedades, por ejemplo, el cáncer. Se cree que la tecnología antigua no ha permitido desarrollar las vacunas necesarias por

¹ Vicepresidente, Transgene, Estrasburgo, Francia; Profesora Visitante SMI, MTC, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

² Este artículo se publicó por primera vez en el *Journal of Internal Medicine* 2003;253:402-410. © Blackwell Publishing. Reimpreso con la debida autorización.

causa de los diferentes tipos de respuesta inmunitaria que deben producirse para determinadas enfermedades, incluso por las singulares características fisiopatológicas de las mismas. Además, aspectos como los requisitos de fabricación de algunas vacunas de uso corriente hacen que las antiguas vacunas representen tecnologías menos atractivas a escala mundial. En fecha más reciente, se ha agregado un nuevo incentivo para la producción de nuevas vacunas: el bioterrorismo. La amenaza del uso indebido de agentes infecciosos ha creado la urgencia de desarrollar nuevas vacunas que tengan un mayor perfil de inocuidad y puedan administrarse con facilidad a grandes poblaciones.

ASPECTOS INMUNITARIOS RELACIONADOS CON LAS VACUNAS

Las nuevas actividades de desarrollo de vacunas resaltan la necesidad de producir respuestas de linfocitos T citolíticos (LTC) CD8+ y anticuerpos, debido al reconocimiento cada vez mayor de la función y la necesidad de los LTC en esas vacunas. Asimismo, se han emprendido actividades para desarrollar vacunas que puedan producir un tipo específico de respuesta de linfocitos T auxiliares, Th1 o Th2. Los métodos tradicionales de desarrollo de vacunas se presentan en el recuadro 1, en que se comparan sus características con las vacunas de ADN. Entre los ejemplos de vacunas víricas de microorganismos vivos atenuados está la vacuna mixta contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Esta vacuna es sumamente eficaz y confiere protección por lo menos a 95% de los niños contra las tres enfermedades. La eficacia de la vacuna en los Estados Unidos se demuestra por la reducción de casos anuales notificados de sarampión, de 500.000 al año antes de la licencia de la vacuna antisarampiosa en 1963 (1) a solamente 86 en 1999 (incluso en niños sin inmunización previa). Las vacunas de proteína recombinante también son bastante eficaces; un ejemplo son las vacunas contra la hepatitis B con licencia, las que confieren protección por lo menos a 95% de los

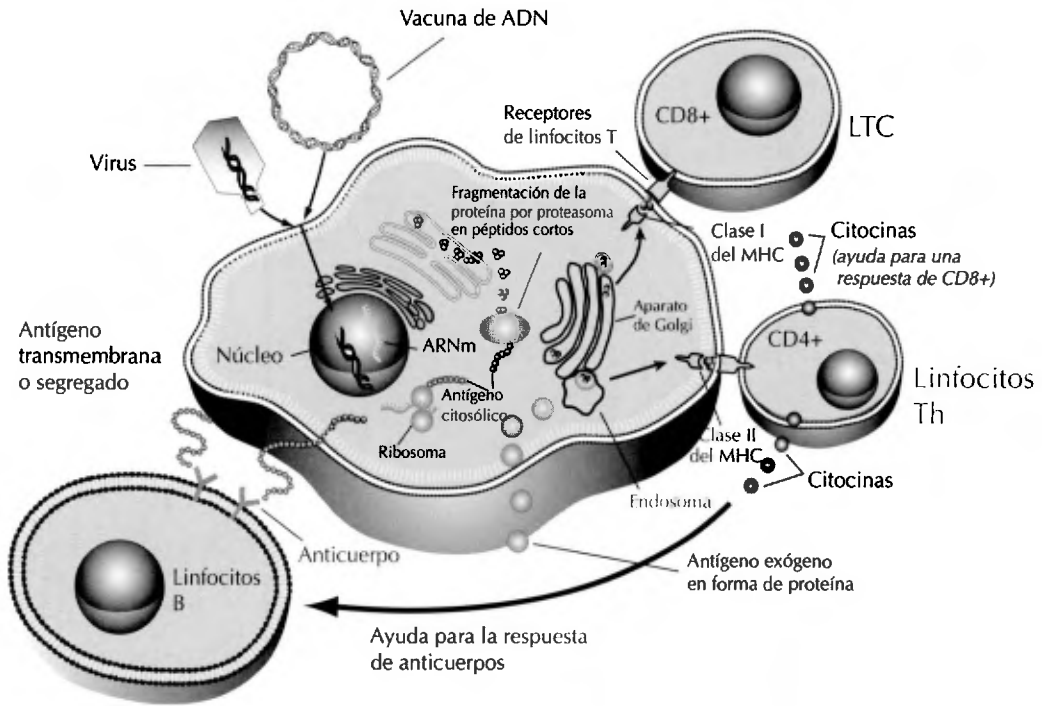
RECUADRO 1. Comparación de la tecnología de preparación de vacunas.

<p>Virus vivos atenuados</p> <ul style="list-style-type: none"> Sumamente eficaces Riesgo potencial de algunos Dificultad de fabricación
<p>Proteínas recombinantes</p> <ul style="list-style-type: none"> Potente respuesta inmunitaria de anticuerpos Eficaces Formas no naturales a veces No estimulan la producción de linfocitos T citolíticos (LTC)
<p>Vectores víricos</p> <ul style="list-style-type: none"> Riesgo potencial Resistencia/anticuerpos preexistentes Inflamación
<p>Vacunas de ADN</p> <ul style="list-style-type: none"> Necesidad de mayor potencia Respuesta inmunitaria específicamente diseñada (por ejemplo, tipo de linfocito T auxiliador) Especificidad: evitan los antígenos perjudiciales o que presentan desviaciones Estabilidad relativa Inocuidad Elaboración genérica Ventaja en materia de costos

vacunados, según se ha demostrado. Aunque las vacunas de vectores víricos y de ADN tienen propiedades comparativas como se indica en el recuadro 1, están solamente en las primeras etapas de desarrollo clínico. Por ende, no hay ejemplos de estos tipos de vacunas como productos con licencia.

La figura 1 muestra, de una forma simplificada, las interacciones intracelulares e intercelulares necesarias para que un antígeno lleve a producir respuestas de linfocitos T citotóxicos y auxiliares, además de anticuerpos. La razón por la cual las vacunas de proteína re-

FIGURA 1. Representación de los mecanismos de producción de respuesta humoral y celular específica de antígenos.



Nota: Las células presentadoras de antígenos profesionales absorben un antígeno exógeno (por ejemplo, una proteína fuera de la célula) en su vía de degradación endolisosómica. La proteína se degrada para convertirse en péptidos que se asocian con moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y luego se presentan en la superficie de la célula. Varios linfocitos T auxiliares específicos (linfocitos T CD4+) reconocen este complejo formado por péptidos de antígenos y moléculas de la clase II del MHC y son activados para producir "ayuda" en forma de citocinas. Estas citocinas tienen una multiplicidad de actividades, según el tipo, entre ellas la de ayudar a los linfocitos B a activarse en células productoras de anticuerpos y la de ayudar a producir la respuesta de linfocitos T citotóxicos. Por lo general, la activación de los linfocitos T citotóxicos (linfocitos T CD8+) depende de la vía de procesamiento de antígenos reservada para proteínas intracitoplásmicas que se degradan para convertirse en péptidos que se asocian con las moléculas recién sintetizadas de la clase I del MHC. Estos complejos, cuando aparecen en la superficie de las células presentadoras de antígenos junto con moléculas coestimuladoras producen activación de los propios linfocitos T CD8+. Para efectos de las respuestas de anticuerpos, los linfocitos B reconocen a los antígenos y responden a los que están presentes en el espacio extracelular o están expuestos en ese espacio por ser proteínas transmembrana.

combinante o de virus inactivados no pueden producir la respuesta deseada de LTC es que, por lo general, una vacuna de esa naturaleza es llevada por una célula procesadora de antígenos al sistema endolisosómico, se degrada para convertirse en péptidos y luego se une con moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Estos complejos de péptidos/MHC estimulan la producción de linfocitos Th y no de linfocitos T citotóxicos. Con el fin de producir los LTC, una proteína sintetizada dentro de una célula in-

fectada por virus entra a una vía de procesamiento celular desde el citoplasma, lo que ocasiona asociación de los péptidos con moléculas de clase I del MHC. Estas, a su vez, son reconocidas por los linfocitos T citotóxicos apropiados que luego pueden activarse para destruir la célula infectada (2). Por lo tanto, si se pudiera producir un gen codificador de un antígeno a una célula (como hacen los virus durante la infección), la proteína (en este caso un antígeno) que se produce después de la síntesis estaría en el citoplasma, donde parte de ella

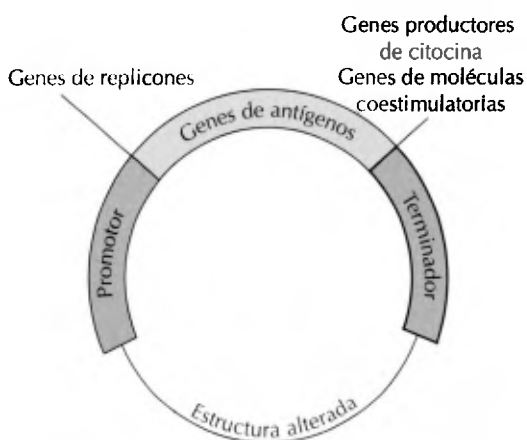
entraría a la vía de procesamiento intracelular, lo que traería como resultado la presentación de los péptidos pertinentes en las moléculas de clase I del MHC para el estímulo de los LTC.

El uso de un virus vivo puede ser un medio eficaz para lograr este transporte genético con la resultante respuesta de LTC. Sin embargo, para ciertos virus como el VIH, el uso de un virus vivo, aun atenuado, se considera demasiado arriesgado (3). Puesto que el SIDA es actualmente una enfermedad mortal, existe la posibilidad de que la cepa vacunal vírica atenuada se convierta de nuevo en una cepa del tipo salvaje o virulenta, como puede suceder en el caso de la vacuna de poliovirus de administración oral. Además, ciertos virus vivos han desarrollado mecanismos específicos para evitar o hacer descender la respuesta inmunitaria siguiente. Se han explorado muchas técnicas nuevas para estimular específicamente esta respuesta de LTC restringida a las moléculas de la clase I del MHC, sin las preocupaciones y limitaciones inherentes a una vacuna de virus vivo atenuado.

CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS DE ADN

Los virus tienen estructuras y mecanismos sumamente evolucionados que les permiten introducir su material genético a las células infectadas. Por lo tanto, a pesar de las pruebas surgidas en el decenio de 1980, solo hasta cuando Felgner y colaboradores publicaron información al respecto en 1990 se aceptó que los plásmidos simples de ADN (anillos circulares de ADN existentes en las bacterias en un medio extracromosómico) tienen la capacidad de entrar directamente a las células de mamíferos cuando se inyectan *in vivo*, con la subsiguiente síntesis de la proteína que codifican (4). El plásmido no requirió ninguna otra formulación ni alteración además de un promotor activo en células de mamíferos y no en células bacterianas (véase la figura 2). Los plásmidos de ADN como vehículos de administración de genes tienen varias ventajas en relación con otros sistemas (figura 3), que en-

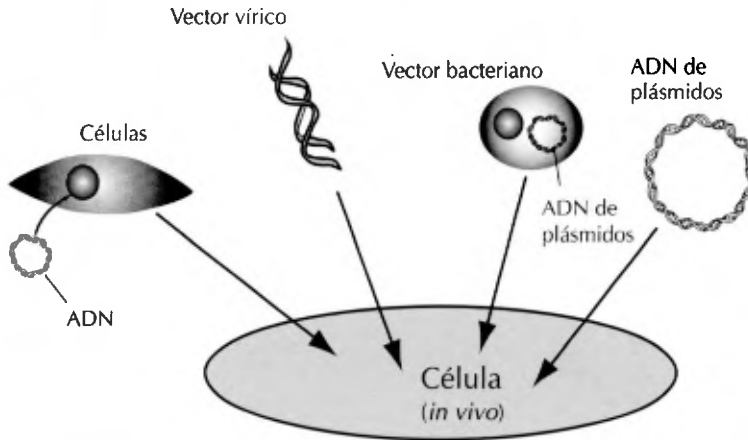
FIGURA 2. Representación esquemática de una vacuna de ADN.



Nota: Las vacunas de ADN son plásmidos derivados de bacterias que contienen un gen codificador del antígeno deseado. La expresión es impulsada por un promotor activo en las células de mamíferos (por lo general, un fuerte promotor vírico), un terminador de transcripción y, a menudo, un gen de resistencia a los antibióticos que facilita la selección del plásmido durante la producción en bacterias. Se presentan los sitios para intensificar la potencia de las vacunas de ADN. Por ejemplo, se pueden agregar otros genes codificadores de citocinas o moléculas coestimuladoras al gen para el antígeno. Se ha demostrado que los genes codificadores de replicasa vírica aumentan la potencia de las vacunas de ADN. Las alteraciones del plásmido también pueden ampliar la producción de proteínas, conducente a una mayor respuesta inmunitaria.

trañan el retiro de células de una persona con el fin de introducir las por transfección *in vitro* antes de su reimplantación o que exigen manipulación de virus y bacterias (que, en sí, son patógenos, inmunógenos o ambos), proceso mucho más complicado que la manipulación y producción de plásmidos. Sin embargo, se expresaron algunas preocupaciones sobre su idoneidad y capacidad como vacunas. Una de ellas surgió a partir de la observación inicial hecha por Felgner y colaboradores a efectos de que la introducción por transfección *in vivo* de células era todavía un proceso ineficiente (4). Además, los tipos de células que con más eficiencia absorbieron el ADN y produjeron la proteína codificada fueron los miocitos que, en condiciones normales, no intervienen en la producción de respuestas inmunitarias.

FIGURA 3. Varios métodos de administración de genes.



Nota: Se pueden retirar células del huésped, transfectar *in vitro* y luego reimplantar. De otro modo, se puede modificar un virus o una bacteria de forma que ya no sea virulenta, no se pueda multiplicar y contenga un gen codificador del antígeno deseado (y a veces otras proteínas de vectores víricos o bacterianos). Las vacunas de ADN son el método más sencillo porque constan de un plásmido codificador solamente del antígeno.

PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN CON ADN

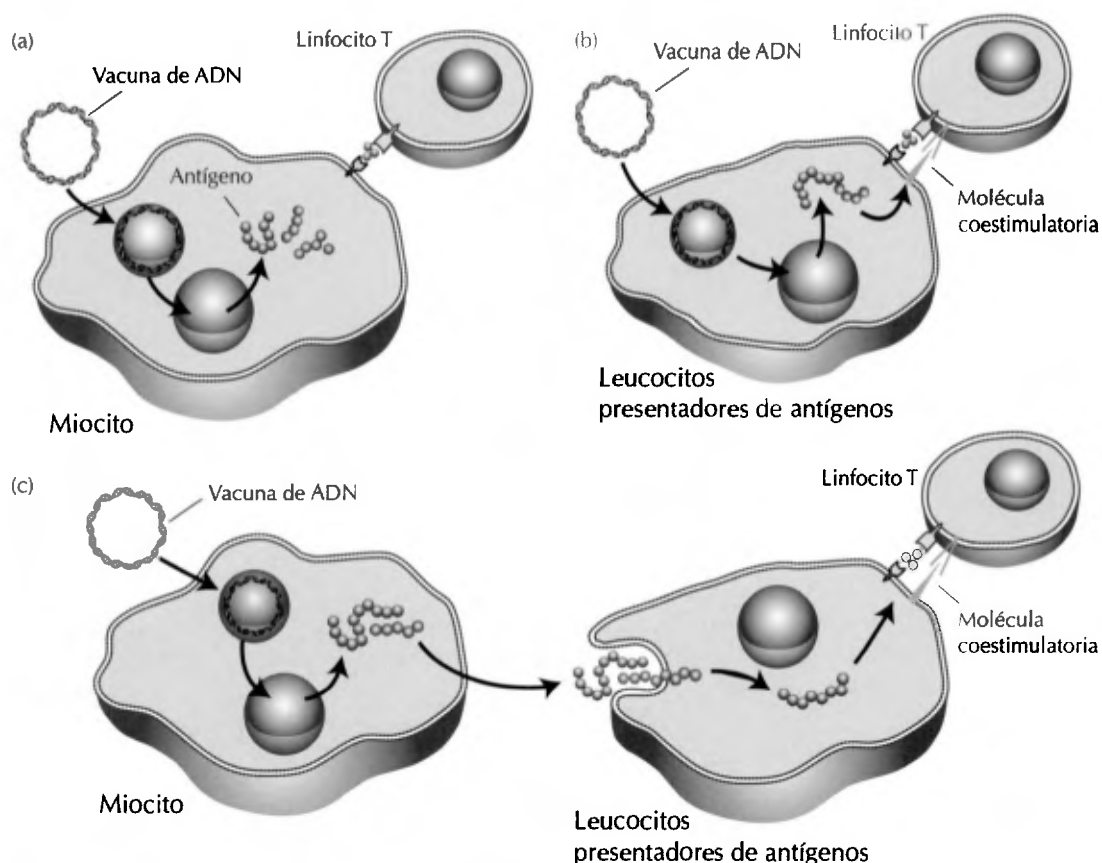
Como se presenta en la figura 4(b), para que una célula —que ha sintetizado un antígeno— pueda presentar con éxito un antígeno a un linfocito T sin estímulo previo, conducente a su activación, debe ocurrir interacción entre otras moléculas en la superficie del linfocito T y del linfocito presentador de antígeno (conocidos colectivamente como moléculas coestimuladoras), además del reconocimiento del complejo formado por el antígeno y las moléculas de la clase I del MHC por el receptor de los linfocitos T. Los miocitos no son células presentadoras de antígenos profesionales y, por lo tanto, carecen de las moléculas coestimuladoras (figura 4a). Por lo general, si un linfocito T sin estímulo previo se encuentra a una célula portadora del complejo correcto de antígeno y de moléculas de la clase I del MHC sin que haya moléculas coestimuladoras, el linfocito T pierde su capacidad de respuesta al antígeno en el futuro, en lugar de activarse. Por lo tanto, a pesar de la propiedad que tienen los miocitos de absorber el ADN de los plásmidos

y de sintetizar el antígeno codificado, no se pudo determinar si el uso de ADN de plásmidos sería eficaz para producir las respuestas deseadas de LTC.

DEMOSTRACIÓN INICIAL DE LA CAPACIDAD DE LAS VACUNAS DE ADN

Se consideró que la publicación inicial de mis colegas y mía (5) referente a la propiedad que tiene el ADN de plásmidos de activar la producción de LTC CD8+ con restricción a las moléculas de la clase I del MHC después de la inmunización *in vivo* con un plásmido codificador de una proteína del virus de la influenza, y a la capacidad de esa respuesta de LTC para proteger a ratones a los que se administra ulteriormente una confrontación, de otro modo, mortal con el virus de la influenza era, por lo tanto, una sorprendente demostración de la capacidad de este método. El trabajo posterior permitió demostrar que si bien los miocitos se transfectaban y producían antígeno, la activación real de los linfocitos T ocurrió por causa de cebado cruzado de las células presentadoras de antígenos profesionales (6–9) (fi-

FIGURA 4. Posibles interacciones celulares en que las vacunas de ADN estimulan la producción de linfocitos T citolíticos (LTC) CD8+.



Nota: Aunque los miocitos absorben ADN y producen proteína más que otros tipos celulares cuando se inyecta ADN *in vivo*, por lo general carecen de las moléculas coestimuladoras necesarias como parte del proceso de activación de LTC (a). El mecanismo de activación de LTC después de inmunización con ADN puede entrañar transducción directa de células presentadoras de antígenos profesionales (b). Otro mecanismo que, según se ha demostrado, puede ocurrir es la inducción cruzada en que el miocito se transfecta, produce el antígeno de proteína y luego, de alguna forma, se traslada a una célula presentadora de antígenos profesionales que luego activa directamente la producción de LTC (c).

gura 4c) y potencialmente de la transfección directa de las células presentadoras de antígenos (figura 4b).

La protección observada en nuestro trabajo inicial fue de cepa cruzada, es decir, que los ratones tuvieron protección contra una inoculación con una cepa del virus de la influenza que era de un subtipo diferente del de la cepa de la cual se había clonado el gen para la proteína vírica. El virus de la influenza, al igual que el VIH, sufre mutaciones con facilidad y, por lo

tanto, puede evadir fácilmente las respuestas inmunitarias de anticuerpos producidas por las vacunas existentes contra la influenza. Por lo general, los anticuerpos son más eficaces cuando se dirigen contra la superficie o las estructuras de la envoltura y algunos de ellos pueden mutar con facilidad sin efectos adversos en la integridad del virus. Las respuestas de LTC pueden dirigirse a epítomos de cualquier proteína del virus, independientemente de su localización dentro del mismo. Por lo

tanto, puesto que algunas de las proteínas internas o funcionales proporcionarían epítomos para los LTC, una estrategia importante en el desarrollo de las vacunas ha sido producir respuestas de LTC contra proteínas víricas conservadas con el fin de preparar vacunas que sean eficaces contra una gama más amplia de cepas de un virus. Por consiguiente, la demostración de que una vacuna de ADN podría conferir protección eficaz contra una cepa vírica muy diferente (un subtipo distinto de influenza y uno que surgió 34 años más tarde) de la cepa de la cual se clonó el gen abrió la puerta para el desarrollo generalizado de las vacunas de ADN.

EFICACIA PRECLÍNICA DE LAS VACUNAS DE ADN

Un gran número de científicos y médicos alrededor del mundo ha demostrado hoy en día la inmunogenicidad preclínica y la eficacia de las vacunas de ADN en modelos de enfermedades infecciosas, cáncer, alergias y enfermedades autoinmunitarias (recuadro 2) (10-12). En

RECUADRO 2. Descubrimientos de ensayos clínicos de vacunas de ADN.

- Bien toleradas, seguras
 - Sin integración de ADN
 - Sin autoinmunidad
 - Sin tolerancia
- Respuesta de anticuerpos
 - Aun en pacientes infectados por el VIH que no produjeron anticuerpos específicos con la infección por el VIH (linfocitos T citolíticos)
 - Respuestas de LTC
 - En pacientes sin inmunidad previa
 - Aun en pacientes infectados por el VIH que no produjeron LTC específicos con infección por el VIH
- Respuestas de Th (linfocitos T auxiliares)

la categoría de enfermedades infecciosas, los modelos han incluido enfermedades víricas, bacterianas y parasitarias. La protección se ha producido por medio de diferentes respuestas inmunitarias según la enfermedad y el antígeno. Es decir, que se han producido LTC, anticuerpos y diferentes tipos de respuestas de linfocitos Th. Se cree que la función del tipo de linfocito T que ayuda a modular las respuestas inmunitarias reviste particular importancia para los modelos de autoinmunidad y de enfermedades alérgicas.

ENSAYOS CLÍNICOS DE LAS VACUNAS DE ADN

Los convincentes resultados preclínicos impulsaron las vacunas de ADN a la fase de ensayos clínicos para varias enfermedades, a saber, la infección por el VIH (como vacuna profiláctica e inmunoterapéutica), malaria, influenza, hepatitis B y cáncer. Si bien se demostró la inocuidad (13-15) y la respuesta inmunitaria humoral (13, 14, 16-18) y celular (16-20), en general, la potencia ha sido desalentadora. Aunque en la mayoría de los ensayos se han utilizado vacunas de ADN inyectadas por vía intramuscular, la vacuna de ADN contra la hepatitis B se ha sometido a ensayos clínicos mediante el uso de cuentas de oro revestidas de ADN que luego se impulsan a la epidermis con una "pistola genética". La llamada "pistola genética" fue, en realidad, el primer dispositivo que permitió demostrar en un modelo animal que el ADN podía administrar *in vivo* un gen productor de una respuesta de anticuerpos (21). Este dispositivo impulsa las cuentas de oro revestidas de ADN directamente a las células epidérmicas y se han demostrado respuestas inmunitarias en varios sistemas (22, 23). En ensayos clínicos con una pistola genética, todos los vacunados con ADN codificador de un antígeno de hepatitis B presentaron seroconversión, aun quienes no habían respondido a la vacuna de proteína recombinante autorizada (17, 24).

Es interesante señalar que ciertos pacientes infectados por el VIH respondieron a las vacu-

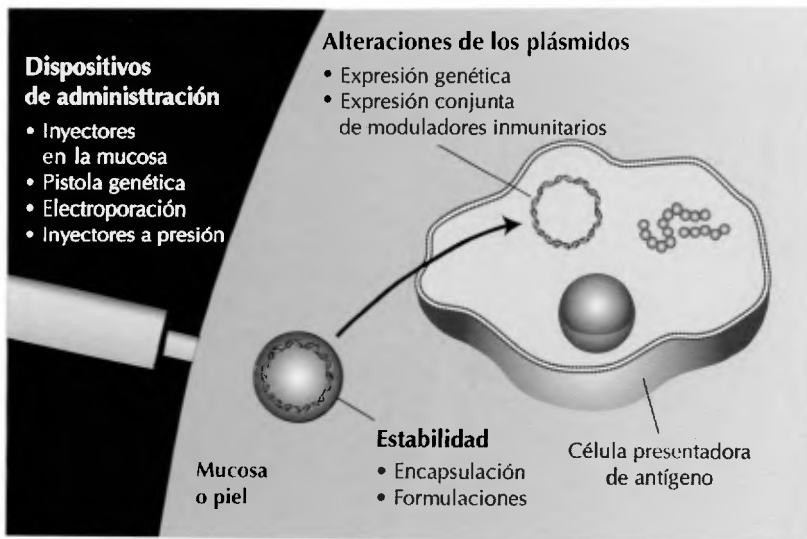
nas de ADN contra el VIH con anticuerpos (16) o LTC (25) contra antígenos a los cuales no habían respondido en ocasiones anteriores, lo cual no se había realizado antes, a pesar de haber vivido con altas concentraciones de antígeno (virus) por causa de su infección. Esto subraya una observación que se discutirá más adelante—que diversos sistemas de administración de genes (ya sea infección natural, plásmido de ADN u otro vector vírico) dan como resultado una respuesta inmunitaria diferente—. Esto es alentador para el futuro éxito del desarrollo de vacunas contra enfermedades como las causadas por el VIH, en que la infección natural—que siempre se había considerado el patrón de oro para cualquier vacuna— quizá no produzca de ordinario una respuesta inmunitaria adecuada para eliminar la infección o conferir protección contra una infección subsiguiente con una cepa distinta. Estos resultados también abren el camino para otros ensayos clínicos

sobre la infección por el VIH y la malaria, en que una parte del ADN se destina a ser el primer elemento seguido por un vector vírico, como adenovirus o el virus de la viruela codificador de los mismos genes de antígenos.

VACUNAS DE ADN DE SEGUNDA GENERACIÓN

En la actualidad se evalúa una gran variedad de métodos para intensificar la potencia de las vacunas de ADN (véase la figura 5), mientras que todavía retienen sus características atractivas. Algunos de esos métodos se basan en dispositivos para ampliar la transfección de células o dirigir el ADN a sitios específicos y, al mismo tiempo, proporcionar también un medio para evitar el uso de la jeringa tradicional (con el fin de facilitar la administración general). Estos incluyen dispositivos de propulsión dirigidos hacia la mucosa o que se

FIGURA 5. Vacunas de ADN de segunda generación.



Nota: Las vacunas de ADN de potencia ampliada en fase de desarrollo comprenden dispositivos de administración de vacunas que las inyectan a la mucosa o a la epidermis sin el uso de agujas. De otro modo, la absorción del ADN a las células puede aumentarse al agregar pequeñas corrientes de energía eléctrica por un proceso llamado electroporación. El ADN puede encapsularse en micropartículas para protegerlo contra la degradación y facilitar su absorción por las células presentadoras de antígenos. Los mecanismos celulares de transfección, expresión de ADN y procesamiento de antígenos también proporcionan objetivos para aumentar la potencia.

benefician de la transfección de las células de Langerhans en la piel. Se ha utilizado un dispositivo de inyección a chorro en la mucosa en un ensayo clínico de la vacuna de ADN contra el VIH (26, 27). La ventaja de centrarse en la mucosa radica en que la mayoría de los agentes patógenos entra al cuerpo por medio de la mucosa, de manera que una vacuna administrada por esa vía puede producir una mejor respuesta inmunitaria en la mucosa (en comparación con una solamente sistémica). En la actualidad se evalúan varios dispositivos de electroporación que aumentan en gran medida la absorción de ADN a las células y la expresión de proteína codificada (28, 29) mediante la liberación de pequeñas cantidades de corriente eléctrica *in vivo* para causar localmente, por un período breve, la formación de orificios en las células con el fin de permitir que entre a estas una mayor cantidad del ADN inyectado.

La encapsulación de ADN dentro o sobre entidades como micropartículas (30, 31) o en bacterias (32, 33) es otra forma de proteger el ADN contra la degradación y de mejorar su absorción dentro en las células presentadoras de antígenos. Asimismo, se ha demostrado que varios coadyuvantes, como las sales de aluminio, aumentan la potencia de las vacunas de ADN (34). Es interesante señalar que el ADN, en sí, desempeña una función en la inmunogenicidad de las vacunas de ADN, según se ha comprobado (35–37). Eso se debe a que las secuencias de ADN bacteriano hacen que el plásmido tenga un patrón de metilación diferente del patrón del ADN de mamíferos. Luego, esas secuencias activan el sistema inmunitario innato y causan una mayor inmunidad específica de antígenos de la que ocurriría de otra manera. Sin embargo, hasta la fecha, no se sabe exactamente cómo manipular las secuencias estructurales del plásmido para explotar a cabalidad estas observaciones. La adición de genes codificadores de citocinas o de moléculas coestimuladoras (38, 39) también es una medida prometedora para aumentar la potencia de la respuesta inmunitaria, ampliar la protección observada en modelos de confrontación preclínicos o alterar el perfil de la

respuesta inmunitaria (como el tipo de ayuda recibida de los linfocitos T).

VACUNAS DE MODALIDAD MIXTA

Una estrategia muy prometedora que comienza a entrar a la etapa de ensayos clínicos consiste en mezclar las vacunas de ADN con otros sistemas de administración de genes. Es interesante señalar que se ha observado en varios sistemas preclínicos que si se administra ADN codificador de un antígeno como inductor, seguido de otro sistema vectorial basado en genes (como un virus de la viruela o un adenovirus recombinante) codificador del mismo antígeno, las respuestas inmunitarias y la protección son considerablemente mayores que si se utilizara cualquiera de los dos vectores para el cebado y refuerzo o si se invirtiera el orden de administración (40–42). Si bien todavía están por determinarse los mecanismos productores de esta mayor potencia, el método se aplica a la preparación de vacunas contra el VIH y la malaria en ensayos clínicos.

OTRAS APLICACIONES DE LAS VACUNAS DE ADN

Las vacunas de ADN, o sencillamente los plásmidos, también han sido de utilidad como instrumentos de investigación. Por ejemplo, si bien el campo de la geonómica ha revolucionado la ciencia con la elucidación de genomas enteros de agentes patógenos y seres vivos, una de las limitaciones ha sido convertir la información sobre secuencias en conocimiento funcional. La eliminación de genes específicos en cepas de ratones es obviamente un método útil, pero engorroso. La expresión de los genes como proteínas *in vivo* o *in vitro* puede realizarse con los sistemas de administración de vectores víricos, pero cabe recalcar que estos métodos exigen relativamente mucho tiempo. El ADN de plásmidos se puede utilizar con facilidad *in vitro* o *in vivo*. En el caso de los genes patógenos, es posible crear bibliotecas de vacunas de ADN (43) y luego usarlas para determinar qué genes codifican antígenos protecto-

res sin siquiera saber lo que codifica el gen ni la función de su proteína correspondiente. Las vacunas de ADN también se han utilizado para elaborar anticuerpos policlonales y monoclonales. Esto ha permitido la producción de anticuerpos como reactivos sin necesidad de purificar el antígeno, o la producción recombinante y luego la purificación del antígeno con el fin de inmunizar al sujeto para el desarrollo de anticuerpos.

CONCLUSIÓN

Las vacunas de ADN en el decenio transcurrido desde la demostración inicial de su eficacia, han avanzado con rapidez en los ensayos clínicos con formulaciones de segunda generación, dispositivos de administración y modalidades mixtas que encierran gran promesa para las nuevas vacunas y para el campo de la inmunoterapéutica. Al mismo tiempo, se utilizan como instrumentos de investigación para ayudar a aprovechar la vasta cantidad de información genética que ha surgido del campo de la geonómica. Se abriga la esperanza de que la simplicidad fundamental de las vacunas de

ADN, junto con la comprensión de los complejos mecanismos inmunitarios y las manipulaciones biológicas moleculares, resulte en una tecnología que sirva de plataforma y sea útil para la prevención de varias enfermedades (recuadro 3).

REFERENCIAS

1. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program. Achievements in public health, 1900-1999 impact of vaccines universally recommended for children—United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(12): 243-248.
2. Braciale TJ, Morrison LA, Sweetser MT, Sambrook J, Gething MJ, Braciale VL. Antigen presentation pathways to class I and class II MHC-restricted T lymphocytes. *Immunol Rev* 1987;98: 95-114.
3. Johnson RP. Live attenuated AIDS vaccines: hazards and hopes [news; comment]. *Nut Med* 1999;5:154-155.
4. Wolf J, Malone RW, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. *Science* 1990;247:1465-1468.
5. Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993;259: 1745-1749.
6. Ulmer JB, Deck RR, DeWitt CM, Donnelly JJ, Liu MA. Generation of MHC class I-restricted cytotoxic T lymphocytes by expression of a viral protein in muscle cells: antigen presentation by non-muscle cells. *Immunology* 1996;89:59-67.
7. Corr M, von Damm A, Lee DJ, Tighe H. *In vivo* priming by DNA injection occurs predominantly by antigen transfer. *J Immunol* 1999;163: 4721-4727.
8. Fu TM, Ulmer JB, Caulfield MJ, et al. Priming of cytotoxic T lymphocytes by DNA vaccines: requirement for professional antigen presenting cells and evidence for antigen transfer from myocytes. *Mol Med* 1997;3:362-371.
9. Corr M, Lee DJ, Carson DA, Tighe H. Gene vaccination with naked plasmid DNA: mechanism of CTL priming. *J Exp Med* 1996;184:1555-1560.
10. Donnelly JJ, Ulmer JB, Shiver JW, Liu MA. DNA vaccines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:617-648.
11. Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Annu Rev Immunol* 2000;18:927-974.
12. Srivastava IK, Liu MA. Gene vaccines. *Ann Intern Med* 2003;138(7):550-559.

RECUADRO 3. Aplicaciones de las vacunas de ADN en fase de desarrollo.

Aplicaciones clínicas

- Enfermedades infecciosas
 - Vacunas
 - Tratamiento
- Cáncer
 - Vacunas
 - Tratamiento
- Enfermedades autoinmunitarias
- Alergias

Instrumentos tecnológicos

- Geonómica funcional
 - Identificación de antígenos
 - Proteómica
- Producción de reactivos
 - Anticuerpos policlonales
 - Anticuerpos monoclonales

13. MacGregor RR, Boyer JD, Ugen KE, *et al.* First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response. *J Infect Dis* 1998;178:92–100.
14. Le TP, Coonan KM, Hedstrom RC, *et al.* Safety, tolerability and humoral immune responses after intramuscular administration of a malaria DNA vaccine to healthy adult volunteers. *Vaccine* 2000;18:1893–1901.
15. MacGregor RR, Boyer JD, Ciccarelli RB, Ginsberg RS, Weiner DB. Safety and immune responses to a DNA-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 env/rev vaccine in HIV-infected recipients: follow-up data. *J Infect Dis* 2000;181:406.
16. Calarota SA, Leandersson AC, Bratt C, *et al.* Immune responses in asymptomatic HIV-1-infected patients after HIV-DNA immunization followed by highly active antiretroviral treatment. *J Immunol* 1999;163:2330–2338.
17. Roy MJ, Wu MS, Barr LJ, *et al.* Induction of antigen-specific CD8+ T cells, T helper cells, and protective levels of antibody in humans by particle-mediated administration of a hepatitis B virus DNA vaccine. *Vaccine* 2000;19:764–778.
18. Ugen KE, Nyland SB, Boyer JD, *et al.* DNA vaccination with HIV-1 expressing constructs elicits immune responses in humans. *Vaccine* 1998; 16: 1818–1821.
19. Calarota SA, Kjerrstrom A, Islam KB, Wahren B. Gene combination raises broad human immunodeficiency virus-specific cytotoxicity. *Hum Gene Ther* 2001;12:1623–1637.
20. Wang R, Epstein J, Baraceros FM, *et al.* Induction of CD4(+) T cell-dependent CD8(+) type 1 responses in humans by a malaria DNA vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10817–10822.
21. Tang DC, De Vit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 1992;356:152–154.
22. Fynan EF, Webster RG, Fuller DH, Haynes JR, Santoro JC, Robinson HL. DNA vaccines: protective immunizations by parenteral, mucosal, and gene-gun inoculations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11478–11482.
23. Fuller JT, Fuller DH, McCabe D, Haynes JR, Widera G. Immune responses to hepatitis B virus surface and core antigens in mice, monkeys, and pigs after Accell particle-mediated DNA immunization. *Ann NY Acad Sci* 1995;772: 282–284.
24. Swain WE, Heydenburg Fuller D, Wu MS, *et al.* Tolerability and immune responses in humans to a Powderject DNA vaccine for hepatitis B. *Dev Biol (Basel)* 2000;104:115–119.
25. Calarota S, Bratt G, Nordlund S, *et al.* Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-1-infected patients. *Lancet* 1998;351: 1320–1325.
26. Lundholm P, Leandersson AC, Christensson B, Bratt G, Sandstrom E, Wahren B. DNA mucosal HIV vaccine in humans. *Virus Res* 2002;82: 141–145.
27. Lundholm P, Asakura Y, Hinkula J, Lucht E, Wahren B. Induction of mucosal IgA by a novel jet delivery technique for HIV-1 DNA. *Vaccine* 1999;17:2036–2042.
28. Widera G, Austin M, Rabussay D, *et al.* Increased DNA vaccine delivery and immunogenicity by electroporation *in vivo*. *J Immunol* 2000;164:4635–4640.
29. Zucchelli S, Capone S, Fattori E, *et al.* Enhancing B- and T-cell immune response to a hepatitis C virus E2 DNA vaccine by intramuscular electrical gene transfer. *J Virol* 2000;74:11598–11607.
30. O'Hagan D, Singh M, Ugozzoli M, *et al.* Induction of potent immune responses by cationic microparticles with adsorbed human immunodeficiency virus DNA vaccines. *J Virol* 2001;75: 9037–9043.
31. Roy K, Mao HQ, Huang SK, Leong KW. Oral gene delivery with chitosan–DNA nanoparticles generates immunologic protection in a murine model of peanut allergy. *Nat Med* 1999;5:387–391.
32. Sizemore DR, Branstrom AA, Sadoff JC. Attenuated *Shigella* as a DNA delivery vehicle for DNA-mediated immunization. *Science* 1995;270: 299–302.
33. Fennelly GJ, Khan SA, Abadi MA, Wild TF, Bloom BR. Mucosal DNA vaccine immunization against measles with a highly attenuated *Shigella flexneri* vector. *J Immunol* 1999;162:1603–1610.
34. Ulmer JB, DeWitt CM, Chastain M, *et al.* Enhancement of DNA vaccine potency using conventional aluminum adjuvants. *Vaccine* 1999;18: 18–28.
35. Krieg AM. Lymphocyte activation by CpG dinucleotide motifs in prokaryotic DNA. *Trends Microbiol* 1996;4:73–76.
36. Sato Y, Roman M, Tighe H, *et al.* Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. *Science* 1996;273: 352–354.
37. Klinman D, Yamshchikov G, Ishigatsubo Y. Contribution of CpG motifs to the immunogenicity of DNA vaccines. *J Immunol* 1997;158: 3635–3639.
38. Parker SE, Monteith D, Horton H, *et al.* Safety of a GM-CSF adjuvant-plasmid DNA malaria vaccine. *Gene Ther* 2001;8:1011–1023.
39. Kim JJ, Yang J, Manson KH, Weiner DB. Modulation of antigen-specific cellular immune responses to DNA vaccination in rhesus macaques

- through the use of IL-2, IFN-gamma, or IL-4 gene adjuvants. *Vaccine* 2001;19:2496-2505.
40. Kent SJ, Zhao A, Best SJ, Chandler JD, Boyle DB, Ramshaw IA. Enhanced T-cell immunogenicity and protective efficacy of a human immunodeficiency virus type 1 vaccine regimen consisting of consecutive priming with DNA and boosting with recombinant fowlpox virus. *J Virol* 1998;72:10180-10188.
 41. Schneider J, Gilbert SC, Bianchard TJ, *et al.* Enhanced immunogenicity for CD8+ T cell induction and complete protective efficacy of malaria DNA vaccination by boosting with modified vaccinia virus Ankara. *Nat Med* 1988;4:397-402.
 42. Sedegah M, Weiss W, Sacci JB, *et al.* Improving protective immunity induced by DNA-based immunization: priming with antigen and GM-CSF-encoding plasmid DNA and boosting with antigen-expressing recombinant poxvirus. *J Immunol* 2000;164:5905-5912.
 43. Johnston SA, Barry MA. Genetic to genomic vaccination. *Vaccine* 1997;15:808-809.

VACUNAS ORALES OBTENIDAS DE PLANTAS TRANSGÉNICAS

Charles J. Arntzen,¹ Richard T. Mahoney,² Hugh S. Mason³ y Dwayne D. Kirk⁴

RESUMEN

Los fitofármacos consisten en moléculas orgánicas o proteínas recombinantes producidas en plantas y empleadas para mantener la salud humana o animal. Las vacunas de subunidades son una clase de productos fitofarmacéuticos cuya validez se ha demostrado en varios estudios, incluso en ensayos clínicos con sujetos humanos. En las actividades actuales de formulación de productos se emplean técnicas de elaboración de alimentos para convertir los materiales obtenidos de plantas transgénicas en muestras deshidratadas que pueden administrarse en dosis por unidades con garantía de uniformidad y calidad del producto. Los hallazgos de investigación realizada hasta la fecha indican que las vacunas obtenidas de plantas ofrecen varias ventajas en lo que respecta al producto, a saber: administración oral, termoestabilidad, menor costo de fabricación del principio activo y conveniencia de la técnica de fabricación para uso en los países en desarrollo.

ANTECEDENTES

Los adelantos en los campos de biología molecular y fitobioteología han permitido intentar la producción de vacunas, anticuerpos y otras sustancias terapéuticas para uso humano y veterinario mediante la expresión genética en plantas transgénicas. La publicación más antigua sobre el uso de este concepto de fabricación de vacunas data de 1990 y se encuentra en la solicitud de una patente internacional (1). Menos de dos años más tarde, en la primera publicación en este campo sometida a arbitraje se describió la expresión del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en papa transgénica (2). Desde entonces, se han producido numerosas publicaciones en que se describen antígenos de subunidades provenientes de muchos agentes patógenos (3-6). Se ha proporcionado una lista bastante extensa de antígenos vacunales producidos en plantas (7).

En el último decenio he trabajado en colaboración con un equipo de científicos en la determinación del valor de las plantas para la producción de vacunas. Identificamos cuatro hechos fundamentales como sellos distintivos de nuestros estudios para poder presentar una "prueba del concepto" en este caso (8-18).

- Primero, la inserción de genes codificadores de proteínas antigénicas de agentes patógenos humanos llevó a lograr con éxito la expresión y el ensamblaje de estructuras de

¹ Instituto de Diseño Biológico, Universidad del Estado de Arizona, Tempe, EUA.

² Profesor Investigador, Instituto de Diseño Biológico, Universidad del Estado de Arizona, Tempe, EUA.

³ Profesor Investigador Asociado, Instituto de Diseño Biológico, Universidad del Estado de Arizona, Tempe, EUA.

⁴ Gerente de Proyecto (Vacunas), Instituto de Investigación de las Plantas Boyce Thompson, Ithaca, EUA.

varios componentes dentro de las células vegetales. Estas estructuras, que imitan la acción de los inmunógenos naturales, comprenden "partículas similares a virus" para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), proteína de la cápside del virus de Norwalk (cápside del VN) y una subunidad B oligomérica de la enterotoxina termolábil de *E. coli* (LT-B), ya sea sola o junto con la subunidad A activa en enzimas para formar una holotoxina (LT). (Se han hecho estudios similares sobre la toxina del cólera, TC.) Fuera de la introducción de los genes codificadores de los antígenos con un vector apropiado de ADN modificado para optimizar la expresión genética, no se necesitó ninguna otra modificación de las células vegetales con técnicas de ingeniería genética para obtener inmunógenos parecidos a las proteínas naturales de los agentes patógenos. En estudios ulteriores, que continúan en varios laboratorios alrededor del mundo, se verifican estas comprobaciones con respecto a otras proteínas antigénicas de agentes patógenos para el ser humano y los animales.

- Segundo, se demostró la inmunogenicidad oral del HBsAg, la LT-B y la cápside del VN al proporcionar directamente a los animales (como alimento) material vegetal que expresaba esos antígenos. Si bien dos de ellos provienen de agentes patógenos entéricos que, según puede preverse, contienen inmunógenos activos en las mucosas, el virus de la hepatitis B no es un agente patógeno entérico y, por lo general, no se cree que invada el cuerpo por vía intestinal. Los resultados que comienzan a obtenerse presagian éxito con diferentes tipos de antígenos por medio de inmunización oral, aunque con concentraciones de inmunógeno mucho mayores que las necesarias para inyección.
- Tercero, en ensayos clínicos de fase 1 con sujetos humanos se observó que la LT-B y la cápside del VN estimulan respuestas inmunitarias humoral y mucosa (según puede comprobarse por la respuesta de anticuerpos en el suero y las mucosas) y el HBsAg dio una marcada respuesta de refuerzo en voluntarios que habían recibido antes la va-

cuna comercial inyectada, obtenida de levadura. Aunque la amplitud de la respuesta inmunitaria a la cápside del VN fue modesta, se logró con tejidos vegetales en estado natural (papa cruda) sin ningún coadyuvante, amortiguador o aditivo; en todos los ensayos clínicos con sujetos humanos, los inmunógenos fueron activos simplemente al consumir la muestra vegetal.

- Cuarto, en estudios inéditos, hemos observado que la tecnología de liofilización de uso corriente en la industria de alimentos puede emplearse para varios tejidos vegetales (incluso tomate, papa y zanahoria) para producir polvos termoestables que contienen antígenos. Se ha observado que el polvo de tomate liofilizado que contiene la cápside del VN y la LT-B es inmunógeno en ensayos preclínicos y ya están en marcha estudios de otros antígenos. Se pueden mezclar muestras de diferentes lotes para producir dosis uniformes de antígeno y almacenarlas a la temperatura ambiente sin pérdida de antígeno.

El otro hecho trascendental en el desarrollo de vacunas obtenidas de plantas serán los ensayos clínicos en sujetos humanos y en animales para mostrar la eficacia de esas vacunas para producir inmunidad protectora.

En el último decenio, los investigadores y los organismos de financiamiento no comerciales aprovecharon la oportunidad de modificar diversas plantas con técnicas de ingeniería genética para producir vacunas de subunidades, como un nuevo paradigma para la elaboración y administración de vacunas. Estimo que más de 40 equipos de laboratorio alrededor del mundo han explorado la utilidad de la producción de antígenos vegetales empleando genes codificadores de por lo menos dos docenas de antígenos diferentes obtenidos de agentes patógenos infecciosos. Al comienzo, la idea de administrar vacunas orales a personas de los países en desarrollo por medio del consumo de material vegetal se consideró como "vacunas comestibles". A medida que ha evolucionado el concepto para abarcar la meta de obtener la licencia de los productos bajo estrictos reglamentos para sustancias biológicas, el enfoque

de nuestra investigación ha cambiado hacia la elaboración de productos vegetales refinados que se administrarán como materiales formulados en dosis por unidades. En este capítulo se resaltaré el gran potencial que ofrece el empleo de antígenos expresados en plantas como vacunas, los instrumentos de biología molecular empleados para transportar las proteínas de subunidades inmunogénicas a los tejidos vegetales y los esfuerzos recientes por usar técnicas de elaboración de alimentos para producir polvo deshidratado a partir de tejidos de plantas transgénicas utilizables para formulaciones de vacunas en dosis por unidades.

NECESIDAD DE NUEVAS TÉCNICAS DE FABRICACIÓN DE VACUNAS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades infecciosas representan aproximadamente 25% del total de defunciones alrededor del mundo, 45% de las defunciones en los países de bajos ingresos y 63% de las defunciones infantiles alrededor del mundo. Se ha estimado que aproximadamente 30 millones de niños nacidos cada año no reciben una inmunización adecuada a juzgar por las normas modernas. La OMS ha declarado que "la mayoría de las defunciones por enfermedades infecciosas pueden prevenirse con las estrategias existentes, eficaces en función del costo". Esas estrategias comprenden la utilización ampliada de las técnicas disponibles e incipientes de producción de vacunas. Se enfrentan muchos retos en la preparación e introducción de nuevas vacunas para los pobres en los países en desarrollo. En la elaboración de vacunas se debe abordar la necesidad de menores costos, actividad oral, termoestabilidad y eficacia en las mucosas, e incluir vacunas combinadas y que confieran protección contra enfermedades comunes sobre todo en los países en desarrollo. A continuación se analizan esos factores.

Costos menores

Los costos de producción proyectados para las futuras vacunas humanas son considerablemente mayores que los costos de produc-

ción actual. Varios factores influyen en esas proyecciones.

Las dificultades de regulación en los países desarrollados, particularmente para la construcción de instalaciones de producción y control de calidad del producto acabado, han aumentado de manera impresionante en los últimos años. Casi todas las nuevas vacunas se producen primero en los países desarrollados, condición que exige la prueba de las vacunas candidatas en los países de origen según estrictas normas de regulación. (El desarrollo de una vacuna candidata primero en un país en desarrollo es una nueva estrategia seguida en algunos casos).

Debido en gran parte a que los costos para resolver los problemas de regulación son extraordinariamente altos, los derechos de propiedad intelectual han cobrado importancia crucial. Muchas nuevas vacunas se producen con métodos patentados y los titulares de las patentes interponen vigorosamente acciones judiciales en defensa de sus derechos u ocultan sus conocimientos técnicos por causa de su valor inherente a los derechos de propiedad intelectual.

En las grandes compañías farmacéuticas multinacionales, las vacunas deben competir por recursos de investigación y desarrollo con otros productos con gran potencial lucrativo, como los medicamentos contra la cardiopatía y el cáncer. Por ende, cuando estas vacunas entran al mercado deben producir rendimientos comparables.

Este conjunto de factores y los mayores costos resultantes de las nuevas vacunas han causado preocupación por la posible disponibilidad de esas vacunas para los pobres. Tradicionalmente, los gobiernos y los organismos de asistencia internacionales y nacionales han tenido que pagar apenas centavos por cada dosis de vacuna. Las nuevas vacunas, por ejemplo contra *Haemophilus influenzae* tipo b, cuestan US\$ 2 o más por dosis o alrededor de 10 a 20 veces más.

Actividad oral

Se buscan vacunas de actividad oral porque evitan la necesidad de comprar equipo de inyección, con los consiguientes costos y riesgos

de una inyección peligrosa. La adquisición, la distribución, el uso y el desecho de jeringas y agujas presentan continuos impedimentos para la administración de las vacunas. Es motivo de profunda preocupación el alto riesgo de una inyección peligrosa causada por la reutilización, la esterilización deficiente o el uso indebido. La actividad oral también es importante porque permite la administración de vacunas por una gama más amplia de proveedores de servicio y exige un reglamento de producción y formulación que puede ser menos riguroso que el que rige en el caso de los productos inyectados.

Termoestabilidad

La termoestabilidad es muy apreciada porque reduce la necesidad de tener costosos sistemas de cadena de frío. El mantenimiento del sistema de cadena de frío y la necesidad de llevarlo a zonas remotas han sido una dificultad desalentadora para asegurar un alto grado de cobertura continua con las vacunas existentes y nuevas.

Eficacia en las mucosas

La eficacia en las mucosas es importante porque se considera la forma más poderosa de prevenir las enfermedades causadas por infecciones en las membranas mucosas.

Vacunas combinadas

Las vacunas combinadas son de alto valor porque reducen la necesidad de inyección o de administración múltiple. La operación inicial del Fondo Mundial para Vacunas Infantiles por medio de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI) ha demostrado que los países en desarrollo asignan máxima prioridad a las vacunas combinadas.

Enfermedades comunes en los países en desarrollo

Casi todas las investigaciones sobre vacunas modernas dependen mucho de la colaboración con grandes compañías farmacéuticas o de bio-

tecnología en los países desarrollados. Como resultado, el establecimiento de prioridades se ve invariablemente afectado por la necesidad que tienen las compañías de servir a sus mercados, lo que ha llevado a desatender varias enfermedades importantes que afectan a la población de los países en desarrollo.

Con excepción de las vacunas combinadas, se ha adelantado poco en la resolución de las dificultades citadas. El costo de producción sigue aumentando. Se realiza poca investigación para preparar vacunas activas por vía oral. La GAVI ha descubierto el uso de técnicas de estabilización con cristales de azúcar para mejorar la termoestabilidad de las vacunas existentes; sin embargo, esa práctica aumenta el costo de la vacuna. Están en proceso de desarrollo varias vacunas combinadas, pero no representan ningún ahorro y, en algunos casos, el costo de la vacuna mixta es superior a la suma del costo de las vacunas separadas. Aunque se han realizado algunas investigaciones sobre la administración de vacunas en las mucosas, casi todo el trabajo es todavía elemental.

Biofabricación de vacunas

Las técnicas convencionales de fabricación de vacunas dependen a menudo de la purificación de la entidad inmunógena proveniente de cultivos de células o de tejidos de mamíferos, levadura, óvulos fecundados o sistemas de fermentación bacteriana. El producto resultante suele exigir refrigeración durante el transporte al punto final, lo que agrega un elevado costo al programa de vacunación. Los extractos de plantas deshidratadas que contienen vacunas de subunidades pueden proporcionar una solución por medio de un producto estable a la temperatura ambiente, con características de almacenamiento y transporte equivalentes a las de los productos alimentarios deshidratados. Además, la producción de antígenos en las plantas puede mejorar la inocuidad del producto al eliminar los contaminantes relacionados con las células de animales.

Las vacunas orales de subunidades (sin propiedades de multiplicación) todavía no han lo-

grado éxito comercial con ningún medio de fabricación. Entre los factores que dificultan la administración oral de proteínas inmunógenas están la posibilidad de su degradación en el intestino y de un mínimo reconocimiento de algunos inmunógenos en los sitios efectores inmunitarios de la mucosa intestinal. Como resultado, es posible que se necesiten mayores concentraciones de inmunógeno para la administración oral que para la parenteral. Aunque esta es una posible limitación, el uso de plantas como sistema de biofabricación de proteínas ofrece ventajas en el sentido de que el costo de obtención del producto acabado es comparativamente bajo. Además, las pruebas empíricas acumuladas indican que la encapsulación de proteína inmunógena dentro de la matriz de las células vegetales durante la administración confiere protección contra la degradación por enzimas gástricas.

Las mejores candidatas para la producción de vacunas orales de subunidades con plantas transgénicas son las proteínas que constituyen antígenos primarios en el caso de la infección natural y que se agregan en formas reconocibles en los sitios de la mucosa donde se desencadena una respuesta inmunitaria. Comprenden las proteínas de la superficie vírica que se ensamblan conjuntamente para formar partículas similares a virus y las toxinas bacterianas que se agregan naturalmente para formar complejos multiméricos centrados en las mucosas. Además, en varios laboratorios hay actividades en marcha para producir una variedad de proteínas de fusión que se centran en sitios mucosos productores de una respuesta inmunitaria (19, 20).

¿Qué plantas serán mejor para la biofabricación de vacunas?

En los primeros estudios de vacunas de subunidades obtenidas de plantas se utilizaron los sistemas de transformación en tabaco (2). La toxicidad del tabaco impidió su uso para administración oral, pero permitió realizar estudios de inmunogenicidad de extractos parcialmente purificados (8). Casi todo el trabajo que

he hecho con mis colegas se ha concentrado en el uso de cultivos en suspensión de células de papa (9-13), tomate (14), zanahoria (datos inéditos) y tabaco, que tienen un menor contenido de alcaloides tóxicos (datos inéditos). En un principio se escogieron la papa y el tomate por su amplio uso en la alimentación mundial y la disponibilidad de sistemas de transformación fiables y también por el período comparativamente breve transcurrido entre la transformación genética y la obtención de frutas o tubérculos para análisis biológico. La duración de ese proceso puede reducirse a un mínimo de cuatro meses para obtener muestras suficientes para ensayos preclínicos de alimentación, en tanto que otros sistemas (particularmente las plantas monocotiledóneas) exigen períodos mucho más largos para la obtención de materiales prototípicos. También hemos experimentado con banano como un sistema de producción novedoso, pero hemos tenido que esperar tres años o más para obtener la expresión de la proteína antigénica específica de la fruta (15). Eso convierte al banano en un candidato con dificultad técnica para la producción de vacunas.

TÉCNICAS DE PRODUCCIÓN DE VACUNAS ORALES OBTENIDAS DE PLANTAS

La capacidad de producir vacunas orales en plantas transgénicas y de disminuir al mínimo el costo de la entrega del producto muy probablemente estará relacionada con nuestra capacidad de obtener productos estables y concentrados de tejidos perecederos. La principal preocupación es la variabilidad en la expresión, acumulación y estabilidad de los antígenos dentro de los tejidos de la misma planta o de sus clones. Si bien se ha observado y seguirá anticipándose variabilidad de expresión en las plantas o aun en los tejidos de una sola planta, esto debe superarse con el fin de producir dosis uniformes para la administración. El uso de productos recién cosechados como frutas, tubérculos, raíces, follaje o cualquier otro tejido vegetal es limitado debido al período de conservación relativamente breve de esos materia-

les biológicos. Por lo tanto, hemos concentrado nuestros esfuerzos en la búsqueda de tecnología de estabilización de muestras de bajo costo, principalmente mediante la deshidratación de materiales vegetales para producir lotes de material estable a determinada temperatura que se pueda almacenar, enviar o administrar a la temperatura ambiente. Nuestra principal estrategia consiste en utilizar una o más técnicas de elaboración de alimentos para reducir los tejidos vegetales recién cosechados que contienen antígenos a una formulación estable, en que la proteína de interés esté encapsulada dentro de la célula vegetal conservada en estado de deshidratación. El material resultante nos permite estudiar los aspectos de homogeneidad, estabilidad, concentración de antígenos y adición de coadyuvantes.

El destino de las vacunas obtenidas de plantas dependerá de la capacidad de proporcionar una dosis uniforme, con datos clínicos apropiados para apoyar las dosis mínima y máxima que deben aplicarse. La validez de la fabricación de lotes y la garantía de su calidad solo pueden verificarse si el material empleado para la vacuna proporciona una concentración uniforme de antígeno dentro de una escala aceptable. Una ventaja de aplicar técnicas de elaboración de alimentos es la concentración de proteína que se logra. La masa del material se puede reducir hasta 94% (11% del peso inicial de la papa y 6% del peso inicial del tomate). Además, las cualidades físicas de este material en polvo permiten tener una formulación conveniente para la ingestión oral con métodos que permitan un sabor agradable, como cápsulas de gelatina o una forma reconstituida como líquido. Hemos evaluado varias formulaciones que expresan antígenos modelo de interés para lograr la estabilidad de la proteína deseada a la temperatura ambiente por periodos regulares hasta de 12 meses. Las preparaciones farmacéuticas de papa o tomate fueron estables a la temperatura ambiente y equivalentes a muestras idénticas almacenadas en condiciones secas a -80°C (datos inéditos). Esto indica que la deshidratación eficiente es una forma eficaz de proporcionar un estado de protección

para los antígenos, que permanecen encapsulados dentro de las células vegetales y residuos celulares parcialmente fragmentados.

Nuestros estudios en marcha con técnicas de elaboración de alimentos nos permiten concluir que se puede obtener material uniforme y estable a la temperatura ambiente de cualquier fuente vegetal perecedera. Las etapas de elaboración ofrecen la oportunidad de agregar excipientes, como adyuvantes, amortiguadores, antioxidantes u otros estabilizadores de proteína, para crear con facilidad una formulación final, según se desee para administración o almacenamiento. La mezcla de lotes de material deshidratado podría producir con facilidad vacunas polivalentes o de varios componentes.

DESARROLLO Y LICENCIA DE VACUNAS OBTENIDAS DE PLANTAS

Según el método empleado, se estima que el desarrollo de un solo producto farmacéutico convencional tiene un precio promedio de US\$ 110 millones a US\$ 800 millones y un período de espera de 12 a 15 años para obtener la licencia. El desarrollo de vacunas convencionales puede ser algo menos costoso, aunque es posible que las nuevas vacunas de subunidades obtenidas de ADN recombinante producidas en sistemas de fermentación sean similares, en cuanto a los costos del desarrollo, a los productos farmacéuticos elaborados con proteína. Hasta la fecha, la investigación sobre la producción de plantas transgénicas como base tecnológica de las vacunas orales tiene más de un decenio de historia en materia de desarrollo y puede representar una inversión conjunta inferior a US\$ 30 millones (dividida entre fuentes comerciales y no comerciales), distribuida entre más de 40 grupos de investigación alrededor del mundo. En la actualidad, ninguna de las principales compañías farmacéuticas tiene una actividad de desarrollo dirigida hacia vacunas obtenidas de plantas para enfermedades infecciosas. Las razones son las siguientes:

- Dudas sobre el potencial de rendimiento importante de la inversión.

- Incertidumbre en los procesos reguladores para obtener la licencia.
- Datos limitados de ensayos clínicos en sujetos humanos para establecer las dosis necesarias, el plazo de la entrega y la evaluación de posibles efectos inmunitarios adversos.
- Falta de personal en las compañías farmacéuticas con la experiencia práctica necesaria en investigación y desarrollo en el campo de la biología vegetal.

Dado lo anterior, el desarrollo de vacunas obtenidas de plantas como sistema de biofabricación es un ejemplo clásico de una situación en que la dependencia con respecto a las fuerzas del mercado lleva al fracaso en la elaboración de los productos necesarios para la salud. El sector público y sin fines de lucro será esencial para ofrecer liderazgo y apoyo para la investigación con el fin de desencadenar el potencial de las vacunas obtenidas de plantas.

Una justificación importante para la promoción de las vacunas obtenidas de plantas en el sector público está en las importantes características de esta técnica para servir de base tecnológica preferida para la fabricación de vacunas contra enfermedades raras y desatendidas. La fabricación de nuevos productos farmacéuticos para tratar esas enfermedades no reviste máxima prioridad en las operaciones comerciales de más actualidad debido al bajo margen de ganancia.

Cuestiones referentes a los alimentos genéticamente modificados

La producción de vacunas obtenidas de plantas es una técnica que tiene la posibilidad de generar grandes transformaciones. Sin embargo, como suele ocurrir con esos descubrimientos, el uso de una técnica similar para biotecnología agrícola ha estimulado un considerable debate público enfocado sobre todo en los alimentos genéticamente modificados. Los debates públicos informados son valiosos, pero los referentes a los alimentos genéticamente modificados no siempre se han basado

en consideraciones científicas. Como resultado de ello, esos debates se han polarizado.

Puesto que los productos farmacéuticos obtenidos de plantas no se fabrican con la intención de usarlos con fines alimentarios, los cultivos que los produzcan deben tener un sistema especial de gestión para asegurar la contención genética del cultivo. Además, las proteínas que produzcan tendrán que separarse y purificarse en plantas de elaboración destinadas únicamente a ese fin. Es preciso redefinir los protocolos que establecen prácticas adecuadas de fabricación en el caso de los materiales vegetales de uso farmacéutico y de las prácticas de fabricación y manipulación cuando se utilice el producto crudo. El uso de especies de cultivos que actualmente sean parte de las existencias de alimentos para producir vacunas orales exigirá gestión del cultivo (separación genética de las existencias de alimentos) como parámetro esencial para cualquier producción de esos materiales. Esa contención puede proporcionarse mediante instalaciones apropiadas de invernadero o aislamiento geográfico de cultivos afines. La transferencia de tecnología para la fabricación en lugares como los países en desarrollo exigirá normas iguales para la gestión de cultivos con objeto de asegurar la integridad del producto y de la tecnología como un todo. Como materiales farmacéuticos, todos esos tejidos se someterán a estricto control y no podrán liberarse como otras plantas transgénicas empleadas para la fabricación de productos agrícolas modernos. Es probable que las organizaciones dedicadas a la salud alrededor del mundo, como la OPS y la OMS, desempeñen una función esencial en el proceso de transferencia de tecnología a escala mundial, a medida que se introduzcan nuevos marcos reguladores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la amabilidad del doctor Aluizio Borém y a la Universidade Federal de Viçosa por permitir el acceso a material previamente publicado escrito por Dwayne Kirk: Kirk DD. Edible Vaccines: A Decade of Devel-

opment. Chapter 12. En: Borém A, del Giudice MP, Costa NMB, eds. *Alimentos genéticamente modificados*. Viçosa, Brasil, Editora UFV; 2002. También agradecen a Guy Cardineau, Liz Richter, Amanda Walmsley y Joyce Van Eck, así como a los colaboradores clínicos Mary Estes (Facultad de Medicina de Baylor), John Clements (Universidad de Tulane), Carol Tackett y Mike Levine (Universidad de Maryland) y Yasmin Thanavala (Instituto de Cáncer de Roswell Park), quienes trabajaron con nosotros en ensayos con sujetos humanos. Hemos recibido fondos de fuentes públicas y privadas, entre ellas, el Fondo Thrasher, la Fundación Rockefeller, la Fundación Park, los Institutos Nacionales de Salud, la Fundación Nacional de la Ciencia, el Departamento de Defensa, la Organización Mundial de la Salud, Axis Genetics (Reino Unido), Marsupial CRC (Australia), Landcare (Nueva Zelanda) y Dow AgroSciences LLC.

REFERENCIAS

1. Curtiss R, Cardineau GA. Oral immunization by transgenic plants. World Patent Application 1990, WO 90/02484.
2. Mason HS, Lam DM, Arntzen CJ. Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:11745–11749.
3. Mason HS, Warzecha H, Mor T, Arntzen CJ. Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine. *Trends Mol Med* 2002;8:324–329.
4. Koprowski H, Yusibov V. The green revolution: plants as heterologous expression vectors. *Vaccine* 2001;19:2735–2741.
5. Walmsley AM, Arntzen CJ. Plants for delivery of edible vaccines. *Curr Opin Biotechnol* 2000;11:126–129.
6. Ma JKC, Pascal MWD, Christou P. The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nat Rev Genet* 2003;4:794–805.
7. Daniell H, Streatfield SJ, Wycoff K. Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends Plant Sci* 2001;6:219–226.
8. Thanavala Y, Yang YF, Lyons P, Mason HS, Arntzen CJ. Immunogenicity of transgenic plant-derived hepatitis B surface antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3358–3361.
9. Haq TA, Mason HS, Clements JD, Arntzen CJ. Oral immunization with a recombinant bacterial antigen produced in transgenic plants. *Science* 1995;268:714–716.
10. Mason HS, Ball JM, Shi JJ, Jiang X, Estes MK, Arntzen CJ. Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5335–5340.
11. Mason HS, Haq TA, Clements JD, Arntzen CJ. Edible vaccine protects mice against *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin (LT): potatoes expressing a synthetic LT-B gene. *Vaccine* 1998;16:1336–1343.
12. Richter LJ, Thanavala Y, Arntzen CJ, Mason HS. Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. *Nat Biotechnol* 2000;18:1167–1171.
13. Kong Q, Richter L, Yang YF, Arntzen CJ, Mason HS, Thanavala Y. Oral immunization with hepatitis B surface antigen expressed in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11539–11544.
14. Mor TS, Sternfeld M, Soreq H, Arntzen CJ, Mason HS. Expression of recombinant human acetylcholinesterase in transgenic tomato plants. *Biotechnol Bioeng* 2001;75:259–266.
15. Ganapathi TR, Higgs NS, Balint-Kurti PJ, Arntzen CJ, May GD, Van Eck JM. Agrobacterium-mediated transformation of embryogenic cell suspensions of the banana cultivar Rasthali (AAB). *Plant Cell Rep* 2001;20:157–162.
16. Tacket CO, Mason HS, Losonsky G, Clements JD, Levine MM, Arntzen CJ. Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato. *Nat Med* 1998;4:607–609.
17. Tacket CO, Mason HS, Losonsky G, Estes MK, Levine MM, Arntzen CJ. Human immune responses to a novel norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. *J Infect Dis* 2000;182:302–305.
18. Thanavala Y, Mahoney M, Pal S, Scott A, Richter L, Kirk D, et al. Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B. (Documento inédito).
19. Rigano MM, Sala F, Arntzen CJ, Walmsley AM. Targeting of plant-derived vaccine antigens to immunoresponsive mucosal sites. *Vaccine* 2003;21:809–811.
20. Medina-Bolivar F, Wright R, Funk V, Sentz D, Barroso L, Wilkins TD, et al. A non-toxic lectin for antigen delivery of plant-based mucosal vaccines. *Vaccine* 2003;21:997–1005.

NUEVOS COADYUVANTES

Nathalie Garçon¹ y Moncef Slaoui²

En los últimos decenios, varios nuevos e importantes descubrimientos en la comprensión de la biología molecular han permitido que el campo de desarrollo de vacunas se desplace de una ciencia basada en la observación y en el ensayo y error, al diseño racional de vacunas. Han surgido nuevas generaciones de técnicas, todas ellas de interés, pero hasta ahora ninguna ha llevado a elaborar productos que surtan efecto para la salud pública. En este capítulo se discuten tres de más de 25 sistemas coadyuvantes fabricados en GlaxoSmithKline (GSK) desde 1990.

Ante todo, el objetivo de un coadyuvante es intensificar la respuesta inmunitaria a un antígeno vacunal determinado, particularmente a un antígeno único purificado o producido a partir de material recombinante. En varios casos, los coadyuvantes pueden ayudar a reforzar la respuesta inmunitaria a subtipos particulares de un agente patógeno determinado. Pueden intensificar la respuesta de anticuerpos o la mediada por células, o ciertos subtipos de respuesta por mediación celular. Lo que es más importante, los coadyuvantes también podrían permitir la administración de vacunas

específicamente a poblaciones expuestas a alto riesgo, como los ancianos y los enfermos de cáncer. Han abierto un camino hacia la posibilidad de desarrollar vacunas terapéuticas utilizables para tratar a pacientes con infección crónica, en particular, agentes patógenos que influyen en la respuesta inmunitaria, tales como el VIH, el virus de la hepatitis B o C, *Mycobacterium tuberculosis* y otros. Debido a los diversos fines que pueden tener las vacunas, tal vez se necesiten diferentes coadyuvantes para atender necesidades particulares.

GSK ha diseñado varios sistemas coadyuvantes a partir de un conjunto de "inmunoestimulantes" y de "vehículos". Los inmunoestimulantes son moléculas con propiedades de inmunomodulación. Los vehículos pueden ser sustancias inertes, como las sales de aluminio (también conocidas como alumbre) o tener propiedades de activación del sistema inmunitario debido a su naturaleza particular, tales como las emulsiones estables en aceite y agua o las estructuras liposómicas. En este capítulo se discuten tres de los muchos sistemas coadyuvantes evaluados.

El primer inmunoestimulante, el lípido A monofosforílico (MPL) (1), se obtiene de la pared celular de *Salmonella minnesota*. Es una forma destoxificada de lipopolisacárido que, según se sabe, activa los monocitos. El segundo, QS21 (2), es una fracción purificada de Quil A (extraído de la corteza del árbol *Quillaria saponaria*) y tiene propiedades de interac-

¹ Directora, Formulación de Vacunas, Sistemas de Administración Alternativa y Operaciones Preclínicas, Investigación y Desarrollo, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica.

² Vicepresidente Principal, Desarrollo Mundial de Negocios, GlaxoSmithKline, King of Prussia, EUA.

ción en la membrana que pueden influir en las propiedades de presentación de antígenos. El tercero es una secuencia de ADN enriquecida con motivos repetidos CpG (3).

El primer sistema coadyuvante, que es el más sencillo, es el sistema 4 (AS04) en que se mezcla un coadyuvante de uso tradicional, la sal de aluminio, con MPL. Este sistema se usa sobre todo para una serie de vacunas en ensayos clínicos de fases 2 y 3; estas vacunas se destinan primordialmente a adolescentes y, en particular, se concentran en las infecciones de transmisión sexual.

El segundo es el sistema coadyuvante número 2 (AS02), en que se mezcla una emulsión de aceite y agua con MPL y QS21. Se ha demostrado que MPL y QS21 son sinérgicos para producir anticuerpos y para mejorar la respuesta de linfocitos TH1 y T citotóxicos contra una proteína exógena. Este sistema coadyuvante es muy potente y se usa en varias vacunas contra agentes patógenos sumamente complejos, como *Plasmodium falciparum*, el VIH y *Mycobacterium tuberculosis*.

El tercer sistema, actualmente llamado ASX, es el más potente y se usa para el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el cáncer, entre otras. Cada uno de estos sistemas coadyuvantes será ejemplificado con las vacunas candidatas que se están evaluando en la actualidad mediante ensayos preclínicos o clínicos.

El primer sistema coadyuvante, AS04, se empleó para el desarrollo de la vacuna contra el virus del herpes simple en GSK (4). La vacuna se basa en la glucoproteína recombinante de la envoltura del virus —glucoproteína D— mezclada con AS04. Se seleccionó este sistema coadyuvante porque intensifica la respuesta de anticuerpos y predispone la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de linfocitos T del tipo TH1. En un experimento con ratones en que se comparó esta vacuna con la basada en glucoproteína D solamente con sales de aluminio, se observa una mejora de la respuesta de anticuerpos y un cambio en el coeficiente isotípico que se produce, lo que indica una respuesta de linfocitos T TH1 (figura 1). Esto

se confirma mediante la inducción de una intensa respuesta inmunitaria celular con alta producción de interferón gamma (INF- γ) (el marcador de la respuesta de linfocitos T TH1) y baja producción de interleucina-5 (IL-5) (el marcador de la respuesta celular de TH2) (figura 2).

Este novedoso sistema coadyuvante también permite tener una mayor respuesta inmunitaria protectora en el modelo de cobayas infectadas por el virus del herpes genital, donde las hembras tienen una infección del conducto genital y, en realidad, manifiestan la enfermedad. En este modelo se logra muy buena protección con la vacuna formulada (figura 3).

Se diseñaron dos ensayos de fase 3 de la citada vacuna contra el virus del herpes simple con AS04, de forma similar a los ensayos de fase 3 realizados simultáneamente por Chiron con otra vacuna. En la vacuna de Chiron se empleó un coadyuvante inductor de TH2 llamado MF59. Se ha elaborado en una emulsión estable de aceite y agua con glucoproteína D, mezclada con una segunda glucoproteína de la envoltura del virus.

En el ensayo de la vacuna contra el virus del herpes simple fabricada por GSK, la vacuna no confirió protección en los hombres inmunizados; sin embargo, produjo una concentración muy importante de anticuerpos protectores en las mujeres (figura 4). Este sorprendente resultado se duplicó en un ensayo clínico completamente independiente realizado en el Canadá por GSK Biologicals. Lamentablemente, esos ensayos se diseñaron a partir de la suposición de que serían eficaces tanto para los hombres como para las mujeres; no se esperaba que la protección fuera específica para cada sexo. Por lo tanto, GSK ha realizado un extenso ensayo de fase 3 en los Estados Unidos en colaboración con los Institutos Nacionales de Salud (NIH) con el fin de demostrar la eficacia en las mujeres.

La segunda vacuna, AS02, es una vacuna contra *Plasmodium falciparum*. Una vez un mosquito inyecta en el huésped humano los parásitos (en forma de esporozoítos), estos tienen

algunos segundos para llegar al hígado. Ahí los esporozoítos infectan a los hepatocitos, donde se convierten en merozoítos. Luego, los merozoítos rompen a los hepatocitos, entran a la corriente sanguínea e invaden los eritrocitos para iniciar la etapa sanguínea causante de la enfermedad clínica.

La respuesta inmunitaria que se busca con la vacuna es impedir que los parásitos lleguen al hígado, lo que es muy difícil por causa del breve período en que se puede lograr. Lo más importante es que esta vacuna y, en particular, el sistema coadyuvante, tiene por fin provocar una respuesta de linfocitos T que pueden bloquear o eliminar a los hepatocitos infectados para impedir que ocurra la fase sanguínea.

El antígeno vacunal se diseñó para aprovechar la experiencia de GSK con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). El HBsAg se fusionó con epítomos de los linfocitos B y T de la proteína del circumesporozoíto de *Plasmodium falciparum*, la principal proteína de la superficie externa del parásito. Las partículas primarias son muy similares a las del virus de la hepatitis B y se producen como proteína recombinante o partículas en levadura; ya están en etapa de producción industrial.

Se ha realizado un ensayo en colaboración con el Instituto Walter Reed de Investigaciones del Ejército, autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (5). En este ensayo se compararon tres formulaciones de coadyuvantes del antígeno vacunal RTS,S fabricado por GSK: AS04, AS02 (ambos descritos antes) y AS03 (un sistema coadyuvante de aceite en agua).

En este ensayo, se vacunó a voluntarios con una de las vacunas candidatas y luego se hizo una inoculación con *P. falciparum* por medio de la picadura de mosquitos infectados. Las tres formulaciones de vacunas con coadyuvantes produjeron una respuesta de anticuerpos, que fue mayor con AS02 y AS03. Las formulaciones de AS04 y AS03 confirieron una protección apenas marginal a los sujetos que la recibieron (1 de 8 y 2 de 7, respectivamente), en tanto que la formulación AS02 confirió una protección

muy bien definida en los sujetos inmunizados (6 de 7), lo que indica que la protección no estaba relacionada solamente con los títulos de anticuerpos.

La vacuna RTS,S/AS02 se ha sometido a ensayo práctico en Uganda y en la actualidad está en esa fase en Mozambique. En las condiciones de un ensayo práctico en adultos jóvenes, la vacuna candidata produjo resultados muy prometedores, aunque la protección duró solamente de tres a cuatro meses. En la actualidad, GSK trabaja para mejorar la vacuna con el fin de intensificar el período de protección y la ensaya en lactantes y niños menores de 2 años, un grupo de población expuesto a alto riesgo que sufre hasta 2 millones de muertes al año. Este trabajo se realiza en colaboración con la Iniciativa para una Vacuna contra la Malaria y con el apoyo de la misma.

El coadyuvante AS02 también se ha usado para preparar una vacuna contra el VIH en GSK. Se inmunizó a monos con una mezcla de proteínas de la envoltura y de otras no estructurales y reguladoras de una cepa particular del VIH. Se inoculó a los animales (cuatro por grupo) con una cepa parcialmente heteróloga de un virus quimérico, VIH_S (el virus de inmunodeficiencia humana y de los simios). El objetivo de esas formulaciones fue producir una respuesta de linfocitos T que permitiera manejar la carga vírica y ayudar a los monos a controlar y potencialmente eliminar la infección. En el grupo control, uno de los cuatro monos manejó espontáneamente su carga vírica; los otros tres tuvieron una carga alta (figura 5). Es interesante señalar que el grupo tratado con AS02 (conocido también como AS02A) y una mezcla de proteína similar a la de la envoltura mostró un control sumamente claro de la carga vírica en un período de dos años y medio desde que se inició el experimento.

Solamente los animales del grupo vacunado con la combinación completa (gp120/Neftat/VISnef/AS02A) controlaron su respuesta de CD4 (figura 6). Este experimento se repitió dos veces. En el primer caso, se obtuvieron los mismos resultados; en el segundo, al usar pri-

mates de diferente origen, se observaron resultados con menos posibilidades de interpretación. En la actualidad se realiza un ensayo clínico con voluntarios, en colaboración con los Institutos Nacionales de Salud.

El único grupo de animales que sobrevivió más de 120 semanas fue el grupo 2, vacunado con la formulación de coadyuvante gp120/Neftat/VISnef/AS02A y una mezcla antigénica, lo que indica que en este modelo solo surtió efecto la combinación completa de antígenos y coadyuvantes (figura 7).

El último sistema coadyuvante que se discutirá es ASX. El objetivo en el desarrollo de esta formulación fue aumentar al máximo toda respuesta inmunitaria que pueda producirse, con el fin de lograr inmunización terapéutica contra varias enfermedades infecciosas crónicas o cáncer. Se creó un modelo para el antígeno de cáncer de mama, próstata o pulmón. Los animales se inmunizaron con antígenos en varias formulaciones coadyuvantes y se observó tanto producción de una respuesta inmunitaria como resistencia a la inoculación con células tumorales.

Al comparar la formulación AS02 de la vacuna que contenía antígeno de cáncer de mama con otros tres sistemas coadyuvantes (AS01: MPL/QS21, AS07:CpG y ASX), se observó que todos los sistemas son muy potentes para provocar respuestas de anticuerpos y muy buenas respuestas linfoproliferativas (figura 8). Esas respuestas se intensifican aún más con el sistema ASX, que mejoró mucho la producción de INF- γ y redujo la de IL-5.

El crecimiento tumoral medio observado después de inmunizar cuatro veces a los ratones e inocularlos con células de tumores mamarios mostró que la formulación ASX controló mejor el crecimiento tumoral que la formulación AS02 (figura 9). En la actualidad se realizan ensayos clínicos con ASX para antígenos específicos de tumores causados por cáncer de pulmón, mama y próstata, con el fin de determinar su potencial en ese campo.

En conclusión, GSK ha desarrollado varios sistemas coadyuvantes; en este capítulo se discutieron tres de ellos. Algunos tienen un perfil

de inocuidad que es totalmente comparable con el de la sal de aluminio y GSK los ha elaborado para uso en poblaciones jóvenes (en esta fase, en adultos o adolescentes) para producir una vacuna contra las infecciones de transmisión sexual, tales como las causadas por el virus del herpes simple (que está en ensayos de fase 3), el virus del papiloma humano, el virus de la hepatitis B y otros.

GSK también ha elaborado un sistema coadyuvante AS02 más potente, que tiene un perfil de reactogenicidad local un poco más intenso, pero que es plenamente compatible para uso en poblaciones jóvenes, incluso en lactantes, según lo autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Todos los ensayos realizados, como los de la malaria en África, se someten al reglamento establecido para nuevos medicamentos en fase de investigación clínica. Esperamos que esos ensayos lleven a desarrollar vacunas contra las enfermedades en las que todos hemos fracasado hasta ahora, tales como la malaria o la infección por el VIH, que son sumamente relevantes para el mundo en desarrollo. Por último, GSK espera que ASX sea un instrumento útil para preparar vacunas contra el cáncer y otras enfermedades.

REFERENCIAS

1. Baldrige JR, Crane RT. Monophosphoryl lipid A (MPL) formulations for the next generation of vaccines. *Methods* 1999;19(1):103-107.
2. Kensil CR, Wu JY, Soltysik S. Structural and immunological characterization of the vaccine adjuvant QS-21. *Pharm Biotechnol* 1995;6:525-541.
3. Klinman DM. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(2):305-315.
4. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347(21):1652-1661.
5. Stoute JA, Slaoui M, Heppner DG, Momin P, Kester KE, Desmons P, et al. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *N Engl J Med* 1997;336(2):86-91.

FIGURA 1. Comparación de las respuestas de anticuerpos y los coeficientes isotípicos producidos en ratones por vacunas contra el virus del herpes simple basadas en glucoproteína D con diferentes sistemas coadyuvantes (sal de aluminio en comparación con sal de aluminio con MPL [AS04]).

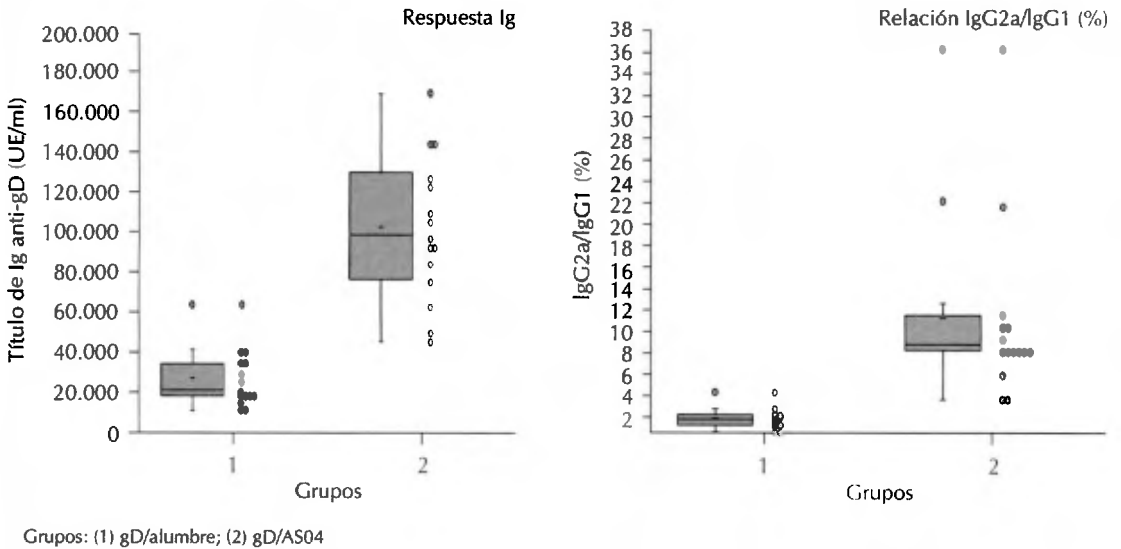


FIGURA 2. Comparación de la respuesta inmunitaria celular y de la producción de interferón- γ y de interleucina-5 en ratones inmunizados con las vacunas contra el virus del herpes simple preparadas con glucoproteína D con diferentes sistemas coadyuvantes (sal de aluminio en comparación con sal de aluminio con MPL [AS04]).

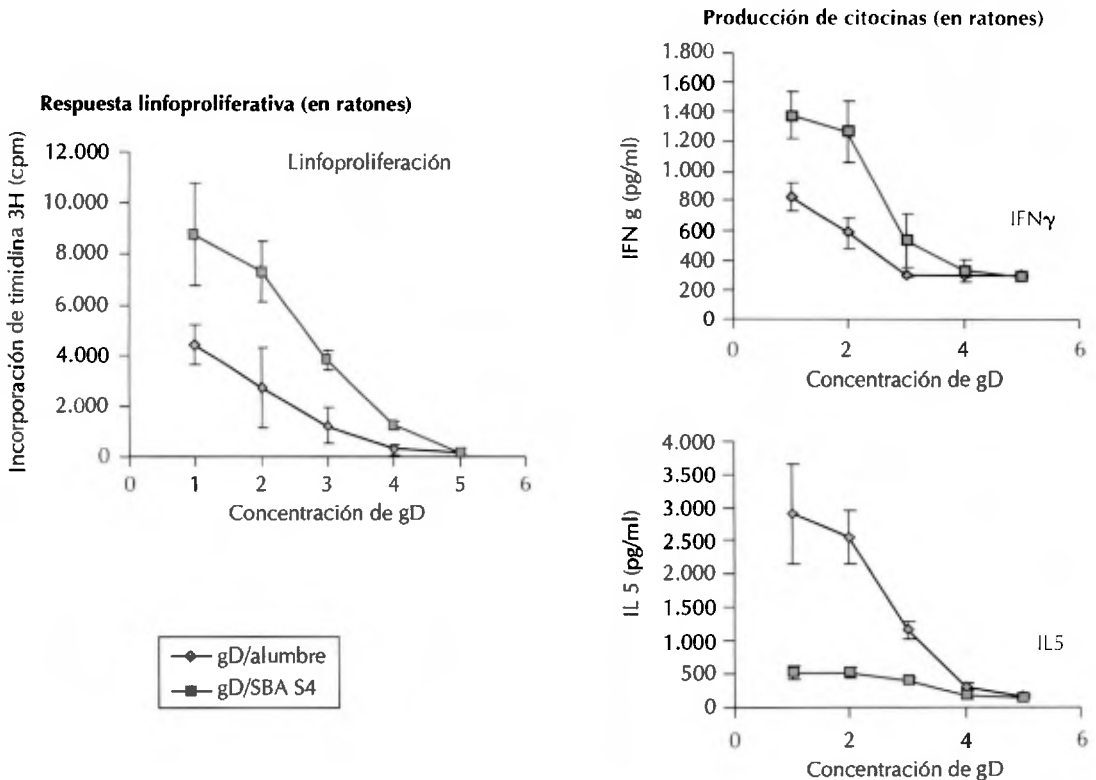
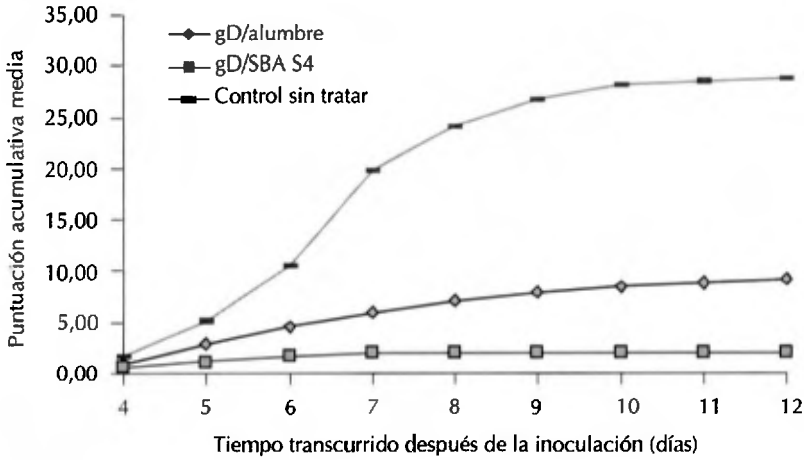


FIGURA 3. Comparación de la protección^a conferida por las vacunas contra el virus del herpes simple basadas en glucoproteína D con diferentes sistemas coadyuvantes (sal de aluminio en comparación con sal de aluminio con MPL [AS04]) en cobayas.

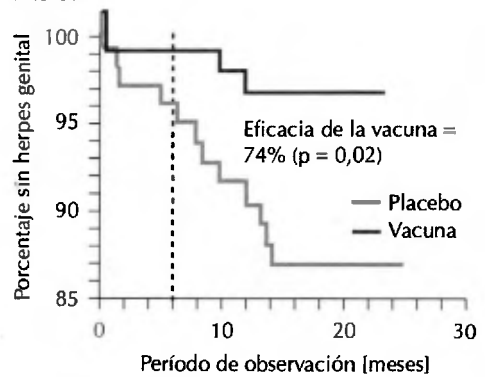
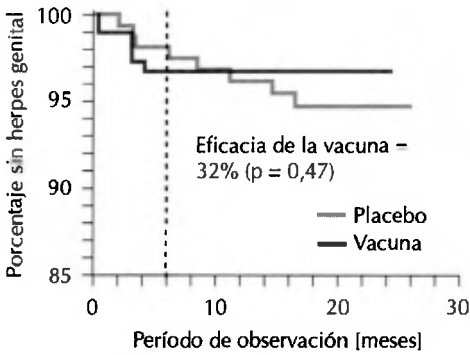


^a La protección se mide por medio de la disminución de los títulos medios acumulativos de lesiones genitales observadas durante el curso de todo el experimento.

FIGURA 4. Comparación de la protección conferida por la vacuna contra el virus del herpes simple (VHS) en hombres y mujeres.

Nueva enfermedad por herpes genital: sujetos libres de infección por el VHS1 y el VHS2

Ensayo clínico con el VHS-017



Ensayo clínico con el VHS-007

Hombres

Mujeres

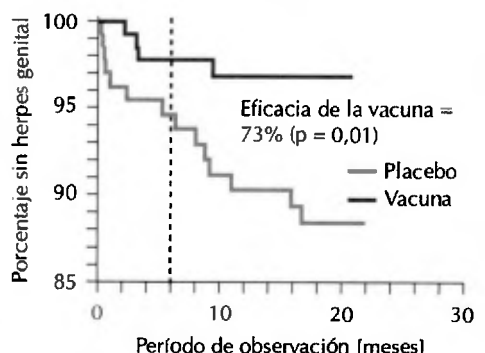
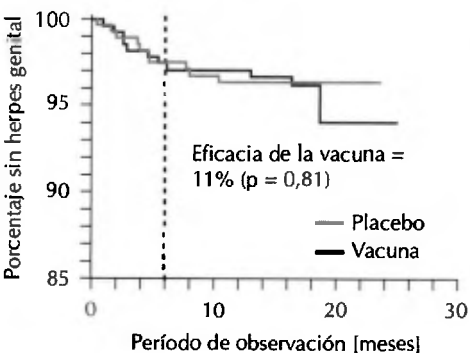


FIGURA 5. Control de la carga vírica plasmática después de la inmunización con varias formulaciones de la vacuna del virus de la inmunodeficiencia humana y de los simios (AS02A, formulación de AS06 basada en CpG).

Modelo de inoculación del VIH-1 en monos rhesus

Carga vírica plasmática

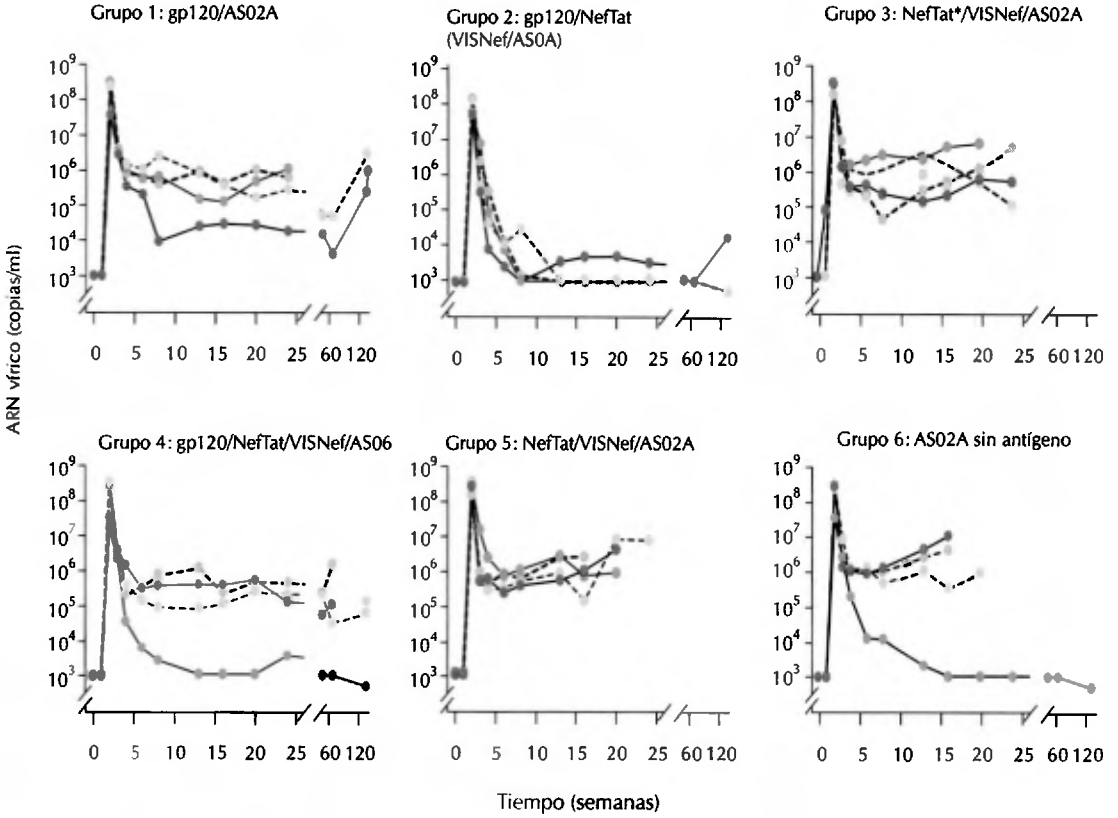


FIGURA 6. Recuento de linfocitos CD4+ después de la inmunización con varias formulaciones de la vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana y de los simios.

Modelo de inoculación del VIH/S en monos rhesus

Linfocitos CD4+

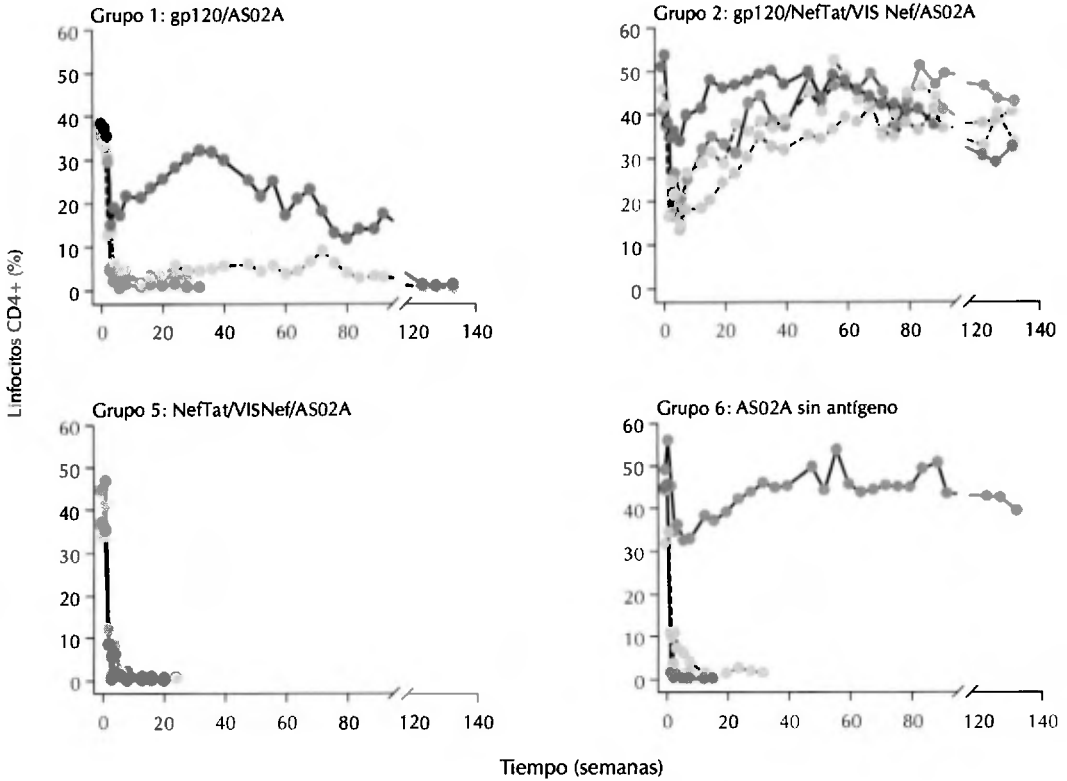


FIGURA 7. Supervivencia de animales inmunizados con varias formulaciones de la vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana y de los simios después de inoculación con ese virus.

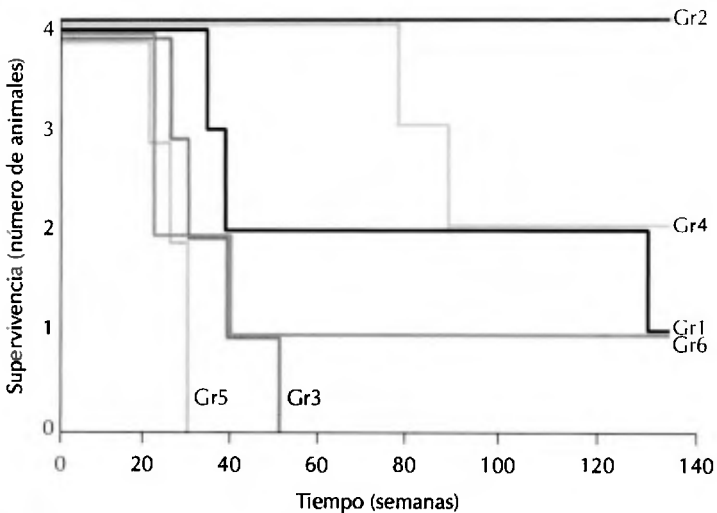


FIGURA 8. Respuesta inmunitaria de los ratones vacunados con el antígeno del cáncer de mama, pulmón o próstata con diferentes formulaciones de coadyuvantes e inoculación ulterior con células tumorales respectivas.

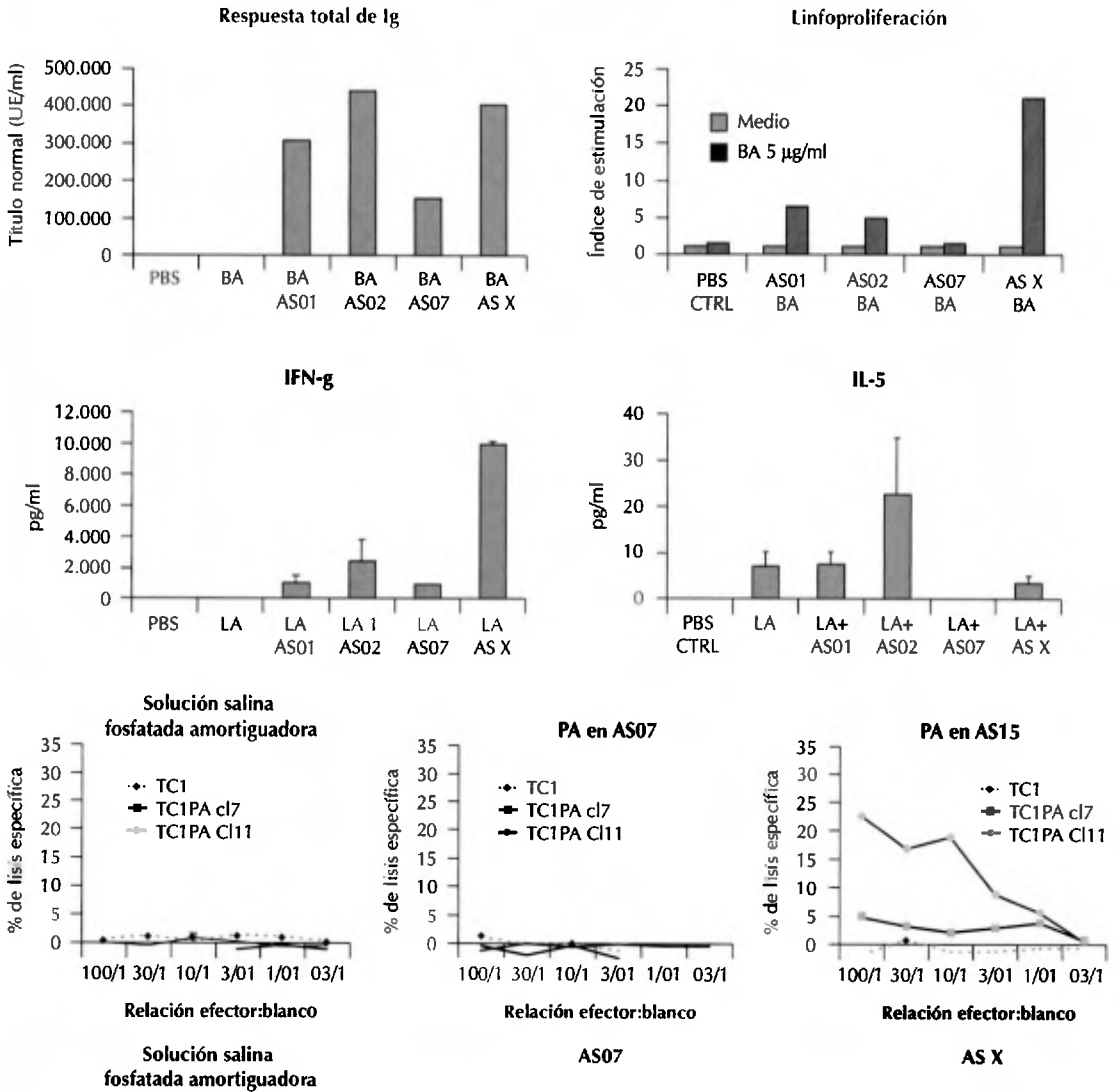
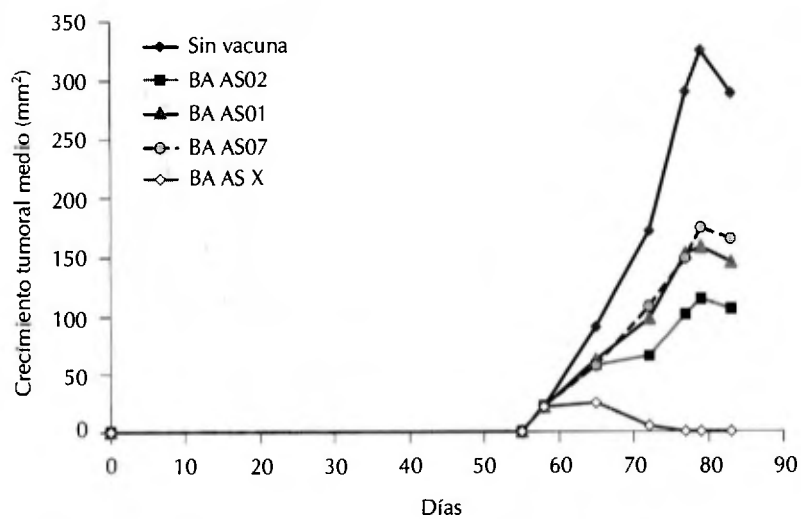


FIGURA 9. Crecimiento medio de tumores mamarios en ratones inmunizados con diferentes formulaciones de coadyuvantes de la vacuna contra el cáncer de mama, después de inoculación con células de tumores mamarios.



ADMINISTRACIÓN EPIDÉRMICA DE VACUNAS DE ADN POR EL SISTEMA POWDERJECT: UNA NUEVA TÉCNICA

*John Beadle*¹

INTRODUCCIÓN

Este capítulo proporcionará información básica sobre el sistema Powderject de administración epidérmica mediada por partículas para vacunas de ADN, un adelanto tecnológico que puede ser desconocido para muchas personas. A continuación se describirá el proyecto de Powderject Pharmaceuticals para la preparación de vacunas contra la hepatitis B, realizado en colaboración con GlaxoSmithKline como estudio de caso para demostrar lo que se ha logrado con esta técnica en el consultorio médico hasta la fecha. En la sección final, se explorarán las futuras oportunidades que puede ofrecer esta técnica y el uso de coadyuvantes genéticos con el sistema de Powderject.

LA TÉCNICA POWDERJECT

La epidermis, que sirve de barrera entre el cuerpo y el medio exterior, es sumamente adaptable para soportar traumatismos externos. En realidad, cualquier traumatismo que sufra el cuerpo en el curso normal de la vida

que no sea por inhalación ni ingestión deberá pasar por la epidermis. Por lo tanto, la epidermis ha tenido una evolución estructural y funcional que la ha convertido en un órgano inmunitario sumamente eficiente, muy rico en células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales. Con un método tradicional de administración con aguja y jeringa, las CPA no son accesibles porque la epidermis es una estructura muy delgada en relación con el tamaño hasta de la aguja de menor calibre. Por lo tanto, la inyección de la vacuna de ADN por vía intramuscular, subcutánea o intradérmica evitaría el paso por este importante órgano inmunocompetente. Además, en el caso de las vacunas de ADN, este último necesita administrarse por vía intracelular con el fin de producir un efecto, puesto que primero necesita transcribirse por vía intracelular y luego trasladarse a las proteínas antes de que pueda ser absorbido y presentado por las CPA. La administración con jeringa y aguja no permite aplicar las vacunas de ADN directamente a las CPA y, por lo tanto, debe depender de la absorción pasiva de ADN extracelular, ya sea directamente a las células locales o por medio del sistema linfático. Esto tiene importantes repercusiones en la cantidad de ADN que necesita administrarse con aguja y jeringa para producir un efecto inmunitario. Por lo tanto, un sistema ideal de ad-

¹ Vicepresidente de Desarrollo de Dispositivos y Productos Médicos, Powderject Pharmaceuticals PLC, Oxford, Inglaterra.

ministración de vacunas de ADN llevaría el ADN directamente a las CPA de la epidermis. En esencia, eso es lo que hace el sistema de administración de PowderJect.

El sistema de administración PowderJect puede dividirse en dos componentes que necesitan optimizarse. El primero es un dispositivo activado por gas para administrar en la epidermis vacunas en polvo a alta velocidad. El segundo es una formulación de la vacuna en partículas de tamaño y densidad correctos para penetrar en la epidermis viable. En el caso de las vacunas de ADN de PowderJect, esta formulación está compuesta de partículas de oro microscópicas revestidas con un plásmido de ADN.

En el dispositivo original reutilizable XR1 de PowderJect (la X significa "fuente de gas externa" y la R, "reutilizable"), en fase experimental, al pulsar el mecanismo de disparo se activa la válvula de solenoide y una explosión de gas de alta presión pasa a través del cartucho cilíndrico. El cartucho está cubierto con una capa de partículas de oro revestidas de ADN. La corriente de gas de alta velocidad que pasa a través del cartucho arrastra las partículas de oro y las acelera para que bajen por la boquilla a velocidades casi supersónicas. La corriente de gas sale por unos espacios al final de la boquilla, pero la densidad de las partículas de oro les da un impulso que las arrastra a la epidermis viable. En el dispositivo XR1, el cartucho de ADN se reemplaza después de cada administración y el gran suministro externo de gas hace que ese dispositivo reutilizable sea una modalidad útil, por ejemplo, para campañas de inmunización en masa.

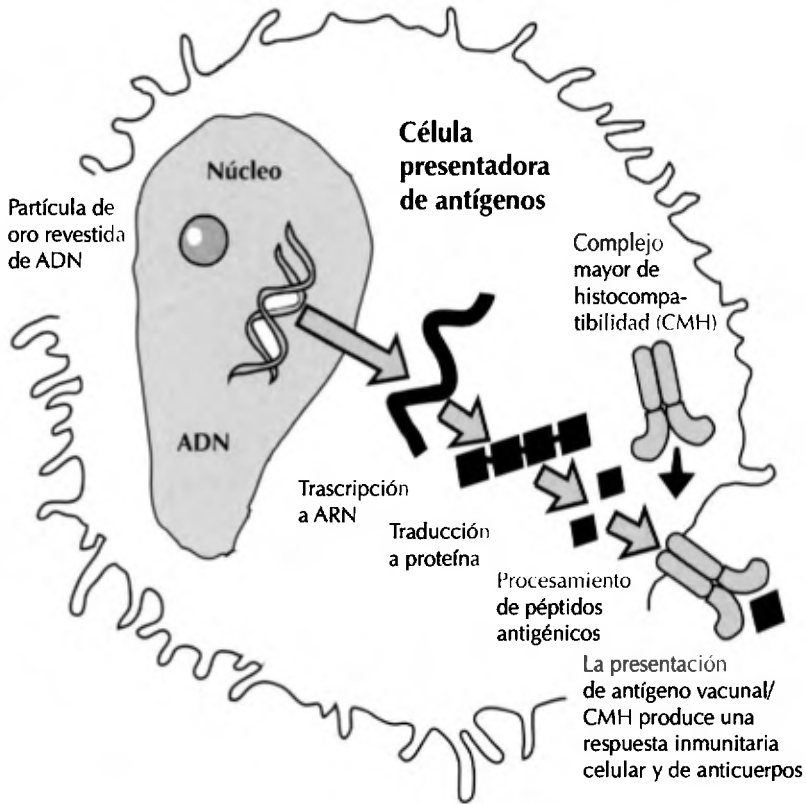
En un dispositivo PowderJect ND (la "N" significa "fuente interna de gas" y la "D", "dispositivo desechable"), el oro se encuentra dentro de una pequeña cápsula que tiene una membrana delgada en ambos lados. La fuente de gas en el dispositivo ND es un microcilindro de gas helio. Cuando se acciona el botón, se rompe el sello del microcilindro de gas y se acumula la presión del gas con gran rapidez en la cámara posterior. Las membranas de la cápsula se revientan a una presión de gas previa-

mente determinada y las partículas de oro son arrastradas a la corriente de gas a velocidades casi supersónicas para bajar por la boquilla del dispositivo. La explosión de las membranas causa un ligero estallido, de manera que ese dispositivo está dotado de un silenciador para disminuir al mínimo el sonido que oye el paciente. (En el dispositivo XR1, el gas se evacua, en este caso por medio del silenciador, pero el impulso de las partículas de oro es tal que son arrastradas a la epidermis viable.)

Las partículas de oro revestidas con un plásmido de ADN de PowderJect tienen un diámetro medio de 1 a 3 μm . Deben tener un tamaño y una densidad correctos para asegurarse de que el impulso las arrastre a través de la capa córnea y a la epidermis viable, rica en CPA. La optimización del sistema de PowderJect ha exigido una serie de lo que podría llamarse estudios "farmacobalísticos", en que se ha variado la presión de impulso del gas, el tamaño de las partículas, la densidad y la carga explosiva con el fin de lograr una configuración que asegure la administración constante a la epidermis viable, por medio de la capa córnea. Ahora usamos típicamente 2 μm de ADN con 1 mg de oro por dosis. Esta es una dosis excepcionalmente pequeña de ADN en comparación con la cantidad necesaria para la administración con aguja y jeringa.

Como las partículas de oro son tan pequeñas, pueden penetrar a las células de la epidermis viable y algunas partículas penetrarán directamente al núcleo o al lado del núcleo de una CPA. Cuando el ADN se separa del oro por elución, ya está en el espacio intracelular o aun intranuclear y listo para transcripción celular, traducción y procesamiento de antígenos, como se indica en la figura 1. Al imitar el procesamiento intracelular de antígenos, el sistema PowderJect de administración epidérmica mediada por partículas para vacunas de ADN permite estimular la inmunidad humoral y celular. La capacidad de estimular una acentuada inmunidad celular es importante en la búsqueda de vacunas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades infecciosas crónicas, como la causada por el VIH o la hepati-

FIGURA 1. Mecanismo de acción del ADN en la vacuna de partículas de oro.



tis vírica, pero también en campos que son totalmente nuevos para las vacunas, como la oncología y las alergias.

Además de sus características de densidad, el oro elemental también es inerte. Lo que es más, como hay un acelerado recambio celular en la epidermis, las partículas de oro se eliminan del cuerpo con mucha rapidez y después de unos días ya no es posible detectarlo en la epidermis.

EL PROYECTO DE PREPARACIÓN DE VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B DE POWDERJECT

En esta sección se destacará el proyecto de estudio de la hepatitis B —los programas más avanzados de preparación de vacunas de ADN hasta la fecha— como un estudio de

casos sobre lo que se ha logrado hasta ahora con el sistema de PowderJect para la administración de vacunas de ADN. En todos los estudios presentados en esta sección se ha usado, con fines profilácticos, el vector de expresión del virus de la hepatitis B, pWRG7128, que codifica todo el antígeno de superficie de ese virus (HbsAg), y en todos los estudios se ha empleado el dispositivo XR1.

Hasta la fecha se han realizado cinco estudios; aquí se presentarán los datos de tres. El estudio 1A fue lo que podría describirse como un estudio "farmacobalístico" y fue informado previamente por Tacket y colaboradores (1). Se usaron presiones de impulso de gas cada vez mayores con el fin de evaluar la tolerancia local. Los resultados de este estudio muestran que con la presión y la carga explosiva correctas es posible lograr una administración bien

CUADRO 1. Programa de dosificación para el estudio 1B.

Número del grupo	Número de sujetos	Concentración de la dosis nominal	Días de administración	No. de administraciones por dosis	Dosis acumulativa máxima
1	4	0,5 µg ADN 500 µg de oro	0	2	3 µg ADN en 3 mg de oro
			56		
			112		
2	4	1,0 µg ADN 500 µg de oro	0	2	6 µg ADN en 3 mg de oro
			56		
			112		
3	4	1,0 µg ADN 500 µg de oro	0	4	12 µg ADN en 6 mg de oro
			56		
			112		

tolerada de partículas de oro. Típicamente, hay cierto eritema local que comienza al cabo de algunos minutos y dura de tres a cinco días. En términos generales, en este estudio y en otros posteriores, se ha demostrado que la administración epidérmica mediada por partículas es una forma muy bien tolerada de vacunación con ADN. Ha habido algunos casos de hiperpigmentación pasajera que desapareció al cabo de 10 a 60 días.

El estudio 1B consistió en la búsqueda de una escala de dosificación apropiada, en el que se examinaron criterios de valoración de la inmunidad humoral y celular con varias concentraciones de dosis de ADN en 12 voluntarios. Este estudio ha sido informado antes por Roy y colaboradores (2). Ninguno de los voluntarios había recibido antes la vacuna contra la hepatitis B. La cantidad de ADN aplicado varió al alterar la carga explosiva de partículas de oro revestidas de ADN por administración y el número de administraciones en cada punto cronológico (cuadro 1). Los tres grupos recibieron las dosis establecidas en los días 0, 56 y 112. Por ende, la dosis máxima acumulativa de ADN fue de 3 µg para el grupo 1, 6 µg para el grupo 2 y 12 µg para el grupo 3.

El cuadro 2 muestra que se logró la producción de anticuerpos humorales seroprotectores después de la segunda dosis de refuerzo en los tres grupos, aunque los niveles absolutos alcanzados no son equivalentes a los observados normalmente con la vacuna convencional.

CUADRO 2. Tasas de seroprotección para el estudio 1B después de cada administración.

Grupo	Tasa de seroprotección		
	Después del cebado	Después del cebado 1	Después del cebado 2
1	0/4	1/4	4/4
2	0/4	0/4	4/4
3	0/4	1/4	4/4

El cuadro 3 resume las respuestas de inmunidad celular encontradas en el estudio 1B. A partir de esos resultados se observa una tasa de respuesta de inmunidad celular muy alta en los sujetos sin inmunidad previa y 8/8 sujetos evaluables muestran respuestas de linfocitos T después del segundo refuerzo.

En relación con el estudio clínico 1C, los datos preliminares fueron notificados antes por Poland y colaboradores (3). El diseño del ensayo es muy interesante en el sentido de que investiga el uso de la vacuna de ADN en personas que no hayan respondido a las vacunas convencionales o cuyos títulos hayan disminuido después de la vacunación convencional. Los tres grupos examinados incluyeron personas con una respuesta previa nula (que habían recibido una vacuna inyectable en tres dosis pero no presentaron seroconversión); personas con una respuesta nula en alto grado (que recibieron antes de 6 a 9 vacunas pero no presentaron seroconversión), y personas con títu-

CUADRO 3. Tasas de respuesta de inmunidad celular en el estudio 1B después de cada administración.

Respuesta inmunitaria	Metodología	Tasas de respuesta			
		Después del cebado	Después del cebado 1	Después del cebado 2	
Respuestas de linfocitos T auxiliares	ELISPOT para medir la frecuencia relativa de los linfocitos T que segregan IFN-g (Th1) o IL-5 (Th2), después del estímulo <i>in vitro</i> con proteína del HbsAg purificado por tres días; determinada en 12 voluntarios	Respuestas de linfocitos T auxiliares (tipo 1) que segregan IFN- γ	3/12	7/12	7/12
		Respuestas de linfocitos T auxiliares (tipo 2) que segregan IL-2	0/12	0/12	3/12
Respuestas de linfocitos T restringidas a las células de la clase I del CMH	ELISPOT para medir la frecuencia relativa de los linfocitos específicos de péptidos del HbsAg que segregan IFN-g; determinada en 8 voluntarios con HLA-A2.		1/8	1/7	8/8
Respuestas de linfocitos T citotóxicos	Análisis de citotoxicidad (liberación de cromo) contra los linfocitos objetivo impulsados con péptidos del HbsAg; determinada en dos voluntarios con HLA-A2.		—	—	2/2

los en disminución (que completaron de 2 a 4 vacunaciones con un título > 100 mUI/ml; la disminución se define como un título < 10 mUI/ml o "negativo" o < de 50% de sus niveles previos). Los datos preliminares muestran que 28 días después de recibir una sola administración de la vacuna de Powderject, se observó seroconversión en 2/6 (33%) de los sujetos con una respuesta nula en alto grado y en 4/4 (100%) de quienes presentaron una respuesta nula.

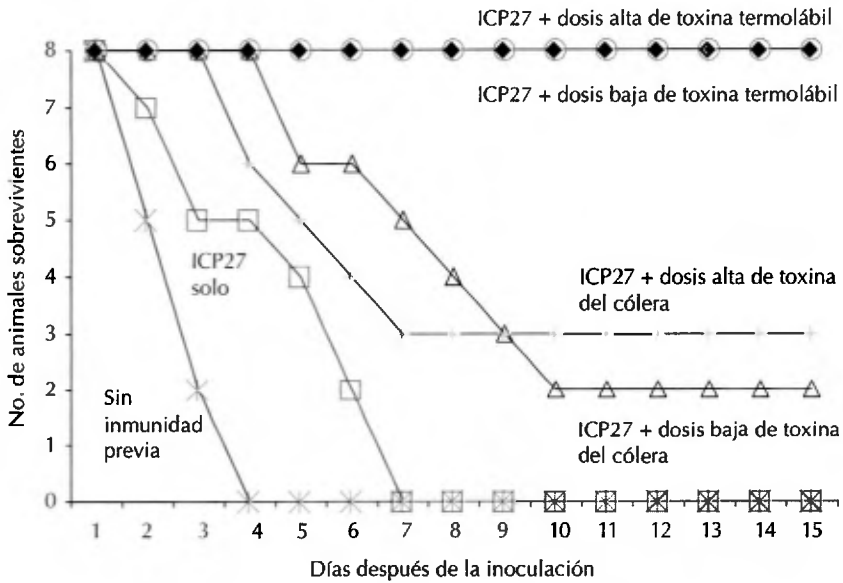
Para resumir los resultados de los ensayos clínicos hasta la fecha, la vacuna de ADN de administración epidérmica mediada por partículas con un plásmido codificador del HbsAg ha producido respuestas de inmunidad humoral y celular con dosis de 20 a 2.500 veces menores que las necesarias para administración intramuscular con aguja y jeringa (2). Esta es una forma de vacunación eficiente, eficaz y bien tolerada.

COADYUVANTES GENÉTICOS

A medida que seguimos explorando la tecnología de Powderject, hemos descubierto otras interesantes aplicaciones y modificaciones posibles para efectos de la vacuna de ADN de administración epidérmica mediada por partículas. Si bien ninguna de ellas ha llegado al consultorio médico, hay muchas posibilidades para el futuro. Quizá la más interesante de ellas es el uso de coadyuvantes genéticos. Así como en las vacunas ADN se usa un codificador del antígeno deseado con el fin de producir inmunidad humoral y celular, esa técnica se puede emplear también con ADN codificador de un coadyuvante para mejorar y modificar la respuesta inmunitaria.

Ya existen datos preclínicos para demostrar el uso de plásmidos coadyuvantes genéticos que codifican subunidades de enterotoxinas bacterianas. En la figura 2 se presentan datos

FIGURA 2. Efecto de los vectores de la toxina del cólera y la toxina termolábil en la protección contra la inoculación con el VHS-2 en ratones.



de un modelo de inoculación en ratones con el VHS2. En este modelo, todos los ratones sin inmunidad previa inoculados por vía nasal murieron al cabo de cuatro días. Al usar un plásmido experimental del VHS2 llamado ICP27 administrado con un dispositivo PowderJect, puede prolongarse la supervivencia, pero aun así todos los ratones mueren al séptimo día. La administración del plásmido ICP27 junto con una toxina del cólera (TC) codificadora de plásmidos prolonga aún más la supervivencia a tal punto que a los 15 días después de la inoculación 2 ó 3 de 8 ratones están todavía vivos, según la intensidad de la dosis del plásmido de la TC empleado. Es impresionante que la administración conjunta del plásmido ICP27 con un plásmido codificador de la toxina termolábil de *E. coli* impide la muerte de los animales en un período de seguimiento de 15 días, independientemente del nivel de la dosis del plásmido codificador de la toxina termolábil que se haya empleado.

Estos datos iniciales, que después han podido apoyarse con el empleo de especies de mamíferos de mayor tamaño y otros sistemas basados en el uso de plásmidos, demuestran

que es factible usar coadyuvantes genéticos potentes con el sistema PowderJect de administración epidérmica mediada por partículas. Además, se ha demostrado que el uso de coadyuvantes genéticos tiene el potencial de intensificar y modificar la respuesta inmunitaria humoral y celular. Este descubrimiento abre otras posibilidades para el uso de esta técnica en vacunas profilácticas y terapéuticas.

CONCLUSIÓN

En resumen, el sistema PowderJect de administración epidérmica mediada por partículas para vacunas de ADN es ideal para la vacunas de esa clase. Lleva el ADN al compartimiento intracelular de las células epidérmicas presentadoras de antígenos. Es muy bien tolerado y puede producir inmunidad humoral y celular con dosis de diferente intensidad de ADN menores que con la administración convencional con aguja y jeringa. Los coadyuvantes genéticos pueden intensificar la inmunogenicidad de las vacunas de ADN. El sistema PowderJect abre la puerta a nuevas e interesantes vacunas profilácticas y terapéuticas utilizables no sola-

mente para combatir las enfermedades infecciosas, sino también otras enfermedades como el cáncer y las alergias.

REFERENCIAS

1. Tacket CO, Roy MJ, Widera G, Swain WF, Broome S, Edelman R. Phase 1 safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999;17(22):2826-2829.
2. Roy MJ, Wu MS, Barr LJ, Fuller JT, Tussey LG, Speller S, *et al.* Induction of antigen-specific CD8+ T cells, T helper cells, and protective levels of antibody in humans by particle-mediated administration of a hepatitis B virus DNA vaccine. *Vaccine* 2000;19(7-8):764-778.
3. Poland GA, Rottinghaus ST, Jacobson RM, Roy M. A phase 1C study of a DNA hepatitis B vaccine in healthy patients nonresponsive to licensed hepatitis B vaccines: preliminary results. Trabajo presentado en The Fourth Annual Conference on Vaccine Research. Abril 23-25, Arlington, Virginia, 2001.

PARTE VI

VACUNAS Y BIOTERRORISMO

LA VACUNA ANTIVARIÓLICA

Donald A. Henderson¹

INTRODUCCIÓN

Hace 25 años, parecía que se había escrito el capítulo final de la viruela. Para subsistir, la viruela tenía que ser transmitida de una persona a otra en una cadena continua de infección, porque no existe ningún reservorio animal. En consecuencia, cuando Ali Maalin se infectó en Merka, Somalia, el 26 de octubre de 1977 y no se encontraron otros casos, se supuso que era el último caso en una cadena de transmisión del virus que se remontaba a por lo menos 3.000 años atrás (1). En mayo de 1980, la Asamblea Mundial de la Salud certificó la erradicación de la viruela y recomendó que se interrumpiera la vacunación de rutina. Para 1983 todos los países habían acatado la recomendación y también se detuvo la producción de la vacuna. Mis colegas Frank Fenner, Isao Arita, Zdeno Jezek e Ivan Ladnyi y yo escribimos *Smallpox and Its Eradication* (La viruela y su erradicación), pensando que el libro sería de interés básicamente como material de archivo y estaba destinado a la oscuridad histórica (1). Sin embargo, debido a la amenaza recientemente percibida de que la viruela pudiera ser usada como arma biológica, el libro está ahora agotado y la viruela ha regresado al temario del mundo.

LA AMENAZA DE LA VIRUELA COMO ARMA BIOLÓGICA

El Dr. Ken Alibek, quien fuera subdirector del programa soviético de armas biológicas, escribió en su libro *Biohazard* (Riesgos biológicos) (2): "El 8 de mayo de 1980, la OMS anunció que la viruela había sido erradicada del planeta [...] Poco después del anuncio de la OMS, la viruela fue incluida en una lista de armas bacterianas y virales que iban a ser perfeccionadas en el Plan Quinquenal (soviético) 1981-1985 [...] Donde otros gobiernos veían una victoria en el campo de la medicina, el Kremlin percibió una oportunidad militar [...] el mando militar soviético dio la orden de mantener reservas anuales de 20 toneladas".

El lugar donde se producía el virus de la viruela en tales cantidades era Sergiyev Posad, unas 45 millas al noreste de Moscú (2). Se trataba y todavía se trata de una instalación secreta que depende del Ministerio de Defensa. El sitio para la investigación sobre métodos de producción en gran escala del virus de la viruela era el laboratorio VECTOR, en Novosibirsk, que continúa efectuando investigaciones relacionadas con el virus de la viruela. Sospechamos que el virus de la viruela también se conserva en otros dos a cuatro sitios en Rusia. Entretanto, los problemas económicos de la antigua Unión Soviética han llevado a muchos científicos a abandonar esos laboratorios. Algunos de esos científicos han venido a los Estados Unidos, otros fueron a Europa y algunos

¹ Asesor Especial, Centro de Bioseguridad, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Baltimore, EUA.

han pasado algún tiempo en países como Iraq, Irán y Siria. Por consiguiente, es posible que en laboratorios de varios países se tenga actualmente virus de la viruela. Mientras tanto, en 1972 se interrumpió la vacunación de rutina en los Estados Unidos de América y, en todo el mundo, en 1983. En este momento existe una enorme población susceptible, como no había existido nunca antes. La forma asiática de la viruela, *variola major*, tiene una tasa de letalidad de 30%, por lo que hay motivos para preocuparse seriamente ante la eventualidad de que el virus fuera liberado. Si hubiera una recurrencia de la viruela, solo hay dos medidas posibles para obstaculizar y detener su avance: el aislamiento de los pacientes y la vacunación. No existen medicamentos antivirales eficaces ni otros tratamientos.

LA HISTORIA DE LA VACUNA ANTIVARIÓLICA

En 1776, Edward Jenner, un médico rural inglés, realizó la primera vacunación tomando material de la mano de una ordeñadora, Sara Nelms, e inoculándolo en el brazo de un muchacho, James Phipps (3). Unas seis semanas más tarde, inoculó a James el virus de la viruela, pero el muchacho no contrajo la enfermedad. Jenner tomó entonces material de las pústulas de los vacunados y vacunó a otras personas, con lo cual se comprobó que el virus de la viruela de la vaca (*cowpox*), además de proteger contra la viruela humana, podía ser pasado de una persona a otra. Fue un hallazgo espectacular, ampliamente reconocido como uno de los descubrimientos más importantes de todos los tiempos en el ámbito de la medicina. Hasta fines del siglo XIX, la vacunación antivariólica continuó mediante la transferencia del virus del brazo de una persona al de otra.

Hacia fines del siglo XIX, el virus vaccinia, como se le llamó, comenzó a ser cultivado en el costado de un ternero (4). Primero se rasuró y lavó el animal, se efectuó una extensa escarificación en el costado del ternero y luego se aplicó el virus vaccinia. Después de una se-

mana, el animal fue sacrificado; se raspó material de las pústulas, que fue centrifugado y envasado. Evidentemente, no era un producto estéril, pero fue útil para proporcionar protección contra la viruela en todo el mundo y, en última instancia, para erradicar la enfermedad. Hasta donde hemos podido establecer, no hubo complicaciones graves resultantes de la presencia de las pocas bacterias no patógenas resistentes que quedaban en la vacuna.

Las primeras normas internacionales para la vacuna antivariólica fueron establecidas en 1959 (3, 5). Recomendaban un título de virus de 7,5 log por ml y un recuento de menos de 1.000 bacterias no patógenas. Para 1965, el título mínimo de virus se elevó a 8,0 log, como reconocimiento del hecho de que la mayoría de las vacunaciones durante el programa de erradicación se realizarían en zonas tropicales y subtropicales, donde es problemática la refrigeración (6). Un producto con un título más elevado proporcionaba mayor seguridad de que la vacuna mantendría su actividad en el momento de la vacunación, aun cuando las condiciones de almacenamiento no fueran las óptimas. A medida que avanzó el tiempo y mejoraron los métodos de producción, el recuento de bacterias normalmente encontradas en las vacunas disminuyó a menos de 10 microorganismos por mililitro. Entretanto, a partir de los años cincuenta, se efectuó una serie de estudios sobre dosificación para determinar la concentración viral óptima que se podría usar. Esas investigaciones mostraron con claridad que las vacunas con un título de 8,0 log contenían de 10 a 50 veces más virus que los que se requerían para obtener un prendimiento satisfactorio entre personas no vacunadas anteriormente. Se repitieron esos estudios el año pasado y nuevamente mostraron que se podía diluir satisfactoriamente la vacuna y aun así obtener prendimientos satisfactorios (7). No obstante, si la vacuna se diluye 10 veces, se llega a un punto de la curva en el cual toda reducción ulterior del título suele dar como resultado crecientes fracasos de la vacunación, especialmente entre quienes han sido vacunados con anterioridad.

En 1967, cuando se inició el programa mundial, había unos 64 laboratorios en total dedicados a la producción de la vacuna, que usaban más de 20 cepas vacunales diferentes (8). En los Estados Unidos y en la mayoría de los laboratorios de las Américas se usaba la cepa del Consejo Sanitario de la Ciudad de Nueva York (NYCBOH). La cepa Lister (del Laboratorio Elstree, en el Reino Unido) fue usada en varios países europeos. Estas dos cepas aparentemente conferían una protección similar y provocaban menos reacciones serias a la vacunación que otras cepas de vaccinia. En 1968, la Organización Mundial de la Salud pidió al Instituto Nacional de Salud de los Países Bajos que preparara lotes de la cepa Lister para distribuirlos a los laboratorios de producción en todo el mundo. Para 1971, 39 laboratorios habían adoptado esa cepa.

Una medida importante tomada en los años sesenta fue la adopción del sistema de lotes de siembra para la producción de la vacuna. Antes de que se tomara esa medida, el procedimiento normal consistía en tomar una pequeña cantidad de vaccinia que se recolectaba de un ternero y usarla para inocular a otro animal. Con el sistema de lotes de siembra, el laboratorio preparaba un lote grande de vacuna —un lote de siembra— y lo almacenaba refrigerado. Cuando se iban a preparar nuevos lotes de vacuna, se usaba una parte alícuota del lote de siembra para inocular a los terneros; con este método, era poco probable que se modificaran las características de la vacuna como resultado de los pasajes del virus. No obstante, la vacuna se sometía periódicamente a pruebas inoculando a un grupo de niños, ya que los productores reconocían que cambiaban las características del virus después de pasajes repetidos. Si se consideraba que era deficiente la respuesta a la vacunación, se efectuaban pasajes de la cepa de vaccinia por huéspedes intermediarios (por ejemplo, de testículos de conejo al ser humano y nuevamente a los terneros). Con los pasajes continuos del virus, las cepas vacunales de los distintos laboratorios, aun cuando tenían nombres idénticos, podían presentar características muy diferentes tanto de inocuidad como de eficacia.

En 1985 se interrumpió la producción de la vacuna. De hecho, durante encuestas efectuadas por la OMS se determinó que para el año 2000 ya no existían laboratorios de producción de la vacuna en ninguna parte del mundo. Las encuestas de la OMS realizadas a fines de los años noventa revelaron que había entre 60 y 80 millones de dosis de vacuna almacenadas en todo el mundo, si bien no se sabía cuántas de ellas conservaban aún toda su actividad (OMS, informe inédito). Los Estados Unidos tenían 15 millones de dosis.

La cantidad de vacunas disponibles era insuficiente para hacer frente a un brote epidémico que fuera algo más que limitado. Otro problema era la disponibilidad de agujas bifurcadas. Estas agujas habían sido inventadas por un científico del Laboratorio Wyeth y fueron utilizadas en los programas de erradicación en todo el mundo en desarrollo (1). Había solo unos cientos de miles de agujas en existencia y el fabricante original había dejado de producirlas. La importancia de las agujas se relacionaba tanto con su eficacia como instrumento de vacunación como con el hecho de que requerían una cantidad de vacuna mucho menor que la usada en las técnicas tradicionales. La vacuna antivariólica se envasaba en viales como un producto liofilizado que, después de la reconstitución, equivalía a 0,25 ml. Con los métodos tradicionales, se transfería una gota a la piel y se hacía varias punciones o escoriaciones a través de la gota. Un vial contenía alrededor de 25 dosis. La aguja bifurcada requería solo una cuarta parte de esa cantidad de vacuna. Cuando se la sumergía en la vacuna y se la retiraba, se mantenía la vacuna por capilaridad entre las dos puntas y se la usaba para hacer 15 punciones rápidas en una superficie pequeña. El vial proporcionaba vacuna suficiente para 100 dosis y, en las estimaciones de las cantidades de vacuna que se conservaban en almacenamiento, se daba por sentado que se usarían las agujas bifurcadas. En consecuencia, sin las agujas especiales, la cantidad de vacunaciones que se podrían realizar sería muy inferior a las cantidades de vacuna almacenadas.

PREPARATIVOS PARA LA RESPUESTA EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Después de los acontecimientos del 11 de septiembre, surgió una considerable preocupación por la posibilidad de un ataque terrorista que utilizara armas biológicas. La viruela era el más temido de los posibles agentes. Se necesitaban con urgencia vacunas, agujas e inmunoglobulina antivaccinia para tratar probables complicaciones de la vacunación. El mayor problema era la vacuna.

Se confiaba en que los 15 millones de dosis de vacuna preparada con linfa de ternera, almacenadas desde 1978, podrían diluirse cinco veces, lo que se verificó en estudios especiales. Sin embargo, dado que casi la mitad de los habitantes de los Estados Unidos de América nunca habían sido vacunados y que en otros estaba desapareciendo la inmunidad, la cantidad de dosis que se obtendría estaba lejos de ser suficiente, ni siquiera para el país, si este fuera seriamente amenazado por un brote epidémico. Además, con la posible propagación de la viruela a nivel internacional, la aparición de la enfermedad en cualquier lugar del planeta tenía que ser reconocida como una amenaza para todas las naciones, ya que pocos países tenían vacuna antivariólica.

Tommy Thompson, Secretario de Salud y Servicios Sociales, tomó la decisión de que se obtuviera una cantidad suficiente de vacuna para contar con el equivalente de una dosis para cada habitante del país. Se decidió también que había que producir reservas adicionales de vacuna usando técnicas modernas de cultivo celular y tisular en lugar de recurrir a los terneros. No obstante, una vacuna producida en una forma totalmente diferente debe ser considerada una vacuna nueva y es preciso evaluar sus propiedades cabalmente. En general, se requieren cinco o más años para equipar y validar nuevas instalaciones de producción, desarrollar y ensayar la vacuna y cumplir todos los requisitos necesarios para que se conceda la licencia a un producto nuevo. Se están realizando esfuerzos heroicos para acelerar considerablemente estas actividades. Un

equipo dirigido por el Dr. Phillip Russell y constituido por científicos de alto nivel de los Institutos Nacionales de Salud (NHI), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), de los Estados Unidos, está trabajando con el fabricante en un esfuerzo prioritario para disponer en 2004 de más de 200 millones de dosis de la vacuna autorizada. Hasta el momento, están logrando su objetivo. Se produce la vacuna en células Vero usando virus sometidos a siete pasajes, a partir de la cepa NYCBOH actualmente utilizada.

Entretanto, la empresa farmacéutica Aventis Pasteur descubrió que tenía almacenada una gran provisión de vacuna de linfa de ternera, producida en 1958. El fabricante ha sometido a pruebas esa vacuna y, al igual que la FDA, ha encontrado que es muy activa. Se están realizando pruebas para validar la eficacia y la inocuidad en ensayos con seres humanos y para determinar si esta vacuna podría, si es necesario, ser diluida cinco veces. Pensamos que sí se podría. Como la vacuna fue producida tantos años atrás, se ha tomado la decisión de conservarla en reserva para usarla en situaciones de emergencia.

Mientras, un fabricante está produciendo ahora grandes cantidades de agujas bifurcadas y se han comenzado a procesar provisiones de inmunoglobulina antivaccinia.

Como la amenaza de la liberación del virus de la viruela es un problema que persistirá por un tiempo indefinido, se decidió llevar a cabo estudios especiales sobre vacunas en las que fueran menos probables las reacciones adversas graves, pero que tuvieran un efecto protector contra la viruela equivalente al de la cepa NYCBOH. Comúnmente, esta sería una actividad que tomaría tiempo porque el desarrollo de una vacuna diferente y totalmente nueva requiere muchos años de trabajo. Por fortuna, hay dos vacunas experimentales, desarrolladas hace más de 30 años, que han sido sometidas a pruebas limitadas y podrían resultar útiles.

La primera, desarrollada en Alemania, es llamada vacuna de virus vaccinia Ankara modificado (MVA: *Modified Vaccinia Ankara*) (7, 9). Es

una cepa que no sufre replicación y que ha sido usada como vehículo en una serie de estudios sobre vacunas obtenidas mediante técnicas de recombinación del VIH. Como no se multiplica después de la inoculación, probablemente sería inocua si se la administrara a personas con inmunodeficiencia o eccema de vacunación. La segunda vacuna, llamada Lc16m8, fue desarrollada en Japón en los años setenta (7, 9, 10). Es una vacuna viva, atenuada mediante múltiples pasajes a baja temperatura, que fue administrada a unos 50.000 niños japoneses antes de que se interrumpieran los programas de vacunación rutinaria. Produce mucha menos fiebre y reacciones cutáneas menos marcadas que la cepa NYCBOH, pero induce títulos equivalentes de anticuerpos. Los NIH, la FDA y los fabricantes están efectuando actualmente estudios de ambas vacunas.

POLÍTICA DE VACUNACIÓN

Cuando en la primavera de 2002 se volvió evidente que en el otoño habría una cantidad de vacuna más que suficiente para satisfacer las necesidades en caso de una emergencia, se consideraron las opciones para que hubiera mayor disponibilidad de la vacuna antes de que se produjera un brote epidémico de viruela. En la formulación de la política, ha sido necesario ponderar el riesgo incierto del posible uso de la viruela como arma biológica, la frecuencia de las reacciones adversas después de la vacunación y la capacidad del sistema de salud para responder con rapidez y eficacia en caso de que se propagara el virus de la viruela. Las distintas políticas posibles cubren un amplio espectro:

- No vacunar a nadie.
- Vacunar solo a las personas expuestas a un alto riesgo, como los trabajadores de atención de salud, las personas que responden primero, los conductores de camiones y otro personal esencial.
- Vacunar a todo aquel que desee ser vacunado, ya sea con una recomendación de vacunar o con una recomendación de no vacunar.
- Vacunar en forma obligatoria.

La primera y la última de esas opciones ya han sido descartadas. Ahora la interrogante es a quién se debe ofrecer la vacunación. Los trabajadores médicos y de atención de salud pública que tienen más probabilidades de estar expuestos en los centros de salud al comienzo de un brote epidémico son quienes corren el mayor riesgo y podrían llegar a 500.000 personas. Además de este grupo, subsiste la duda de si se debe vacunar a todos los trabajadores esenciales y, si es así, cuáles son los grupos que se considerarían "esenciales". Existe una interrogante adicional: una vez que haya cantidades suficientes de vacuna para propósitos de emergencia y se haya otorgado la licencia a la nueva vacuna preparada mediante cultivos celulares y tisulares, si se debe ofrecer esta vacuna a todos los que deseen vacunarse. Esta debe ser una decisión de la sociedad más que individual, debido al riesgo de que el vacunado pudiera transmitir el virus a otros.

Si la frecuencia de las reacciones adversas previstas fuera comparable a la de las reacciones posteriores a la administración de la vacuna contra la influenza, la decisión sería mucho más fácil. Por desgracia, la vacuna antivariólica es mucho más reactógena que cualquier otra vacuna existente en el mercado. Hay tres complicaciones menos graves: la proliferación generalizada de vaccinia, la inoculación accidental entre los vacunados y los contactos, y la aparición de fiebre y exantema. Además, tres reacciones adversas poco frecuentes pero graves representan complicaciones que, en potencia, ponen en peligro la vida (11-13). La primera es la aparición de vaccinia progresiva, que se presenta en personas cuyo sistema inmunitario no funciona adecuadamente, como los pacientes con SIDA y los que reciben medicamentos inmunosupresores a causa de un trasplante de órganos o un cáncer. En esos individuos, el virus continúa creciendo y propagándose. La segunda complicación grave es el eccema de la vacunación, que puede presentarse en individuos que han tenido eccema o dermatitis atópica en algún momento de su vida. Estas personas pueden sufrir una enfermedad grave a causa del desarrollo difundido

del virus en las áreas afectadas por el eccema. La tercera reacción grave es la encefalitis posvacunal, un problema neurológico serio que solo se ha presentado en personas vacunadas por primera vez. No existen factores predisponentes conocidos y la inmunoglobulina anti-vaccinia tiene escaso valor terapéutico, si bien es beneficiosa en las complicaciones cutáneas. Conforme a los estudios que documentaron las complicaciones posteriores a la vacunación durante los años sesenta, se puede prever que habrá por lo menos 25 casos de reacciones adversas graves en cada millón de vacunados y uno de cada cuatro de esos casos resultará mortal. Si solo una parte de nuestra población fuera vacunada —digamos 100 millones de personas—, esto se traduciría en 100 a 400 defunciones y 2.500 personas con complicaciones graves que posiblemente requirieran hospitalización.

La dificultad para llegar a decisiones acerca de la política de vacunación es que, si bien el riesgo de complicaciones se puede calcular, al menos parcialmente, es muy incierta la probabilidad de que la viruela sea dispersada como arma biológica. Muy probablemente sería dispersada en forma de aerosol, ya sea como un polvo, como el carbunco, o como una nebulización (14). Como sabemos, enormes cantidades del virus de la viruela fueron producidas y almacenadas en la antigua Unión Soviética y el sitio principal de su fabricación todavía es una instalación secreta (2). El entonces Viceministro de Salud de la antigua Unión Soviética admitió este año que, en los años setenta, habían ensayado la dispersión del virus de la viruela mediante la nebulización al aire libre.

¿Con cuánta rapidez podríamos responder en caso de un ataque? Abundantes existencias de vacuna y agujas bifurcadas están envasadas y disponibles para ser distribuidas a cualquier ciudad del país en un lapso no mayor de 12 horas. En varios sitios de la Internet existen materiales educativos para facilitar el diagnóstico. El diagnóstico en el laboratorio requiere hoy que se envíen las muestras a los CDC, pero se están desarrollando materiales de diagnós-

tico para que cualquiera de los más de 100 laboratorios estatales y federales designados pueda confirmar el diagnóstico. Se ha pedido a todos los hospitales que tengan uno o más cuartos de aislamiento en sus salas de emergencia, de tal modo que los pacientes sospechosos con exantema y fiebre puedan ser examinados sin riesgo. Se ha pedido a todas las zonas metropolitanas que elaboren planes para, si fuera necesario, dar cabida a 500 pacientes en entornos con presión negativa, lo que impediría la transmisión por aerosoles. Por último, se ha solicitado a los departamentos de salud que elaboren planes que permitan que la vacuna esté disponible para una gran parte de la población en los primeros siete días posteriores a un ataque. Hasta el momento, solo unas cuantas zonas han logrado esos objetivos.

Nuestra principal estrategia, llamada vigilancia y contención, se basaría en la identificación y el aislamiento tempranos de los pacientes, la vacunación de quienes estuvieron en contacto con el paciente después de que se presentó la fiebre, la vacunación de los familiares de los contactos y la vacunación de todas las personas del hospital que pudieran haber estado expuestas a casos de viruela. Esta es la estrategia que funcionó bien durante el programa de erradicación. Funcionó tan bien gracias a que la viruela no se propaga con rapidez o facilidad; el paciente con viruela por lo general está tan enfermo que cae en cama antes de que la infección pueda ser transmitida a otras personas, y la vacuna antivariólica, aun cuando sea administrada tres o cuatro días después de que la persona se infecte con el virus, protegerá contra un resultado mortal y tal vez prevenga por completo la enfermedad.

El riesgo representado por la viruela debe ser tomado con seriedad. Tenemos que reconocer que la viruela, en cualquier parte del mundo, constituye una amenaza para todos los países. Su control y eliminación serían una emergencia internacional a la cual tendrían que contribuir todos los países para librar al mundo de la enfermedad tan pronto como fuera posible.

REFERENCIAS

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988.
2. Alibek K. *Biohazard*. New York: Random House; 1999.
3. Jenner E. *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox*. Birmingham: Classics of Medicine Library; 1978.
4. Lyon CMD. Comptendu des travaux et des discussions. *Gazette Med Lyon* 1864;19:449-471.
5. Organización Mundial de la Salud. *Normas para las sustancias biológicas. 5. Normas para la vacuna antivariólica. Informe de un Grupo de Estudio*. Ginebra: OMS; 1959. (Serie de Informes Técnicos 180).
6. Organización Mundial de la Salud. *Erradicación de la viruela. Informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: OMS; 1968. (Serie de Informes Técnicos 393).
7. Frey SE, Couch RB, Tacket CO, Treanor JJ, Wolff M, Newman FK, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;346:1265-1274.
8. *The Control of Vaccine Quality in the Smallpox Eradication Programme*. Basel: Karger; 1973.
9. Hochstein-Mintzel V, Hanichen T, Huber HC, Stickl H. An attenuated strain of vaccinia virus (MVA): successful intramuscular immunization against vaccinia and variola. *Zentralbl Bakteriol* 1975;230:283-297.
10. Hashizume S, Yoshizawa H, Morita M, Suzuki K. Properties of attenuated mutant of vaccinia virus, LC16m8, derived from Lister strain. En: Quinnan GV, ed. *Vaccine Virus as Vectors for Vaccine Antigens*. Amsterdam: Elsevier; 1985:87-99.
11. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: national surveillance in the United States. *N Engl J Med* 1969;281:1201-1208.
12. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970;122(4):303-309.
13. Neff JM, Lane JM, Pert JH, Moore R, Millar JD, Henderson DA. Complications of smallpox vaccination. I. National survey in the United States, 1963. *N Engl J Med* 1967;276(3):125-132.
14. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Jahrling PB, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Bio-defense. *JAMA* 1999;281(22):2127-2137.

CARBUNCO

Arthur M. Friedlander¹

INTRODUCCIÓN

El interés actual en la vacunación contra el carbunco responde exclusivamente a la posible amenaza del empleo de *Bacillus anthracis*, el agente etiológico, como arma del bioterrorismo. La enfermedad natural, especialmente el carbunco por inhalación, es sumamente inusual, con menos de 30 casos notificados en los Estados Unidos en el siglo XX. En 1990, durante la Guerra del Golfo, y una vez más en 1998, por primera vez en la historia de la humanidad se tomó la decisión de vacunar a un grupo de personas, no contra la enfermedad natural, sino contra la amenaza del uso de un microorganismo con el propósito de producir una enfermedad. Esa amenaza se materializó en el otoño de 2001, con el brote de carbunco a través de cartas que contenían sus esporas. Ese acontecimiento cambió la cara de la salud pública y de la medicina y alteró nuestra vida personal. Un estudio del Congreso indicó que la liberación intencional de aproximadamente 100 kg desde un avión único que sobrevolará Washington, DC, en condiciones meteorológicas ideales, produciría de 1 a 3 millones de defunciones. Si bien se trata solamente de estimaciones, se puede afirmar que las consecuencias de tal emisión serían catastróficas.

El carbunco por inhalación es una enfermedad que captó la atención de la comunidad médica por primera vez en el siglo XIX, en relación con la revolución industrial en curso en Europa. Otrora una enfermedad pulmonar importante de los trabajadores, lamentablemente constituye en la actualidad un problema a raíz del bioterrorismo.

Los hallazgos clinicopatológicos más drásticos de la enfermedad son un ensanchamiento del mediastino, asociado con pulmones relativamente despejados y a menudo con derrames pleurales bilaterales. Al realizar una tomografía computarizada del tórax, llaman la atención los ganglios linfáticos agrandados masivamente, del tamaño de limones. Desde el punto de vista patológico, los ganglios son hemorrágicos y necróticos y la enfermedad es en realidad una linfadenitis y mediastinitis.

El carbunco guarda relación con los orígenes de las enfermedades infecciosas y la vacunología. Fue la primera enfermedad para la cual Robert Koch determinó definitivamente una etiología microbiana en 1877, cuando demostró el ciclo biológico del *B. anthracis*, desde su persistencia en el medio ambiente en forma de una espora inactiva hasta la germinación y la transformación en un bacilo, para finalmente convertirse en espora una vez más. Algunos años después, Louis Pasteur desarrolló una vacuna viva atenuada contra el carbunco. Se trató de una de las primeras vacunas vivas bacterianas.

El organismo es un bacilo formador de esporas grampositivo, no hemolítico, sin motilidad. Las características de la espora —como su es-

¹ Científico Principal de la División Militar, Instituto de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas del Ejército de los Estados Unidos, Fort Detrick, EUA.

tado latente, persistencia prolongada una vez producida e infectividad mediante aerosoles—, son las que determinan que *B. anthracis* sea uno de los más probables agentes para el bioterrorismo. Se han identificado tres factores de virulencia: una cápsula de ácido poliglutámico antifagocítica y dos toxinas, así llamadas por sus efectos biológicos. Una de las toxinas es letal para los animales de laboratorio y la otra produce edema cuando se inocular en la piel. Los factores determinantes de la virulencia están codificados en plásmidos, al igual que muchos agentes patógenos bacterianos.

PATOGÉNESIS

Nuestro conocimiento de la patogénesis se basa en el trabajo notificado hace muchos años, que recién ahora se está reexaminando por medio de técnicas moleculares más modernas. La espora, que es la forma infecciosa, ingresa a través de una ruptura en la piel, o a través del tracto intestinal o del pulmón; esta última vía es el motivo de preocupación desde la perspectiva del bioterrorismo. En el pulmón, un macrófago alveolar toma la espora y la transporta al ganglio linfático de drenaje regional. Si bien algunas esporas mueren, otras se desarrollan hasta formar el bacilo, que luego escapa o se libera desde el macrófago. La infección se disemina de ganglio en ganglio dentro del mediastino, luego destruye y se escapa del ganglio, y así produce la mediastinitis. La naturaleza de las esporas germinadas *in vivo* se está investigando intensamente. La germinación no es sincrónica, lo cual es importante desde la perspectiva de la terapéutica porque algunas esporas pueden permanecer inactivas en el huésped durante períodos prolongados. Después de que el bacilo escapa de los fagocitos, se encapsula y desarrolla resistencia a fagocitosis posterior. Se producen localmente dos toxinas que generan edema y necrosis. Se cree que las toxinas actúan al comienzo del proceso infeccioso, quizá intracelular y extracelularmente, para interferir con células que participan en la inmunidad innata. En la fase terminal, el organismo y la toxina alcanzan niveles altos en el torrente

sanguíneo. La muerte en el caso del carbunco por inhalación suele deberse a obstrucción linfática y vascular, conjuntamente con derrames pleurales hemorrágicos y toxemia. En referencia a las vacunas, es importante tener en cuenta el punto del proceso infeccioso en el que podría funcionar la vacuna: desde la captación de la espora a la germinación, al bacilo, a la interacción de las toxinas con las células huésped.

Las toxinas son binarias compuestas por dos proteínas diferentes. La protagonista central es una proteína llamada antígeno protector (AP), que se descubrió en primer término como un inmunógeno protector antes de que tuviéramos alguna información sobre las toxinas. Más adelante se tornó aparente la importancia de este AP como protagonista central en las toxinas. El AP une los receptores de las células eucarióticas, recientemente identificados. Luego, una proteasa celular lo segmenta y actúa como receptor para unirse a la superficie celular, ya sea el factor del edema o el factor letal, los componentes enzimáticos del edema y las toxinas letales, respectivamente. Estos complejos de toxinas se transportan luego al citosol celular, donde se manifiestan los efectos tóxicos. El factor del edema eleva el adenosin monofosfato cíclico dentro de las células, lo que probablemente produce edema e interfiere con los neutrófilos y quizá con otras funciones celulares; el factor letal, una proteasa, lisa macrófagos y posiblemente afecta otros tipos de células. Los anticuerpos del AP neutralizan la actividad de las toxinas, y actúan quizá en varias etapas del proceso de intoxicación.

VACUNAS

El concepto inicial de las vacunas contra el carbunco comenzó a finales del siglo XIX, con vacunas vivas atenuadas desarrolladas por Pasteur en Francia y Greenfield en Inglaterra. Unos 20 años después se desarrolló una vacuna antigénica acelular expresada *in vivo*, un concepto interesante desde el punto de vista histórico. La vacuna de Pasteur fue probablemente una combinación de organismos atenuados, encapsulados pero no toxigénicos,

con organismos totalmente virulentos que producían tanto toxinas como cápsula. La ausencia de toxinas o cápsula atenúa el organismo. Max Sterne identificó a finales de la década de 1930 una cepa no encapsulada toxigénica que se ha utilizado desde entonces en todo el mundo para controlar eficazmente el carhunco en animales domesticados y salvajes. En Rusia, se desarrolló una vacuna humana viva atenuada similar, la cual se utiliza aún en la actualidad. El éxito con las primeras vacunas proteicas finalmente llevó al uso de un AP producido *in vitro* como una vacuna, que obtuvo licencia en los Estados Unidos en 1970 y en el Reino Unido en 1979.

En los Estados Unidos, actualmente se emplea la vacuna de adsorción contra el carhunco (AVA por su sigla en inglés: *anthrax vaccine adsorbed*), o Biothrax. Está compuesta por el líquido sobrenadante del cultivo estéril proveniente de una cepa toxigénica no encapsulada atenuada que se adsorbe en hidróxido de aluminio. Está compuesta principalmente por AP. El esquema de vacunación comprende tres dosis iniciales a las 0, 2 y 4 semanas y a continuación dosis a los 6, 12 y 18 meses. El Reino Unido fabrica una vacuna similar, y en países de la antigua Unión Soviética y en China se utiliza una vacuna viva atenuada. Los datos probatorios sobre la eficacia de la vacuna de los Estados Unidos son limitados por la rareza de la enfermedad. Una vacuna similar pero menos potente que la vacuna licenciada en la actualidad se probó en trabajadores de una fábrica de tejidos de lana localizada en New Hampshire, en la década de 1950. Estos son los únicos datos disponibles en personas. Se manifestó un caso de la forma cutánea en el grupo vacunado, en comparación con 13 casos cutáneos y dos casos por inhalación en el grupo tratado con el placebo. La eficacia de esta vacuna fue de 93%. Los casos de carhunco por inhalación fueron insuficientes, cuando se analizaron por separado, para demostrar una protección significativa desde el punto de vista estadístico. No obstante, además de estos dos casos en el grupo tratado con placebo, se

manifestaron tres casos adicionales en los trabajadores de la fábrica de tejidos que decidieron no participar en el ensayo de la vacuna. La eficacia de la vacuna se evaluó también en varios modelos animales. En conejillos de Indias, la vacuna protege precariamente contra una inoculación por atomización con una supervivencia aproximada de 25%. No obstante, tanto en los modelos de conejos como de primates no humanos la vacuna es altamente eficaz, con una supervivencia contra la inoculación letal mayor de 90%.

La demostración de eficacia en los mejores modelos animales y la identificación de correlaciones inmunológicas de protección serán críticas para otorgar la licencia a toda vacuna nueva contra enfermedades como el carhunco, que no pueden examinarse directamente dado el carácter inusual de la enfermedad y la incapacidad de realizar estudios de inoculación en voluntarios. En el modelo de aerosol en conejos para la protección inducida por AVA, los anticuerpos del AP se correlacionan con la inmunidad, medidos por ELISA o neutralización de toxinas letales. Los anticuerpos neutralizantes de toxinas se miden en una valoración *in vitro* por la capacidad de los anticuerpos de proteger a los macrófagos contra la citólisis inducida por toxina letal. Los anticuerpos al AP se producen después de la vacunación con AVA o AP purificado que bloquean el enlace del AP a los receptores celulares y el enlace del factor letal al AP sobre la superficie celular, lo cual produce una reacción a dominios aglutinantes funcionales de la molécula del AP. De una manera un tanto sorprendente, los anticuerpos del AP también inhiben la germinación de las esporas y refuerzan la fagocitosis. De este modo, las vacunas que contienen AP, tanto AVA como AP purificado, parecen inducir anticuerpos que actúan en la toxina y en el organismo mismo.

Los enfoques nuevos a las vacunas se han centrado principalmente en el AP. La iniciativa más avanzada de este tipo utiliza AP recombinante (rPA), producido en varios sistemas de expresión, en combinación con hidróxido de

aluminio como coadyuvante. Otras iniciativas incluyen el uso de mutantes del AP, así como mutantes de los dominios enzimáticos de los factores letal y del edema, en un intento por determinar si los factores letales o del edema contribuyen a la inmunidad inducida solamente por el AP. Por otra parte, se están estudiando muchos coadyuvantes nuevos, así como sistemas alternativos de administración, entre ellos vacunación por vía oral, transcutánea y en aerosol. El ADN, las partículas víricas no autorreproducibles y el adenovirus son algunos de los otros sistemas de administración en evaluación. Lo que es más importante, se está trabajando en iniciativas para identificar antígenos nuevos que podrían contribuir a la inmunidad. Los antígenos de las esporas revelaron protección en algunos animales y se está realizando también trabajo en torno a la cápsula. La secuenciación reciente del genoma del *B. anthracis* ha intensificado los esfuerzos para identificar nuevos factores determinantes de la virulencia y vacunas experimentales.

Se ha comprobado que la vacuna experimental más estudiada, rPA, es altamente eficaz en los modelos del carbunco por inhalación en conejos y primates no humanos, con una supervivencia general mayor de 90%. Esto incluye la supervivencia de 28 de 29 primates no humanos que recibieron una dosis única de la vacuna rPA. Estos resultados de estudios en animales han llevado al inicio de dos ensayos de fase 1 sobre la inocuidad en humanos. Un ensayo, realizado en la Universidad de Maryland junto con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y el Programa Conjunto para la Adquisición de Vacunas del Departamento de Defensa, utiliza rPA producido en una cepa avirulenta de *B. anthracis*. El otro, junto con la Fundación Henry Jackson en el Instituto de Investigación del Ejército Walter

Reed y la Compañía de Vacunas Dynport, emplea rPA producido en *E. coli*.

CONCLUSIÓN

En resumen, el carbunco se considera desde hace mucho tiempo como uno de los agentes que con mayor probabilidad se emplearía con fines bioterroristas y somos afortunados en tener una vacuna con licencia. Además, estamos bien avanzados en el desarrollo de una nueva vacuna rPA que debiera ingresar a ensayos humanos de fase 1 en unos cuantos meses. No obstante, aún queda mucho por aprender sobre el mecanismo de inmunidad, especialmente las correlaciones de inmunidad que serán necesarias para licenciar toda vacuna nueva, dado que es altamente improbable que pueda evaluarse directamente en las personas. Los progresos en la genómica de *B. anthracis* pueden también llevar a la identificación de factores potenciales nuevos de virulencia y vacunas experimentales.

BIBLIOGRAFÍA

- Friedlander AM. Anthrax-clinical features, pathogenesis, and potential biological warfare threat. En: Remington JS, Swartz MN, eds. Vol. 20: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Malden, Massachusetts: Blackwell Scientific; 2000:335-349.
- Friedlander AM, Pittman PR, Parker GW. Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. *JAMA* 1999;282(22): 2104-2106.
- Friedlander AM, Welkos SL, Ivins BE. Anthrax vaccines. En: Koehler T, ed. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. New York: Springer-Verlag; 2002:33-60.
- Lacy DB, Collier RJ. Structure and function of anthrax toxin. En: Koehler T, ed. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. New York: Springer-Verlag; 2002:61-86.

VACUNAS CONTRA LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

Clarence J. Peters¹

INTRODUCCIÓN

Si bien existen muchos agentes patógenos que podrían ser usados como armas biológicas por terroristas, solo unos cuantos son considerados muy problemáticos. Por consiguiente, tiene sentido concentrarse en los agentes patógenos que pueden causar muchas víctimas (recuadro 1). Entre ellos, están los agentes que se dispersan en forma eficaz como aerosoles y los que son muy contagiosos, como los que producen la viruela y el carbunco. Los agentes causantes de la viruela y el carbunco son los que pueden ser adaptados más fácilmente para usarlos como armas biológicas. Los restantes requieren otras habilidades para convertirse en verdaderas armas de destrucción masiva.

Las fiebres hemorrágicas virales (recuadro 2) también generan gran preocupación. Esas fiebres ilustran algunos de los problemas inherentes al desarrollo de cualquier vacuna para la defensa biológica. Dado que son varias las familias de virus involucradas, será necesario desarrollar múltiples vacunas. Además, es importante tener en cuenta que todas las vacunas son de por sí peligrosas. En el caso de la mayoría de las poblaciones civiles, los medicamentos terapéuticos por lo general proporcio-

nan un método de protección más viable que las vacunas preventivas, punto bien ilustrado por el reciente debate acerca del empleo de la vacuna antivariólica. Dicho esto, hay que señalar que los medicamentos tampoco están exentos de riesgos ni se cuenta con fármacos para combatir todos esos agentes patógenos.

Por otra parte, esos virus no solo representan una amenaza como armas biológicas, sino que algunos son importantes agentes patógenos emergentes. En los últimos cinco años, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos han trabajado con muchos agentes patógenos incluidos en el nivel 4 de bioseguridad (BSL-4) (recuadro 3). Cada año, al parecer, traía un nuevo virus—como el hendravirus o el nipavirus— o un virus antiguo que se comportaba en una forma inesperada, como el virus de los Andes que se convirtió en el primer hantavirus transmitido de persona a persona o el virus de la fiebre del Valle del Rift, que se trasladó desde su hogar en África a la península de Arabia. Todos ellos son infecciosos en forma de aerosoles, como lo son todos los agentes del BSL-4. En consecuencia, constituyen amenazas biológicas y pueden ser usados como armas de destrucción masiva.

Hay entonces al menos dos buenas razones para producir vacunas contra esos agentes: su función como agentes patógenos emergentes y su potencial de ser usados como armas biológicas por el terrorismo. Existe una tercera razón,

¹ Profesor y Director del Centro para la Defensa Biológica, Universidad de Texas, División Médica, Galveston, EUA.

RECUADRO 1. Agentes biológicos más peligrosos que podrían ser usados por el terrorismo.

Bacterias:	Virus:
Carbunco	Víruela
Peste	Víruela de los monos
Tularemia	Arenavirus
Tifus y otras rickettsiasis críticas	Filovirus
Muermo	Fiebre del Valle del Rift
atas	Flavivirus transmitidos por garrapatas
	Alfavirus (EEV)
	Virus Nipah

RECUADRO 2. Fiebres hemorrágicas virales.

Arenaviridae

- Fiebre de Lassa
- Fiebres hemorrágicas sudamericanas (argentina, boliviana, etc.)

Bunyaviridae

- Flebovirus, fiebre del Valle del Rift
- Nairovirus, fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo
- Hantavirus, fiebre hemorrágica con síndrome renal y síndrome pulmonar por hantavirus

Filovirus

- Fiebre hemorrágica por el virus de Marburg
- Fiebre hemorrágica por el virus de Ebola

Flavivirus

- Fiebre amarilla
- Fiebre hemorrágica dengue (no constituye una amenaza biológica)
- Enfermedad de la selva de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk

de América y en la Unión Soviética en infecciones provocadas por aerosoles. Durante la era de la Fundación Rockefeller, a comienzos de los años treinta, la fiebre amarilla provocó muchos casos y defunciones entre los trabajadores de laboratorio. Antes de la vacunación, de las 55 personas que trabajaban con el virus en laboratorios, 16 enfermaron y cinco fallecieron. Después de la vacunación, de 189 trabajadores de laboratorio, ninguno enfermó y ninguno falleció. Después de mayo de 1931, la División de Salud Internacional vacunó a su personal con la vacuna 17D contra la fiebre amarilla.

Evidentemente, para los investigadores es una ventaja muy real la existencia de vacunas contra algunos de esos agentes, aun cuando su inocuidad no esté suficientemente comprobada para su uso en la población general.

En este capítulo se examinará un estudio de caso del desarrollo de vacunas para las fiebres hemorrágicas sudamericanas y luego se considerarán brevemente las vacunas contra la fiebre del Valle del Rift.

VACUNA CONTRA LA FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA

El virus de Junín, que causa la fiebre hemorrágica argentina, apareció por primera vez en los años cincuenta. Se propagó por las pampas de Argentina, en zonas donde viven millones de habitantes, y afectó gravemente la economía

que tal vez no sea tan evidente si uno no trabaja en un laboratorio: es preciso elaborar vacunas para proteger al personal de laboratorio que manipula esos virus. La fiebre amarilla, por ejemplo, fue estudiada en los Estados Unidos

RECUADRO 3. Virus del nivel 4 de bioseguridad (BSL-4) que manejaron los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades entre 1995 y 2000.

1995	Virus Hendra	Los australianos descubren un nuevo paramixovirus
1995	Virus de Ebola	Epidemia en Zaire y Gabón; la especie de Zaire es exportada a Sudáfrica
1996	Virus de Ebola	
1996	Virus de los Andes	Hantavirus con transmisión de persona a persona
1997	Síndrome pulmonar por hantavirus	El total de casos reconocidos en América del Sur llega a 229
1997	Fiebre del Valle del Rift	Epidemia en África Oriental asociada con ENOS (fase El Niño/Oscilación Austral)
1997-1998	Virus Nipah	Descubierto en Malasia; 289 casos, tasa de letalidad de 37%
1998	Viruela	¿Función como arma biológica del terrorismo?
1998-1999	Síndrome pulmonar por hantavirus	Asociado con ENOS, en el sudoeste de los Estados Unidos (roedores, casos humanos)
1999	Virus de Marburg	Activo en la República Democrática del Congo; múltiples genotipos
1999	Fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo	Informes de actividad en Asia Central, Rusia
2000	Virus de Ebola	Epidemia en Uganda, especie sudanesa
2000	Fiebre del Valle del Rift	Epidemia en Yemen, Arabia Saudita

del país. A nivel mundial, la enfermedad es de carácter focal, pero no lo es para Argentina a causa de sus enormes consecuencias para las divisas del país. Hubo cientos y a veces miles de casos de fiebre hemorrágica argentina cada año. La tasa de mortalidad de la enfermedad es de entre 15% y 30% y es una enfermedad debilitante de la cual los sobrevivientes tardan uno o dos meses en recuperarse.

Varios de los obstáculos observados en el desarrollo de vacunas también se presentan en los intentos para desarrollar una vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina: la falta de apoyo político, los elevados riesgos económicos y jurídicos y las dificultades para traducir la investigación preclínica en productos usados en el ser humano. Además, se trata de un virus peligroso. Por otra parte, existe poco interés científico y escaso financiamiento para encontrar formas nuevas de promover el desarrollo de esta vacuna, si bien este aspecto no se examina ampliamente.

También existen obstáculos específicos para el desarrollo de una vacuna que proteja contra

la fiebre hemorrágica argentina, los que incluyen la letalidad del virus progenitor y su neurovirulencia y transmisibilidad, así como el problema de las infecciones persistentes, inherente a todos los arenavirus. Sin embargo, ha resultado que la virulencia y la capacidad de infección por aerosoles del virus progenitor fue una ventaja oculta al desarrollar una vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. Después de que el virus fue inicialmente aislado, muchas personas contrajeron la enfermedad en la zona endémica y hubo varias defunciones entre el personal de laboratorio. Un investigador del país usó un virus que había sido atenuado en cobayos para inocular a algunas de las personas que trabajaban en su laboratorio, algo que no podría haber sucedido en la actualidad porque ese virus no hubiera satisfecho los criterios de aceptabilidad. No obstante, las personas inoculadas que trabajaban en el laboratorio sufrieron solo fiebre leve y trombocitopenia y presentaron respuestas adecuadas de anticuerpos neutralizantes. Este experimento dio como resultado la disponibi-

lidad de una cepa viral contra la cual se puede determinar el grado de atenuación que requiere los virus de tipo salvaje.

Hay otras ventajas que contribuyeron al progreso del desarrollo de esta vacuna. Se contaba con buenos modelos animales: ratones jóvenes, cobayos y macacos. Además, el interés activo del gobierno de Argentina en el desarrollo de esta vacuna tuvo una importancia fundamental. Por una parte, se creó un laboratorio de salud pública, el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio Maiztegui (INEVH); por otra, se estableció una instalación productora de vacuna (1). El virólogo argentino que vino a trabajar al Instituto de Investigaciones Médicas sobre Enfermedades Infecciosas dependiente del Ejército de los Estados Unidos de América (USAMRIID), Julio Barrera Oro, fue un elemento absolutamente esencial para ese esfuerzo. Barrera Oro se había formado con Joseph L. Melnick, un especialista en vacunas clásico como pocas veces se ve en estos días. El aporte y el apoyo de la OPS también resultaron fundamentales. En ese momento, el Ejército de los Estados Unidos mantenía una infraestructura que podía proporcionar bancos celulares certificados que satisfacían los requisitos para la producción de vacunas y una planta de fabricación. La OPS aportó, y continúa aportando, conocimientos especializados en ese campo. El apoyo de la Organización y las conexiones internacionales fueron particularmente valiosos para llevar a cabo algunas de las etapas avanzadas. Neil Halsey y sus colegas de la Universidad Johns Hopkins se movilizaron para ayudar a USAMRIID, la OPS y, especialmente, el INEVH en los ensayos sobre el terreno con la vacuna. Las personas con fiebre hemorrágica argentina aguda se trataban con plasma inmunitario; si bien no era lo ideal, al menos podría emplearse en caso de que hubiera una reversión a la virulencia en las pruebas iniciales con seres humanos. Por último, a diferencia de lo que sucede con el carbunco, la fiebre hemorrágica argentina se presenta anualmente en un lugar geográfico definido, que dispone de una buena infraestructura de salud pública.

La vacuna se desarrolló y empezó la inoculación en voluntarios. La respuesta de anticuerpos fue mala: menos de 1% de los anticuerpos generados por la enfermedad natural. No obstante, en algunos de esos voluntarios el índice de simulación durante un período de un año mostró buenos indicios de inmunidad celular (2). Además, con una prueba de neutralización más sensible, casi todos presentaron algunos anticuerpos generados por la vacuna (3). Luego se inició un ensayo controlado de doble ciego con placebo, efectuado sobre el terreno, y se encontró que la vacuna era de hecho eficaz (4). Posteriormente se administró la vacuna a las personas expuestas a mayor riesgo de contraer la enfermedad.

La vacuna comenzó a ser usada en forma intensiva alrededor de 1990 y hubo una clara disminución del número de casos. Con el tiempo, después de la vacunación sin incidentes de unas 250.000 personas, el número de casos bajó a aproximadamente 100 al año, en lugar de los 600 a 800 casos observados anteriormente. Aun ahora, más de 10 años después, solo se enferma alrededor de una persona vacunada al año; en consecuencia, la vacuna parece tener efectos perdurables. Hay mucho más que hacer en relación con el desarrollo de esta vacuna, pero al menos contamos con una vacuna viva atenuada tradicional que es eficaz. La vacuna no ha causado ningún efecto secundario grave en unos 250.000 adultos que fueron vacunados y ha resultado útil para controlar la enfermedad, si bien existen muchos más subgrupos que es preciso estudiar (5). Se ha fabricado la vacuna en Pergamino, Argentina, en lotes prototípicos.

Por desgracia, si bien el INEVH, la OPS y otros organismos involucrados en el esfuerzo por desarrollar la vacuna se concentraron en fortalecer la capacidad de producción, se descuidaron otros elementos críticos. Por ejemplo, no existe ningún organismo regulador con experiencia que pueda evaluar la vacuna y otorgarle la licencia, problema que se está abordando en la actualidad.

Hay otros tres arenavirus que son agentes patógenos muy virulentos para el ser humano.

La vacuna de Junín protege contra el pariente más cercano, el virus de Machupo (6), que causa la fiebre hemorrágica en Bolivia, pero no contra el virus Sabiá de Brasil o el virus Guaritaro de Venezuela.

LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

La fiebre del Valle del Rift (FVR), otra fiebre hemorrágica viral, es una enfermedad endémica en África, con epidemias intermitentes en toda África al sur del Sahara. Las epidemias son propiciadas por el clima, por lo que las lluvias intensas provocan grandes cantidades de casos y enormes pérdidas económicas; la enfermedad mata el ganado ovino y bovino y provoca abortos en los animales infectados, además de que aumenta la posibilidad de que la enfermedad pudiera ser introducida en sitios fuera de su zona endémica. Los epidemiólogos están comenzando a predecir las epidemias, que pueden entonces ser prevenidas mediante la vacunación.

El virus de la FVR constituye un blanco fácil para las vacunas ya que los anticuerpos neutralizantes parecen ser suficientes para hacer frente a la enfermedad. Sin embargo, se necesitan vacunas para los seres humanos y los animales. Además, el virus de la FVR pertenece al grupo de virus transmitidos por mosquitos, que tienen capacidad para trasladarse por todo el mundo (cuadro 1).

Estos virus tienen ya sea un vector que traza el camino hacia el hombre (como *Aedes aegypti* en el caso de la fiebre amarilla o el dengue sería un buen ejemplo) o múltiples vectores (como el virus de la encefalitis equina venezolana o el virus de la fiebre del Valle del Rift). También pueden utilizar como amplificadores especies vertebradas presentes en muchas zonas diferentes. La fiebre del Valle del Rift ya se ha propagado a Egipto más de una vez y ahora está en la Península de Arabia. Según los estudios de laboratorio, se piensa que los mosquitos de América del Norte y del Sur podrían transmitir este virus con mucha eficiencia.

CUADRO 1. Enfermedades por arbovirus que pueden propagarse en todo el mundo, sus vectores y sus amplificadores vertebrados.

Enfermedad	Vector	Amplificador
Fiebre amarilla	<i>Aedes aegypti</i>	Ser humano
Dengue	<i>Aedes aegypti</i>	Ser humano
Chikungunya	<i>Aedes aegypti</i>	Ser humano
Fiebre del Nilo Occidental	<i>Culex pipiens</i>	Aves
Encefalitis equina venezolana	Múltiples	Caballos
Fiebre del Valle del Rift	Múltiples	Ganado ovino y bovino

¿Qué se ha hecho en cuanto a vacunas? El ejército de los Estados Unidos desarrolló una vacuna inactivada que se ha usado en varios miles de personas. Se la empleó en las Fuerzas Suecas de Defensa cuando se produjo la epidemia en Egipto en 1977. Aunque no es una vacuna excelente, tampoco es mala (7). Por desgracia, no existen grandes existencias de esta vacuna y no se la puede fabricar nuevamente. Las cepas atenuadas no generan suficiente antígeno para la producción de la vacuna y se deben usar entonces cepas de tipo salvaje, que requieren una instalación especial de fabricación y contención. El ejército estadounidense solía tener una instalación de esa clase, pero ya no la tiene.

A fines de los años ochenta, el ejército estadounidense desarrolló una vacuna viva atenuada para el ser humano. Se le llama vacuna MP-12 porque fue sometida a 12 pasajes en presencia del mutágeno 5-fluoracilo y luego fue amplificada; finalmente se desarrolló una cepa que tenía regiones atenuantes en los tres segmentos del ARN viral (8, 9). La vacuna mostró una reducida neurovirulencia en los macacos rhesus (10); fue atenuada en múltiples especies, incluidas ovejas, ovejas preñadas, corderos, ganado bovino, fetos bovinos, primates no humanos, ratones, ratas y hámsters. La vacuna induce la producción de anticuerpos neutralizantes y protege de la inoculación con virus virulentos. Se produce la transmisión por conducto del mosquito, pero las viremias que se presentan en los seres humanos u otros anima-

les no son lo suficientemente elevadas para infectar a los insectos por vía oral. Es preciso que los mosquitos ingieran sangre artificial especial o sean inoculados directamente. Se ha usado la vacuna en unas 66 personas, sin efectos secundarios importantes. Una dosis intramuscular de 25.000 a 50.000 unidades formadoras de pústulas (UFP) producirá una tasa alta de seroconversión y anticuerpos neutralizantes persistentes. Los lotes iniciales de la MP-12 han permanecido en congeladores sin ser tocados en los últimos años. Sería conveniente sacar a esta vacuna de su sueño helado y usarla nuevamente para ver si es en realidad una vacuna adecuada. Como se sabe, el empleo de una vacuna viva atenuada en 66 personas no significa nada y el próximo vacunado podría ser un desastre. Evidentemente se requiere investigación adicional sobre esta vacuna.

¿VACUNAS PARA LA SALUD PÚBLICA O PARA LA DEFENSA CONTRA ARMAS BIOLÓGICAS?

El desarrollo de vacunas para hacer frente a amenazas biológicas será un proceso muy diferente del que implica la producción de vacunas para la salud pública. A continuación se mencionan algunos de los elementos esenciales en el desarrollo de vacunas para fines de salud pública:

- El conocimiento de la carga de enfermedad y la patogénesis de la enfermedad.
- Una numerosa población destinataria que permita poner a prueba la eficacia y la inocuidad de la vacuna.
- Una gran comunidad experimentada en el campo de la investigación y el desarrollo, incluidos laboratorios de organismos gubernamentales —como los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos— y académicos, la industria de la vacuna y la industria de la biotecnología.
- Incentivos comerciales para la inversión.

Organizaciones como la OPS y los CDC, por ejemplo, podrían identificar la carga de la enfermedad, mientras que los NIH auspiciarían investigaciones sobre la patogénesis. Hay grandes poblaciones en las cuales se pueden ensayar vacunas virales y en muchos casos existen los conocimientos adecuados y los incentivos comerciales. Por el contrario, en el caso de la defensa contra armas biológicas, es mucho más difícil hacer que la ecuación entre riesgos y beneficios sea congruente con el modelo de salud pública.

El riesgo de la aparición de la viruela puede ser equivalente a cero o demasiado alto para ser aceptado y los aspectos políticos son difíciles. Además, se sabe mucho menos acerca de estos agentes y, por supuesto, no existen incentivos económicos. La lista siguiente señala algunos criterios que se deben tener en cuenta al decidir para cuáles grupos de agentes sería posible desarrollar una vacuna y para cuáles no:

- Conocimiento de la biología de cada grupo de agentes, de tal modo que sea posible una respuesta rápida (hay que recordar las lecciones aprendidas con el VIH-1).
- Estrategias específicas para los agentes que constituyan las amenazas más importantes, o determinar si ya existen algunas vacunas posibles (por ejemplo, contra el carbunco, la viruela, la fiebre del Valle del Rift, la fiebre hemorrágica argentina).
- Métodos genéricos para otros problemas (por ejemplo, los flavivirus transmitidos por garrapatas).
- Una vía realista para obtener un remedio utilizable (la lección de la TC-83, la ribavirina, la vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina).

El VIH o el virus de Ebola son ejemplos del primer apartado de la lista. En términos de estrategias específicas para cada agente, el carbunco y la viruela son sin duda algunas de las amenazas más importantes y deberían existir vacunas adecuadas para ambas enfermedades. La fiebre del Valle del Rift y la provocada por

el virus de Junín constituyen amenazas importantes (de la categoría A, según la clasificación del gobierno de los Estados Unidos) y se está a punto de obtener vacunas para esas enfermedades. También se deben considerar criterios más genéricos para las vacunas, al igual que en el área del desarrollo de medicamentos. Por ejemplo, hay flavivirus transmitidos por garrapatas que ciertamente constituyen amenazas biológicas, como los de la fiebre hemorrágica de Omsk, la enfermedad de la selva de Kyasanur y la encefalitis transmitida por garrapatas. Si se pudieran obtener medicamentos de amplio espectro contra esas amenazas, habría la oportunidad de intervenir en la enfermedad natural para determinar la eficacia de esos medicamentos en el tratamiento de pacientes infectados, lo que también aportaría en cierta medida un seguro contra las amenazas biológicas.

Hay varios aspectos que se incluyen en la ecuación más amplia, pero en general esas experiencias no son apreciadas. Por ejemplo, la TC-83 es una vacuna viva atenuada contra la encefalitis equina venezolana, desarrollada en los años cincuenta y sesenta. Ha sido usada en unos cientos de personas y no es una vacuna adecuada. Provoca malestar en 10% de los receptores y su porcentaje de seroconversión no es tan bueno como debería ser; no obstante, evita que muchos trabajadores de laboratorio y de campo sufran infecciones mucho más graves, provocadas por el virus salvaje. En consecuencia, aun cuando no debe ser usada a nivel de la población, la vacuna ha sido de hecho muy útil. La protección del personal de laboratorio con la vacuna ha permitido un progreso más rápido y seguro de las investigaciones sobre el virus de la encefalitis equina venezolana, incluido el desarrollo de mejores vacunas posibles. Por desgracia, varias vacunas que se incluyen en esta categoría ya no están disponibles para los investigadores o tienen un costo prohibitivo. Para abordar seriamente las investigaciones sobre fiebres hemorrágicas virales y otros virus peligrosos, es preciso poner este tipo de vacunas —en particular contra la encefalitis equina venezolana y

la fiebre del Valle del Rift— a disposición de las personas expuestas a un alto riesgo, como los trabajadores de laboratorio y los veterinarios.

Los medicamentos antivirales también cumplen una función importante en el control de las fiebres hemorrágicas virales cuando no existen vacunas o no es práctica su distribución. Por ejemplo, la ribavirina ha sido muy beneficiosa en el tratamiento de las enfermedades por arenavirus. Además de tratar las infecciones naturales, también es una terapia eficaz para los trabajadores de laboratorio y el personal médico que están en contacto con pacientes infectados. Tal vez la mayor necesidad en esta área sea un medicamento para tratar las infecciones por filovirus porque no existe una vacuna práctica, un medicamento eficaz u otra profilaxis posterior a la exposición.

La historia de la vacuna contra el virus de Junín ilustra algunos principios importantes. Desde el comienzo, su desarrollo fue una misión internacional: la infraestructura de los Estados Unidos y los conocimientos prácticos de la Argentina para producir una vacuna eficaz. Las pruebas iniciales de las fases 1 y 2 en los Estados Unidos condujeron a los ensayos de las fases 2 y 3 en la Argentina, donde la enfermedad es endémica. El empleo posterior de la vacuna en la Argentina permitió generar una base de experiencias entre las personas en riesgo, que permitirían que la vacuna fuera distribuida fuera de la zona endémica en una situación de emergencia (5). Este tipo de esfuerzo debe repetirse y hay que superar muchos obstáculos de la fabricación y reglamentación, si se desea obtener vacunas contra las amenazas biológicas del terrorismo y de las enfermedades infecciosas emergentes.

REFERENCIAS

1. Barrera Oro JG, McKee KT Jr. Hacia una vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. *Bol Oficina Sanit Panam* 1992;112(4):296-305.
2. Peters CJ, Kenyon RH, Barrera Oro JG, McKee KT Jr, MacDonald C. "Assays of cell-mediated immunity in recipients of a live, attenuated Junin virus vaccine." Resumen presentado en el 39th Annual Meeting of the American Society of

- Tropical Medicine and Hygiene. Boston, MA, 1-5 de diciembre de 1991.
3. Barrera Oro JG, McKee KT Jr, Spisso J, Mahlandt BG, Maiztegui JI. A refined complement enhanced neutralization test for detecting antibodies to Junin virus. *J Virol Methods* 1990;29(1):71-80.
 4. Maiztegui JI, McKee KT Jr, Barrera Oro JG, Harrison LH, Gibbs PH, Feuillade MR, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J Infect Dis* 1998;177(2):277-283.
 5. Enria DA, Barrera Oro JG. Junin virus vaccines. En: Oldstone MBA, ed. *Arenaviruses II. Current Topics in Microbiology and Immunology*. New York: Springer-Verlag; 2002:239-261.
 6. Barrera Oro JG, Lupton HW, Jahrling PB, Meehan J, Kenyon RH, Peters CJ. Cross-protection against Machupo virus with Candid #1 live attenuated Junin virus vaccine. Trabajo presentado en el Second International Conference on the Impact of Viral Diseases on the Development of Latin American Countries and the Caribbean Region. Buenos Aires, Argentina, 20-26 de marzo de 1988.
 7. Pittman PR, Liu CT, Cannon TL, Makuch RS, Mangiafico JA, Gibbs PH, et al. Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans: a 12-year experience. *Vaccine* 1999;18(1-2):181-189.
 8. Caplen HC, Peters CJ, Bishop DHL. Mutagen directed attenuation of Rift Valley fever virus as a method for vaccine development. *J Gen Virol* 1985;66:2271-2277.
 9. Saluzzo JF, Smith JF. Use of reassortant viruses to map attenuating and temperature-sensitive mutations of the Rift Valley fever virus MP-12 vaccine. *Vaccine* 1990;8(4):369-375.
 10. Morrill JC, Peters CJ. Pathogenicity and neurovirulence of a mutagen-attenuated Rift Valley fever vaccine in rhesus monkeys. *Vaccine* 2003; 21(21-22):2994-3002.

PARTE VII

REGLAMENTACIÓN Y SEGURIDAD

LA PERSPECTIVA DEL SECTOR PÚBLICO

Manfred Haase¹

Desde 1995, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA: *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) se ha encargado de establecer normas de seguridad y de reglamentación para medicamentos y vacunas. El equilibrio entre la seguridad y la disponibilidad de las vacunas se ha convertido en un enorme reto, no solo para los organismos regulatorios sino también para los fabricantes.

En la actualidad, las vacunas están sujetas a reglamentos muy estrictos y en la reglamentación participan principalmente la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EMEA en la Unión Europea y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos de América. En los países menos desarrollados, hay una tendencia a aceptar los reglamentos y las evaluaciones realizadas por la EMEA y la FDA, aun cuando esos criterios tal vez no tomen en cuenta importantes problemas locales. Además, esta situación no propicia la creación de organismos independientes de reglamentación en los países en desarrollo. La reglamentación constituye una respuesta a los riesgos relacionados con la vacunación. Si bien las vacunas modernas son seguras, no están por completo exentas de riesgos ya que algunas personas sufren reacciones adversas después de la vacunación. La reglamentación es también una respuesta a la presión del pú-

blico, basada en acontecimientos históricos; el público no acepta fracasos, no perdona errores y no quiere correr riesgos. En ciertos casos, el miedo a que la vacunación provoque reacciones adversas podría superar el temor a contraer las enfermedades que las vacunas previenen. Esta situación plantea un interrogante: ¿Está excesivamente reglamentado el sector de las vacunas? Este interrogante es válido y debe ser formulado, especialmente a la luz de un editorial publicado en 2002 en *Nature Immunology* (1), que llamó la atención acerca de la escasez mundial de vacunas.

¿Podría haber contribuido a esa escasez la labor de los organismos de reglamentación? En todo el mundo, esos organismos persiguen los mismos objetivos y son impulsados por el mismo interés: garantizar la calidad, la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas. En gran medida, esto se logra con ayuda de las pautas establecidas en la reglamentación, las prácticas adecuadas de fabricación, las pruebas oficiales de los lotes, la vigilancia posterior a la comercialización y —algo no menos importante— lo que en la Unión Europea llamamos “notas de orientación” sobre la calidad de las vacunas, así como sobre las pruebas preclínicas y clínicas.

Ha habido un rápido progreso en el campo del desarrollo de vacunas, que exige una revisión periódica de las pautas de la reglamentación. Las vacunas tradicionales son mejoradas mediante nuevas tecnologías de producción, la eliminación de agentes conservadores y la sus-

¹ Miembro del Comité para Especialidades Farmacéuticas, Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, Londres, Inglaterra.

titución de la albúmina humana. El progreso tecnológico ofrece la perspectiva de una nueva generación de vacunas, como las que contienen combinaciones nuevas de antígenos, ácidos nucleicos y vectores vivos. Se han otorgado licencias a varias vacunas combinadas en la Unión Europea, pero no en los Estados Unidos. Esas vacunas contienen de 7 a 10 antígenos diferentes y plantean retos importantes a los organismos de reglamentación. ¿Qué deben tener en cuenta estos organismos cuando consideran nuevas medidas orientadas a mejorar la seguridad de las vacunas? Deben examinar las consecuencias para la seguridad general y su influencia en la eficacia y el abastecimiento. Por ejemplo, la sustitución del tiomersal como agente conservador exige una nueva evaluación de los riesgos y beneficios. La eliminación del tiomersal hace necesario cambiar los viales para múltiples dosis por otros para una sola dosis, lo cual tiene importantes repercusiones en el abastecimiento. La industria de las vacunas ha señalado que ese último cambio daría como resultado una pérdida acumulada de 25% del producto a causa del sobrellenado de los viales con dosis únicas.

La reglamentación debe propiciar nuevos avances tecnológicos, pero también mantener criterios rigurosos de calidad que aborden todos los problemas de seguridad y traten de evitar las diferencias en las normas reguladoras. No se puede negar que esta es una tarea difícil en extremo. Las medidas de reglamentación no deben convertirse en obstáculos para el desarrollo o el comercio de vacunas nuevas. Como ha sucedido en el pasado, las diferencias entre los distintos reglamentos pueden colocar a un país en una posición más ventajosa. Un problema es cómo lograr que las estructuras reguladoras existentes funcionen con más eficiencia, con el fin de alentar el desarrollo de vacunas mejoradas que satisfagan las necesidades de salud pública y, al mismo tiempo, generar pautas apropiadas para salvaguardar el interés público. En el pasado, los organismos europeos de reglamentación han tratado de estimular el desarrollo de mejores vacunas generando pautas apropiadas, como las siguientes:

- Una nota de orientación acerca de aspectos biológicos y farmacéuticos de las combinaciones de vacunas.
- Una nota de orientación sobre pruebas farmacológicas y toxicológicas preclínicas de las vacunas.
- Una nota de orientación sobre la evaluación clínica de vacunas nuevas.
- Varias notas de orientación sobre los requisitos para conseguir la autorización de la circulación de los lotes de vacuna.²

La industria de las vacunas apoyó estos esfuerzos por armonizar más los requisitos técnicos aplicables al registro de las vacunas en Europa y las notas de orientación han beneficiado a la industria al reducir el tiempo y los recursos invertidos en el desarrollo de vacunas, lo cual permite que se lancen simultáneamente vacunas nuevas en los países europeos y se facilite la globalización del mercado. Sin embargo, la industria se ha quejado de que a menudo no ha participado en la elaboración de las notas de orientación desde una etapa suficientemente temprana, por lo que los requisitos resultantes entrañaron una carga adicional para los fabricantes. Es necesaria una colaboración más estrecha entre todas las partes interesadas —organismos de reglamentación, fabricantes, prestadores de servicios de salud, investigadores y consumidores— para perfeccionar esos procesos. Las pautas y los requisitos no son los únicos aspectos pertinentes; como todos los productos biológicos, las vacunas son el resultado de varios años de inversión, que incluyen el trabajo de desarrollo, las formulaciones, los estudios de estabilidad, los ensayos clínicos y el registro. En consecuencia, las medidas para aumentar la cooperación entre los fabricantes y los organismos de reglamentación (señaladas a continuación) tal vez contribuyan a la obtención de mejores vacunas en el futuro.

² Estas y otras notas de orientación pueden ser consultadas en el sitio de la EMEA en la Internet: www.emea.eu.int.

1. Incorporar los aspectos de reglamentación en una etapa temprana en la vida del producto.
2. Identificar tempranamente posibles problemas de la reglamentación.
3. Organizar reuniones informales con las autoridades pertinentes.
4. Plantear las preguntas adecuadas tan pronto como sea posible durante el desarrollo del producto.
5. Abordar los problemas antes de invertir demasiado en el proyecto general.
6. No vacilar en cambiar de dirección en el proceso de desarrollo con el fin de abordar debilidades o problemas identificados.

Actualmente, los requisitos reglamentarios constituyen una restricción importante para los fabricantes y proveedores de vacunas. El empleo de agentes conservadores que contienen mercurio, como el tiomersal, es un problema antiguo. ¿Hasta dónde pueden llegar los organismos de reglamentación para minimizar los riesgos del tiomersal antes de que los fabricantes abandonen el desarrollo y la producción de vacunas? Si bien no hay pruebas del daño causado por el grado de exposición al mercurio presente en las vacunas, los organismos recomiendan el empleo de vacunas sin agentes conservadores que contengan mercurio. Además, la posible contaminación de proteínas del plasma humano, usadas como excipiente de las vacunas, con virus transmitidos por la sangre o con el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ha llevado a recomendar la eliminación de esos agentes estabilizadores.

¿Dónde existen otros problemas potenciales o reales en el ámbito de la reglamentación? Las diferencias entre las normas reguladoras y los requisitos de las diversas regiones subrayan la necesidad de otras medidas para lograr la ar-

monización a nivel mundial. Las incompatibilidades entre las pautas de Europa y las de América del Norte, los requisitos establecidos por la OMS y el UNICEF y los requisitos de las farmacopeas regionales son solo algunos ejemplos. Esas diferencias plantean dificultades para los fabricantes y a veces vuelven virtualmente imposible que estos sigan las pautas. Sería útil fomentar una colaboración más activa entre la FDA, la OMS y la EMEA como organismos de reglamentación. No obstante, este objetivo no se puede alcanzar con facilidad fuera del ámbito de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos Aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (ICH: *International Conference on Harmonization*). La necesidad de una armonización a nivel mundial es evidente. La ICH ya ha adoptado requisitos uniformes con respecto a las pruebas de estabilidad, la evaluación de la seguridad viral, los constructos de expresión en las células de producción de ADNr, los sustratos celulares y las especificaciones. Esto demuestra que, si bien la armonización tal vez sea un sueño, puede convertirse en una realidad.

En conclusión, los encargados de reglamentar la producción de vacunas deben aplicar la siguiente regla de oro: la introducción de medidas, en particular las tomadas en relación con riesgos teóricos, debe ser cabalmente ponderada teniendo en cuenta las posibles implicaciones para la disponibilidad y la aceptación del producto en cuestión.

REFERENCIAS

1. Vaccines—endangered species? [Editorial]. *Nat Immunol* 2002;3(8):695.

LA PERSPECTIVA INDUSTRIAL

*Luis Barreto*¹

INTRODUCCIÓN

Desde que Jenner desarrolló una vacuna anti-variólica en el siglo XVIII, el principal reto para el desarrollo de vacunas ha sido de índole técnica. La tecnología de las vacunas ha avanzado continuamente en los últimos 100 años, con el desarrollo de vacunas vivas atenuadas, vacunas preparadas a partir de microorganismos completos y vacunas preparadas con proteínas y polisacáridos, que han aumentado nuestra capacidad de protegernos contra varias enfermedades y salvar millones de vidas. Sin embargo, en la actualidad la industria de las vacunas afronta muchos más retos que los meramente técnicos.

- Tecnologías nuevas, como la conjugación de proteínas, la ingeniería genética, la bioinformática, la tecnología de los vectores y la genómica han llevado a la disponibilidad de una cantidad enorme de vacunas a partir de los años ochenta. No obstante, estas tecnologías nuevas también incrementaron la complejidad del desarrollo y la producción de vacunas.
- La industria se ve constantemente forzada a encontrar mecanismos de administración de vacunas más seguros y menos invasivos.

También se requieren avances en las formulaciones para que sea más prolongado y estable el tiempo de conservación de las vacunas que, por su naturaleza biológica, son productos inherentemente frágiles.

- En el pasado, el desarrollo de vacunas estaba principalmente en manos de académicos en laboratorios de investigación. Los retos planteados por las enfermedades que hoy nos preocupan rara vez pueden ser resueltos en un solo laboratorio. La industria de las vacunas es ahora una entidad mundial. El desarrollo de vacunas implica que la industria debe trabajar conjuntamente con colaboradores académicos y especialistas en biotecnología de todo el mundo, lo cual aumenta la complejidad del proceso de desarrollo.
- Los problemas concernientes al acceso desigual a los medicamentos en los países desarrollados y en desarrollo también representan un reto. Se han creado alianzas sin precedentes entre el sector público y el privado para abordar esos problemas y la industria de las vacunas se ha comprometido a buscar soluciones equitativas.

Todas estas cuestiones plantean retos particulares, pero, en su mayoría, son bien entendidos. Sin embargo, a pesar de sus posibles repercusiones para la salud pública a nivel mundial, a menudo no se conocen bien dos de los desafíos más grandes que afronta la industria: el creciente movimiento contra la vacunación y sus repercusiones en el entorno de la reglamentación.

¹ Vicepresidente, Relaciones Públicas, y Director, Política Pública Empresarial, Asuntos de Salud Pública Internacional, Aventis Pasteur, Toronto, Canadá.

EL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN

La inmunización es una de las armas más valiosas para combatir las enfermedades infecciosas que han causado mortalidad, morbilidad e incapacidad o desfiguración permanentes en todo el mundo. Paradójicamente, a medida que en forma progresiva la inmunización ha controlado o eliminado enfermedades prevenibles mediante vacunación, ha surgido en las personas el temor a las vacunas. Este fenómeno puede ser explicado en parte por el éxito de los programas de inmunización. En los países desarrollados, los padres ya no recuerdan el dolor y el sufrimiento, incluso la muerte, asociados con las enfermedades prevenibles mediante vacunación. En cambio, los padres se ven bombardeados por los medios de difusión con mensajes acerca de efectos adversos, poco frecuentes pero graves, que las vacunas pueden provocar en los niños. El creciente movimiento contra la vacunación hace hincapié en los problemas de seguridad de las vacunas y genera preocupación, a menudo sin fundamentos científicos, mientras que ignora enormes cantidades de datos que demuestran el verdadero beneficio de las vacunas. Además, los activistas contra las vacunas no reconocen que gracias a ellas se ha reducido virtualmente a cero la aparición de muchas enfermedades.

El creciente temor a la vacunación conduce a un conflicto entre la libertad de elección individual y la necesidad de proteger a la comunidad, y entre el derecho de las personas a la información y la confianza en los conocimientos de especialistas. A través de la Internet, los grupos que se oponen a la vacunación difunden cada vez más mitos y rumores acerca de la seguridad de las vacunas, mediante información incorrecta pero bien presentada que se divulga de manera persuasiva. Los padres que antes hubieran confiado en las opiniones de los expertos en el campo de la medicina prestan cada vez mayor atención a esas dudosas fuentes de información sobre inmunización, con lo que aumenta su temor a que las vacunas puedan causar reacciones adversas. Así, el be-

neficio colectivo de la inmunización se verá comprometido a medida que más padres se opongan a la vacunación.

La seguridad *percibida* de las vacunas y el resultante "principio de precaución" afectan profundamente el entorno de la reglamentación en la actualidad. Una minoría ruidosa, cuya confianza en la seguridad de las vacunas se está desvaneciendo, ignora los éxitos de la inmunización y concentra su atención en los problemas de seguridad percibidos. En respuesta, los organismos de reglamentación actúan conforme al "principio de precaución" y se esfuerzan por eliminar todos los riesgos, reales o percibidos.

El principio de precaución en esencia establece que, cuando hay incertidumbre en cuanto a la existencia o la dimensión de los riesgos para la salud humana, las instituciones [reguladoras] pueden adoptar medidas de protección sin tener que esperar hasta que se vuelvan evidentes la realidad y la gravedad de esos riesgos (1).

Por supuesto, es irónico que este cambio de actitud se produzca en un momento en que las vacunas son más seguras que nunca, dadas las estrictas exigencias reglamentarias y el cumplimiento de las normas concernientes a su fabricación.

REPERCUSIONES DEL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN EN LA REGLAMENTACIÓN

La industria de las vacunas está respondiendo a estos problemas y apoya todas las medidas orientadas a aumentar la confianza en la seguridad de las vacunas. No obstante, las amplias implicaciones del principio de precaución y sus repercusiones en las políticas reguladoras no siempre son evidentes para los organismos de reglamentación y, mucho menos, para el público. La eliminación del tiomersal de las vacunas es un ejemplo de esto.

Desde mediados de 1999, los encargados de formular las políticas han adoptado la posición de que el tiomersal, un agente conservador, no debe incluirse en las vacunas. Esta ins-

trucción fue reforzada en 2001 en una declaración acerca de la plausibilidad biológica, emitida por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos. A pesar de que no hay datos científicos confiables que apoyen esa decisión, el tiomersal ha sido eliminado de las vacunas existentes y no se usa como agente conservador en las vacunas nuevas. El empleo del tiomersal en las vacunas significaba que los prestadores de atención de salud podían adquirir y usar viales con dosis múltiples, sin correr el riesgo de que se produjera la contaminación bacteriana de la vacuna cada vez que extraían parte del contenido de un vial. Si la vacuna no contiene un agente conservador, como el tiomersal, solo se pueden usar viales con una sola dosis. Si bien la industria de las vacunas piensa que los datos científicos disponibles indican que era innecesario este cambio en la política, también apoya las medidas que aumentarán la confianza de los padres, por lo que de inmediato adoptó disposiciones para lograr ese fin.

La decisión de Aventis Pasteur de eliminar el tiomersal de las vacunas afectó considerablemente el abastecimiento durante algún tiempo. El proceso mismo de fabricación tuvo que ser modificado para asegurar el llenado aséptico de viales con una sola dosis. Los rendimientos de la producción disminuyeron mucho porque es necesario sobrellenar cada vial para garantizar que el prestador pueda obtener una dosis completa. El efecto acumulado de este sobrellenado en los viales para una sola dosis es sustancialmente mayor que en los que contienen múltiples dosis.

Además, la reformulación de la vacuna, como se requería en este caso para convertir una vacuna que contenía un conservador en una vacuna exenta de esos agentes, exige pasar por un proceso reglamentario de aprobación. Todo cambio efectuado a una vacuna es una tarea compleja. El otorgamiento de la licencia a un producto reformulado implica que el fabricante debe establecer procedimientos nuevos, validar el producto, someterlo a pruebas y etiquetarlo y dar los pasos necesarios para que el producto llegue al mercado. El efecto neto es que, en el caso de Aventis Pas-

teur, se invirtieron aproximadamente dos años en una actividad de desarrollo para reemplazar un producto existente y la producción total declinó en aproximadamente 25%. Evidentemente, estos cambios tuvieron repercusiones considerables.

Este caso ilustra la cascada de acontecimientos que pueden amenazar —y de hecho amenazaron— el abastecimiento de una vacuna infantil vital contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (con el componente pertussis acelular), después de la decisión de eliminar el tiomersal del producto. La implicación mundial de la eliminación del tiomersal de las vacunas es que los consumidores del mundo en desarrollo ya no tendrán acceso a viales con múltiples dosis, la presentación que preferían por razones económicas y de comodidad.

Las implicaciones del principio de precaución y sus repercusiones sobre las políticas reguladoras también se pueden observar en otro ejemplo reciente: la exigencia de la eliminación de productos de origen bovino provenientes de países no aprobados.

Todos los fabricantes de vacunas se esfuerzan por proveer los productos más eficaces y seguros. Sin embargo, las medidas reguladoras tienen consecuencias. Los organismos de reglamentación deben pesar cuidadosamente la fiabilidad de los datos para evitar decisiones basadas en información poco confiable; tener en cuenta lo que implican sus decisiones para el abastecimiento, y calcular plazos realistas cuando consideran esos cambios. Toda medida reguladora independiente tiene reacciones subordinadas, algunas de ellas perjudiciales.

Otra área en la cual está cambiando la reglamentación es en la comprobación de la seguridad de la vacuna, impulsada por la decreciente aceptación de riesgos a nivel mundial, que afecta la magnitud de los ensayos clínicos. Si bien estos se efectúan siguiendo en esencia los mismos criterios que antes, la cantidad de datos actualmente requerida para comprobar la seguridad de la vacuna ha aumentado de manera considerable. Los ensayos clínicos son más prolongados y se requieren más recursos para realizarlos, como se muestra a continuación:

- El número de sujetos incluidos en los ensayos para determinar la seguridad de las vacunas ha aumentado de 5.000 a 10.000 y actualmente más de 60.000 individuos están involucrados en ensayos relacionados con los rotavirus, efectuados con el fin de demostrar la ausencia de sucesos adversos, poco frecuentes pero posiblemente graves.
- Ahora se exigen estudios sobre el uso concomitante de vacunas (por ejemplo, la vacuna antineumocócica administrada simultáneamente con otras vacunas infantiles) antes de llevar a cabo los estudios en gran escala de la fase 3, lo cual prolonga los plazos de las etapas de desarrollo.
- Los organismos comienzan a solicitar que se realicen estudios sobre el uso concomitante de vacunas con todas las vacunas existentes en el mercado, una tarea que incrementa en forma exponencial la complejidad del ensayo, si se tiene en cuenta el número actual y creciente de vacunas disponibles.
- También están aumentando los requisitos para la vigilancia posterior a la comercialización. En el caso de la vacuna acelular contra la tos ferina de uso pediátrico, tal vez sea necesario realizar el seguimiento de hasta 10.000 sujetos, solo en los Estados Unidos.
- Los organismos de reglamentación de los Estados Unidos, la Unión Europea y el Japón exigen ensayos clínicos por separado y ninguno de estos organismos acepta los realizados en otras jurisdicciones, aun cuando se hayan seguido las directrices actuales de buenas prácticas clínicas.

COSTOS CRECIENTES DEL CUMPLIMIENTO

En el caso de los ensayos clínicos, no ha cambiado lo que se somete a pruebas, pero sí se ha modificado la cantidad de datos requerida para la validación. Asimismo, las buenas prácticas de fabricación actuales (BPFa) no han cambiado mucho en los últimos cinco años, pero el proceso para cumplir con ellas se ha vuelto más exigente.

Los reglamentos concernientes a las BPFa son pautas formuladas en términos generales,

sin requisitos reguladores detallados. Estas disposiciones están estructuradas así para que sean dinámicas y puedan ser modificadas sin pasar por los procedimientos establecidos por la ley para la revisión de reglamentos. Al formular las disposiciones como pautas, es posible modificarlas de manera funcional a medida que se producen avances tecnológicos, cambios de los procedimientos o progresos en lo que anteriormente se llamaban las "mejores prácticas." La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) cambió el nombre de esta disposición a "buenas prácticas de fabricación actuales" para hacer hincapié en el hecho de que estas normas son de índole dinámica.

En la actualidad, el cumplimiento de las BPFa exige la comprobación del control y la reproducibilidad de *todos* los sistemas y procesos en el ciclo completo de fabricación. Asegurar el cumplimiento de las BPFa ha obligado a los fabricantes de vacunas a mantenerse al tanto de los avances tecnológicos y se ha requerido una inversión considerable y permanente en:

- Instalaciones. Se requieren plantas y equipos de vanguardia para mantener el cumplimiento de las BPFa. Cada mejora introducida en los procesos o el equipo se convierte en la nueva norma mínima, que es preciso perfeccionar constantemente. En su planta de fabricación en Canadá, Aventis Pasteur recientemente terminó una nueva instalación de control de calidad, que costó 23 millones de dólares canadienses, para satisfacer las normas reglamentarias. No obstante, esta inversión no agrega ninguna capacidad nueva de producción.
- Validación del proceso (recopilación y registro de datos). La cantidad de papeleo que entraña esa validación es asombrosa y va en aumento. Si bien con el tiempo los registros electrónicos tal vez sustituyan a los registros en papel, es preciso establecer todo un conjunto nuevo de procesos regulados, que van desde la preservación de la integridad del documento original, el archivo, la firma electrónica, etc.

- Contratación y capacitación del personal. Se contrata a empleados que tienen los grados más altos de conocimientos especializados requeridos para asegurar que se cumplen y mantienen las normas de calidad de las BPFa. El número de puestos de personal de fabricación relacionados con la calidad ha aumentado a un ritmo considerablemente más rápido que el de otros puestos laborales. Debido al actual entorno de reglamentación, desde mediados del siglo XX Aventis Pasteur ha triplicado el personal destinado a operaciones vinculadas con la calidad, aspectos médicos y cuestiones de reglamentación.

Debido a los costos de esas inversiones para los productores de vacunas, es importante que se establezca una sola norma internacional con el fin de evitar la duplicación innecesaria de esfuerzos. En consecuencia, la armonización internacional y los acuerdos de reconocimiento mutuo (ARM) o los memorandos de entendimiento (MDE) se están volviendo cada vez más importantes para la industria de las vacunas.

La Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos Aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (ICH) fue instaurada en 1990 para mejorar, mediante la armonización, la eficiencia del proceso de desarrollo y registro de productos medicinales nuevos, incluidos los productos biológicos. Un objetivo de la ICH es lograr que en los países se establezcan ARM o MDE en relación con la equivalencia de las normas de cumplimiento de las BPF. La FDA estadounidense, la UE, el Ministerio de Salud del Japón y otros organismos de reglamentación participan en la ICH.

El Sistema de Convenios para el Reconocimiento Mutuo de Inspecciones Concernientes a la Fabricación de Productos Farmacéuticos (Pharmaceutical Inspection Convention Scheme) está constituido por servicios de inspección reguladores de las BPF, situados en todo el mundo, que colaboran y emiten documentos con requisitos armonizados para la reglamen-

tación. Como resultado, ha aumentado a nivel mundial la difusión de prácticas industriales actualizadas. En muchos casos, las prácticas industriales o las normas mundiales más estrictas han vuelto más rigurosos los requisitos mínimos. El efecto de estas nuevas normas mundiales ha sido un considerable aumento del costo de perfeccionamiento de los sistemas y procesos en la infraestructura de la industria. Los siguientes son los principales factores que elevan los costos:

- El proceso mismo de armonización a nivel mundial, que entraña numerosos costos vinculados con la modificación de las prácticas y procesos con el fin de cumplir con las prácticas industriales actualizadas y en constante cambio.
- Las complejas tecnologías nuevas, usadas cada vez más en la industria de las vacunas, que requieren costosos procedimientos de validación.
- La necesidad de normas más rigurosas en cuanto a la esterilidad, la caracterización, la obtención y la vigilancia.
- La documentación electrónica (el archivo reglamentario efectuado por medios electrónicos, un requisito cada vez mayor para varias jurisdicciones) es una labor enorme y costosa.
- La evaluación retrospectiva y la validación de todos los sistemas patrimoniales que apoyan los productos ya autorizados.

Este último punto debe ser subrayado porque la evaluación retrospectiva tiene importantes implicaciones para la producción de vacunas. Los productos que han sido fabricados y autorizados durante años, como las vacunas contra el sarampión y la poliomielitis, deben ser todos fabricados en forma tal que satisfagan los requisitos cambiantes de las BPF, lo cual da como resultado costosas y prolongadas revisiones de los procesos. La industria de las vacunas acepta esto, pero las estructuras de fijación de precios para esas vacunas se basan en pautas de fabricación "antiguas" que no tienen

en cuenta esos costos adicionales. Cada vez más, el entorno de la reglamentación hace que estos productos, que ya tienen poco margen de utilidades, no resulten rentables para la industria de las vacunas y que se reduzcan de manera extraordinaria los incentivos de los fabricantes para continuar su producción.

Además, con el propósito de intensificar la aplicación de las normas, la FDA creó en octubre de 1999 un Equipo para Sustancias Biológicas, como marco para la colaboración entre su Oficina de Aspectos Reglamentarios (ORA: *Office of Regulatory Affairs*) y el Centro para la Evaluación e Investigación de Sustancias Biológicas (CBER: *Center for Biologics Evaluation and Research*), e hizo más hincapié en los aspectos de la calidad de las BPFa para todas las empresas fabricantes de productos biológicos, comenzando con los fabricantes de hemoderivados y pasando a los de vacunas. La ORA y el CBER han concentrado sus recursos en la inspección y el cumplimiento de las normas. Los equipos de inspectores son más grandes y ha aumentado el alcance, la profundidad y la duración de las inspecciones relacionadas con las BPF, en particular las de los programas de validación.

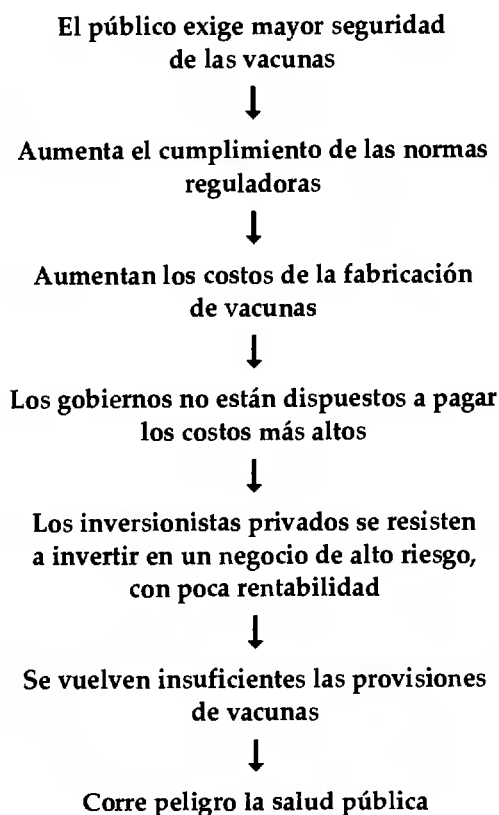
Se han intensificado las consecuencias de la aplicación de las normas: cartas de advertencia, decretos de consentimiento, multas y terminación de las operaciones. En 1999, se enviaron dos cartas de advertencia a fabricantes de vacunas; en 2000, el número había aumentado a 10. Varias empresas recibieron decretos de consentimiento, otras fueron multadas y una empresa dejó de operar. Algunas de estas medidas han provocado, directa o indirectamente, escasez de productos.

Las normas en constante evolución y la complejidad de la armonización en materia de reglamentación también incrementan la duración y el costo del proceso de desarrollo de vacunas, ya complejo. En el entorno actual, ese proceso toma aproximadamente 10 o más años. Se ha estimado que los costos de introducir tratamientos nuevos en el mercado han aumentado a más del doble en el último dece-

nio. Un proceso aun más complicado incrementará el tiempo y los costos involucrados.

COMPARTIR LOS COSTOS DEL CUMPLIMIENTO

La industria de las vacunas ha respondido y continuará respondiendo a estos cambios y satisfará los requisitos de seguridad y cumplimiento de los mercados actuales, incluidos los del mundo en desarrollo. Todas las partes involucradas deben ser realistas acerca de las necesarias inversiones de tiempo y dinero que implica operar una instalación moderna de producción de vacunas. Al tomar decisiones acerca de adquisiciones, nuestros funcionarios de salud pública no siempre han tenido en cuenta las inversiones que la industria de las vacunas ha hecho y debe continuar haciendo. Por consiguiente, menos fabricantes aceptan o pueden asumir los riesgos y costos involucrados en la producción de vacunas, factor que a menudo se menciona para explicar la cantidad cada vez menor de fabricantes de vacunas en el mundo occidental. Desde 1967, ese número se redujo en los Estados Unidos de 37 a 10 y la cantidad de vacunas con licencia se ha desplomado de 380 a 52 (2, 3). Durante los últimos años, la muy divulgada escasez de vacunas, en particular de las vacunas usadas rutinariamente en los niños, ha resaltado la declinación del número de fabricantes. En los países en desarrollo, la disponibilidad de tecnologías viejas y nuevas y el precio de las vacunas ya constituyen problemas. Las vacunas de generaciones más antiguas, como la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (de células enteras) (DTPce), que son las preferidas en el mundo en desarrollo, tienen un costo cada vez mayor para los fabricantes, pero esos costos crecientes no son reconocidos. En potencia, esto podría afectar a millones de niños de los países en desarrollo. Todas las partes interesadas deben trabajar juntas para revisar los riesgos y beneficios del principio de precaución y prevenir el inicio de una cadena de acontecimientos posiblemente peligrosos:



CONCLUSIONES

Los requisitos de seguridad y las exigencias de la reglamentación cambian con rapidez para

cada etapa de desarrollo de vacunas y medicamentos. Como siempre, la industria de las vacunas continuará respondiendo a estos problemas, que probablemente crecerán a medida que avance la tecnología de la producción de vacunas y aumente la capacidad de análisis. Sin embargo, es esencial que todos los interesados reconozcan los costos de desarrollo y producción que representan estos cambios con el fin de asegurar que no corra peligro el abastecimiento de vacunas en el mundo, tanto desarrollado como en desarrollo.

REFERENCIAS

1. The Science and Environmental Health Network. *The Wingspread Statement on the Precautionary Principle. Wingspread Conference on the Precautionary Principle. January 26, 1998.* Disponible en: www.sehn.org/precaution.html.
2. United States of America Congress, Office of Technology Assessment. *A Review of Selected Federal Vaccine and Immunization Policies, Based on Case Studies of Pneumococcal Vaccine (September 1979).* Disponible en: www.wws.princeton.edu/cgi-bin/byteserv.prl/~ota/disk3/1979/7915/7915.PDF.
3. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Vaccine Program Office. *Strengthening the Supply of Routinely Recommended Vaccines in the United States: A Report of the National Vaccine Advisory Committee. January 2003.* Disponible en: www.cdc.gov/od/nvpo/bulletins/nvac-vsrf.pdf.

LA PERSPECTIVA DEL CONSUMIDOR

David M. Salisbury¹

INTRODUCCIÓN

Al analizar la perspectiva del público acerca de la inmunización, es importante apreciar que en ella influye considerablemente el entorno creado por toda la información sobre temas relacionados con la inmunización. Esa perspectiva cambia conforme al momento y el lugar. Cuando ciertas enfermedades eran endémicas y, posteriormente, se dispuso de vacunas para prevenirlas, la cobertura de la inmunización aumentó y desaparecieron las enfermedades. En esas circunstancias, la percepción del público fue que las vacunas tenían un profundo efecto benéfico ya que salvaban vidas y prevenían enfermedades. No obstante, a medida que desaparece una enfermedad también se desvanece el temor a ella y la seguridad de las vacunas se convierte en una nueva preocupación (1). En este capítulo se identifica el escenario de la información sobre las vacunas que influye en la percepción del público, se describe cómo se afecta esa percepción y se examina cómo un país —el Reino Unido— ha hecho frente a intensas presiones relacionadas con la seguridad de las vacunas.

INFLUENCIAS SOBRE EL ENTORNO DE LA INFORMACIÓN VINCULADA CON LA INMUNIZACIÓN

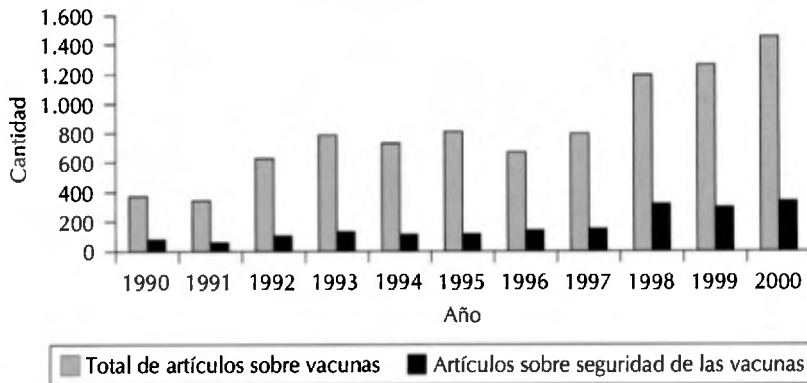
Las dependencias gubernamentales, los fabricantes de vacunas y la prensa, la radio o la televisión, pueden divulgar información relacionada con las vacunas. En el caso de los medios de difusión, la forma en que aparece la información depende de cómo el medio en cuestión decide presentar la historia, por lo que está expuesta a la interpretación de los periodistas (2).

En el período entre 1990 y 2000, hubo un aumento progresivo de la cantidad de artículos sobre vacunas publicados en los principales periódicos del Reino Unido (figura 1) (3). La proporción de esos artículos que se concentra en problemas de seguridad parece estar creciendo en los últimos años. El Departamento de Salud del Reino Unido analizó la forma en que los periódicos presentaron historias sobre la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR) desde 2001 a 2003. En general, las historias eran comunicadas en forma neutral o negativa, aun aquellas que apoyaban la vacunación.

Cookson identificó los tipos de noticias médicas científicas que interesan a los medios de difusión y sobre las cuales informan (3). En primer lugar están las historias que destacan el riesgo para los lectores, oyentes o televidentes, o sus hijos. En el Reino Unido, esas historias se han concentrado en temores vinculados con la

¹ Funcionario Médico Principal, División de Enfermedades Transmisibles, Departamento de Salud, Reino Unido.

FIGURA 1. Artículos sobre vacunas publicados en periódicos del Reino Unido, 1990–2000.



Fuente: *Financial Times*, Lexis-Nexis. Citado en: Cookson C. Benefit and risk of vaccination as seen by the general public and the media. *Vaccine* 2001;20(Suppl 1):575–577.

vacuna SPR y el autismo; el tiomersal y el autismo; el riesgo de la infección por el VIH y las vacunas, y la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las “vacas locas”) y las vacunas. Sin embargo, en cada una de esas circunstancias no hay o son mínimos los datos científicos que realmente fundamenten la preocupación que provocan.

Después están las historias en las que existe un beneficio percibido por el consumidor, por ejemplo, la introducción de una vacuna nueva que prevendrá la infección meningocócica.

En tercer lugar, están los informes concernientes al financiamiento de los programas nacionales e internacionales de vacunación. Es interesante que el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación Bill y Melinda Gates y la Alianza Mundial para el Fomento de la Vacunación y la Inmunización (*Global Alliance for Vaccines and Immunization – GAVI*) atraen gran interés por parte de los medios. Esto puede ser una consecuencia de que esas organizaciones han aprendido que deben promoverse mejor de tal modo que el mundo comprenda sus funciones.

Los aspectos científicos de las vacunas mismas también atraen la atención de los medios

de difusión. Las vacunas contra el SIDA, el asma y el mal de Alzheimer, así como las vacunas orales, las terapéuticas y las obtenidas mediante técnicas relacionadas con el ADN, constituyen noticias sistemáticamente comentadas por los periódicos en el Reino Unido y en otros lugares. Sin embargo, los aspectos tecnológicos, como la investigación y el desarrollo de vacunas, representan una pequeña proporción de las historias periodísticas.

Un propósito de los programas de inmunización es proporcionar la vacunación a todos los individuos que la necesitan y, como esto tal vez incluya a toda la población, la inmunización podría afectar a las vidas de todas las familias, por lo que tiene un gran atractivo para los medios de difusión. La importancia de la vacunación para muchas personas hace que valga la pena incluir el tema en las noticias, sin importar si estas son buenas o malas. También abre la posibilidad de que las noticias concernientes a la inmunización se difundan más allá de la comunidad e, incluso, el país afectado. Por ejemplo, la preocupación por la seguridad de la vacuna contra la tos ferina en relación con resultados neurológicos adversos (4) se difundió desde el Reino Unido y afectó negativamente los programas de vacunación en mu-

chos países (5). No obstante, es difícil predecir cuáles temores relacionados con las vacunas se propagarán ampliamente. El miedo, ampliamente difundido, de exacerbación o precipitación de la enfermedad desmielinizante después de la inmunización con la vacuna contra la hepatitis B en Francia (6–8) no se extendió a otros países y no tuvo las mismas consecuencias para la aceptación de la vacuna. Es más común que los temores generados en un país acerca de la seguridad de una vacuna sean comentados en otras naciones y, por lo tanto, aumente en estas últimas la preocupación del público por la vacuna. Por ejemplo, el temor a la contaminación del toxoide tetánico en las Filipinas fue informado en América Central (9); el vínculo sugerido, pero nunca confirmado, entre la vacuna SPR y el autismo se inició en el Reino Unido, pero afectó a la aceptación de la vacuna en Escandinavia, y la relación señalada entre la vacuna contra el sarampión y la rubéola en el Reino Unido apareció en los periódicos del Caribe.

INVESTIGACIÓN SOBRE LA PERSPECTIVA DEL PÚBLICO ACERCA DE LA INMUNIZACIÓN

En el Reino Unido es considerable la experiencia en relación con este tema. Dos veces al año, una empresa de investigación de mercado entrevista a 1.000 madres de niños menores de 3 años. También se ha efectuado una encuesta provisional en una muestra de 500 madres, enfocado por completo en la SPR. El Departamento de Salud ha estado encargando la realización de estas investigaciones de seguimiento desde hace por lo menos un decenio y ha acumulado datos de más de 20 de esas encuestas. Personal capacitado utiliza cuestionarios computarizados para realizar las entrevistas, las cuales duran aproximadamente una hora y cubren los conocimientos de los padres acerca de las vacunas y las enfermedades contra las cuales protegen las vacunas, las experiencias de los padres con el programa de inmunización, su conocimiento de anuncios concernientes a la inmunización y las fuentes que usan para

informarse acerca de esta. Desde que comenzaron los estudios de seguimiento, el acceso a la Internet entre los entrevistados ha aumentado de cero a aproximadamente 60%.

La muestra seleccionada es representativa de todos los grupos de población. Se puede adaptar el muestreo de tal modo que, por ejemplo, aumente la cantidad de personas de comunidades étnicas. A las preguntas básicas hechas en cada una de estas encuestas se pueden agregar preguntas adicionales. En consecuencia, es posible investigar las opiniones del público acerca de vacunas futuras o explorar más a fondo sus preocupaciones actuales. El costo es de alrededor de 85.000 libras esterlinas (aproximadamente 135.000 dólares estadounidenses) por cada estudio completo y el costo de un muestreo interino equivale a alrededor de dos terceras partes de esa cantidad.

La información generada por estas encuestas se usa para actualizar la estrategia de comunicación del Departamento de Salud en relación con la manera en que se proporciona la información a los padres y los profesionales de la salud. Por consiguiente, las percepciones y prejuicios de quienes dirigen el programa no influyen en la estrategia de comunicación, sino que esta se basa en lo que el público sabe y quiere saber. Los objetivos de esta investigación son directos: proporcionar información para la planificación estratégica en relación con el conocimiento de las madres acerca de la inmunización; determinar cuáles son las actitudes de los padres hacia la vacunación, y explorar sus experiencias con esta. Esta investigación se emplea también para vigilar la publicidad pagada por el Departamento de Salud. La investigación permite analizar las diferencias en los conocimientos, las actitudes y las experiencias de subgrupos importantes, como las distintas comunidades étnicas. Además, se examina todo lo anterior a la luz de la publicidad continua que rodea la vacunación de los niños, en especial los problemas vinculados con la publicidad adversa acerca de la seguridad de la SPR.

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO

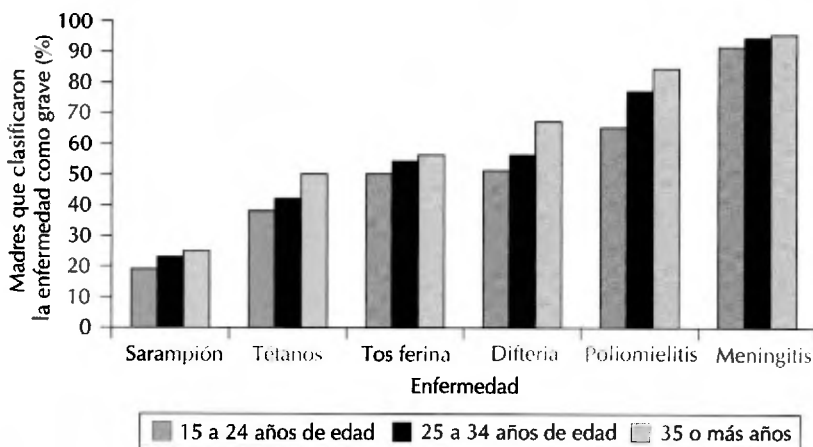
Las respuestas de los padres, especialmente de las madres, a muchas de las preguntas básicas efectuadas en la investigación de seguimiento, han sido homogéneas, en particular con respecto a lo que quieren que el gobierno les proporcione en relación con el fomento de la inmunización. Quieren que el gobierno proporcione abiertamente información que sea clara, congruente y objetiva. Los padres desean tener acceso a la información mediante recursos que estén fácilmente a su alcance. También quieren un enfoque basado en datos y quieren poder encontrarlos. En consecuencia, en sus materiales científicos promocionales, el Departamento de Salud señala ahora las referencias correspondientes a la información científica que constituye la base de sus recomendaciones acerca de las vacunas. Si bien es poco frecuente que los padres realmente lean la bibliografía referida, se sienten muy tranquilizados cuando se les dan las referencias sobre las cuales se basan las declaraciones.

Uno de los puntos de partida de los estudios de seguimiento es establecer las percepciones de los padres acerca de la gravedad de enfer-

medades prevenibles mediante la vacunación (figura 2). El grupo más joven —madres de entre 15 y 24 años de edad— no parece considerar el sarampión o el tétanos como enfermedades graves, lo cual en ambos casos refleja la falta de experiencia con las enfermedades (el sarampión) y la carencia de conocimientos acerca de ellas (el tétanos). Sistemáticamente, en todos los estudios los padres clasifican la meningitis como la enfermedad más grave. Es interesante que las madres más jóvenes, que no han tenido ninguna experiencia con la poliomielitis, no obstante clasifiquen la enfermedad como una de las más graves. La gravedad percibida de cada enfermedad se relaciona con la edad: el grupo más joven percibe la enfermedad como menos grave y el de más edad, como más grave.

El nivel educativo de la madre también influye en el grado de gravedad que ella percibe en una determinada enfermedad prevenible mediante vacunación. Las enfermedades menos graves son apropiadamente clasificadas como tales por las madres con más educación y, al aumentar la gravedad real de la enfermedad, las madres más educadas la clasifican correctamente como más grave. Sin embargo, la gravedad percibida de la meningitis anula los niveles de educación. Además, cuando se les

FIGURA 2. Gravedad percibida de las enfermedades, según la edad de la madre.



Fuente: Datos de la Oficina Británica de Investigaciones del Mercado, 1998.

pregunta acerca de su conocimiento de las vacunas, las madres con más educación pueden identificar espontáneamente más vacunas que las madres menos educadas. Por lo tanto, los conocimientos básicos y la percepción de las enfermedades y las vacunas no son homogéneos en todos los grupos de la población destinataria. Esto significa que los materiales informativos deben ser heterogéneos y ajustarse a las necesidades específicas de cada grupo.

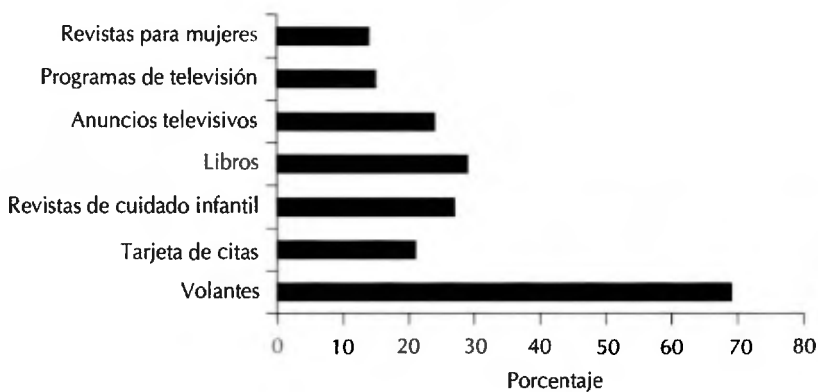
FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE INMUNIZACIÓN

Cuando el programa nacional de inmunización pretende dirigirse a los padres, es esencial saber qué fuentes usan estos para obtener su información. Los estudios de seguimiento muestran sistemáticamente que los volantes son la fuente más común utilizada por los padres, si bien la Internet rápidamente se está convirtiendo en una opción muy utilizada. Los padres buscan activamente volantes y consideran útil que se proporcione información sobre campañas venideras de vacunación, junto con la tarjeta de citas. La figura 3 muestra los porcentajes de los distintos medios usados por las madres para informarse sobre la vacunación.

En circunstancias ideales, los padres hablan acerca de la inmunización con profesionales de

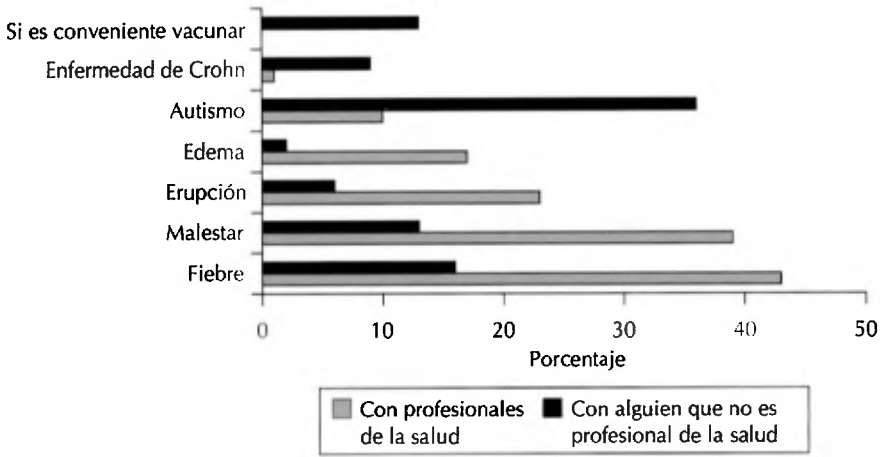
la salud bien informados, que tienen tiempo para abordar las preocupaciones de los padres y pueden proporcionar información exacta. Sin embargo, los padres también recurren a sus propias redes informales para analizar temas relacionados con la salud de sus hijos. Estas redes incluyen a miembros de la familia —especialmente las abuelas maternas— y a sus amigos. Cuando se basan en las redes informales, los padres pueden recibir información proveniente de personas cuyos conocimientos son muy limitados. La figura 4 muestra los efectos secundarios de la vacunación que las madres analizaron y con quién lo hicieron. Si bien los efectos secundarios poco importantes, como la fiebre y las reacciones en el sitio de inoculación, son frecuentemente tema de conversación con los profesionales de la salud, las madres entrevistadas revelaron que no hablaban con ellos de los problemas que realmente tenían, como el autismo, sino que lo hacían con amigos y familiares. Esta selección de fuentes no informadas aumenta las posibilidades de obtener información errónea y disminuye las oportunidades de que los padres se tranquilicen cuando se subraya la seguridad real de las vacunas y se señala la falta de pruebas de los efectos adversos temidos. Este sesgo en la fuente de asesoramiento es importante; si los padres deciden no hablar de sus preocupa-

FIGURA 3. Fuentes de información consultadas por las madres antes de las vacunaciones programadas.



Fuente: Datos de la Oficina Británica de Investigaciones del Mercado, 2003.

FIGURA 4. Efectos secundarios de la inmunización discutidos por las madres, según con quién discuten.

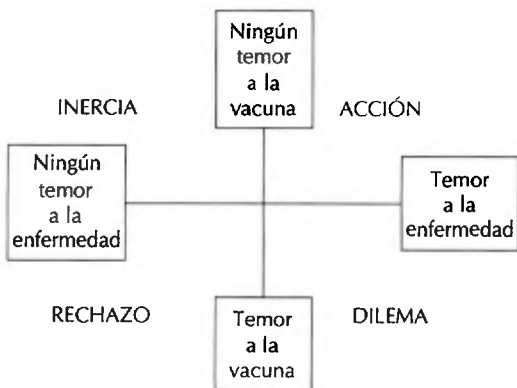


Fuente: Datos de la Oficina Británica de Investigaciones del Mercado, 2003.

ciones específicas con profesionales de la salud bien informados, es probable que no disminuya su ansiedad.

A la luz de estas influencias en potencia contradictorias, puede ser muy difícil para los padres tomar una decisión. La figura 5 muestra la relación entre el temor a la enfermedad y el temor a la vacuna. Cuando los padres temen la enfermedad en cuestión y no tienen miedo a la

FIGURA 5. Influencia del temor a una vacuna frente al temor a la enfermedad sobre la decisión de vacunar.

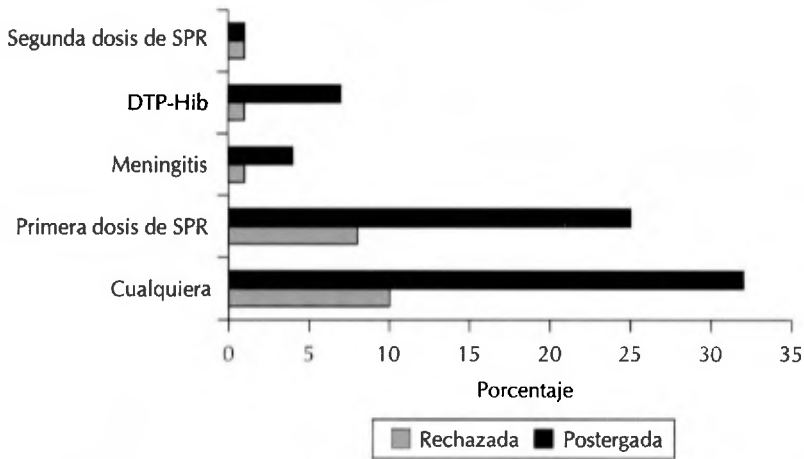


vacuna apropiada, la decisión de vacunar es el resultado más probable. Cuando no hay temor a la enfermedad ni a la vacuna, el resultado probable es la inercia hasta que haya algún otro estímulo para actuar. Cuando los padres tienen miedo de la vacuna pero no de la enfermedad, es probable que rechacen la vacunación. Cuando temen por igual la enfermedad y la vacuna, afrontan un dilema y el resultado más probable es la postergación de la decisión.

La figura 6 muestra las respuestas espontáneas de madres de niños pequeños cuando se les preguntó acerca de sus acciones en relación con la vacunación, en un momento en que había mucha publicidad adversa concerniente a la seguridad de las vacunas. La publicidad se concentraba en la vacuna SPR y la respuesta más frecuente de los padres fue postergar la vacunación.

La figura 7 muestra las respuestas de los padres según los periódicos que leían. La confianza de los padres en la vacuna puede ser frágil. En las investigaciones se ha encontrado que los padres con mayor probabilidad de postergar o rechazar la vacunación son aquellos que leen los dos tabloides de mediana demanda del Reino Unido, los cuales han expre-

FIGURA 6. Vacunaciones postergadas o rechazadas.



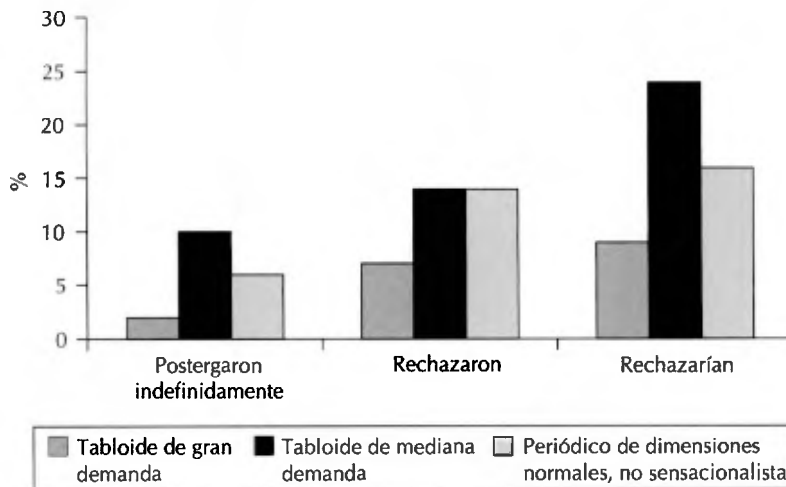
Fuente: Datos de la Oficina Británica de Investigaciones del Mercado, 2003.

sado sistemáticamente su oposición a la inmunización con SPR. También se reveló que los aumentos en la proporción de padres que decían que se abstendrían de vacunar a sus hijos coincidieron con el incremento de noticias (en su mayoría negativas) dadas a conocer en los medios de difusión acerca de la seguridad de la vacuna.

RESPONDER A LAS NECESIDADES DEL PÚBLICO EN CUANTO A LA INFORMACIÓN SOBRE INMUNIZACIÓN

A medida que han aumentado las presiones del público acerca de la inmunización y que se han introducido vacunas nuevas, se ha vuelto cada vez más importante integrar el trabajo re-

FIGURA 7. Decisión de postergar o rechazar la vacuna SPR, según los periódicos que leen los padres.



Fuente: Datos de la Oficina Británica de Investigaciones del Mercado, 2003.

lacionado con la información sobre inmunización en la formulación de las políticas y la gestión de los programas en el Reino Unido. El equipo responsable del Programa Nacional de Vacunación del Departamento de Salud tiene ahora personal específico para la información sobre la inmunización, constituido por dos profesionales de la salud capacitados en técnicas de comunicación, un editor, dos personas encargadas de la publicidad y de los medios de difusión y un administrador; también cuentan con el apoyo del Centro de Medios de Difusión del Departamento de Salud. El presupuesto ordinario del programa para la labor de información sobre inmunización es de aproximadamente cuatro millones de dólares al año.

Las responsabilidades del personal de comunicación sobre inmunización incluyen traducir los objetivos de política y gestión del programa en comunicados para los profesionales de la salud y el público; producir materiales impresos tales como volantes, hojas informativas y carteles, así como anuncios para radio y televisión, y crear y gestionar sitios en la Internet. Recientemente, se estableció un servicio específico de información sobre inmunización con SPR en el sitio de Internet del Servicio Nacional de Salud (10). El sitio de la SPR tiene una sección en la cual los padres pueden hacer preguntas relacionadas con la SPR cuando la información no está disponible. El personal también ofrece capacitación a profesionales de la salud, investigadores y promotores.

Desde abril de 2001 a abril de 2003, el equipo de información sobre inmunización con SPR realizó 67 sesiones de capacitación para profesionales de la salud y 15 reuniones con padres; produjo 4.000 paquetes de información para profesionales de la salud; distribuyó 160.000 paquetes con información para los padres y 624.000 volantes en centros de atención primaria de salud; envió 50.000 videos a los padres y 35.000 a profesionales de la salud; estableció un sitio específico sobre SPR en la Internet y respondió a todas las preguntas formuladas por los padres.

CONCLUSIONES

La aceptación de la vacunación por el público será de creciente importancia para el mantenimiento de programas fructíferos de inmunización, sin importar las virtudes científicas de las vacunas y los beneficios que estas aporten. Los medios de comunicación constituyen el enlace entre los programas de vacunación y el público. Los directores de los programas de salud y de vacunación deben reconocer la independencia de los medios de difusión y no deben dar por sentado que estos comparten sus opiniones. De manera creciente, el público busca activamente información y es preciso satisfacer esta necesidad de información clara, veraz y accesible. La Internet, donde no existe una reglamentación sobre lo que se da a conocer, contiene mucha información que en potencia es errónea y perjudicial. Quienes proporcionan servicios de inmunización deben competir eficientemente con quienes aportan información errónea y tienen que dedicar el mismo esfuerzo a informar sobre las vacunas que el que consagran a la vacunación misma.

REFERENCIAS

1. Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine* 1999;17(Suppl 3):S41-46.
2. Economic and Social Research Council. Public duped by media over MMR [Comunicado de prensa, 20 de mayo de 2003]. Disponible en: www.eurekalert.org/pub_releases/2003-05/esr-pdb051503.php.
3. Cookson C. Benefit and risk of vaccination as seen by the general public and the media. *Vaccine* 2001;20(Suppl 1):S75-77.
4. Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child* 1974;49(1):46-49.
5. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351(9099):356-361.
6. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization (EPI)—Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72(21):149-152.

7. World Health Organization. No scientific justification to suspend hepatitis B immunization [Comunicado de prensa WHO/67, 2 de octubre de 1998]. Disponible en: www.who.int/inf-pr-1998/en/pr98-67.html.
8. La République Française, Ministère de la Santé, de la Famille, et des Personnes handicapées. Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France [versión final, 15 de febrero de 2002]. Disponible en: www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/dartigue.pdf.
9. Denuncia del Cardenal: vacuna esterilizadora. *El Nuevo Diario* [Nicaragua], 5 de junio de 1995.
10. United Kingdom, National Health Service, Department of Health. MMR: the facts. [Sitio en Internet]. Disponible en: www.mmrthefacts.nhs.uk.

PARTE VIII
VACUNAS, PREVENCIÓN
Y SALUD PÚBLICA

LA FUNCIÓN DE LA PREVENCIÓN EN EL ÁMBITO DE LA SALUD Y LA SALUD PÚBLICA: RETOS PARA EL FUTURO

*Carlyle Guerra de Macedo*¹

En este capítulo abordaré cuatro temas. En primer término haré una breve descripción retrospectiva del vínculo inextricable entre la salud pública y la prevención, más específicamente, entre las vacunas y la prevención. En segundo lugar, sintetizaré lo que considero una transformación completa en la teoría y la práctica de la salud pública. Sobre esa base, examinaré nuevamente la relación entre la prevención —incluidas las vacunas— y la salud pública. Por último, esbozaré algunos de los principales retos que nos esperan.

La salud pública y la prevención, dos áreas de intervenciones que benefician la salud de las personas, prácticamente nacieron juntas y evolucionaron como partes de un solo proceso. En la antigüedad, aun antes de que la salud pública se convirtiera propiamente en un concepto, existía la idea (o la noción) de la prevención. Aun cuando solo fuera por el temor a las enfermedades, por un sentimiento de culpa ante los dioses o por el deseo de escapar al castigo de estos, las personas se comportaban en determinadas maneras con el fin de evitar los riesgos para la salud, esquivar las enfermeda-

des o impedir el empeoramiento de su salud. Casi 3.000 años antes de Cristo, en el antiguo imperio de Egipto, el arquitecto y médico Imhotep hizo recomendaciones para mantener o mejorar la salud. En la antigua Grecia, el mítico Esculapio también formuló muchas recomendaciones para prevenir enfermedades. Luego, en la Grecia clásica, Hipócrates, en particular en su tratado *Sobre los aires, aguas y lugares*, definió claramente el concepto de prevención como un aspecto de la medicina.

Una vez que la humanidad trascendió las doctrinas, los humores y los miasmas, se afianzó el concepto de prevención específica. En este sentido, se podrían mencionar los experimentos de Girolamo Fracastoro en el siglo XVI, que demostraron la existencia del contagio, con lo cual se inició el ocaso de la creencia en los miasmas o la cuarentena contra la peste que, de hecho, reconocía la existencia de la transmisión de la enfermedad. Finalmente, en el siglo XIX, al comenzar la era de la microbiología con Robert Koch y Louis Pasteur, y la era de la medicina experimental con Claude Bernard, se establecieron la salud pública y la prevención como entidades concretas e independientes.

En cierta medida, esta evolución alcanzó su punto máximo en el recientemente concluido siglo XX. Si el siglo XXI va a ser el siglo de las vacunas, seguirá siendo una continuación de

¹ Director Emérito, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

nuestra experiencia anterior, especialmente en la segunda mitad del siglo XX.

La salud pública y la prevención —y por extensión el campo de las vacunas— se han desarrollado juntas a través de los siglos, desde la antigüedad hasta la actualidad. De hecho, son aspectos de un mismo proceso. La salud pública ha estado tan identificada con la prevención que, en algunos foros y en ciertos momentos, se ha definido a la salud pública como la prevención de las enfermedades.

Sin embargo, a pesar de los numerosos éxitos, el concepto de salud pública como control de las enfermedades transmisibles o su identificación con la higiene o la protección del medio ambiente, o con medidas responsables adoptadas por autoridades o instituciones del sector público, no es suficiente para hacer frente a los enormes retos que ahora plantea la salud de las personas.

Evidentemente, la esfera de acción de la salud pública debe ser ampliada y es preciso incorporar muchos otros factores al esfuerzo por hacer que las personas sean más sanas y por prolongar las vidas que se puedan disfrutar plenamente. En consecuencia la población, como siempre lo ha sido pero mucho más ahora, es el objetivo de una nueva salud pública. Cuando la población se convierte en el objetivo específico de la salud pública, no solo como un objeto (salud para las personas) sino también como un sujeto (salud por medio de las personas, lo que convierte a la población en el actor fundamental de la nueva salud pública), se abre el camino para entender la prevención en un sentido mucho más amplio. Este enfoque continúa haciendo hincapié en la importancia de la prevención de enfermedades, en particular de las vacunas, y la expande para incluir la prevención de los riesgos, las causas primarias y las condiciones que hacen posible que las personas se enfermen o estén sanas. Esta es entonces una salud pública con una dimensión social, nunca antes vista, aun cuando pioneros como Virchow, Laennec, Chadwick y muchos otros sí reconocieron esa dimensión social dentro de la salud pública y la señalaron desde hace más de dos siglos.

Esta salud pública con una dimensión social culmina en acciones y resultados en la medida en que se expresa en prácticas sociales; en otras palabras, acciones y resultados que se manifiestan en la vida cotidiana de las personas, las familias, las comunidades y la sociedad en general.

Estas prácticas sociales reflejan valores positivos en términos de la vida y la salud, al igual que en lo concerniente a la solidaridad entre las personas y entre los grupos sociales, y en cuanto al medio ambiente y la organización de los recursos de la sociedad para cuidar la salud y el bienestar. Esto hace posible que la salud pública verdaderamente funcione como un vehículo básico, un instrumento fundamental para el bienestar de las personas. En este sentido, como expresión de esos valores y esas prácticas sociales, la salud pública trasciende el ámbito de la salud, los servicios o los sistemas de atención de salud, si bien para propósitos prácticos se la define con un criterio operativo dentro de esos sistemas.

La salud pública también trasciende las fronteras nacionales. En la actualidad, hay una creciente conciencia y aceptación de la existencia de bienes cuya utilidad va más allá de las fronteras nacionales. Estos bienes y servicios públicos son mundiales o regionales y no pueden ser movilizadas exclusivamente dentro de las fronteras de un país individual, sino que exigen la solidaridad y la cooperación de todos o muchos pueblos del mundo. Esta dimensión internacional es otra característica dominante de la nueva salud pública que tratamos de instaurar. En este contexto, la nueva salud pública de hoy no utiliza únicamente los instrumentos de las ciencias biológicas, específicamente de las ciencias médicas. También debe recurrir a instrumentos utilizados en otras disciplinas y otros campos, fundamentalmente en las ciencias políticas. Hemos visto que parte de las decisiones concernientes al uso de los productos creados gracias a la ciencia requieren decisiones sociales, decisiones tomadas por el estado o por grupos sociales importantes, de tal modo que puedan ser puestas en práctica en beneficio de la población. En esto consiste la política: reconocer la distribución del poder en

la sociedad e identificar los actores esenciales en ella, las relaciones entre ellos y los mecanismos mediante los cuales se toman las decisiones. Esas decisiones incluyen las que afectan a grupos individuales (cuya validez se limita a esos grupos) y las que deben ser impuestas a toda la sociedad y que, por lo tanto, corresponden al estado por conducto del gobierno.

La política en este contexto implica reconocer las relaciones entre las tres grandes entidades que deben ser tenidas en cuenta por todo estudioso de las acciones sociales en la actualidad: la sociedad civil, el estado y el mercado.

Desde hace mucho tiempo, hemos presenciado una sobrestimación de la importancia del mercado y se ha considerado al estado como poco más que un instrumento destinado a crear condiciones favorables para la operación del mercado, mientras que la sociedad es relegada a un sustrato establecido para justificar la existencia del mercado y la relación entre el estado y el mercado. Si bien esto es evidentemente una exageración, en muchas, muchas áreas ha predominado esta interpretación. Esto es lo que se conoce como neoliberalismo, que fue expresado unos 12 años atrás en el llamado “consenso de Washington.”

No obstante, día a día crece la convicción de que esas relaciones deben volver a su curso tradicional. La población es la entidad más importante de la sociedad. Todo se debe hacer *para* la población. Todo debe ser hecho *por* la población. En realidad, la población y la sociedad son quienes, a través de la historia, han creado esa institución más grande —el estado— para que esté a su servicio, no para que las domine. El estado debe actuar en términos de lo que es mejor para la sociedad porque es un producto y un instrumento de la sociedad. El estado debe ver al mercado como el mecanismo más eficiente que ha creado la humanidad para producir los bienes y servicios que satisfacen las necesidades de la sociedad, pero, dicho esto, el mercado es solo eso: un mecanismo.

Subrayo esto porque pienso que, para que esta nueva salud pública con dimensiones sociales aborde las causas primarias de la mala salud —que implican las condiciones de vida—

es esencial que conozcamos esta dimensión política abarcadora en la cual se relacionan entre sí y funcionan las grandes entidades.

Esto tal vez no sea tan difícil como parece al principio. Con el fin de facilitar la puesta en marcha de la salud pública, hemos creado el concepto de funciones esenciales de salud pública, que son las funciones que están directamente bajo la responsabilidad de las llamadas autoridades de salud pública, o de las autoridades públicas entendidas como el estado y el gobierno. Estas funciones conllevan responsabilidades específicas; cuando se cumplen, abren el camino para transmitir todo el contenido de la salud pública y hacer que fructifique, especialmente en la creciente participación de todos los actores del sector privado, público y semipúblico. De hecho, una de las funciones esenciales del estado y las autoridades públicas es la movilización de esos otros actores, para que puedan unirse al esfuerzo de satisfacer las necesidades de la población.

Vista desde esa perspectiva, la prevención se convierte, más que nunca antes, en un instrumento esencial y un componente de la salud pública. Esta salud pública recientemente concebida ya no es solo reactiva ni simplemente una respuesta a una necesidad en relación con una enfermedad específica. Es una salud pública dinámica que puede prever problemas y anticipar medidas antes de que se produzca algún riesgo o daño para la salud. La prevención de las enfermedades, aunada a la promoción de la salud, se convierte entonces en el núcleo de esta nueva salud pública.

Felizmente, la contribución de la ciencia y la tecnología ha abierto nuevas oportunidades y aun ha justificado este cambio conceptual. Porque la ciencia, principalmente mediante las vacunas, ha permitido extender los límites de la prevención, lo que, a su vez, ha fortalecido la salud pública.

En la actualidad, las vacunas y la inmunización —en otras palabras, la prevención específica de las enfermedades— constituyen el elemento básico de la nueva salud pública. A medida que tengamos éxito en esta área considerada inherente a la salud pública y aumente

nuestra credibilidad, podremos crear condiciones que nos permitan abordar otros aspectos de la nueva salud pública. Por el contrario, si realizamos nuestra tarea en forma deficiente —fracasando en la prevención específica, en particular la vacunación— nadie nos tomará con seriedad cuando tratemos de promover la necesidad de intervenir en modelos de desarrollo o en políticas macroeconómicas, de empleo o de bienestar general. A partir de este elemento básico y como un complemento clave para la prevención específica, la salud pública prevendrá riesgos, tanto ambientales como del comportamiento individual y grupal. Con ese fin, la prevención de la enfermedad se sumará a la promoción de la salud y se abrirán extraordinarias oportunidades para definir las características de los nuevos sistemas de atención de salud que se deben crear.

Como se señaló anteriormente, es preciso expandir la prevención específica y la prevención de riesgos para incluir los factores que determinan las condiciones de vida que, en consecuencia, constituyen los elementos para la expresión de esos riesgos y la aparición de enfermedades. Además, la tecnología y la ciencia cotidianamente nos dan más y más instrumentos para predecir los riesgos y la posibilidad de enfermedades con más precisión y mayor alcance. Esto a su vez amplía también las oportunidades de prevención y hace posible orientar en forma más específica las intervenciones correspondientes. Sin embargo, tal vez la fase final, que posiblemente comienza a surgir, es el condicionamiento de los seres humanos para prevenir el daño a la salud.

Sobre esta base, debemos diseñar modelos nuevos de atención donde la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud sean elementos esenciales, sin pasar por alto la necesidad de recuperar la salud perdida.

Dado este escenario, ¿cuáles son los principales retos que nos esperan? Son muchos, variados e intimidantes. Abordaré cuatro de ellos.

El primer gran reto es continuar acelerando el progreso científico y tecnológico para producir los bienes, en particular vacunas, necesarios para prestar una atención de salud más

eficiente a la población. El progreso se logrará mediante reglamentos apropiados, que no solo garanticen la calidad y seguridad de los productos sino que también sean un estímulo para el progreso mismo.

El segundo gran reto es asegurar el acceso universal —como mínimo, un acceso equitativo— a esos bienes para las personas donde quieran que estén y cualesquiera que sean los bienes. Esto se debe aplicar en todos los países del mundo y en todas las comunidades del planeta; en otras palabras: en toda la humanidad. Esto significa que los sistemas sanitarios no solo deben ser equitativos y eficientes y generar y producir salud y satisfacción, sino que también deben existir políticas sostenibles de desarrollo humano que promuevan la equidad y garanticen una vida de libertad y bienestar.

El tercer gran reto es de índole ética y afecta a todo lo demás. No voy a referirme aquí a problemas éticos de la investigación o el desarrollo de productos. En cambio, me concentraré en los problemas éticos inherentes a la asignación y distribución de recursos por los gobiernos de los países, en las sociedades y entre países. Una de las características negativas —de hecho, malsana— del mundo actual es la enorme desigualdad entre hombres y mujeres y entre grupos sociales observada en un mismo país y entre distintos países. Analicemos lo siguiente. Las 500 fortunas personales más grandes del mundo, las 500 personas más ricas del planeta, tienen un patrimonio neto superior a la suma de los productos internos brutos de todos los países latinoamericanos, o cercano a los productos internos brutos de los 100 países menos desarrollados del mundo. Esas enormes diferencias, esas grandes disparidades en las condiciones de vida, implican una situación que obstaculiza e, incluso, impide el uso de productos específicos de la atención de salud, como las vacunas. Por consiguiente, esta dimensión ética del progreso humano es una de nuestras preocupaciones y el mayor reto para mejorar la distribución del progreso científico y los productos que este genera, en particular las vacunas, con el fin de cuidar la salud de la población.

El cuarto reto es el corolario de lo que he señalado hasta ahora. Con el fin de distribuir mejor el progreso científico y sus productos, en particular las vacunas, en beneficio de la salud de la población, debemos contar con el esfuerzo colectivo de científicos, trabajadores y administradores de salud, hombres y mujeres de todas partes, organizaciones de la sociedad civil, empresas, medios de difusión e iglesias,

entre otros; en síntesis, debemos contar con todos los actores sociales. La movilización de todos ellos y su coordinación en el esfuerzo colectivo es el reto más grande y esencial. Se relaciona con la creación de un mundo nuevo que, al sacar ventaja de las oportunidades generadas por la ciencia, no olvide que los seres humanos somos el propósito y la razón de todo.

EL FINANCIAMIENTO EXTERNO DE LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN: ¿HA LLEGADO EL MOMENTO DE MODIFICAR EL PARADIGMA?

Dean T. Jamison¹

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se examinarán cuestiones económicas relacionadas con los programas de inmunización, en particular aspectos vinculados con los costos y el financiamiento, que influyen en la introducción de los antígenos nuevos disponibles y en la expansión de la cobertura de los seis antígenos tradicionales. ¿Cuáles son los problemas económicos y financieros? ¿Cuán considerables son? ¿Cuáles son las implicaciones para la asistencia financiera externa que se presta a los países?

Después de abordar algunas observaciones básicas de carácter general, el capítulo incluye tres partes. La primera presenta cifras básicas que describen la magnitud de los problemas financieros actuales, en particular para los países de bajos ingresos con altas tasas de natalidad, cuando expanden sus programas de inmunización para ampliar la cobertura e incluir antígenos nuevos. La segunda parte se aleja del análisis de la inmunización y hace un breve recuento de una serie de importantes debates y análisis recientes de lo que ha funcio-

nado (y lo que no) en la asistencia para el desarrollo. Se está realizando ahora un análisis crítico, por mucho tiempo postergado, para examinar cuáles han sido los instrumentos de la asistencia para el desarrollo, adónde ha ido a parar el dinero, dónde ha funcionado y dónde no lo ha hecho. Se pueden aprender lecciones de esa literatura, muy interesantes para quienes se preocupan por la expansión a largo plazo del financiamiento de los programas de inmunización. Los mensajes son razonables y es preciso tomarlos con seriedad. Dicho esto, la asistencia para el desarrollo destinada a los programas de inmunización, cuando es adecuadamente abordada, puede evitar la mayoría de los problemas señalados en la literatura reciente. Por último, el capítulo muestra cómo pueden abordar específicamente esos problemas quienes se ocupan del financiamiento de la inmunización a largo plazo.

REQUISITOS Y BENEFICIOS DEL FINANCIAMIENTO

La perspectiva del financiamiento presentada aquí es la que se observa en países de menos ingresos: unos seis países de bajos ingresos del continente americano y una cantidad mucho más grande de países de muy bajos ingresos del sur de Asia y África al sur del Sahara.

¹ Miembro principal, Centro Internacional Fogarty, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, Bethesda, EUA, y Profesor, Universidad de California, Los Angeles, EUA.

La discusión de los problemas del financiamiento de la inmunización se produce en un momento muy peculiar. Si examinamos los logros de la humanidad en el siglo XX, es evidente que no solo han mejorado en forma espectacular las condiciones materiales para la población del planeta, sino que también ha aumentado la esperanza de vida en ese siglo mucho más que en toda la historia precedente (véase en la referencia 1 un breve panorama que muestra la magnitud de esos cambios). Las condiciones de salud —la mortalidad y la morbilidad— de casi toda la población humana nunca han sido mejores y la inmunización ha sido un factor importante en ese logro. De hecho, la inmunización ejemplifica gran parte de todo lo que ha llevado a ese éxito, al hacer que los conocimientos científicos nuevos respalden la tecnología y guíen los comportamientos de tal modo que mejore la salud. La ciencia y la tecnología —no el crecimiento del ingreso— han impulsado este enorme progreso de la salud humana. Los temores, muy reales, concernientes a la erosión de la cobertura de los programas de inmunización deben ser situados en el contexto de los formidables éxitos que ha logrado la comunidad de la salud en general y hay que tener en cuenta que una parte importante de esos beneficios son resultado del empeño de quienes han participado en la inmunización.

De manera diferente, los problemas que afrontamos para mantener los niveles de cobertura de inmunización o para revertir la reducción de esos niveles observada en muchos países en los años noventa, también se presentan en un momento peculiar. Hay un creciente consenso en la comunidad de la economía acerca de la función y el significado de una mejor salud en el proceso de desarrollo. Un principio teórico se relaciona con el valor intrínseco de la salud. Cuando se intenta, en una forma muy empírica y aproximada, asignar algún valor monetario a los grandes avances en materia de salud, esas cifras se vuelven descomunales. De hecho, son tan grandes que a menudo opacan los avances del crecimiento del PIB como medida del mejoramiento del

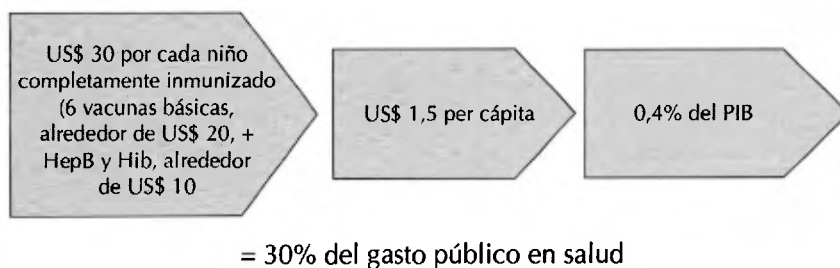
bienestar humano. (Véanse en la referencia 2 los resultados concernientes a los Estados Unidos de América; la contribución relativa al bienestar económico de las mejoras en materia de salud, en comparación con el crecimiento de los ingresos, sería mayor en los países en desarrollo.)

Además, hay un valor instrumental de la mejor salud al aumentar el ingreso nacional y mejorar el familiar. En la actualidad, los economistas tienen una idea mucho más clara que la que tenían hace 10 años acerca de la importancia de una mejor salud como estrategia instrumental para aumentar las tasas nacionales de crecimiento económico o intensificar las estrategias de reducción de la pobreza (3, 4). Por consiguiente, hay una disociación entre el interés por el desarrollo de la comunidad intelectual y el grado de apoyo manifestado, financiera e intelectualmente, para los sistemas de salud y la inmunización.

Al mismo tiempo, se han abierto nuevas oportunidades que son costosas, pero muy promisorias. La introducción de la vacuna contra la hepatitis B (HepB) ha sido un éxito en algunas zonas, pero falta mucho por hacer en relación con la vacuna contra *Haemophylus influenzae* del tipo B (Hib) y otras vacunas de próxima distribución, como las antineumocócicas conjugadas y las antirrotavíricas. Lo importante para un economista en relación con todas esas vacunas es que las cifras son muy grandes. Cada una de esas nuevas vacunas hace frente a una inmensa carga de la enfermedad, pero son costosas en potencia y es necesario prestar atención a la eficacia en función de los costos de su empleo en diferentes contextos (5–7).²

² Miller y Hinman (5) ofrecen un panorama completo de la literatura sobre la eficacia en función del costo de los programas de inmunización. Anteriormente, la obra *Disease Control Priorities in Developing Countries*, del Banco Mundial (6), dedicó cuatro capítulos importantes a evaluar la eficacia en función del costo de los programas de inmunización y esas evaluaciones fueron incluidas en el *World Development Report, Investing in Health*, del Banco Mundial. Jamison y Saxsenian (7) sintetizan los datos concernientes a la inmunización presentados en el *World Development Report*.

FIGURA 1. Costo estimado de una cobertura de vacunación alta en países de bajos ingresos y tasas elevadas de fecundidad.



En el contexto de los países con ingresos relativamente bajos, la mayoría de ellos, si bien no todos, suelen tener tasas altas de fecundidad, con las consiguientes demandas adicionales de recursos financieros para la inmunización de grandes cohortes de nacimiento. Se estima que el costo medio global de la inmunización completa de un niño es de alrededor de US\$ 20 para los seis antígenos básicos, más un costo adicional de US\$ 10 para las vacunas HepB y Hib; gran parte de ese dinero (en el caso de Hib) sería para las vacunas mismas. Dada las tasas de fecundidad y el tamaño de las cohortes, el costo podría ascender de US\$ 1 a US\$ 2 per cápita para la población en general. En apariencia, esto no representa una gran suma de dinero, pero, para los países de bajos ingresos, podría equivaler a medio punto porcentual del PIB. En la figura 1 se esquematiza cómo el financiamiento de las vacunas en un país de bajos ingresos implica una fracción considerable del PIB del país.

La Comisión sobre Macroeconomía y Salud patrocinada por la OMS efectuó una revisión de los gastos nacionales en salud (8). El estudio de la comisión indica que la cantidad de dinero señalada en la figura 1 equivale, en promedio, a alrededor de 30% de todos los gastos en salud del sector público en los países de bajos ingresos. Esto incluye todos los gastos del sector público: hospitales, programas de atención primaria, actividades de control de la malaria, la tuberculosis y el SIDA, y otros programas. En consecuencia, cuando el ministro de salud de un país solicita al ministro de eco-

nomía que asigne dinero para lograr una mayor cobertura de inmunización al agregar un par de antígenos nuevos muy importantes, el ministro de salud está pidiendo mucho. Es probable que esto, en general, sea muy eficaz en función del costo, pero sigue siendo un objetivo que requiere un gran financiamiento.

TENDENCIAS EN LA TEORÍA CONCERNIENTE A LA ASISTENCIA PARA EL DESARROLLO

En los últimos años, se ha gastado en asistencia oficial para el desarrollo (AOD) un poco menos de US\$ 50.000 millones al año. En términos absolutos y como porcentaje del PIB de países de altos ingresos, la AOD ha estado disminuyendo en el último decenio. Un poco menos de 10% del total se gasta en salud (9). Esta cantidad no es enorme, pero, para algunos países, constituye una fracción considerable de su PIB. Los economistas recientemente han vuelto a plantear la cuestión de qué funciona en la asistencia para el desarrollo y varias tendencias surgidas de las teorías actuales tienen importantes implicaciones para la inmunización.

La eficacia de la ayuda

Gran parte de las investigaciones recientes han sido efectuadas en el Banco Mundial y se han formulado varias preguntas. ¿Hay pruebas de que la introducción de asistencia para el desarrollo ha afectado las tasas de crecimiento

económico? ¿Hay pruebas de que la inyección de asistencia económica ha afectado las tasas de mortalidad o los niveles de pobreza? Evidentemente no es fácil responder a estas preguntas, no se trata de un ensayo clínico con procedimientos de doble ciego y resultados bien definidos. Sin embargo, algunos datos sí dan cierta respuesta a esas preguntas. En la actualidad tenemos mucha mejor información sobre el crecimiento económico de los países de bajos ingresos, así como sobre otras características de estos, que 10 ó 15 años atrás. Además, se ha producido una acumulación de datos sobre cuánta asistencia para el desarrollo se ha usado y para qué propósitos. La conclusión fundamental de este tipo de estudios (que se están arraigando lo suficiente en los bancos de desarrollo para ser considerados un nuevo agregado al "consenso de Washington") es que, en conjunto, la ayuda no funciona: los países que reciben más ayuda no parecen crecer con más rapidez que los países que reciben menos ayuda (10). Esta declaración oscurece una diferencia fundamental entre los países que tienen políticas razonables y aquellos que carecen de esas políticas y de instituciones razonables. Si se divide estadísticamente el mundo en esas dos categorías, la asistencia para el desarrollo parece ser eficaz en países donde existen políticas adecuadas y un buen entorno institucional. Si no es así, no funciona. El efecto es realmente considerable ya que una ayuda para el desarrollo equivalente a 1% del PIB, sostenida durante cierto tiempo, puede dar como resultado un aumento al año de quizás 0,5% en la tasa de crecimiento económico (11). Con políticas e instituciones adecuadas, la AOD funciona.

¿Qué significa esto para muchos de los países que más nos preocupan? La tendencia es retirar ayuda a los países con instituciones y políticas deficientes y asignarla donde dará buenos resultados. Esta es cada vez más la posición de los gobiernos de los Estados Unidos y el Reino Unido, al igual que del Banco Mundial. El dilema es que los países que más necesitan la ayuda a menudo son los mismos que tienen políticas débiles e instituciones defi-

cientes (véase en la referencia 12 un análisis de este problema y sus implicaciones). Desde la perspectiva de quienes conocen la situación de la inmunización, no parece que esta conclusión de índole general acerca de la eficacia de la AOD sea muy correcta. Ciertamente la poliomielitis ha sido eliminada en países con buenas políticas y buenas instituciones, pero también ha sido eliminada en la mayoría de los países con políticas e instituciones deficientes. Tampoco hay actualmente viruela en países con malas políticas e instituciones inapropiadas. Además, varios de estos países tienen tasas de cobertura con la inmunización de 60% o 70%, tan altas como las observadas en los Estados Unidos.

En consecuencia, existe una importante disociación en la historia cuando se pasa de los datos generales agregados a los datos específicos. Es preciso elaborar un argumento más sólido en los próximos años para lograr una mayor y mejor asistencia para el desarrollo en relación con los programas de inmunización, señalando en forma muy explícita cómo y por qué estos difieren del caso general. El hecho de que se aparten del caso general tiene particular importancia precisamente para esos países donde el nuevo consenso dice que carecemos de instrumentos políticos: los países con las instituciones y políticas más deficientes.

Apoyo a los proyectos *versus* apoyo al presupuesto

Se está trasladando parte de la ayuda prestada a los proyectos —por ejemplo, un programa de inmunización o un programa de control del SIDA, o la extensión de una red vial— hacia un apoyo presupuestario más general, a menudo para ser proporcionado mediante el patrocinio mancomunado de los donantes. Hay muchas razones para esto, algunas de ellas buenas (13). A riesgo de hacer una simplificación excesiva, es justo decir que existe un conjunto de modalidades de apoyo presupuestario que se considera cada vez más la forma correcta, en términos generales, de proporcionar asistencia para el desarrollo. En este sentido, el gobierno bri-

tánico ha asumido el liderazgo de diversas maneras y el Banco Mundial por lo general lo apoya. El enfoque consiste en condicionar a la política la transferencia de fondos al ministerio de economía o al ministerio de un sector. La Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI) indica formas en que se puede promover el apoyo a programas de inmunización en el contexto de esta fuerte tendencia a proporcionar apoyo al presupuesto general. La innovación de la GAVI implica apoyar los programas de inmunización según su desempeño. El país recibe US\$ 20 por cada niño inmunizado, cualquiera que sea la forma en que decida hacerlo; con esto se proporciona apoyo al presupuesto general, condicionado al desempeño. La preocupación de la GAVI ha sido el financiamiento de transición, pero su planteamiento indica el camino para diseñar un apoyo presupuestario a largo plazo que esté condicionado al desempeño mensurable de los programas de inmunización.

Consecuencias macroeconómicas de la asistencia

Otra preocupación en la comunidad asistencial, en particular en el Fondo Monetario Internacional (FMI), es que algunos países tal vez estén recibiendo demasiada ayuda. Por ejemplo, en 2002, los periódicos informaron que Uganda estaba recibiendo demasiada ayuda. El FMI le manifestaba al Banco Mundial y al gobierno de Uganda que este último no podía aceptar el dinero aportado por la comunidad para el desarrollo para programas de inmunización o de control del SIDA —a pesar de que era posible aportar ese dinero— porque esto tendría consecuencias macroeconómicas negativas internas, en esencia, consecuencias de tipo inflacionario. Este es un argumento que es preciso tomar con seriedad (véase el capítulo 8 de la referencia 8). En síntesis, es un argumento que gira alrededor de la generación de presiones inflacionarias internas, de proyectos que persiguen a los pocos ingenieros o doctores buenos con una creciente cantidad de di-

nero extranjero, con lo cual se crea una espiral inflacionaria. No obstante, si el dinero que se propone aportar será utilizado principalmente para medicamentos o vacunas (por ejemplo, el incremento de US\$ 10 para agregar las vacunas Hib y HepB a un programa de inmunización), casi todo esto representará divisas extranjeras y los argumentos macroeconómicos acerca de las consecuencias inflacionarias simplemente no serán válidos.

Como comunidad, tenemos que planear las solicitudes de asistencia externa para programas de inmunización en forma mucho más cuidadosa, con el fin de responder a las que son serias preocupaciones del sector macroeconómico de la comunidad de asistencia para el desarrollo, y asegurarnos de que las políticas recomendadas no obstaculizan grandemente el financiamiento externo para la inmunización.

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio

Una orientación teórica adicional importante acerca de la AOD se relaciona con el logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) (véase en la referencia 14 un panorama y examen crítico). Los objetivos son metas muy específicas para mejorar la educación, la salud y la pobreza relacionada con los ingresos. Un ODM esencial para la salud es la disminución de la mortalidad infantil en dos terceras partes entre 1990 y 2015. La inmunización puede cumplir una función clave en esto. El análisis cuidadoso de la contribución de la inmunización a los ODM, específico para cada país, puede ser provechoso en el diseño de los programas y en la promoción de la causa (15).³ Es interesante señalar que la tendencia a concentrarse en los ODM es, al menos en parte, opuesta a la tendencia a dar apoyo al presupuesto.

³ Jones et al. ofrecen un análisis valioso del potencial para reducir la mortalidad infantil a nivel mundial, que incluye la función de la inmunización. Este análisis a nivel mundial puede proporcionar un marco para los análisis específicos para cada país.

PAUTAS PARA EL FINANCIAMIENTO EXTERNO DE LA INMUNIZACIÓN

Las consideraciones anteriores sugieren varias pautas para el diseño de la asistencia para el desarrollo orientada a los programas de inmunización. Han llevado a las siguientes conclusiones en relación con las pautas que deben guiar la AOD:

1. Perspectivas a largo plazo (10 a 30 años).
2. Previsibilidad.
3. Énfasis en la "demanda" del apoyo (con un correspondiente control de los recursos por el país).
4. Incentivos para que los países mantengan tasas (relativamente) altas de cobertura (de la inmunización o la educación básica).
5. Evitar crear incentivos perversos.
6. Incluir una estrategia transparente para el éxito (por ejemplo, menor subsidio cuando aumente el crecimiento del PIB per cápita).

El punto 4 está bien ejemplificado por la labor realizada por la Fundación Bill y Melinda Gates, conjuntamente con la GAVI y el Banco Mundial, al proporcionar incentivos financieros para aumentar la cobertura de inmunización. El pago por un niño completamente inmunizado, como lo hace la GAVI con un horizonte limitado, podría extenderse a horizontes prolongados previsible (12).⁴ Esto conduce a los puntos 5 y 6, sobre los incentivos perversos y la estrategia para el éxito, respectivamente. Los países no deben tener ventajas financieras solo porque comenzaron con tasas bajas de cobertura para sus niveles de ingresos: el objetivo debe ser mantener un entorno donde haya un reembolso adicional por nuevos aumentos de la cobertura por encima de

⁴ Radelet (12) proporciona ejemplos cuantitativos detallados para mostrar que, aun en circunstancias muy favorables, es probable que se necesite durante decenios la asistencia para el desarrollo en un país de ingresos medianamente bajos.

RECUADRO 1. Modalidades de apoyo al presupuesto.

- Transferencia (incluyendo el alivio de la deuda) al erario (sin restricciones, con o sin ajustes macroeconómicos).
- Transferencia (incluyendo el alivio de la deuda) al erario (con la restricción de tener gastos adicionales de lucha contra la pobreza).
- Transferencia sectorial sin restricciones (con ajustes en la política).
- Transferencia sectorial sin restricciones (según el desempeño).

cierto nivel previsto (16).⁵ Se podrían usar otros instrumentos para contribuir a llevar hasta ese nivel a los países con un desempeño inicial deficiente. Además, otro elemento esencial para crear el entorno adecuado de incentivos es evitar penalizar los éxitos de la inmunización: se puede retirar el apoyo a medida que aumentan los ingresos, pero se mantendría un pago *marginal* elevado por niveles de cobertura superiores a la norma.

Por último, es especialmente importante planear el financiamiento externo para programas de inmunización de manera compatible con la creciente tendencia de los donantes a dar apoyo al presupuesto. En el recuadro 1 se presenta una categorización sencilla de las modalidades de apoyo al presupuesto. La cuarta modalidad —apoyo según el desempeño, pero sin otras restricciones al presupuesto sectorial (o, posiblemente, nacional)— puede ser usada para catalizar la demanda de inmunización. Es una medición que tiene en cuenta la demanda (punto 3 anterior), pero conduce a un apoyo presupuestario en un nivel que depende del desempeño.

⁵ Radelet (16) presenta una valiosa exposición acerca de la "Cuenta para Retos del Milenio" del actual gobierno estadounidense y su declarado énfasis en la necesidad de cumplir metas de desempeño para una ayuda continuada. Sin embargo, la creación efectiva de la cuenta parece estar avanzando con lentitud.

INCENTIVOS SOSTENIBLES PARA AMPLIAR LA INMUNIZACIÓN

Examinemos un ejemplo concreto para ilustrar lo señalado anteriormente. Veamos una política similar a la de la GAVI, que proporcione incentivos para la inmunización (o la inscripción en la educación primaria, para dar otro ejemplo) que sean proporcionales a la medida en que los *niveles actuales excedan un nivel básico*. Además, sería útil establecer formas mediante las cuales se logre la independencia del financiamiento de los donantes, pero se mantengan los incentivos. A continuación se presenta un mecanismo financiero hipotético para alcanzar esos objetivos.

Hay varios elementos que podrían ser convenientes en un mecanismo financiero para un sistema de reembolso en la inmunización (SRI).

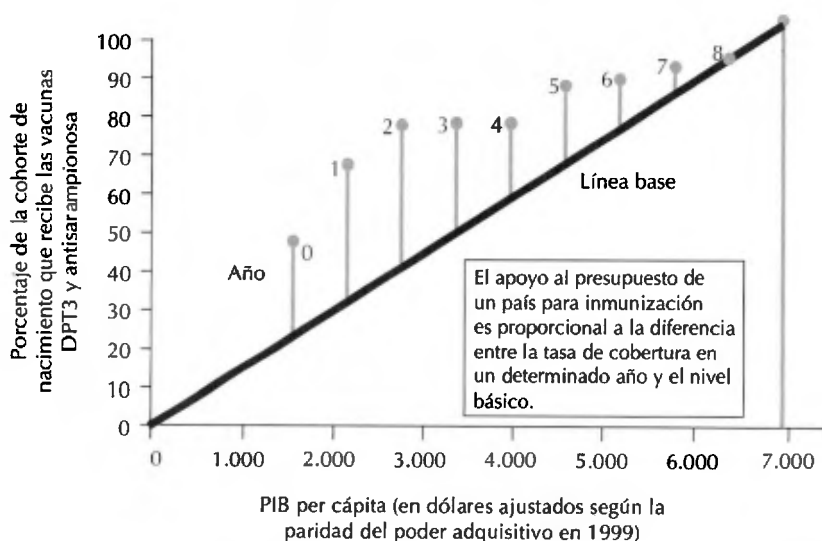
1. El SRI debe motivar nuevas iniciativas.
2. El SRI debe conservar los incentivos, de tal modo que el mayor éxito del programa

siempre conduzca a incrementos del reembolso (en tanto que el país sea elegible para el programa en términos de ingresos y requisitos técnicos).

3. El SRI debe ser equitativo, en el sentido de que los países elegibles, en circunstancias similares, reciban el mismo pago de incentivos.
4. La participación del país en el costo total debe aumentar a medida que se eleva el ingreso per cápita, hasta que, en última instancia, llegue a 100%. Esta es la estrategia para el éxito mediante la cual se alcanzaría la sostenibilidad financiera sin asistencia externa.
5. El SRI debe ser modificable fácilmente con el fin de proporcionar incentivos adicionales para ampliar la cobertura a poblaciones de difícil acceso y para introducir antígenos nuevos (cuando sean eficaces en función del costo).

La figura 2 muestra un SRI en el cual el concepto esencial es un nivel básico que se eleva

FIGURA 2. Sistema hipotético de reembolso basado en el desempeño, para un programa de inmunización.



Nota: Este gráfico muestra la variación cronológica del PIB per cápita, la tasa de cobertura con inmunización y el reembolso por inmunización en un país hipotético. El reembolso equivale al tamaño de la cohorte de nacimiento \times la desviación del nivel básico expresada como una fracción \times la cantidad de incentivo por cada NCI.

paralelamente al ingreso per cápita hasta alcanzar cierto nivel máximo (7.000 dólares ajustados según la paridad del poder adquisitivo en 1999). En cualquier nivel de ingresos, el nivel básico define el grado de cobertura de inmunización por encima del cual se reembolsará al país (por ejemplo, X% del costo por niño completamente inmunizado —NCI— por encima del nivel básico de cobertura, donde X podría incluso ser superior a 100). En el ejemplo presentado en la figura 2, el nivel básico es la línea recta que va desde el ángulo inferior izquierdo al ángulo superior derecho.

Consideremos el seguimiento en el tiempo de un país hipotético. En el año 0, su PIB es de alrededor de US\$ 1.500, su tasa de cobertura de inmunización es de 50% y su nivel básico (o previsto) de cobertura sería 30%. El reembolso según el SRI equivaldría entonces a 20% multiplicado por el tamaño de la cohorte de nacimiento por la cantidad de reembolso por cada NCI. (Por supuesto, esto no es igual que en la GAVI, ya que el nivel básico no es el punto de partida establecido por el mismo país sino, más bien, el nivel básico común.)

Volviendo a la figura 2, vemos que el país responde a los incentivos financieros aumentando notablemente su cobertura con la inmunización. Sus ingresos también se han elevado. Su reembolso *aumenta en forma proporcional a los incrementos de la cobertura*; su reembolso *disminuye en forma proporcional a los aumentos de los ingresos*. Si el país experimenta una reversión de los ingresos, su reembolso se elevará y proporcionará un elemento amortiguador automático para protegerse contra los recortes de la cobertura. En los años 3 y 4, no hay ningún aumento de la cobertura, pero los incrementos de los ingresos reducen los reembolsos. Para el año 8, el país ha alcanzado el nivel básico y se detiene el reembolso. Vale la pena observar que, hasta este punto, todavía subsistía *todo el incentivo* para ampliar la cobertura. Solo si la cobertura del país cayera por debajo del nivel básico, no habría ningún incentivo financiero para aumentos (pequeños) de la tasa de cobertura. El país de este ejemplo muestra tasas de crecimiento de los ingresos irrealmente gran-

des, con el fin de ilustrar mejor los mecanismos para reducir la dependencia del financiamiento externo que, no obstante, dejan en el margen fuertes incentivos financieros continuos para aumentar la cobertura.

Este SRI hipotético tendría que ser modificado en dos formas importantes para que sea práctico. En primer lugar, habría que contar con un medio para incorporar antígenos nuevos dentro de la estructura de incentivos. Probablemente la mejor forma de lograrlo sería tener un sistema independiente de reembolso (con un nivel básico distinto, que refleje niveles iniciales de cobertura mucho más bajos). Asimismo, habría que aumentar los incentivos para ampliar la cobertura a zonas de difícil acceso. Con este propósito, se podría incrementar el reembolso por cada NCI en cierto nivel de cobertura, por ejemplo, 80%. La segunda forma consistiría en dividir a la población de cada país en dos grupos: la población normal, donde por cada niño completamente inmunizado se reembolsarían US\$ 15 a US\$ 20, y una población "remota", donde el reembolso podría equivaler al doble o el triple de esa suma. Cada grupo de población tendría un nivel básico independiente y un cálculo por separado del reembolso. (Probablemente la forma de abordar esto sería dejar que el país solicite que para este propósito se designe como remoto a un subgrupo de la población.)

La conclusión —y la esperanza— es que la comunidad que trabaja en inmunización podrá diseñar mecanismos de financiamiento externo que generen fuertes incentivos para la cobertura, den a los países la máxima flexibilidad presupuestaria y permitan la introducción amplia de nuevos antígenos poderosos. El ejemplo que acabamos de describir presenta un mecanismo de ese tipo. Tal vez el lugar para comenzar esté en las Américas, con el liderazgo de la OPS, que, en el pasado, ha establecido un rápido ritmo para la inmunización a nivel mundial. La creación de instrumentos de ayuda nuevos y más eficaces para apoyar la inmunización en las Américas señalaría el camino para los programas de vacunación en otros lugares (y también para otros sectores).

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Health and development in the 20th century. En: World Health Organization. *The World Health Report 1999: Making a Difference*. Geneva: WHO; 1999:1-12.
2. Nordhaus WD. The health of nations: the contribution of improved health to living standards. En: Murphy KM, Topel RH, eds. *The Economic Value of Medical Research*. Chicago: University of Chicago Press; 2003:9-40.
3. Ruger JP, Jamison DT, Bloom DE. Health and the economy. En: Merson MH, Black RE, Mills AJ, eds. *International Public Health*. Gaithersburg: Aspen; 2001:617-666.
4. World Health Organization. *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva: WHO; 2002.
5. Miller MA, Hinman AR. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of vaccine policy. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999:1074-1088.
6. Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL, eds. *Disease Control Priorities in the Developing Countries*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
7. Jamison DT, Saxenian H. Investing in immunization: conclusion from the 1993 World Development Report. En: Cutts FC, Smith PG, eds. *Vaccination and World Health*. Chichester: Wiley; 1994:145-160.
8. World Health Organization. *Mobilization of Domestic Resources for Health: The Report of Working Group 3 of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva: WHO; 2002.
9. Global Forum for Health Research. *Monitoring Financial Flows for Health Research*. Geneva: Global Forum for Health Research; 2001.
10. Easterly W. *The Elusive Quest for Growth*. Cambridge: MIT Press; 2000.
11. Burnside C, Dollar D. Aid, policies and growth. *Am Econ Rev* 2000;90:847-868.
12. Radelet S. *Challenging Foreign Aid: A Policymaker's Guide to the Millennium Challenge Account*. Washington, DC: Center for Global Development; 2003.
13. Kanbur R, Sandler T. *The Future of Development Assistance: Common Pools and International Public Goods*. Washington, DC: Overseas Development Council; 1999.
14. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. *Informe sobre Desarrollo Humano 2003. Los objetivos de desarrollo del milenio: un pacto entre las naciones para eliminar la pobreza*. Madrid: Mundi-Prensa; 2003.
15. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003;362(9377):65-71.
16. Radelet S. Bush and foreign aid. *Foreign Affairs* 2003;82:104-117.

UNA VISIÓN ACERCA DE LA SOSTENIBILIDAD FUTURA DEL FINANCIAMIENTO NACIONAL DE LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

Julio Frenk Mora,¹
Roberto Tapia Conyer² y José Ignacio Santos³

INTRODUCCIÓN

Los esfuerzos de individuos y ministerios de salud de los Estados Miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el área de vacunas e inmunización han llevado al diseño y ejecución de políticas que han permitido a las Américas ser la primera región libre de poliomielitis, controlar la circulación del virus autóctono del sarampión y tener los esquemas de inmunización más completos y la cobertura de vacunación más alta entre todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Si bien no hay duda de que las vacunas y los programas de vacunación continúan siendo los métodos más eficaces en función del costo para la prevención de enfermedades y la contención de costos de salud, varios factores sin duda generarán interrogantes acerca de la sostenibilidad del financiamiento de programas de vacunación nuevos y futuros, así como acerca del valor de otros métodos de prevención de enfermedades. Estos factores in-

cluyen la creciente lista de vacunas nuevas y sus costos; las vacunas que alguna vez se consideraron almacenadas para siempre o innecesarias para uso humano, como las vacunas contra la viruela y el carbunco; y el cambio en el paradigma de inmunización, de un enfoque estrictamente preventivo a otro que busca usar las vacunas para atenuar la enfermedad o las repercusiones del progreso de la misma.

A pesar de los importantes avances en la prevención de enfermedades que se pueden evitar mediante la vacunación en las Américas, hay que superar retos considerables. El más importante que afrontan los países de la Región y el resto del mundo es la sostenibilidad del financiamiento público de los programas de inmunización. La autosuficiencia operativa, que se logra cuando un país compra o produce todas las vacunas que ordinariamente requiere el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), es un elemento clave en la sostenibilidad de los programas de inmunización. Otro elemento fundamental es la percepción de que la asequibilidad de las vacunas exige que estas no sean costosas.

En México, experiencias recientes con la introducción de vacunas nuevas, como las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib),

¹Secretario, Secretaría de Salud, México, DF, México.

²Subsecretario, Secretaría de Salud, México, DF, México.

³Director General, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México, DF, México.

hepatitis B, parotiditis y rubéola —con las que se expandió el PAI del país de seis vacunas básicas a 10 inmunógenos—, implicaron un incremento de la inversión en vacunas, que subió desde 0,4% del gasto del presupuesto de salud en 1996 a 0,9% del gasto del presupuesto general de salud para el año 2001, y un aumento en la inversión per cápita, de US\$ 0,10 a US\$ 0,60. Otros países de la región han tenido experiencias similares.

¿QUÉ HA AYUDADO A LOS PAÍSES A AFRONTAR ESTOS RETOS?

Dos factores principales han contribuido considerablemente a hacer posible afrontar estos retos: el liderazgo del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA) y el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas, ambos de la OPS.

El Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS

Los sólidos programas de inmunización existentes en la Región de las Américas son en gran medida resultado de la influencia positiva del GTA sobre la voluntad política para la inversión en programas locales de vacunación. El GTA fue establecido en 1985 como parte de la fructífera iniciativa para erradicar la poliomielitis en las Américas. El Grupo está constituido por distinguidos profesionales del área de la inmunización de América Latina y el Caribe, los Estados Unidos de América y Canadá. Cada año reúne a autoridades de salud y expertos del continente americano, así como de Europa y otras regiones del mundo. El GTA proporciona un foro para el debate y la promoción de iniciativas regionales orientadas a controlar y erradicar enfermedades prevenibles mediante la vacunación. Uno de sus principales objetivos es fortalecer el diálogo político sobre inmunización en la Región de las Américas y en la comunidad internacional (1).

El Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS

El segundo factor esencial para afrontar esos retos ha sido la participación de más países de la Región en el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS, con la consiguiente disminución de precios de vacunas de alta calidad y la expansión de los programas de inmunización en los países participantes. El Fondo Rotatorio fue establecido conforme a una resolución de los cuerpos directivos de la OPS en 1977, con una capitalización de US\$ 1 millón. Comenzó a operar en 1979 con la adquisición de vacunas, jeringas, agujas y equipo para la cadena de frío (2).

El Fondo Rotatorio fue creado con el fin de proporcionar a los Estados Miembros de la OPS un instrumento que asegurara el flujo ininterrumpido y permanente de vacunas y suministros conexos para poner en práctica programas de inmunización. En este proceso, la OPS no vende vacunas a sus Estados Miembros sino que, en nombre de ellos, establece contratos anuales para la obtención de vacunas (2).

Operación del Fondo Rotatorio

El Fondo opera en ciclos anuales. El ministerio de salud de cada país participante determina las necesidades de vacuna para el año siguiente aplicando un sistema trimestral. La OPS fusiona esas necesidades anuales y convoca a una licitación internacional. Los criterios para seleccionar a los proveedores se basan en las especificaciones de la OMS y la OPS sobre la calidad de las vacunas, su precio y los antecedentes de los proveedores en cuanto a la entrega oportuna. Una vez que se han determinado los proveedores y los precios, la OPS promedia los precios de los distintos vendedores de cada producto y distribuye listas a los países participantes. Luego la OPS hace un pedido trimestral a un proveedor, especificando la cantidad, el destino y la fecha

del envío. Una segunda etapa de la función de la OPS incluye monitorear los pedidos, acelerar las entregas y organizar los servicios de transporte.

Cuando se ha concretado la entrega satisfactoria, la OPS envía una factura para cobrar el reembolso, agregando al costo de las vacunas una comisión de 3% por el servicio. El dinero recaudado mediante esas comisiones se conserva en una cuenta especial de reserva, a la cual la OPS carga las pérdidas en que incurre el Fondo debido a problemas de envío y transacciones cambiarias. Si la cuenta de reserva sobrepasa los US\$ 100.000, el excedente vuelve a la capitalización del Fondo. A fines de 2002, la capitalización del Fondo equivalía a US\$ 17 millones. Los países tienen 60 días para pagar al Fondo. Si un país se atrasa en el pago, no se harán nuevos pedidos hasta que se cubran los adeudos. Es preciso señalar que el Fondo tiene excelentes antecedentes de miembros que pagan sus facturas (3).

Introducción de vacunas nuevas

El Fondo también ha contribuido a la introducción de vacunas nuevas. Dado que el precio de las vacunas sigue siendo un factor determinante para los programas de inmunización, el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas ha desempeñado un papel importante en acelerar la incorporación de otras vacunas, al permitir a los países adquirir vacunas de alta calidad a precios asequibles. Se ha dado prioridad a las vacunas que han estado disponibles en el mercado durante los últimos 15 años, como la vacuna contra la fiebre amarilla, la triple contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola, y la vacuna contra la hepatitis B, así como otras más nuevas, como la Hib y otras vacunas combinadas.

En 1996, solo dos países latinoamericanos—Chile y Uruguay— incluían la vacuna Hib en sus esquemas de inmunización; sin embargo, para 2002, más de 90% de los niños nacidos en las Américas habían recibido esta vacuna como parte de su esquema rutinario de

inmunización. Asimismo, en 1997 la vacuna contra la hepatitis B estaba restringida a grupos y zonas de riesgo, pero ahora está incluida como una vacuna combinada en la mayoría de los programas rutinarios de inmunización de la Región. Es importante subrayar que las caídas espectaculares de los precios de estas dos vacunas han sido el resultado directo de economías de escala derivadas de la adquisición en grandes cantidades por conducto del Fondo Rotatorio.

El Fondo también fue un elemento fundamental para acelerar la introducción de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Después de la pandemia de sarampión en 1989 y 1990 y de la introducción de la vacuna antisarampionosa de refuerzo, pocos países de la Región vacunaban contra la parotiditis o la rubéola. Con la declinación de la circulación del virus del sarampión, el GTA recomendó que los países de la Región adoptaran la meta más ambiciosa de eliminar la rubéola congénita. Para 1998, la mayoría de los países de las Américas habían cambiado la vacuna antisarampionosa monovalente por la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. La disponibilidad de una vacuna combinada que podía ser fácilmente incorporada en el esquema existente, aunada a los precios asequibles como resultado de las compras regionales en grandes cantidades, fue un factor importante en este logro.

Relación entre costos y beneficios del Fondo Rotatorio

Un beneficio trascendental del Fondo Rotatorio para la Compra de Vacuna de la OPS ha sido su impacto en los costos de las vacunas. Los estudios efectuados por la OPS a comienzos de los años ochenta revelaron las grandes diferencias entre los precios de la misma vacuna cobrados por distintos fabricantes. La adquisición competitiva por conducto del Fondo ha mantenido al mínimo los aumentos de precios de las vacunas incluidas en los contratos (2, 3).

TENDENCIAS Y PROBLEMAS RECIENTES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS Y EL FINANCIAMIENTO DE LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO

En los últimos 25 años se han producido cambios espectaculares en el mundo, entre ellos las reformas en la atención de salud para el financiamiento de servicios tales como los programas de inmunización en los países desarrollados y en desarrollo. En estos últimos países, el financiamiento de los programas de inmunización ha experimentado los cambios más notables, en gran medida a causa de la rápida expansión del mercado internacional de vacunas (4).

Es preciso tener en cuenta múltiples factores cuando se pretende fortalecer la sostenibilidad de los programas nacionales de inmunización. Durante muchos años, el esquema rutinario de inmunización en los países no industrializados de las Américas estaba limitado a las seis vacunas originalmente incluidas en el PAI, debido a la creencia de que, para introducir otras vacunas de uso rutinario en los países industrializados —como las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola, la hepatitis B y la vacuna Hib—, estos productos biológicos debían tener precios mínimos.

Conforme a la declaración hecha en 1977 por la Asamblea Mundial de la Salud de que “para 1990, todos los niños del mundo estarían inmunizados”, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) estableció en 1982 la meta de vacunación de todos los niños (VTN) para 1990, con una cobertura de 80% para las seis vacunas infantiles incluidas en el PAI (4).

Durante este mismo período, aumentó considerablemente el financiamiento aportado por los donantes y se establecieron mecanismos internacionales de compra, con el propósito de contribuir a asegurar que se proporcionaban oportunamente vacunas de calidad a precios asequibles. Los avances en la biología molecular y la biotecnología facilitaron el desarrollo de vacunas obtenidas con técnicas de recombinación y vacunas de proteínas conju-

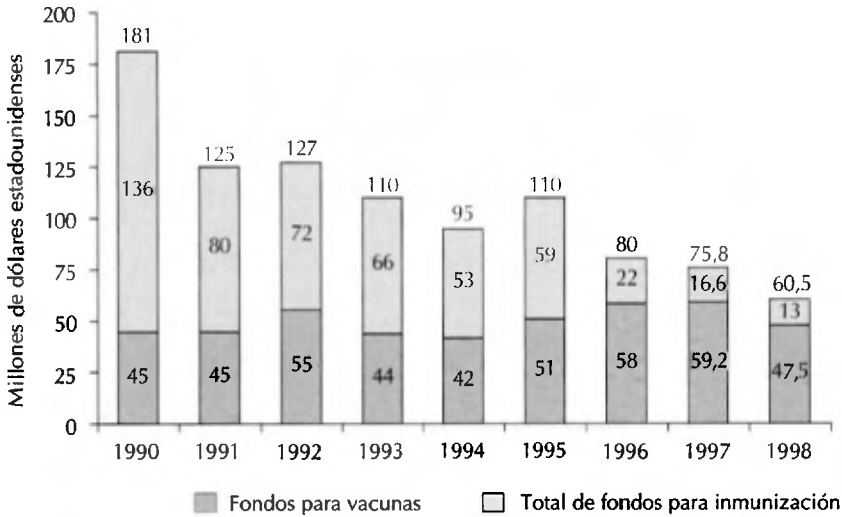
gadas y mejoraron notablemente los procesos de producción. También durante este período hubo un incremento importante de la cantidad de fabricantes de vacunas. No obstante, no sorprende que las vacunas nuevas —obtenidas con tecnología patentada— resultaran mucho más costosas que las vacunas existentes.

Una vez que se alcanzó la meta de VTN, el financiamiento aportado por los donantes disminuyó considerablemente, de US\$ 181 millones en 1990 a US\$ 60 millones en 1998 (figura 1). Estos acontecimientos comenzaron a poner en peligro los avances logrados mediante la VTN y retrasaron el progreso hacia la introducción de vacunas nuevas en países que las necesitaban. En 1999, se estableció la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI) con un subsidio de US\$ 750 millones otorgado por la Fundación Bill and Melinda Gates, que ha contribuido a reducir el peligro de revertir los avances logrados en la cobertura de inmunización, especialmente en los países más pobres. Los compromisos totales correspondientes al período de 2001–2005 para el órgano de financiamiento de la GAVI —el Fondo para Vacunas— superan los mil millones de dólares. La alianza de los sectores público y privado, con un destacado perfil, rápidamente ha movilizado grandes cantidades de recursos económicos para adquirir vacunas nuevas destinadas a los países pobres y mejorar en general sus programas de inmunización (4, 5).

LA EXPERIENCIA MEXICANA: ¿ADÓNDE NOS DIRIGIMOS?

El sistema de salud de México abarca tres estratos: personas con seguro de salud (tanto público como privado); personas sin seguro de salud, y personas que utilizan servicios privados de atención de salud. A todas las instituciones públicas se les exige, conforme a un decreto presidencial promulgado en 1991, garantizar el mismo esquema de inmunización. Sin embargo, las diferentes instituciones de salud mexicanas compraban las vacunas de forma independiente, mediante diversos mecanismos de adquisición y, lo que es más impor-

FIGURA 1. Estimación de las contribuciones para inmunización y vacunas canalizadas por conducto del UNICEF, 1990-1998.



Fuente: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.

tante, distintos costos, que a veces equivalían al triple del precio para una misma vacuna (6).

En México, como en la mayoría de los países de la Región, las vacunas incluidas en el PAI no fueron modificadas durante casi 25 años. No obstante, en los últimos años ha habido un rápido aumento de vacunas nuevas, con el concomitante incremento de la inversión. Para muchos países de la Región, estos cambios fueron posibles gracias al financiamiento aportado por donantes externos, que gradualmente se ha convertido en financiamiento nacional. En México, la participación en el Fondo Rotatorio de la OPS constituyó la diferencia inicial que permitió aumentar el programa de inmunización de 6 a 10 inmunógenos y expandir la inmunización a los adolescentes. Esta opción de compra ha permitido a la mayoría de los países de la Región ampliar sus programas de inmunización; en muchos países toda la provisión de vacunas se adquiere por conducto del Fondo (4, 5).

En la mayoría de los países de las Américas, la sostenibilidad de los programas de inmunización siempre ha sido un reto por la falta de asignación de fondos para la compra de vacu-

nas, las cuales en general son fabricadas en los países desarrollados industrializados y deben ser adquiridas en el mercado internacional. Un gran riesgo en esta situación es que, en muchos países de la Región, la asignación presupuestaria para gastos en vacunas se determina según una base anual y conforme al presupuesto anual negociado por los ministerios de salud con los ministerios de economía y las asambleas legislativas. Este método tiene varias limitaciones y peligros inherentes: está lleno de incertidumbre y restringe severamente la planificación a largo plazo, lo cual a su vez afecta la planificación y la producción de los fabricantes y provoca escasez o demora en la entrega. Además, cuando hay un problema de abastecimiento debido a la planificación por un período limitado, la demanda de vacunas es acompañada de aumentos de los costos, retrasos en las entregas, alteración de los esquemas de inmunización y mayores riesgos en las poblaciones sensibles.

Por otra parte, la experiencia internacional hizo evidente que había pocas pruebas de que los seguros de salud ofrecidos por empresas privadas proporcionaran considerables nive-

les de financiamiento para servicios de inmunización. Además, los datos provenientes de países de medianos ingresos, como Rumania, Bulgaria y Turquía, y de Filipinas indicaban que el seguro social de salud —operado por mecanismos gubernamentales para reunir los aportes de toda la población con el fin de satisfacer los costos de servicios de salud definidos— pueden usarse para financiar servicios de inmunización (7, 8).

Teniendo todo esto en cuenta y con el fin de garantizar el abastecimiento apropiado de vacunas y la sostenibilidad de servicios de salud de alta calidad, incluidas las vacunas y la inmunización, México ha puesto en práctica un método basado en dos medidas: la primera y más conveniente fue que el sector salud (las instituciones sanitarias y el sistema de seguridad social para la salud) unieran fuerzas y crearan una comisión para la compra consolidada de vacunas, cuyo propósito principal es consolidar la obtención y adquisición de vacunas para toda la población a nivel local, provenientes de fabricantes internacionales con productos biológicos registrados y autorizados en México. Esto se logra mediante un llamado a licitación pública con pautas y especificaciones comunes para las vacunas, calendarios de entrega y especificaciones administrativas institucionales. El llamado a licitación se publica de manera oportuna en el *Diario Oficial de la Federación*.

Paralelamente, en noviembre de 2002 la Secretaría de Salud presentó a la legislatura un paquete de reformas sanitarias financieras, donde se hacía explícito que el derecho a la salud garantizado en la Constitución de México puede alcanzarse mejor mediante un seguro social de salud para la población actualmente no asegurada, que busque protegerla de la carga económica provocada por enfermedades catastróficas y, al mismo tiempo, garantice los servicios esenciales de salud. Esta es una inversión tripartita hecha por el gobierno federal, los gobiernos de los estados y las familias, según sus posibilidades económicas. La estructura de financiamiento de la Secretaría de Salud se concentra en lograr la disponibilidad de recursos y promover el éxito de los

programas de salud pública, actualmente considerados un asunto de seguridad nacional. Además, como parte de la reforma financiera nacional en el campo de la salud, se asigna un fondo especial para garantizar la cobertura nacional de todos los programas y servicios de salud pública. Con el fin de lograr esta formidable meta, se ha asignado 25% del presupuesto nacional de salud a los servicios de prevención y fomento de la salud pública, incluidos los programas de inmunización (9). Este paquete de reformas sanitarias fue aprobado de manera unánime por el Senado y la Cámara de Diputados en una fecha muy apropiada: el 30 de abril, cuando se festeja el Día del Niño en México.

Durante este período de transición, con el propósito de sostener el financiamiento de los programas de inmunización en nuestro país y en otras naciones de la Región, debemos continuar negociando la compra de vacunas de alta calidad al precio razonable más bajo; garantizar que los fabricantes internacionales de vacunas cumplan con los requisitos nacionales para el otorgamiento de licencias y el registro de las vacunas, y establecer planes que permitan a los países de la Región promover la competitividad entre los fabricantes.

DESARROLLO DE UN PLAN ESTRATÉGICO CON EL FIN DE ESTABLECER ALIANZAS PARA EL FINANCIAMIENTO DE LA INMUNIZACIÓN EN LOS PAÍSES DE LAS AMÉRICAS

Los distintos países de la Región tienen metas diferentes para sus programas de inmunización. Para algunos, la mayor prioridad es lograr niveles más altos de cobertura con las vacunas tradicionales. Para otros, que ya han alcanzado una cobertura elevada con las vacunas básicas, el objetivo primario puede ser mejorar la calidad, intensificar la eficiencia del programa y ampliar el esquema de inmunización. Sin embargo, una adecuada estrategia de financiamiento de la inmunización es una característica fundamental de los programas de inmunización de la Región (5).

En un informe del Instituto de Medicina de los Estados Unidos de América titulado *Calling the Shots: Immunization Finance Policies and Practices* (10), se subraya la importancia de un plan estratégico que lleve a una alianza entre el gobierno federal y los estados con el fin de apoyar las actividades de inmunización en los Estados Unidos, el cual también se podría aplicar en otros países de las Américas. Además, el informe reveló que la carencia de un consenso nacional acerca de las funciones y responsabilidades de los organismos estatales y federales en el fomento de la inmunización complica los esfuerzos por extender los beneficios obtenidos mediante la vacunación a poblaciones relativamente pequeñas de niños expuestos a un alto riesgo y al conjunto más grande de adultos que siguen desprotegidos en los Estados Unidos.

En muchos países, incluso los Estados Unidos, las inversiones federales, estatales y privadas en la adquisición de vacunas están rezagadas con respecto a las oportunidades de reducir el riesgo de enfermedades prevenibles mediante vacunación. Una combinación de nuevos retos y disminución de los recursos ha conducido a la inestabilidad de la infraestructura de salud pública en los Estados Unidos y muchos otros países. En los Estados Unidos, tres factores han contribuido considerablemente a esta tendencia. En primer lugar, se ha producido una rápida aceleración en la investigación científica y la producción de vacunas. En segundo lugar, el entorno de los servicios de atención de salud estadounidenses se ha vuelto cada vez más complejo, como se observa en tendencias tales como la aparición de organizaciones privadas de atención regulada. Por último, los subsidios federales otorgados a los estados para la inmunización se han reducido recientemente, lo que refleja la respuesta del Congreso a los cambios de funciones y responsabilidades concernientes a la atención de salud del gobierno federal, los estados y los prestadores privados de asistencia sanitaria, que siguieron a los notables aumentos de los costos de las vacunas a comienzos de los años noventa.

El informe del Instituto de Medicina concluyó que se necesita renovar y fortalecer la alianza para la inmunización entre el gobierno federal y los estados. Extrapolando esta información a otros países de la Región, se puede decir que la función principal de esta alianza no es solamente sostener financieramente el programa; los principales objetivos incluyen la meta general de evitar las enfermedades prevenibles mediante vacunación; monitorear, sostener y mejorar las tasas de cobertura de los niños, los adolescentes y los adultos; y responder a las preocupaciones acerca de la seguridad de las vacunas. Para lograr esta renovación se requiere una estrategia homogénea, fondos adicionales y un plan de financiamiento para múltiples años que ayude a acelerar la entrega de vacunas nuevas y fortalezca la inmunización y las funciones a largo plazo de evaluación, garantía y desarrollo de políticas en el campo de la salud pública (10).

EVALUACIÓN DEL FINANCIAMIENTO DE LA INMUNIZACIÓN Y SOSTENIBILIDAD DE LAS VACUNAS

La evaluación tradicional de un programa de inmunización incluye la prestación de servicios de inmunización; la información concerniente a la seguridad de las vacunas; la vigilancia de las enfermedades; la logística; el abastecimiento y la calidad de las vacunas; el fomento de la vacunación, y las estrategias de comunicación. Una evaluación más amplia de un programa de inmunización abarca el entorno general del financiamiento, incluyendo el panorama financiero actual y las necesidades futuras de financiamiento. En la evaluación del entorno general del financiamiento también se tiene en cuenta el contexto macroeconómico, la proporción de recursos asignados al sector salud y la parte de los recursos de salud destinados a la inmunización.

Además, una base de datos sobre el financiamiento de la inmunización y evaluaciones financieras de los servicios de vacunación también pueden ser de gran provecho para los países de las Américas. Estas evaluaciones pue-

den aportar información importante sobre los costos proyectados de los programas existentes y de los cambios propuestos, las estrategias de financiamiento y los pasos necesarios para afianzar la sostenibilidad económica. Una planificación atinada exige información fidedigna acerca de cuánto se gasta, en qué, de qué fuente provienen los fondos y cuánto se necesitará en el futuro. Los países necesitan este tipo de información para contribuir a fortalecer la planificación de los servicios de inmunización y de las mejoras que se introducirán. A nivel mundial, los donantes necesitan esta información para establecer las prioridades y planificar el apoyo actual y futuro a la inmunización (11, 12).

CONCLUSIONES

Son muchos los factores que influyen en que un programa de inmunización logre o no sus metas de cobertura, calidad y acceso a vacunas tradicionales y más nuevas; esos factores van desde el control de calidad en los laboratorios nacionales, a la estrategia de extensión y a la cadena de frío. Sin embargo, el financiamiento es solo una parte del reto general; aunque es el factor que determina cómo opera el resto del sistema, no basta para hacer que este funcione bien (5). Pensamos que el establecimiento de alianzas entre el gobierno federal, los estados y el sector privado en los países de las Américas contribuirá a asegurar inversiones futuras en la inmunización y ayudará a formular estrategias que hagan las vacunas más accesibles para los países de la Región.

Además de la movilización continua de recursos, para los países productores de vacunas en la Región tendría una gran importancia estratégica establecer un consorcio mediante el cual, conforme a la capacidad y la infraestructura de cada país, todos pudieran participar en la producción de vacunas combinadas de relevancia para la Región y, de ese modo, garantizar la producción y un mercado regional. Las alianzas estratégicas con productores internacionales de vacunas y otros organismos internacionales también podrían servir como instru-

mentos que faciliten el acceso a mecanismos de financiamiento para las vacunas nuevas.

Por último, las principales funciones de los programas nacionales de inmunización deben ser asegurar la compra de vacunas; garantizar la prestación de los servicios; realizar actividades de control y prevención de las enfermedades; efectuar la vigilancia de la cobertura y la seguridad de las vacunas; y sostener y mejorar los niveles de cobertura. Reconocemos que, si bien el financiamiento de las opciones de inmunización debe ser adaptado a las necesidades de cada país, los objetivos esenciales son fomentar la equidad, lograr la eficiencia, proporcionar recursos en forma adecuada, oportuna y confiable, y promover el más alto grado de autosuficiencia.

REFERENCIAS

1. World Health Organization, Department of Vaccines and Other Biologicals. *Options for a Global Fund for New Vaccines*. Geneva: WHO; 1999. (WHO/V&B/99.13). Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9921.pdf.
2. Carrasco P, de Quadros C, Umstead W. EPI in the Americas: benefits from the Revolving Fund. *WHO Chronicle* 1983;37(3).
3. Pan American Health Organization. *Outline of Operating Procedure for PAHO Revolving Fund for the Purchase of Vaccines*. Washington, DC: PAHO; 1996.
4. Asian Development Bank. *Immunization Financing in Developing Countries and the International Vaccine Market. Trends and Issues*. Manila: ADB; 2001. Disponible en: www.adb.org/Documents/Books/Immunization_Financing/immunization_financing.pdf.
5. The Global Alliance for Vaccines and Immunization, Financing Task Force. *Immunization Financing Options: A Resource for Policymakers*. Geneva: GAVI. Disponible en: www.vaccinealliance.org/site_repository/resources/briefcase_web.pdf.
6. México, Secretaría de Salud, Consejo Nacional de Vacunación. *Alcanzando la salud de los niños y niñas en México 1994-2000*. México, DF: Secretaría de Salud; 2000.
7. Akal A, Harvey R. *The Role of Health Insurance and Community Financing in Funding Immunization in Developing Countries*. Geneva: Global Al-

- liance for Vaccines and Immunization; 2001. Disponible en: www.vaccinealliance.org/site_repository/resources/Role_of_Insurance_for_Immunization_Finance_Final_Draft1.pdf.
8. Levin A, Edmond J. *Costing of National Immunization Programs: The Whys and Whens*. Geneva: Global Alliance for Vaccines and Immunization; 2001. Disponible en: www.vaccinealliance.org/site_repository/resources/costing_paper.pdf.
 9. México. Ley General de Salud. Comisiones Unidas de Salud y Seguridad Social, de Hacienda y Crédito Público y de Estudios Legislativos. Dictamen de la iniciativa con proyecto de decreto que adiciona el Artículo 3.º con una fracción II Bis y el título tercero Bis a la Ley General de Salud. Noviembre de 2002, México, DF.
 10. United States of America, Institute of Medicine, Division of Health Care Services, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Committee on Immunization Finance Policies and Practices. *Calling the Shots: Immunization Finance Policies and Practices*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
 11. Lyndon P. Immunization Financing Database. Why Create It? What Goes Into It? How to Make the Most of It? Trabajo presentado en el Global Alliance for Vaccines and Immunization Financing Task Force Forum. Washington, DC, 23-24 de enero de 2002.
 12. Kaddar M, Makinen M, Khan M. *Financing Assessment of Immunization Services: Guidelines for Performing a Country Assessment*. Bethesda: Partnerships for Health Reform Project, Abt Associates Inc; 2000. (Health Reform Tools Series). Disponible en: <http://www.phrplus.org/Pubs/hts5.pdf>.

LA FUNCIÓN DE LAS INSTITUCIONES DE FINANCIAMIENTO MULTILATERAL EN EL APOYO A LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

Alfredo Solari¹

INTRODUCCIÓN

Varios tipos de organismos proporcionan financiamiento para el desarrollo. Las fundaciones privadas ofrecen subsidios y las instituciones de financiamiento multilateral, como el Banco Interamericano de Desarrollo (BID) y el Banco Mundial, otorgan préstamos (si bien algunas de ellas también proporcionan pequeños subsidios). En los 10 últimos años, han aparecido nuevas modalidades que han cambiado la forma en que se financia el desarrollo. Son alianzas entre el sector público y el privado, principalmente entre fundaciones filantrópicas privadas y organismos internacionales. En la mayoría de los casos, se crean estas alianzas para impulsar un programa específico, como combatir la infección por el VIH/SIDA, la tuberculosis o la malaria; para promover una tecnología particular, o para fomentar la producción de información necesaria, como es el caso del Foro Mundial sobre Investigación en Salud (*Global Forum for Health Research*). Una característica interesante de estas nuevas alianzas, en particular las que implican fondos mundiales, es que otorgan sub-

sidios considerables que complementan otras actividades de financiamiento del desarrollo, como los préstamos o los ingresos generados a nivel local.

En términos prácticos, las instituciones de financiamiento multilateral son cooperativas de crédito de grupos de países. Mediante estas instituciones, de manera conjunta los países emiten bonos, obtienen recursos financieros, prestan esos recursos a estados miembros para el desarrollo, cobran la amortización de los préstamos y pagan a los tenedores de los bonos. Con frecuencia se piensa en los bancos de desarrollo como proveedores de subsidios, pero la mayoría de ellos otorgan préstamos para financiar proyectos de desarrollo. Su propósito principal es apoyar los esfuerzos nacionales de desarrollo mediante préstamos subsidiados. No obstante, como tratan de ser algo más que simples bancos y pretenden agregar valor a los fondos que proporcionan, los bancos de desarrollo participan en diversas actividades vinculadas con el desarrollo: 1) diálogos sobre políticas nacionales y actividades de planificación para el desarrollo; 2) suministro de asistencia técnica, a nivel tanto nacional como regional; y 3) fomento del abastecimiento de bienes públicos, especialmente aquellos cuya oferta sería insuficiente si dependiera únicamente de las fuerzas del mercado.

¹Asesor Principal en Salud, División de Desarrollo Social, Departamento de Desarrollo Sostenible, Banco Interamericano de Desarrollo, Washington, DC, EUA.

¿QUÉ HACEN LOS BANCOS DE DESARROLLO POR LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN?

Los bancos de desarrollo tratan de contribuir a fortalecer los programas de inmunización mediante actividades a nivel nacional e internacional. Por ejemplo, a nivel nacional pretenden incluir dichos programas en un diálogo sobre políticas del país y actividades de planificación. El "Documento de estrategia para la reducción de la pobreza" (PRSP: *Poverty Reduction Strategy Paper*) es la metodología recomendada por el Banco Mundial para formular una estrategia orientada a disminuir la pobreza y aumentar el crecimiento. Los programas de inmunización deben ser concebidos dentro de este contexto, ya que la forma en que logran ser incorporados en los presupuestos nacionales de los países en desarrollo es mediante su inclusión en el PRSP. En el caso del BID, el país y el banco elaboran un plan maestro para la cooperación —el "Documento de estrategia del país"— que, dado el marco para el desarrollo contenido en el PRSP, especifica cómo el BID ayudará al país a financiar algunas de sus iniciativas de desarrollo; por ejemplo, qué proporción del préstamo se destinará a financiar la educación, cuánto se asignará a la infraestructura y cuánto a los servicios de salud pública, en particular los programas de inmunización. Estos programas compiten con otras prioridades del desarrollo social en dos casos: el instrumento de planificación (PRSP) y el instrumento de asistencia al país (Documento de estrategia del país). En ambos es preciso tener en cuenta los objetivos rectores de la reducción de la pobreza y el crecimiento económico.

Los bancos de desarrollo también ayudan a los países a financiar las necesidades de salud con dos tipos básicos de préstamos para proyectos: los destinados a la inversión y los orientados en políticas. Un préstamo para inversión en salud, por ejemplo, puede financiar el establecimiento de un laboratorio que garantice la seguridad y la eficacia de los medicamentos (por ejemplo, mediante la capacitación de personal, la adquisición de equipo, etc.). El país financia parte del proyecto y ob-

tiene el resto de los fondos necesarios de una institución de financiamiento multilateral, como el BID. Sin embargo, recientemente se ha tendido a otorgar préstamos basados en las políticas. En este caso, se transfieren recursos al erario nacional, que acuerda efectuar algunos cambios en las políticas y financiar programas específicos. Las transferencias están condicionadas a que el país modifique las políticas que se requieran para que el desarrollo sea más eficaz. Por consiguiente, los préstamos basados en las políticas no solo financian actividades de desarrollo, sino que también aseguran que esas actividades se realicen en la forma más eficaz posible.

Otra forma en que los bancos de desarrollo apoyan los programas nacionales de inmunización es mediante el suministro de asistencia técnica. A veces, los bancos proporcionan directamente esa asistencia y en ocasiones —como sucede con los programas de inmunización— lo hacen de manera conjunta con un organismo especializado, como la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Finalmente, los bancos de desarrollo apoyan los programas de inmunización mediante la coordinación interinstitucional. De otro modo, dadas las normas y agendas de los diversos organismos de desarrollo, los bancos podrían contribuir más a la confusión que a la solución.

Además de estas actividades a nivel nacional en apoyo de los programas de inmunización, los bancos de desarrollo también los apoyan a nivel internacional. Por ejemplo, a nivel regional el BID ha contribuido generosamente —mediante subsidios, no préstamos— al Plan de Acción para la Erradicación de la Transmisión Autóctona del Poliovirus Salvaje en las Américas. El Grupo del Banco Mundial es miembro de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización.

La OPS, el BID y el Banco Mundial han creado, bajo el liderazgo del anterior Director de la OPS, el Dr. George Alleyne, un sistema de coordinación llamado Agenda Compartida para la Salud en las Américas. Una de las áreas especificadas para la coordinación es la inmunización. Dentro del marco de la Agenda Com-

partida, los organismos participantes trabajan para fortalecer el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS, en particular en las épocas de crisis financiera, y promover la equidad y las metas de cobertura. En conjunto, se inmuniza a más de 85% de los niños de América Latina. No obstante, solo 53% de los municipios han alcanzado un nivel de cobertura de 95% o más. En consecuencia, los tres organismos intentan, junto con los países, eliminar esa desigualdad. Otros objetivos de la Agenda Compartida son desarrollar y usar procedimientos normalizados de adquisición, cualquiera que sea la fuente de los fondos, y lograr la sostenibilidad financiera. Si bien el objetivo final para los países pobres es el auto-financiamiento, la meta inmediata es tener un sistema financiero que les permita cubrir todos sus gastos de inmunización a corto y mediano plazo. El financiamiento sostenible de los programas de inmunización en los países en desarrollo es una responsabilidad compartida por el país mismo y la comunidad de donantes, y el compromiso financiero de todos los participantes debe ser confiable. Si los aliados externos están aquí hoy, pero se irán mañana, causan un perjuicio al programa de inmunización y al país.

ACCESO A LOS RECURSOS FINANCIEROS

Los países que buscan obtener recursos financieros para apoyar sus programas de inmunización deben tener en cuenta varios puntos cuando trabajan en sus PRSP, documentos de estrategia para el país, estudios y otros planes conexos. Los recursos se asignan principalmente según criterios de eficacia en función de los costos. En general, los bancos de desarrollo hacen aquello que produce el mayor beneficio con el menor gasto. Esto no es fácil en un área como la de la salud, donde intervienen muchos factores políticos y emocionales. Quiquiera que tome decisiones acerca de la asignación de recursos reconocerá que algunas de las opciones escogidas no son eficaces en función de los costos y su elección responde a motivos políticos. Sin embargo, en la medida de

lo posible, la eficacia en función de los costos debe ser una consideración importante. Este criterio favorece los programas de inmunización porque son intervenciones de salud muy eficaces en función de los costos.

La "eficacia del desarrollo" es otra consideración importante. Los países deben producir resultados y tienen que medir esos resultados. Deben asegurarse de que hacen lo que prometen y logran el impacto que prometieron alcanzar. La evaluación y la medición de los resultados y las repercusiones son esenciales para determinar la eficacia del programa.

Los países deben reconocer que la eficacia y la equidad no son objetivos contradictorios sino complementarios. El uso más eficiente de los recursos permite niveles más altos de cobertura, lo cual contribuye a aumentar la equidad y, con el tiempo, a incorporar vacunas nuevas en el programa de inmunización.

Por último, los países deben asegurarse de que existe un completo acuerdo y armonía desde el punto de vista estratégico entre las fuentes nacionales y externas de financiamiento. Si no es así, se dificultará el progreso del programa, se reducirá la eficacia en función de los costos y no se podrán lograr los objetivos del desarrollo.

FUENTES INTERNACIONALES DE FINANCIAMIENTO PARA EL DESARROLLO

La Iniciativa para la Reducción de la Deuda de los Países Pobres muy Endeudados (PPME) ayuda a esos países a disminuir parte de su deuda externa, a cambio del compromiso de usar el dinero que se hubiera destinado al servicio de la deuda en el financiamiento de proyectos de desarrollo útiles para la reducción de la pobreza y el crecimiento económico. Este programa de reducción de la deuda se usa en gran medida para financiar programas de inmunización.

La Asociación de Desarrollo Internacional (IDA: *International Development Association*) es un organismo que canaliza el apoyo financiero a los 79 países más pobres y menos desarrollados del mundo. En julio de 2002, la IDA asignó

una buena parte de su capital reconstituido a subsidios para apoyar programas sociales, incluidos los de inmunización, en los países miembros.

La Cuenta del Reto del Milenio del gobierno de los Estados Unidos de América proporcionará más fondos para la asistencia orientada al desarrollo. La ayuda de esta Cuenta estará condicionada a una gobernanza adecuada y será asignada a programas de salud, educación y otros programas sociales, con el fin de reducir la pobreza y promover el crecimiento económico.

Otra fuente posible de financiamiento para los programas de inmunización son los fondos fiduciarios nacionales. Esto implica establecer dotaciones cuyas utilidades por intereses se

usarán para financiar los gastos ordinarios de programas de inmunización.

CONCLUSIONES

Las instituciones de financiamiento multilateral pueden proporcionar asesoramiento, pero no deben decidir lo que tiene que hacer un país para promover su desarrollo. Como sucede con cualquier otro programa de desarrollo, es preciso que los programas de inmunización sean reconocidos como propiedad nacional y tengan resultados mensurables e impacto comprobable. Los bancos de desarrollo tratan de apoyar las actividades de salud pública de los estados miembros y de actuar como aliados en sus programas de inmunización.

LA REPERCUSIÓN POTENCIAL DE LA REFORMA DE SALUD EN LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

Fernando Muñoz,¹ Oscar Arteaga,² Sergio Muñoz³ y Mario I. Tarride⁴

INTRODUCCIÓN

A fin de garantizar la sostenibilidad de los programas de inmunización, es esencial analizar los entornos en los cuales se llevan a cabo estas iniciativas. Los sistemas de salud de la región de las Américas han sufrido una serie de cambios conocidos colectivamente como reforma de salud. La reforma de salud intenta mejorar el acceso y la calidad de los servicios de salud a los cuales tiene derecho la población; es importante que se entienda este proceso, tanto porque ha introducido cambios en el concepto tradicional de prestación de servicios de la salud como por la manera en que ha modificado los procesos existentes. En algunos países, la reforma sanitaria ha resultado en una reducción de la cobertura de los programas prioritarios de salud pública.

La reforma sectorial ha estado en curso en América Latina durante los últimos 20 años y ha hecho hincapié principalmente en la admi-

nistración del financiamiento y las finanzas; la separación en los sistemas de salud de las funciones reguladoras de las operativas y la operación de servicios de salud individuales. Los cambios más importantes en relación con esto último han sido la descentralización o transferencia de autoridad al nivel local y la creación de paquetes básicos de servicios de salud que se garantizarán a toda la población. En general, estos procesos se han centrado en servicios de salud individuales y no en programas de salud pública. Dado que el proceso de reforma de salud no ha girado en torno a ellos, las intervenciones sanitarias continuaron realizándose de acuerdo con un comando central y una lógica de control contrarios a las tendencias de descentralización mencionadas anteriormente, pero que dieron origen a muchos de sus logros.

Los procesos de reforma de salud no implican cambios abstractos; han sido implantados por personas a cargo de las operaciones cotidianas de los servicios de salud. De este modo, los cambios han afectado la cultura institucional y el comportamiento de los participantes en el sector salud. De estos depende la operación sin sobresaltos de las actividades del sector y la traducción práctica de las decisiones de política en resultados que sean congruentes con los principios básicos y los objetivos de la reforma. En consecuencia, es importante comprender las opiniones de los que trabajan en el

¹ División de Rectoría y Reglamentación del Ministerio de Salud, Santiago, Chile.

² División de Política y Gestión de la Salud, Facultad de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Profesor, CIGES; Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

⁴ Profesor, Departamento de Ingeniería Industrial, Universidad de Santiago de Chile, Chile.

campo de la salud a fin de analizar mejor los efectos de los cambios en programas tan importantes como los de inmunización.

Con información recabada en entrevistas a informantes clave que trabajan en varios niveles de los sistemas de salud de la Región, en este capítulo se comparan las opiniones de los profesionales de la salud que trabajan en programas de inmunización con las opiniones de los dedicados a la formulación de políticas para la reforma o la gestión del sector, en relación con los posibles efectos de la reforma en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Finalmente, se analizan ciertos factores de la función rectora del estado en la salud desde el punto de vista de las denominadas "funciones esenciales de la salud pública", a fin de hacer hincapié en la importancia de mejorar la infraestructura de salud pública y garantizar el desempeño óptimo de los sistemas de salud, especialmente con respecto a los programas de inmunización.

LA REFORMA DE SALUD Y EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIÓN

Con el propósito de explorar las opiniones de profesionales que trabajan en programas de inmunización y los que trabajan en el ámbito de la formulación de políticas para la reforma de salud sobre la repercusión potencial de la reforma en el Programa Ampliado de Inmunización, construimos una matriz con los componentes principales del PAI y de la reforma sanitaria. Sobre esta base, diseñamos un cuestionario para profesionales del PAI a nivel central, para gerentes a nivel subnacional y para profesionales que participan en el diseño y la ejecución de políticas de reforma de salud a niveles equivalentes. El cuestionario cubrió seis áreas: separación de funciones, financiamiento, descentralización, políticas farmacéuticas, paquete de servicios básicos de salud y contención de costos. Después de su validación, el cuestionario se administró a 40 profesionales de siete países de la región: 7 de Bolivia; 1 del Brasil; 13 de Chile; 6 de Colombia; 3 de Costa Rica; 6 de Guatemala y 4 de México. El grupo que participó en la reforma

de salud incluyó a 24 individuos y el grupo que trabaja en el PAI, 16. Los participantes representaron 71% de los invitados a responder el cuestionario por correo electrónico. Presentamos la puntuación media para las respuestas de ambos grupos a las preguntas en el cuestionario. Estas se formularon en forma de aseveraciones para las cuales los entrevistados indicaron el nivel de concordancia en una escala de 1 (más bajo) a 5 (más alto). En el análisis de los componentes principales del PAI y de la reforma de salud, mostramos las similitudes y las diferencias entre los dos "mundos" estudiados.

Las puntuaciones medias para el nivel de concordancia con las aseveraciones del cuestionario sobre la *separación de funciones* entre los profesionales del PAI y las autoridades responsables de la política para la reforma sectorial son muy similares, según se observa en el cuadro 1. Las opiniones de estos grupos se apartan más en temas que tienen que ver con el *financiamiento*. Difiere el nivel de concordancia de los grupos con la aseveración sobre la autonomía de los distintos niveles de las redes asistenciales y su función en el ajuste del financiamiento asignado a las diversas actividades programáticas (cuadro 2). Si bien ninguno de los grupos estuvo decididamente de acuerdo con la aseveración, el grupo de reforma de salud llegó a un menor grado de acuerdo que el grupo del PAI. Algo similar ocurre con la pregunta sobre las estrategias para combatir u oponerse a grupos de presión y la repercusión de estas estrategias en el financiamiento del PAI, si bien en este caso los profesionales del PAI están menos de acuerdo con esta aseveración que los encargados de formular políticas para la reforma sectorial.

El tema de la *descentralización* no parece dividir a los grupos tanto como podría preverse. Una de las diferencias más importantes se observa en las respuestas sobre la transferencia de autoridad a los gerentes del PAI descentralizado, lo que implica que los profesionales del PAI consideran la existencia de ciertas diferencias con los que administran los cambios (cuadro 3). Los profesionales dedicados a la reforma de salud están más de acuerdo con que

CUADRO 1. Nivel medio de concordancia (escala de 1 [más bajo] a 5 [más alto]) entre los profesionales del programa de inmunización y los encargados de las políticas en la reforma sanitaria en torno a aseveraciones sobre la separación de funciones.

Aseveración	Profesionales del programa de inmunización	Encargados de políticas en la reforma sanitaria	Clasificación
La separación de funciones obliga a establecer marcos normativos para la regulación de las funciones de diferentes entidades que intervienen en las actividades del PAI	4,9	4,8	1
La separación de funciones debe permitir una asignación clara de las responsabilidades del PAI a entidades y personas bien definidas	4,7	4,8	2
La separación de funciones facilita la definición de metas concretas y mensurables para las entidades responsables de las medidas del PAI	4,2	4,5	3
La separación de funciones requiere la redefinición de la estructura institucional del PAI	4,0	4,5	4
La separación de funciones facilita la identificación de las necesidades de información y el desarrollo de sistemas de información	4,2	3,9	5
La separación de funciones facilita la relación del PAI con sus proveedores de productos	3,8	4,1	6
La separación de funciones facilita la ejecución del PAI al buscar mayor equidad en el acceso a los servicios de salud	3,8	3,9	7
La separación de funciones facilita la adaptación del PAI a las necesidades de la población	3,7	3,9	(8)
La separación de funciones fortalece las atribuciones de la salud	3,5	4,1	(8)
La separación de funciones permite una mejor evaluación de las tecnologías del PAI	4,0	3,4	(10)
La separación de funciones implica escasa claridad en las funciones del PAI	3,8	3,6	(10)
La separación de funciones puede aumentar el poder de los grupos de presión contra las vacunas	3,5	3,3	12
Los diferentes niveles del sistema de salud debieran ser autónomos a fin de adaptar el PAI a su realidad	2,5	2,9	13
La separación de funciones degrada la unidad de los objetivos del PAI y afecta negativamente el trabajo en equipo	3,0	2,1	14

la descentralización obliga a que los diferentes niveles del PAI negocien los objetivos, con lo cual aumenta la eficacia, si bien ambos grupos presentan suficiente concordancia con esta aseveración. Las opiniones de los dos grupos son más dispares en torno al enunciado que la descentralización disminuye la responsabilidad, con lo cual disiente el grupo de la reforma sectorial (puntuación media de 2,6) en com-

paración con la reacción más moderada del grupo del PAI (puntuación media de 3,7).

Con respecto a las *políticas farmacéuticas*, la conclusión general es que el grupo del PAI no respalda la inclusión del programa en políticas farmacéuticas nacionales y considera que debe continuar por separado (cuadro 4); las opiniones del grupo de la reforma sanitaria se hacen eco de este sentimiento, aunque de manera

CUADRO 2. Nivel medio de concordancia (escala de 1 [más bajo] a 5 [más alto]) entre los profesionales del programa de inmunización y los encargados de las políticas en la reforma sanitaria en torno a aseveraciones sobre el financiamiento.

Aseveración	Profesionales del programa de inmunización	Encargados de políticas en la reforma sanitaria	Clasificación
Una responsabilidad básica de la autoridad de salud es garantizar el financiamiento y la sostenibilidad del programa	5,0	4,8	1
Los aumentos en el financiamiento del PAI en el transcurso del tiempo debido a la inclusión de productos nuevos son compensados por beneficios económicos y de calidad de vida a raíz de la prevención de enfermedades	4,9	4,6	(2)
Una estructura institucional del PAI adecuada garantiza la estabilidad financiera del programa	4,7	4,8	(2)
El marco legal debiera establecer que el PAI se financie a través de impuestos generales y no fondos provenientes de las personas (impuestos sobre la nómina o desembolsos directos)	4,8	4,7	(2)
El PAI se encuentra entre los bienes financiados con impuestos generales que fortalecen los enfoques de equidad	4,8	4,6	5
El financiamiento del PAI a través de impuestos generales fortalece la función normativa del Ministerio de Salud	4,6	4,3	6
Las metas definidas del PAI deben vincularse estrechamente al financiamiento del programa	4,3	4,3	7
El monto del financiamiento es el elemento más importante que determina la coherencia del PAI con las necesidades de la población	3,9	3,9	8
El financiamiento del PAI con recursos públicos facilita el cumplimiento del marco normativo establecido por la autoridad de salud para el desarrollo del programa	3,8	3,9	9
La autonomía de los diferentes niveles de las redes de salud debe permitirles modular el financiamiento asignado a diferentes actividades del programa	3,8	3,2	10
Las estrategias para luchar contra grupos de presión pueden repercutir de manera importante en el financiamiento del PAI	3,2	3,7	(11)
La diversificación de los proveedores del PAI contribuye a la sostenibilidad financiera del programa	3,2	3,7	(11)
El desempeño del PAI demanda mayores responsabilidades que las establecidas en otros programas y debe llevar a mejores salarios para los agentes de salud del PAI	3,1	3,0	13

menos enérgica. No obstante, ambos grupos están totalmente convencidos de que el PAI debe ser un elemento prioritario en todo *paquete de servicios sanitarios básicos* (cuadro 5).

Según se observa en las respuestas a las aseveraciones sobre la *contención de costos*, el nivel de acuerdo es alto en torno a la racionalización en términos de las operaciones del programa (cuadro 6). La diferencia en el nivel de acuerdo

de los grupos con la aseveración sobre el aumento de los costos resultado de los desarrollos tecnológicos podría vincularse a los antecedentes del grupo de reforma de salud, el cual generalmente tiene más conocimientos de los aspectos económicos de la salud, en comparación con la capacitación y la concentración en ciencias de la salud de los profesionales del PAI.

CUADRO 3. Nivel medio de concordancia (escala de 1 [más bajo] a 5 [más alto]) entre los profesionales del programa de inmunización y los encargados de las políticas en la reforma sanitaria en torno a aseveraciones sobre la descentralización.

Aseveración	Profesionales del programa de inmunización	Encargados de políticas en la reforma sanitaria	Clasificación
La descentralización debe definir las responsabilidades de cada nivel de gestión del PAI	5,0	4,9	1
Los sistemas de información deben estimular el uso de información donde se genera	4,8	4,8	2
Las normas del programa permiten un uso positivo de las ventajas potenciales de la descentralización	4,8	4,7	3
La gestión descentralizada se fortalece solamente a través de una relación de colaboración entre los diferentes niveles del PAI	4,5	4,6	4
La descentralización requiere un uso más decidido de la autoridad de salud central (a fin de garantizar el apego a políticas nacionales)	4,5	4,5	5
La descentralización debe permitir a los gerentes locales definir sus propias estrategias para lograr los objetivos del PAI	4,3	4,3	6
La descentralización obliga a la negociación de metas entre los diferentes niveles del PAI, con lo cual aumenta la eficacia	3,8	4,3	7
La transferencia de autoridad a gerentes descentralizados del PAI no es armoniosa	4,3	3,6	8
La descentralización requiere cambios tecnológicos a fin de garantizar el cumplimiento de las metas del PAI	3,4	3,8	9
La descentralización somete al PAI a la presión de grupos que se oponen a las vacunas	3,2	3,8	10
La descentralización aumenta las brechas de la equidad debido a capacidades de gestión diferentes de las autoridades locales	3,3	3,5	11
La descentralización debilita las responsabilidades	3,7	2,6	12
La relación del PAI con los proveedores es más burocrática	3,0	2,8	13
La descentralización pone en peligro la coherencia de objetivos nacionales del PAI con las necesidades de la salud	3,3	2,4	14

Si bien los resultados de este estudio se presentan a manera de ejemplos solamente, dado que pueden estar influenciados por la selección del grupo específico de entrevistados, es posible concluir que las áreas de acuerdo superan aparentemente las áreas de discrepancia, a pesar de las diferentes justificaciones institucionales, operativas y de financiamiento. El hecho de que estos grupos tienen opiniones similares sobre varios temas respalda la estrategia de considerar al PAI como un indicador para la vigilancia de la reforma sanitaria.

La reforma representa una oportunidad para el PAI y debe comprenderse como un vehículo para el éxito del programa. La formación de

equipos con personas provenientes de ambos mundos puede ser una contribución importante a la evaluación de los cambios programáticos en el contexto de la reforma de salud.

Parece razonable considerar al PAI una zona protegida y como tal sería aconsejable también considerar, de acuerdo con las condiciones reales en los países, un marco legal que garantice la protección del programa. El PAI debe financiarse siempre con fondos públicos, no solo porque se trata de un bien público, sino porque hacerlo estimula el establecimiento central de reglamentos y estrategias y fortalece la autoridad de salud de manera que se promueva la equidad. Parece importante llevar a cabo es-

CUADRO 4. Nivel medio de concordancia (escala de 1 [más bajo] a 5 [más alto]) entre los profesionales del programa de inmunización y los encargados de las políticas en la reforma sanitaria en torno a aseveraciones sobre la política farmacéutica.

Aseveración	Profesionales del programa de inmunización	Encargados de políticas en la reforma sanitaria	Clasificación
El PAI debe tener metas específicas y explícitas, a pesar de incluirse en políticas farmacéuticas generales	5,0	4,8	1
El PAI debe tener un marco normativo especial, independientemente de su inclusión en políticas generales de fármacos	4,8	4,9	2
El tratamiento del PAI de manera diferente a otros programas incluidos en las políticas farmacéuticas generales es un reconocimiento social del programa, así como de los equipos de salud a su cargo	4,3	4,0	3
La inclusión del PAI en políticas farmacéuticas sin consideración de sus peculiaridades obstaculiza el diseño de sistemas de información para respaldar su gestión	4,2	3,8	4
El nivel de atención requerido por grupos de presión justifica que las vacunas del PAI se traten de manera diferente a los fármacos incluidos en políticas farmacéuticas nacionales	4,0	3,7	(5)
La gestión del PAI por las autoridades de salud puede ser más simple si el programa no se incluye en políticas farmacéuticas generales	4,3	3,4	(5)
La inclusión de vacunas en políticas farmacéuticas nacionales puede repercutir en el potencial del PAI para promover la equidad	4,0	3,6	7
El marco legal debe reconocer al PAI como un programa diferente y no debe incorporar vacunas en políticas farmacéuticas generales	3,3	4,2	8
La estructura institucional y la gestión del PAI son diferentes, a pesar de ser parte de políticas farmacéuticas generales	3,9	3,4	9
La inclusión de vacunas en políticas farmacéuticas facilita la coherencia de los objetivos del PAI con las necesidades de la población	2,8	3,1	10
El marco legal debe considerar a las vacunas del mismo modo que a otros productos incluidos en políticas farmacéuticas nacionales	2,5	3,3	11
El PAI debe incluirse en políticas farmacéuticas generales porque los proveedores de vacunas son los mismos que los proveedores de los insumos para otros programas de salud	2,5	2,9	12
Cada nivel de atención debe adoptar decisiones libremente sobre el PAI en el contexto de sus propias políticas farmacéuticas	2,5	2,4	13
Las complejidades técnicas del PAI favorecen su inclusión en políticas farmacéuticas generales	2,3	2,4	14

tudios de mayor envergadura sobre la opinión de los funcionarios a nivel de decisión y los agentes de salud, a fin de acumular más datos probatorios que contribuyan al proceso decisorio y a legitimar la función de las autoridades de salud y la función rectora del gobierno en asuntos de salud. Esta función debe fortalecerse a fin de garantizar un entorno protegido para intervenciones prioritarias como el PAI.

FUNCIÓN RECTORA, FUNCIONES ESENCIALES DE LA SALUD PÚBLICA E INMUNIZACIONES

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la función de rectoría de las autoridades nacionales de salud comprende muchas áreas de desempeño del sistema de salud, como conducir, reglamentar, cumplir las

CUADRO 5. Nivel medio de concordancia (escala de 1 [más bajo] a 5 [más alto]) entre los profesionales del programa de inmunización y los encargados de las políticas en la reforma sanitaria en torno a aseveraciones sobre el paquete básico de salud.

Aseveración	Profesionales del programa de inmunización	Encargados de políticas en la reforma sanitaria	Clasificación
El PAI debe ser parte del núcleo esencial de todo paquete básico de servicios de salud a fin de fortalecer la coherencia del paquete con las necesidades de la población	5,0	4,8	(1)
El marco legal debe garantizar la inclusión del PAI en el paquete básico de salud, independientemente del diseño del conjunto de intervenciones	5,0	4,8	(1)
El marco político de la reforma de salud define al PAI como una parte explícita del paquete de salud básico obligatorio para toda la población	4,5	4,7	(7)
La inclusión del PAI en paquetes sanitarios básicos contribuye en gran medida a la reducción de inequidades en salud	4,5	4,7	(7)
No deben introducirse cambios en el PAI a pesar de los niveles de autonomía definidos para la modificación a nivel local de paquetes básicos	4,5	4,4	10
Si bien la tecnología del PAI tiene un cierto nivel de complejidad, la naturaleza del programa contribuye a su éxito y justifica su inclusión en el paquete básico de salud	4,2	4,3	11
Las consideraciones políticas en relación con grupos de presión no deben influir en la decisión de incluir al PAI en el paquete básico de salud	4,9	4,7	4
La inclusión del PAI en el paquete básico de salud puede aumentar el mercado para proveedores de insumos necesarios para la formulación del programa	4,0	4,0	(12)
La inclusión del PAI en el paquete básico de salud requiere de la existencia de normas y controles que garanticen a todos los usuarios el mismo nivel de calidad	3,7	4,3	(12)
La inclusión del PAI en el paquete básico de salud implica que la autoridad que tiene a su cargo garantizar la prestación de servicios define la estructura institucional	4,9	4,6	5
Los sistemas de información son un requisito para la evaluación de diferentes componentes del PAI cuando se incluye en el paquete básico de salud	4,0	3,8	14
La inclusión del PAI en el paquete básico de salud obliga a la autoridad de salud a definir las metas mínimas de cobertura a fin de garantizar la eficacia del programa	4,5	4,5	9
Dentro del marco normativo definido, las autoridades de salud deben garantizar la ejecución del PAI cuando la inmunización está incluida en el paquete básico de salud	5,0	4,8	(1)
La inclusión del PAI en el paquete básico de salud puede constituir un motivador importante para los agentes sanitarios	4,7	4,6	6

funciones esenciales de la salud pública, modular el financiamiento de la atención de la salud, garantizar el cumplimiento de los planes de seguro y armonizar la prestación de servicios de la salud (1).

Desde 1999, la OPS, en colaboración con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, ha creado un proyecto para medir 11 funciones esenciales de la salud pública (1):

CUADRO 6. Nivel promedio de concordancia (escala de 1 [más bajo] a 5 [más alto]) entre los profesionales del programa de inmunización y los encargados de las políticas en la reforma sanitaria en torno a la contención de costos y la racionalización.

Aseveración	Profesionales del programa de inmunización	Encargados de políticas en la reforma sanitaria	Clasificación
El marco legal debe proteger al PAI de medidas de contención de costos	4,9	4,6	1
Los límites a la racionalización deben estar incluidos en el marco legal del PAI	4,7	4,7	2
El PAI debe ser un programa protegido para mantener su coherencia con las necesidades de la población	4,9	4,4	(3)
Es más fácil contener costos con sistemas de información financiera vinculados al desempeño del programa	4,6	4,7	(3)
La racionalización puede ser compatible con las metas periódicas del PAI	4,3	4,6	5
La racionalización puede ser más coherente cuando intervienen las autoridades sanitarias centrales	4,4	4,3	6
La racionalización hace que la relación con proveedores del PAI sea más exigente	4,3	4,3	7
Los grupos provacuna son importantes para modular las medidas de contención de costos	3,6	3,9	8
La racionalización debe ser una responsabilidad de cada nivel autónomo	3,6	3,7	(9)
El desarrollo tecnológico favorece los aumentos de costos y las presiones	4,0	3,3	(9)
Los esfuerzos del PAI respecto a la racionalización deben estar centrados en su estructura orgánica	3,5	3,7	11
Como el PAI es un programa protegido, es difícil introducir medidas de contención de costos debido a las limitaciones políticas	3,5	3,5	12
La racionalización puede ayudar a reducir las inequidades	2,9	3,8	13
La racionalización deteriora las condiciones de trabajo de los trabajadores de salud	3,1	2,4	14

Función 1: Seguimiento, evaluación y análisis de la situación de salud.

Función 2: Vigilancia de salud pública, investigación y control de riesgos y daños en salud pública.

Función 3: Promoción de la salud.

Función 4: Participación social en salud.

Función 5: Formulación de políticas y capacidad institucional para la planificación y gestión en salud pública.

Función 6: Fortalecimiento de la capacidad institucional para regulación y fiscalización en materia de salud pública.

Función 7: Evaluación y promoción de acceso equitativo a los servicios de salud necesarios.

Función 8: Desarrollo y capacitación de los recursos humanos en salud pública.

Función 9: Garantía de la calidad de los servicios de salud individual y colectivos.

Función 10: Investigación en salud pública.

Función 11: Reducción del impacto de emergencias y desastres en la salud.

Estas funciones se definieron de acuerdo con los resultados de los estudios realizados

CUADRO 7. Importancia de funciones esenciales de la salud pública para el Programa Ampliado de Inmunización.

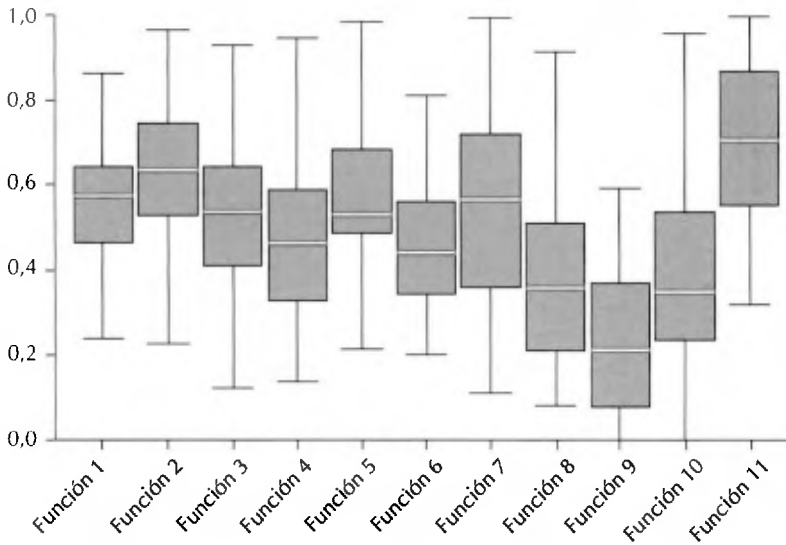
Función esencial de la salud pública	Importancia del Programa Ampliado de Inmunización (PAI)
Seguimiento, evaluación y análisis de la situación de salud	<ul style="list-style-type: none"> • Permite la detección de inequidades en las enfermedades prevenibles mediante vacunación
Vigilancia de salud pública, investigación y control de riesgos y daños en salud pública	<ul style="list-style-type: none"> • Permite el monitoreo de: Cobertura de vacunación Efectos adversos Aceptación y oposición a las inmunizaciones Fallas de los laboratorios
Promoción de la salud	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la creación de políticas públicas sanas que respaldan programas de inmunización
Participación social en salud	<ul style="list-style-type: none"> • Faculta a la población para respaldar programas de inmunización
Formulación de políticas y capacidad institucional para la planificación y gestión en salud pública	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve planes nacionales que abordan metas sanitarias a mediano y largo plazo • Promueve el financiamiento público del PAI
Fortalecimiento de la capacidad institucional para regulación y fiscalización en materia de salud pública	<ul style="list-style-type: none"> • Facilita el control central y la ejecución descentralizada del PAI • Garantiza la ejecución y el cumplimiento de contratos basados en el logro de resultados • Facilita la sanción de leyes que hacen obligatorios los programas de inmunización
Evaluación y promoción de acceso equitativo a los servicios de salud necesarios	<ul style="list-style-type: none"> • Fortalece la atención primaria • Promueve la creación de estrategias para llegar a las personas mediante actividades del PAI
Desarrollo y capacitación de los recursos humanos en salud pública	<ul style="list-style-type: none"> • Garantiza capacitación y educación continua de equipos de salud que trabajan en el PAI
Garantía de la calidad de los servicios de salud individual y colectivos	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve mejor registro, control de calidad y, finalmente, producción de vacunas
Investigación en salud pública	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora el conocimiento de enfermedades prevenibles mediante vacunación en el país • Facilita la adopción de decisiones sobre la base de datos probatorios para introducir nuevas vacunas y estrategias de inmunización
Reducción del impacto de emergencias y desastres en la salud	<ul style="list-style-type: none"> • Permite la prevención y la mitigación del daño debido a la propagación de enfermedades infecciosas durante emergencias

por la OMS y con la cooperación de varios expertos en la región a fin de construir una herramienta de medición, un cuestionario masivo cuyas casi 800 preguntas definen estas 11 funciones y que contiene indicadores y normas para cada función.

La figura 1 muestra algunos de los resultados de este estudio publicado en *La salud pública en las Américas: nuevos conceptos, análisis del desempeño y bases para la acción* (1), que refleja las respuestas de grupos entrevistados se-

leccionados en diferentes áreas de trabajo de la salud pública, en cada uno de los países de la región. Como lo muestra la figura, solo una función esencial de la salud pública, la función 11, supera el desempeño del 70%. Otras funciones, como 8, 9 y 10, si bien fueron realizadas en un grado alto por algunos países, están desempeñadas por debajo de la norma en general. Las funciones restantes, cuyo desempeño oscila entre bajo y bastante alto, se ubican en algún punto en el medio.

FIGURA 1. Distribución del desempeño de cada función esencial de la salud pública en los países de las Américas.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud. *La salud pública en las Américas: nuevos conceptos, análisis del desempeño y bases para la acción*. Washington, DC: OPS; 2002. (Publicación Científica y Técnica No. 589).

El éxito de los programas de inmunización depende no solo de que se les asigne una alta prioridad dentro del contexto de la reforma sanitaria y de que cuenten con los recursos financieros adecuados, sino también de los cimientos suministrados por una adecuada infraestructura de salud pública. En el cuadro 7 se ve la manera en que las funciones esenciales de la salud pública se aplican a un programa sanitario prioritario como el de inmunización. Por ejemplo, el monitoreo, la evaluación y el análisis de la situación sanitaria deben permitir la detección de inequidades en la distribución de enfermedades prevenibles mediante vacunación y en la cobertura de vacunación.

Finalmente, habida cuenta de la visión y de los valores de las numerosas disciplinas profesionales existentes dentro de los sistemas de salud de la región, es importante adaptar herramientas, como las que procuran medir el desempeño de la infraestructura sanitaria, para utilizarlas en la evaluación del desempeño de

programas de inmunización en el desarrollo de programas prioritarios de la salud pública. De este modo, se determinan las necesidades logísticas del programa de inmunización y se mejora su eficacia. De hecho, la reforma de salud representa una coyuntura importante para el éxito de esta iniciativa. Los programas de inmunización tienen todas las oportunidades para convencer a los responsables de adoptar decisiones sobre su relevancia, impacto positivo tanto en el individuo como en la salud pública, y la eficacia en función de los costos, así como los costos de no decidir hoy extender el beneficio de la inmunización a todos los habitantes de la región de las Américas.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. *La salud pública en las Américas: nuevos conceptos, análisis de desempeño y bases para la acción*. Washington, DC: OPS; 2002. (Publicación Científica y Técnica 589).

PERSPECTIVAS PARA LA ELIMINACIÓN Y ERRADICACIÓN DE ENFERMEDADES USANDO VACUNAS

Walter R. Dowdle¹

INTRODUCCIÓN

A menudo se describe la erradicación de la viruela, en 1977, como el logro más grande en el ámbito de la salud pública. Cuando se inició el programa en 1967, se estimaba que había de 10 a 15 millones de casos de viruela y de 1,5 a 2 millones de defunciones causadas por la enfermedad (1). En 1988, cuando la Asamblea Mundial de la Salud resolvió erradicar la poliomielitis (2), se presentaba la poliomielitis paralítica en 125 países y se estimaba que se producían 350.000 casos al año. Para 2002, la cantidad de casos y el número de países afectados se habían reducido en más de 99% y 95%, respectivamente. El Programa de Erradicación de la Dracunculosis, con una cantidad modesta de fondos, ha disminuido en más de 98% el número de casos informados de la enfermedad fuera de Sudán, estimados en 3,5 millones en 1986, y en más de 90% el número de aldeas infectadas, que eran unas 23.000 (3). Evidentemente, las iniciativas de erradicación mundial de las enfermedades pueden ser poderosas es-

trategias de salud pública; sin embargo, también son motivo de legítimos debates.

Los intentos anteriores de erradicar la fiebre amarilla, la frambesia y la malaria no tuvieron éxito (4), pero contribuyeron mucho al conocimiento de los retos que plantea la erradicación, la cual debe ser biológicamente viable (5). Los beneficios directos previstos como consecuencia de la erradicación tienen que ser ponderados teniendo en cuenta los costos y la competencia con otras actividades sanitarias, las prioridades nacionales y mundiales en materia de salud y las asignaciones de los escasos recursos destinados a la salud (6). Los beneficios humanitarios percibidos deben ser suficientes para generar la voluntad política y el apoyo financiero requeridos (7). En la actualidad, se han sumado al debate las preocupaciones por la seguridad nacional relacionadas con la posible liberación intencional, en una población progresivamente no inmune, de un agente infeccioso ya erradicado (8). En este capítulo se examina la relevancia de las actuales definiciones de eliminación y erradicación, se investigan los problemas vinculados con la erradicación como estrategia de salud pública y se consideran otros candidatos para la erradicación de enfermedades prevenibles mediante vacunación.

¹ Grupo de Trabajo para la Supervivencia y el Desarrollo Infantiles, Decatur, EUA.

DEFINICIONES ACTUALES DE ELIMINACIÓN Y ERRADICACIÓN

Los profesionales de la salud pública han usado durante años los términos eliminación y erradicación de enfermedades para describir los resultados ideales del control de las enfermedades u otras metas, donde se define el control de las enfermedades como la reducción de la morbilidad y la mortalidad causadas por una enfermedad a un nivel localmente aceptable. Ambos términos han sido utilizados en forma poco sistemática, con diversos significados asignados en distintos momentos a diferentes enfermedades. El Taller de Dahlem sobre la Erradicación de Enfermedades Infecciosas, efectuado en 1997, intentó definir la eliminación y la erradicación con más precisión usando modelos actuales y aprovechando definiciones anteriores (5).

La eliminación se definió por separado para la enfermedad y la infección:

- La definición de eliminación en relación con la enfermedad se basó en el tétanos neonatal como modelo: "Reducción a cero de la incidencia de una determinada enfermedad en un área geográfica definida, como resultado de esfuerzos deliberados; se requieren medidas continuas de intervención".
- La definición de eliminación para la infección utilizó la declaración, formulada en 1984, de que las Américas estaban libres de la poliomielitis: "Reducción a cero de la incidencia de la infección causada por un agente específico en un área geográfica definida, como resultado de esfuerzos deliberados; se requieren medidas continuas para prevenir el restablecimiento de la transmisión".

La erradicación se definió usando la viruela como modelo y siguiendo el uso común: "Reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por un agente específico, como resultado de esfuerzos deliberados; ya no se requieren medidas de intervención".

En la Conferencia sobre la Eliminación y Erradicación Mundial de Enfermedades como Estrategias de Salud Pública, efectuada en Atlanta en 1998 (9), algunos participantes expresaron su profunda preocupación porque la distinción entre erradicación y eliminación era artificial, causaba confusión y resultaba difícil de explicar a quienes no pertenecían al círculo interno de la salud pública internacional. Si bien el diccionario Oxford define "eliminar" como "liberarse de" (10) y "erradicar" como "suprimir" (11), otros participantes señalaron que el término "eliminación" no era directamente traducible a muchas lenguas y pidieron que dejara de ser usado. Según lo recomendado, después de la conferencia se convocó a un grupo *ad hoc*, el cual intentó combinar elementos de ambos términos (12): "La ausencia de un agente etiológico en la naturaleza en un área geográfica definida, como resultado de esfuerzos deliberados de control. Se pueden interrumpir las medidas de control cuando ya no existe el riesgo de importación de la enfermedad".

Esta definición tampoco satisfizo a todos.

UNA DEFINICIÓN REVISADA DE ERRADICACIÓN

La definición de Dahlem separa la eliminación en dos categorías, dependiendo de si el agente autóctono persiste (como sucede con *Clostridium tetani*) o no (como el poliovirus salvaje) en la región geográfica específica donde se ha eliminado la enfermedad. El primer caso fue considerado el logro más grande en relación con el tétanos neonatal; el segundo, como un avance geográfico hacia la erradicación mundial de la poliomielitis. Las referencias a la necesidad de medidas de intervención distinguen aun más los dos términos y explican las ventajas programáticas y económicas de la erradicación. La definición de erradicación de Dahlem es congruente con interpretaciones anteriores e implica un estado de permanencia (13). No previó la actual preocupación porque el agente infeccioso erradicado pudiera convertirse en un instrumento para el terrorismo

con armas biológicas en las poblaciones crecientemente no inmunes. Por primera vez en más de 30 años, algunos países han comenzado a vacunar contra la viruela a grupos selectos. Con el fin de aplacar las preocupaciones acerca de la seguridad nacional que genera la frase "ya no se requieren medidas de intervención", sería preciso comprobar la extinción del agente tanto en la naturaleza como en el laboratorio. Es imposible documentar la extinción en el laboratorio, excepto en el caso de las enfermedades parasitarias donde la erradicación y la extinción del agente son sinónimos. La definición de erradicación se ha convertido en un tema importante para lograr la meta última de la salud pública.

La modificación de la definición formulada en 1998 en la conferencia de Atlanta podría dar cabida a diversas políticas nacionales, por ejemplo, "Las medidas de control pueden ser interrumpidas cuando se juzgue que ya no existe el riesgo de contraer la enfermedad". Este cambio permitiría mayor flexibilidad en las políticas y también la inclusión de la situación de la dracunculosis, pero es cuestionable el valor agregado de una frase de ese tipo. Eliminación y erradicación podrían ser sustituidas por términos nuevos, como la interrupción de la transmisión autóctona o la interrupción de la transmisión mundial, que se usan con frecuencia para referirse al sarampión y la poliomielitis, respectivamente. De Serres y colaboradores (14) ya han señalado que la definición de eliminación de Dahlem como "reducción a cero" es poco realista e innecesaria desde el punto de vista funcional. Esos autores propusieron que se definiera la eliminación de manera más apropiada, como una situación en la cual no se puede producir la transmisión sostenida y en la cual terminaría en forma natural la propagación secundaria a partir de la importación. Estos términos son precisos desde el punto de vista epidemiológico y también pueden aplicarse a una definición revisada de erradicación, pero no es probable que su uso se vuelva común. Por último, los elementos condicionantes relacionados con la intervención podrían ser suprimidos por com-

pleto de las definiciones de erradicación de Dahlem y Atlanta, y los condicionantes geográficos podrían ser suprimidos de las definiciones de erradicación y eliminación de Dahlem. Al hacer esto, se obtiene una definición básica revisada de erradicación como "La ausencia de enfermedad en un área geográfica definida, como resultado de esfuerzos deliberados de control".

Con esta definición, la eliminación se vuelve redundante. Las preocupaciones por la seguridad nacional dejan de ser un problema, ya que las intervenciones posteriores a la erradicación pueden variar según la enfermedad y la política nacional. La erradicación puede ser nacional, regional o mundial. Si bien esta definición básica revisada de erradicación pierde precisión epidemiológica, conserva un importante reconocimiento de las palabras y simboliza las aspiraciones más altas de la salud pública. Es coherente con el uso ordinario del término en los medios de información pública y con el uso tradicional en la Región de las Américas, en parte porque "eliminación" no se traduce con facilidad al español y al portugués. La definición básica permite a los programas nacionales y regionales considerar sus propias metas independientemente de las implicaciones en el plano mundial; da crédito a Cuba como el primer país en erradicar la poliomielitis y el sarampión; da crédito a las Américas como la primera región en hacerlo, y declara erradicada la dracunculosis en la India y Pakistán. Las naciones y las regiones ya no tienen que esperar a que el resto del mundo las alcance para que se les reconozca el crédito. También es coherente con la definición de erradicación en el ámbito de la agricultura y enfermedades como la pleuroneumonía bovina, la fiebre aftosa, la peste bovina y la enfermedad de Newcastle de las gallinas son erradicadas dentro de naciones o regiones, sin referencia a métodos continuos de intervención.

ERRADICACIÓN NACIONAL

La erradicación de enfermedades a nivel nacional puede ser el resultado de buenas prácti-

cas de salud pública, a menudo sin que la erradicación sea la meta establecida. La constelación de condiciones que hacen factible la erradicación ha sido bien definida:

- Viabilidad biológica (que aquí se define incluyendo la disponibilidad de medidas eficaces de intervención).
- Voluntad política.
- Fondos suficientes.
- Infraestructura de salud pública adecuada.

En los países donde existen estas cuatro condiciones, la erradicación a nivel nacional es muy probable en el transcurso del tiempo. No es probable que funcionarios de salud de los distritos, comisionados estatales de salud o ministros de salud dedicados a su misión toleren brotes continuos de enfermedades graves cuando es posible la prevención y se cuenta con fondos adecuados. La erradicación nacional brinda equidad en materia de salud, fortalece la infraestructura sanitaria y cumple objetivos políticos y de salud pública. Países de altos ingresos erradicaron la viruela autóctona, la poliomielitis y, más recientemente, el sarampión mucho antes de que se concibieran iniciativas mundiales. Era conveniente, factible y lo que se debía hacer. Las enfermedades prevenibles mediante vacunación que la Conferencia sobre la Eliminación y Erradicación Mundial de Enfermedades como Estrategias de Salud Pública de 1998 consideró que en potencia satisfacían los criterios biológicos para la erradicación (15) son el sarampión, la rubéola, la hepatitis A y la hepatitis B. No se ha establecido si estas enfermedades cumplen con las tres condiciones restantes requeridas para la erradicación.

ERRADICACIÓN REGIONAL

La expansión de la erradicación del plano nacional al regional extiende a los países de bajos ingresos los beneficios de la erradicación que ya gozan los países de altos ingresos y algunos de medianos ingresos, pero aumenta considerablemente la complejidad. Una región debe asegurar en forma colectiva que existen las

condiciones esenciales para la erradicación en todos los países miembros. La viabilidad biológica exige superar las difíciles condiciones ambientales y sociales que favorecen la transmisión de agentes de enfermedades en los países de bajos ingresos. La voluntad política requiere alcanzar un consenso sobre la erradicación entre múltiples países, con distintas prioridades y agendas de salud. Con el fin de contar con fondos suficientes, es preciso generar apoyo externo para los países donde hay una gran competencia por el financiamiento interno o este no existe. Para disponer de una infraestructura adecuada de salud pública se necesita la asistencia técnica externa y, en muchos casos, habrá que compensar la infraestructura débil o ausente mediante programas más centralizados o verticales.

La lista de enfermedades que podrían ser erradicadas comienza a acortarse a nivel regional, a medida que surgen diferencias en cuanto a los beneficios de la erradicación percibidos entre los países miembros. Las naciones de bajos ingresos deben afrontar problemas de escasos recursos de salud, prioridades sanitarias nacionales, control de las agendas de salud, oportunidades perdidas e influencia del financiamiento externo. Algunos países de medianos ingresos tal vez se sientan coaccionados por sus colegas regionales y el orgullo nacional y quizás no siempre sean evidentes los beneficios de la erradicación entre las realidades políticas del momento.

Un aspecto clave para la erradicación regional es la constitución de un organismo representativo oficial que tenga legitimidad y sea respetado, de tal modo que pueda promover la erradicación si se determina que esta es una estrategia apropiada para abordar las desigualdades en materia de salud dentro de la Región. Un organismo oficial de ese tipo es esencial para generar voluntad política, obtener el financiamiento adecuado y proporcionar la capacidad técnica y de organización requerida para alcanzar la meta de erradicación. Por supuesto, el modelo ha estado presente en la Región de las Américas, donde la OPS ha funcionado como organismo oficial de ese tipo,

con un legado de más de 100 años de extraordinario liderazgo. El progreso actual hacia la meta de erradicación del sarampión en el continente americano es una prueba continua de ese liderazgo (16).

ERRADICACIÓN MUNDIAL

La erradicación mundial proporciona equidad en materia de salud a nivel mundial. Promete que existirán las condiciones necesarias para la erradicación para cada país de cada región. Los retos nacionales y regionales para la viabilidad biológica se vuelven mundiales. La voluntad política exige generar un consenso entre 214 países, con distintas aspiraciones y prioridades de salud. Con el fin de contar con fondos suficientes, es preciso movilizar recursos tanto públicos como privados para apoyar a las Regiones y países que más lo necesitan. Para disponer de una adecuada infraestructura de salud pública, es necesario establecer un mecanismo mundial centralizado con el propósito de generar fondos, coordinar estrategias mundiales, establecer normas mundiales, proporcionar asistencia regional y mantener una base de datos a nivel mundial. La clave para la erradicación mundial, al igual que para la erradicación regional, es un organismo oficial con legitimidad, respetado, con capacidad de liderazgo e infraestructura apropiada para asegurar que se realice la tarea. El organismo oficial a nivel mundial es, por supuesto, el sistema de las Naciones Unidas, con la Organización Mundial de la Salud (OMS) como institución principal.

Enfermedades propuestas para la erradicación mundial mediante vacunación

Para la erradicación mundial mediante vacunación, con frecuencia se ha mencionado al sarampión como el principal candidato, después de la poliomielitis (15). La viabilidad biológica de la erradicación nacional del sarampión ha sido confirmada por la interrupción de la

transmisión del virus autóctono del sarampión en Cuba desde 1988 (16), en Inglaterra y Gales desde 1995 (17) y en los Estados Unidos de América desde 1997 (18). La viabilidad de la erradicación regional es confirmada por el progreso en el continente americano (16). No obstante, es un reto formidable satisfacer las restantes tres condiciones de la constelación requerida para la erradicación mundial.

La voluntad política

En las Américas, la resolución tomada en 1994 por los ministros de salud de erradicar el sarampión para el año 2000 es una muestra clara de voluntad política (19). La voluntad política también es grande en África al sur del Sahara y en el sur de Asia, donde el sarampión sigue siendo una causa principal de muerte en los niños. Aun así, una posición mundial unificada acerca de la erradicación es problemática mientras países industrializados clave —como Japón, Italia, Francia y Alemania— no consideren el sarampión como una prioridad nacional de salud (20).

No está claro si la preocupación actual por la seguridad nacional influirá en las actitudes de importantes países de altos ingresos con respecto a iniciativas futuras de erradicación mundial. Es de esperar que el terrorismo con armas biológicas no sea visto como un problema de salud pública sino como un problema penal o de política exterior, que pudiera tener graves consecuencias para la salud pública. Las naciones que tienen preocupaciones por la seguridad nacional siempre disponen de la opción de continuar la inmunización después de la erradicación. Es probable que las poblaciones de bajos ingresos, que sufren cotidianamente las amenazas de las enfermedades de origen natural, tengan menos preocupaciones acerca de una remota amenaza del terrorismo con armas biológicas (21). La seguridad nacional es una contingencia que exige contar con planes para afrontar las consecuencias, pero no es una excusa para eludir el logro de objetivos de salud alcanzables a nivel mun-

dial. Para llegar a un consenso sobre la erradicación mundial del sarampión o de cualquier otra enfermedad, es preciso ponderar cuidadosamente muchos factores, pero las preocupaciones por la seguridad nacional no deben ser uno de ellos.

Financiamiento suficiente

Una resolución adoptada en 1985 por los Cuerpos Directivos de la OPS (22) y una resolución adoptada en 1988 por la Asamblea Mundial de la Salud (2) justificaron la erradicación de la poliomielitis invocando motivos humanitarios y señalando los consiguientes beneficios de reforzar otras inmunizaciones en la infancia. Sin embargo, a comienzos de los años noventa, los beneficios económicos de la erradicación de la poliomielitis se convirtieron en un importante argumento para generar apoyo financiero (23). No siempre es claro el consenso sobre los análisis económicos de la erradicación de una enfermedad, pero los beneficios económicos han estado implícitos en virtualmente todas las definiciones (5, 12, 13). Se había estimado que cada año se ahorrarían US\$ 1,5 mil millones en costos de vacunas cuando se erradicara la poliomielitis y se interrumpieran todas las medidas de control (23, 26). Se estimó que la interrupción de la vacunación contra la viruela ahorra anualmente cientos de millones de dólares en costos directos (23, 25).

Las estimaciones de los beneficios económicos directos ahora corren el riesgo de no ser creídas, ya que algunos países reconsideran la frase de que "ya no se necesitan métodos de intervención." A causa de la incertidumbre percibida después de la erradicación, se prevé que países de altos ingresos continúen usando ordinariamente la vacuna antipoliomielítica inactivada mucho después de que se ha interrumpido la transmisión mundial del poliovirus salvaje. Se espera que los países de bajos ingresos continúen usando la vacuna antipoliomielítica oral después de la erradicación, al menos hasta que se formule una estrategia de cesación que reduzca el riesgo de la circulación de virus

derivados de la vacuna (8, 27). Se ha comprobado que la erradicación nacional y regional del sarampión en las Américas es eficaz en función del costo con la inmunización continua, teniendo en cuenta únicamente la reducción de la incidencia (28, 29). Aun así, como la enfermedad es la quinta causa principal de muerte entre los niños menores de 5 años en todo el mundo (30), simplemente por razones humanitarias se justifica generar fondos suficientes para la erradicación del sarampión.

Infraestructura de salud pública adecuada

Las iniciativas de erradicación de enfermedades prevenibles mediante vacunación son estrategias para que los sistemas nacionales de salud vayan más allá de sus tareas habituales. Esas iniciativas son muy eficaces cuando se aplican dentro de sistemas de atención primaria de salud. Cuando la infraestructura es débil, se considera que las iniciativas verticales ofrecen oportunidades para fortalecer la infraestructura sanitaria nacional y proporcionar beneficios universales de salud que, de otro modo, no serían posibles. Una revisión reciente de evaluaciones publicadas sobre la iniciativa de erradicación de la poliomielitis reveló efectos positivos generales en los sistemas nacionales de salud y en algunos servicios sanitarios (31). Sin embargo, persisten las diferencias conceptuales en cuanto a la eficacia de los programas verticales u horizontales de salud (32, 33). El progreso actual de los programas nacionales de control del sarampión en todas las regiones de la OMS proporciona información directa acerca del legado de los programas de erradicación. La infraestructura existente para la erradicación de la poliomielitis ha facilitado (31) y reducido los costos de las iniciativas nacionales para combatir el sarampión en países libres de la poliomielitis (29). En la actualidad, es más probable que la mayoría de los países en desarrollo cuenten con infraestructuras de salud pública capaces de sostener las medidas de erradicación nacional del sarampión.

CONCLUSIONES

Se ha propuesto una definición revisada de erradicación: "La ausencia de enfermedad en un área geográfica definida, como resultado de medidas deliberadas de control". Usando esta definición, la erradicación de la enfermedad se convierte en el logro más grande de salud pública a nivel nacional, regional y mundial. La erradicación nacional, cuando es biológicamente viable, puede ser un resultado natural de buenas prácticas de salud pública. Numerosos países erradicaron la viruela, el sarampión y la poliomielitis mucho antes de que se hubieran establecido metas de erradicación regional o mundial. La aplicación sistemática de estrategias apropiadas para cada país condujo a la erradicación mundial de la viruela y a la erradicación regional del poliovirus salvaje.

Las preocupaciones por la seguridad nacional no son necesariamente exclusivas de las iniciativas de erradicación mundial. Por ejemplo, es concebible que, en ausencia de un programa mundial oficial, la viruela pudiera haber sido erradicada en los últimos 30 años mediante la asistencia prestada a gobiernos individuales para la inmunización progresiva. Los problemas relacionados con el terrorismo con armas biológicas no serían diferentes. Los países de altos ingresos deben situar las preocupaciones por la seguridad posteriores a la erradicación en el contexto de las necesidades y aspiraciones mundiales de salud. La preparación nacional y la necesidad percibida de continuar alguna forma de medidas de intervención después de la erradicación no deben ser obstáculos para lograr la equidad mundial en materia de salud. La erradicación a nivel nacional genera expectativas y crea demandas de metas similares en otros países, como ha sucedido con la erradicación del sarampión en las Américas. Para llegar a un consenso sobre la erradicación mundial, es preciso ponderar cuidadosamente muchos factores, pero la preocupación acerca de la seguridad nacional no debe ser uno de ellos.

REFERENCIAS

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988.
2. Organización Mundial de la Salud. Resolución WHA41.28: erradicación mundial de la poliomielitis para el año 2000. En: Vol III: *Manual de Resoluciones y Decisiones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Consejo Ejecutivo (1985-1992)*. 3ra ed. Ginebra: OMS; 1993:100-101.
3. Hopkins DR, Ruiz-Tiben E, Diallo N, Withers PC Jr, Maguire JH. Dracunculiasis eradication: and now, Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(4): 415-422.
4. Hinman AR, Hopkins D. Lessons from previous eradication programs. En: Dowdle WR, Hopkins D, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:19-31.
5. Ottesen EA. Group report: how is eradication to be defined and what are the biological criteria? En: Dowdle WR, Hopkins D, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:47-59.
6. Hall RG. Group report: what are the criteria for estimating the costs and benefits of disease eradication? En: Dowdle WR, Hopkins D, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:108-115.
7. Cochi SL. Group report: what are the societal and political criteria for disease eradication? En: Dowdle WR, Hopkins D, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:157-175.
8. Henderson DA. Countering the posteradication threat of smallpox and polio. *Clin Infect Dis* 2002; 34(1):79-83.
9. Global Disease Elimination and Eradication as Public Health Strategies. Proceedings of a conference. Atlanta, Georgia, USA, 23-25 February 1998. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl 2): 5-162.
10. Eliminate. En: Abate FR, ed. *The Oxford Dictionary and Thesaurus: The Ultimate Language Reference for American Readers*. New York: Oxford University Press; 1996:465-466.
11. Eradicate. En: Abate FR, ed. *The Oxford Dictionary and Thesaurus: The Ultimate Language Reference for American Readers*. New York: Oxford University Press; 1996:488.
12. Post-conference small group report. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl 2):113.
13. Hinman AR. Prospects for disease eradication or elimination. *N Y State J Med* 1984;84(10):502-506.

14. de Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000;151(11):1039–1048.
15. Losos J. Report of the workgroup on viral diseases. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl 2): 94–102.
16. de Quadros CA. ¿Es factible la erradicación mundial del sarampión? En: de Quadros, ed. *Vacunas: prevención de enfermedades y protección de la salud*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
17. Ramsay ME, Li J, White J, Litton P, Cohen B, Brown D. The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl 1):S198–S207.
18. United States of America, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Measles—United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(6): 120–123.
19. de Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, et al. Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. *JAMA* 1996;275(3):224–229.
20. Strelbel P, Cochi S, Grabowsky M, Bilous J, Hersh BS, Okwo-Bele JM, et al. The unfinished measles immunization agenda. *J Infect Dis* 2003;187 (Suppl 1):S1–S7.
21. Andrus JK, Ashley D, Dowdle WR, Feinglass ES, Jacob John T, Kitua AY, et al. *Global Health Forum III: Post-certification Polio Immunization Policy*. San Francisco: Institute for Global Health; 2002. (Report III).
22. Pan American Health Organization. PAHO Director announces campaign to eradicate poliomyelitis from the Americas by 1990 [News]. *Bull Pan Am Health Organ* 1985;19(2):213–215.
23. World Health Organization. *Polio: The Beginning of the End*. Geneva: WHO; 1997.
24. Acharya AK, Muzychenko AR. Economic appraisal of eradication programs: The question of infinite benefits. En: Dowdle WR, Hopkins DR, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:75–90.
25. Gyldmark M, Alban A. An economic perspective on programs proposed for eradication of infectious diseases. En: Dowdle WR, Hopkins DR, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:91–104.
26. Bart KJ, Foulds J, Patriarca P. Global eradication of poliomyelitis: benefit-cost analysis. *Bull World Health Organ* 1996;74(1):35–45.
27. Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. “Endgame” issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):72–77.
28. Miller MA, Redd S, Hadler S, Hinman A. A model to estimate the potential economic benefits of measles eradication for the United States. *Vaccine* 1998;16(20):1917–1922.
29. Acharya A, Diaz-Ortega JL, Tambini G, de Quadros C, Arita I. Cost-effectiveness of measles elimination in Latin America and the Caribbean: a prospective analysis. *Vaccine* 2002;20(27–28):3332–3341.
30. Murray CJL, López AD, Mathers CD, Stein C. *The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods, and Data Sources*. Geneva: World Health Organization; 2001:11. (Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper 36).
31. Aylward RB, Hull HF, Cochi SL, Sutter RW, Olive JM, Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ* 2000;78(3):285–297.
32. Taylor CE, Waldman RJ. Designing eradication programs to strengthen primary health care. En: Dowdle WR, Hopkins DR, eds. *The Eradication of Infectious Diseases*. West Sussex: John Wiley & Sons; 1998:145–155.
33. Salisbury D. Report of the workgroup on disease elimination/eradication and sustainable health development. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl 2):72–79.

EPÍLOGO

**CONFERENCIA SOBRE VACUNAS,
PREVENCIÓN Y SALUD PÚBLICA:
UNA VISIÓN DEL FUTURO**

PALABRAS DE BIENVENIDA

*George A. O. Alleyne*¹

En estas conferencias es habitual dar las gracias a los patrocinadores al final, pero voy a invertir el procedimiento. Deseo expresar mi gratitud a quienes han auspiciado esta conferencia y hecho posible que hoy esté con nosotros un grupo tan distinguido de personas. Por supuesto, también agradezco a todos los demás su participación.

Estoy muy contento de ver aquí a tantas personas que han dedicado sus vidas a trabajar en este campo, especialmente a las que presiden la mesa, a quienes describiría como los guerreros en la lucha por la inmunización contra las enfermedades prevenibles mediante vacunación. Tenemos aquí un caudal de talento y experiencia y, en cierto sentido, ellos representan a los miles, tal vez millones, de personas que comparten la visión de un mundo mejor gracias al empleo de las vacunas y a la estrategia de prevención, mediante la aceptación de los valores y las virtudes de servir a la salud pública de la población.

Señoras y señores, jamás me canso de destacar la relación entre esta y otras actividades similares realizadas para celebrar el centenario de la Organización Panamericana de la Salud. No me inspira únicamente el orgullo que siento por esta Organización sino también mi apreciación y sentido de la historia, la percepción de que nosotros, que gozamos el privilegio de estar aquí hoy, debemos reconocer la deuda que tenemos con las personas que fun-

daron esta organización y con aquellas que la ayudan a crecer y prosperar. Mi predecesor, Carlyle Guerra de Macedo, que está aquí hoy, es una de esas personas. También hago esto para destacar lo que para mí ha sido una idea definitoria durante este año particular. La idea es que no celebramos principalmente la labor de la Organización Panamericana de la Salud, sino que celebramos el trabajo que han realizado juntos los países y lo que hemos podido y hemos tenido el honor de hacer para ayudarlos a cumplir esa labor.

Nuestros fundadores conocían algunos aspectos de la naturaleza de la enfermedad y algunas medidas sanitarias que se podían aplicar. Cuando retrocedo en el tiempo y leo sus deliberaciones, dudo que alguna vez, aun en sus fantasías más extravagantes, pudieran haber imaginado que la ciencia y el genio del hombre nos llevarían más allá de las tecnologías para curar la enfermedad, hacia tecnologías para prevenir la enfermedad cuando se aplican a personas sanas.

Sin embargo, no llegamos aquí de un solo salto. A lo largo del camino hubo muchas paradas para reponer las fuerzas. En 1970, se celebró en este mismo salón una conferencia, la Conferencia Internacional sobre la Aplicación de Vacunas contra Enfermedades Viricas, Rickettsiales y Bacterianas Humanas, ocho años antes de que el mundo fuera liberado de la viruela, bajo el liderazgo de D. A. Henderson y su cohorte de guerreros de la vacunación.

Eso sucedió nueve años antes de que este país viera su último caso de poliomielitis. Me

¹ Director Emérito, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, EUA.

gusta pensar que fue esa conferencia la que dio el impulso para la creación del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) a nivel mundial y una versión similar de él aquí, en las Américas. Fue esa conferencia la que detonó el interés en la vacunación a nivel mundial y todos ustedes son testigos de los acontecimientos que se han producido desde entonces. Confío en que esta conferencia tenga repercusiones similares o mayores y que las deliberaciones de ustedes aporten un empuje visionario igual o más grande que el generado aquí hace 30 años. A juzgar por los resúmenes, los temas que ustedes expondrán abarcarán los hechos y sueños acerca de lo que las vacunas pueden hacer y harán, ya que sé que hasta el más pragmático de los científicos entre ustedes también sueña. Creo que las exposiciones mostrarán cómo, en los próximos años, el número de vacunas autorizadas en este país equivaldrá al doble o el triple de las 26 actuales y que veremos el mismo fenómeno en los países en desarrollo, en particular en las naciones de las Américas.

Proseguiré el debate sobre cómo mantener e intensificar la salud del público adoptando las vacunas como una de las medidas predilectas de prevención. Las conclusiones a que ustedes lleguen representarán argumentos lógicos y poderosos contra la idea de que la utilidad de

las vacunas puede ser medida solo en términos de los beneficios económicos que se obtendrán con la interrupción de la vacunación. También espero que su visión del futuro sea optimista, porque pienso que un enunciado claro acerca del futuro que se anhela es esencial para el que heredaremos y puede influir en él.

Les deseo mucho éxito en la conferencia. No puedo hacer nada mejor que repetir las palabras que el entonces Secretario de Estado de los Estados Unidos de América, el legendario Elihu Root, usó en 1905 cuando dio la bienvenida a los delegados a la 2.^a Convención Sanitaria Internacional, donde se ratificó la decisión de crear nuestra Organización. En la prosa retórica apropiada en esa época, expresó: "[Espero] que puedan promover la gran labor de elevar el nivel de excelencia a partir del cual ustedes mismos y sus colegas podrán seguir nuevos rumbos con el fin de lograr grandes cosas para la humanidad. Que puedan sentir y comunicar esta influencia magnética que tiende a fomentar la actividad fructífera de la inteligencia humana. Ese es mi sincero deseo". Espero que, dentro de 100 años, mi sucesor dará fe de las grandes cosas para la humanidad que se iniciaron en esta conferencia. Ese es mi sincero deseo.

SUMARIO

Donald A. Henderson¹

Esta ha sido una extraordinaria conferencia que, indudablemente, ha superado todas las expectativas de los organizadores. El programa ha sido rico y variado y los expositores han ofrecido un panorama notable de lo que se ha logrado y una visión de lo que podría ser. Me parece que nunca ha habido un momento más propicio para el futuro de la investigación, el desarrollo y la aplicación de vacunas.

Felicitemos a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los países de las Américas por sus esfuerzos, especialmente en los últimos 25 años del Programa Ampliado de Inmunización (PAI), para lograr una revolución en la prevención de enfermedades mediante la vacunación. Merecen especial reconocimiento el liderazgo proporcionado por los Directores de la OPS Carlyle Guerra de Macedo y Sir George A. O. Alleyne y, particularmente, el Dr. Ciro de Quadros y su personal. En este breve lapso, hemos presenciado la desaparición de la poliomielitis en las Américas usando una estrategia imaginativa, que ahora sirve como modelo para el programa mundial de erradicación. Hemos visto disminuir los casos de sarampión a tal punto que, al concluir esta conferencia, han pasado nueve semanas completas desde que se notificó el último caso de sarampión en el continente americano. En la actualidad se encuentran casos de tétanos neonatal en menos de 1% de todos los distritos

latinoamericanos. La difteria y la tos ferina se han vuelto enfermedades raras o en vías de desaparición.

Se han introducido continuamente nuevas vacunas en los programas de inmunización: contra la rubéola, la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b. Se ha montado un eficaz programa de vacunación contra la fiebre amarilla. En 1979, se inauguró en las Américas un fondo rotatorio para la adquisición de vacunas, que ahora sirve como modelo en otras regiones del mundo. Son imponentes las reuniones nacionales anuales de planificación, que incluyen a personal nacional e internacional junto con expertos de la OPS, con el fin de establecer metas específicas e identificar las necesidades actuales y futuras; este es otro modelo que debe ser emulado en otras partes del mundo. Estos logros son notables, pero aún no son ampliamente conocidos ni apreciados por completo.

Esta reunión, como ha señalado el Dr. de Quadros, se produce precisamente 32 años después de la primera conferencia internacional sobre vacunas, que se celebró en este mismo salón en diciembre de 1970, y resultó un crítico momento histórico. Permítanme destacar algunos puntos de interés especial para dar perspectiva a los acontecimientos actuales.

El propósito de la conferencia de 1970 era revisar la situación de las vacunas disponibles y su aplicación, así como formular recomendaciones para su empleo en los países tanto industrializados como en desarrollo. La reunión fue posible gracias a una generosa contribución de Merck & Co. La secretaría estuvo cons-

¹ Asesor Especial, Centro para la Bioseguridad, Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, EUA.

tituida por Charles Cockburn y yo, de la OMS, Ginebra, y Conrado Ristori y Mauricio Martins de Silva, de la OPS. En el transcurso de la conferencia se formaron dos comités para elaborar recomendaciones concernientes a los programas rutinarios de vacunación que parecían en general más apropiados para los países industrializados, y un diseño para programas de inmunización en los países en desarrollo. Estos últimos se concretaron unos cuatro años después bajo la forma del PAI. Ese fue el nacimiento del Programa.

En el momento de la conferencia, los programas de vacunación no tenían una gran prioridad en la mayoría de los países en desarrollo. Como fuimos descubriendo en el transcurso de la campaña para la erradicación de la viruela, solo pequeñas cantidades de niños eran vacunados contra alguna otra enfermedad que no fuera la viruela. Se ofrecía la vacunación antivariólica en la mayoría de los países a causa de la gravedad de la enfermedad, pero, según encontramos, menos de 10% de las vacunas usadas entonces satisfacían las normas internacionales. Además, la vacunación se efectuaba básicamente en los centros urbanos y eran poco frecuentes los programas que abarcaban todo un país.

Rara vez se usaban otras vacunas en los países en desarrollo. El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) apoyó los programas de vacunación con la BCG en varios países. La vacunación antisarampionosa se había iniciado recientemente en países del centro y el oeste de África, con la asistencia de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC); se administraba la DPT a menos de 5% de los niños del mundo en desarrollo. En algunos países africanos, se aplicaba periódicamente la vacuna contra la fiebre amarilla cuando había amenazas de una epidemia.

El subcomité para los países en desarrollo, creado en la conferencia, recomendó programas que proporcionarían los siguientes antígenos: para la viruela, la BCG, la DPT, el saram-

pión y la fiebre tifoidea. No se mencionó la vacuna antipoliomielítica y tal vez se preguntan por qué. La poliomielitis no era considerada entonces un problema importante en el mundo en desarrollo. No fue hasta 1972, cuando se efectuaron las primeras encuestas de casos de cojera, que se modificó nuestra percepción. Las encuestas sobre la cojera, como recordarán, consistían en examinar a todos los niños al ingresar a la escuela para determinar qué proporción de ellos tenían la parálisis flácida característica de los casos recuperados de poliomielitis. Esas encuestas se podían realizar con rapidez y se cubría a una gran población infantil. Primero en Indonesia y luego en África, se comprobó que, sorprendentemente, la prevalencia de la poliomielitis parálisis era más alta de lo que se había estimado. Para 1974, cuando se inició el PAI, la vacuna antipoliomielítica sustituyó a la vacuna contra la fiebre tifoidea en este programa.

En la conferencia de 1970 se hizo hincapié en dos problemas notables. El primero era la comparativa escasez de investigación y desarrollo de vacunas; el segundo, la falta tanto de interés como de recursos para los programas de vacunación en los países industrializados y en desarrollo. Las principales dificultades se referían a cómo obtener vacunas asequibles en grandes cantidades; asegurar el interés y el compromiso de los gobiernos y posibles donantes, y establecer programas nacionales eficaces. Tres decenios más tarde subsisten muchas de esas dificultades, pero se han encontrado numerosas soluciones. Se han producido cambios espectaculares en las Américas, más que en ninguna región del mundo.

En esta conferencia se ha presentado abundantes iniciativas concernientes a la investigación y el desarrollo de vacunas. El número de posibles productos nuevos y las oportunidades ahora ofrecidas crean un problema muy diferente: establecer prioridades para aquellos productos que se investigarán más activamente y cómo hacerlo mejor.

Se dispone de muchos recursos adicionales para poner en práctica los programas. El

UNICEF ha desempeñado una función clave, al igual que algunos organismos bilaterales, la Fundación Rotaria y los bancos de desarrollo. Los países han comenzado a asignar fondos en los presupuestos nacionales para establecer y fortalecer programas. La Fundación Bill y Melinda Gates ha dado un especial impulso, especialmente en las áreas de investigación y desarrollo, así como en la aplicación de programas. El muy generoso apoyo a la salud pública prestado por la Fundación ha sido un estímulo para que otros donantes y fundaciones examinen los beneficios de la prevención, comparados con el tratamiento.

La capacidad de suministrar vacunas se ha extendido ampliamente por todas las Américas y otras regiones del mundo. Los "Días Nacionales de Vacunación" fueron una creación de las autoridades de salud del Brasil y Cuba y esta estrategia se difundió con rapidez por todas las Américas y a países de África y Asia. Ha probado ser un elemento crítico de las actividades de erradicación de la poliomielitis, pero también resulta eficaz en otros programas de vacunación.

Durante esta reunión se han planteado dos retos particulares, los cuales considero que deben ser destacados como problemas que merecen especial atención. El primero es idear métodos que permitan el desarrollo específico de vacunas nuevas. El segundo es el problema de decidir sobre medidas de reglamentación que sean apropiadas para países donde los riesgos de enfermedad justifiquen el desarrollo de vacunas y medicamentos para hacer frente a enfermedades tropicales, productos que tal vez tengan que ser elaborados bajo restricciones reglamentarias que se adapten mejor al país y al problema. No hay respuestas sencillas o evidentes a ninguno de estos problemas. Sin embargo, si no son abordados, es evidente que el progreso futuro será mucho más problemático.

Como sabemos, los científicos aparentemente están generando incontables descubrimientos e ideas nuevas que ofrecen una gran promesa. Lo que no está claro es cómo y por

quién pueden ser identificados y apoyados los productos más promisorios, con el fin de llevar a cabo las necesarias investigaciones de desarrollo para convertirlos en productos de uso práctico sobre el terreno.

Hemos oído en esta reunión cuán costoso y demorado resulta llevar un producto promisorio desde la etapa experimental al desarrollo, la producción, las pruebas en animales y seres humanos y, por último, la obtención de una licencia. Se requiere una considerable participación y compromiso por parte del sector privado, donde se cuenta con las habilidades y conocimientos para llevar a cabo esos pasos. Las empresas, comprensiblemente, necesitan una garantía razonable de que una inversión de ese tipo en un producto podrá recuperarse mediante las ventas. No obstante, las vacunas no han resultado ser especialmente remuneradoras, en especial las que están destinadas al empleo específico en países en desarrollo. El hecho de que hoy tengamos tan pocos fabricantes y que su número continúe disminuyendo es alarmante. Esto nos fue señalado en particular en relación con la malaria, pero se aplica igualmente a otros productos. En consecuencia, es crítico identificar con cuidado las áreas que tienen prioridad, definir plazos para el desarrollo y encontrar formas en las que se puedan establecer compromisos para los productos finales.

La segunda consideración es la interrogante de cuáles disposiciones reglamentarias son más apropiadas para qué productos y en cuáles países. Ciertamente, es deseable que los productos sean cada vez más seguros y estén cuidadosamente vigilados, pero cada exigencia mayor para mejorar las normas de fabricación, las pruebas y la documentación conlleva un costo. Comprobé esto este último año, cuando los Estados Unidos y otros países intentaron adquirir vacuna antivariólica por primera vez desde 1975. En esta último año, el costo era de entre US\$ 0,50 y US\$ 1,50 por vial y cada vial contenía 100 dosis. La vacuna tiene ahora un costo 100 veces más alto, lo cual supera ampliamente los cambios debidos a la in-

flación. Se nos dice que, actualmente, para llevar una vacuna nueva al mercado en Europa o los Estados Unidos se necesitarían entre US\$ 200 millones y más de US\$ 500 millones. Si no se pueden encontrar mecanismos para disminuir esos costos, ciertamente habrá una cantidad de productos de inmenso valor potencial, especialmente para quienes viven en las regiones endémicas del mundo en desarrollo, que no llegarán al mercado. Me parece que es apropiado y oportuno reconsiderar los mecanismos de reglamentación y concesión de licencias teniendo en cuenta este problema.

También hay una necesidad específica de considerar las medidas de reglamentación en el contexto de los programas y las prioridades. Las repercusiones de las medidas de reglamentación pueden ser profundas, como atestiguan la confusión y la escasez de vacunas resultantes de una decisión reciente de exigir que en todas las vacunas se eliminara el tiorneral como elemento conservador. A comienzos del programa de erradicación de la viruela se produjo un problema, en potencia igualmente serio, que apenas pudo ser evitado. Durante unos 18 meses después de que se iniciara el programa, habíamos estado usando con éxito inyectores de presión en toda América Latina y el centro y el oeste de África. El inyector depositaba la vacuna en las capas superficiales de la piel mediante inyección, en lugar de la escarificación con una aguja. Los estudios demostraron que la profundidad del depósito de la vacuna era aproximadamente la misma mediante ambos procedimientos. Sin embargo, de manera inesperada los organismos de reglamentación de los Estados Unidos decidieron que la vacuna para inyección por presión tenía que clasificarse como un producto inyectable y, por lo tanto, debía ser estéril. Nos enteramos de esto solo unos días antes de que la propuesta fuera llevada a un comité de la OMS de control de productos biológicos.

En ese entonces se producía la vacuna contra la viruela en el costado de terneros, como se había hecho durante cien años. Sin importar

cuánto se limpiara la piel de los animales, la vacuna contenía bacterias. Mediante pruebas se vigilaban las cantidades y la ausencia de agentes patógenos. Era imposible convertir la vacuna en un producto estéril. Las vacunas producidas en huevos o cultivos tisulares podrían haber generado un producto estéril, pero los laboratorios que habían intentado hacer esto no lograron obtener un producto suficientemente estable para ser usado sobre el terreno.

La decisión de exigir que la vacuna fuera estéril implicaría una reestructuración total de los programas en por lo menos 20 países y, posiblemente, la suspensión de la mayoría de los programas porque escaseaba la vacuna usada para la escarificación. No obstante, se nos informó que los organismos de reglamentación apoyaban la idea. Por fortuna, el Director General de la OMS comprendió el problema e insistió en que la propuesta fuera eliminada de la agenda.

El reto que nos espera en los próximos años es comprender que el descubrimiento, el desarrollo, la aplicación y la reglamentación de las vacunas tienen que ser vistos como procesos integrales, donde cada elemento tiene implicaciones importantes, a veces críticas, para los otros componentes y, por consiguiente, las decisiones deben ser ponderadas en forma adecuada.

¿Cómo será la conferencia que se realice dentro de 32 años? ¿Quién podría haber previsto en 1970 cuán lejos podíamos llegar en solo una generación? Me parece que los próximos 32 años prometen ser aun más productivos siempre que abordemos algunas de las áreas más difíciles que he señalado.

Me gustaría concluir deseando nuevamente a la OPS un muy feliz centenario. Este ha sido un acontecimiento maravilloso para todos los participantes y, en particular, para todos los que hemos gozado del privilegio de trabajar con la OPS. Gracias a todos ustedes por lo que han hecho y lo que están haciendo para establecer vínculos entre todos los países de las Américas y con el resto del mundo.

AGENDA DE LA “CONFERENCIA SOBRE VACUNAS, PREVENCIÓN Y SALUD PÚBLICA: UNA VISIÓN DEL FUTURO”¹

DÍA 1: 25 DE NOVIEMBRE DE 2002

8:00 a.m. – 8:30 a.m.	Registro	
8:30 a.m. – 9:30 a.m.	Inauguración e introducción	
	Moderador: <i>Sir George A.O. Alleyne</i>	
8:30 a.m. – 8:40 a.m.	Palabras de bienvenida	<i>Sir George A.O. Alleyne</i>
8:40 a.m. – 9:10 a.m.	Discurso de apertura: “El papel de la vacunología con relación a las enfermedades emergentes y reemergentes: de la infección por el VIH/SIDA al bioterrorismo”	<i>Anthony Fauci</i>
9:10 a.m. – 9:30 a.m.	Cien años de vacunas e inmunización en las Américas	<i>Ciro A. de Quadros</i>
9:30 a.m. – 2:30 p.m.	Primera sesión: El presente	
	Moderadores: <i>Walter Orenstein y Jesús Kumate</i>	
9:30 a.m. – 10:30 a.m.	La poliomielitis	
9:30 a.m. – 9:50 a.m.	La situación actual y las políticas de vacunación con posterioridad a la erradicación	<i>Daniel Tarantola</i>
9:50 a.m. – 10:10 a.m.	Las posibilidades de circulación del poliovirus vacunal	<i>Philip Minor</i>
10:10 a.m. – 10:30 a.m.	Debate	
10:30 a.m. – 11:50 a.m.	El sarampión	
10:30 a.m. – 10:50 a.m.	¿Es factible la erradicación mundial?	<i>Ciro A. de Quadros</i>

¹ Esta conferencia se organizó como parte de las celebraciones por el centenario de la Organización Panamericana de la Salud.

10:50 a.m. – 11:10 a.m.	Receso para el café	
11:10 a.m. – 11:30 a.m.	Perspectivas de la obtención de nuevas vacunas y nuevos sistemas de aplicación	<i>Teresa Aguado</i>
11:30 a.m. – 11:50	Debate	
11:50 a.m. – 12:45 p.m.	La rubéola y el síndrome de rubéola congénita	
11:50 a.m. – 12:10 p.m.	La carga del síndrome de rubéola congénita	<i>Louis Z. Cooper</i>
12:10 p.m. – 12:30 p.m.	Experiencias de eliminación en las Américas	<i>Gina Tambini</i>
12:30 p.m. – 12:45 p.m.	Debate	
12:45 p.m. – 2:00 p.m.	Almuerzo	
2:00 p.m. – 2:20 p.m.	El reto de la fiebre amarilla	<i>Thomas Monath</i>
2:20 p.m. – 2:30 p.m.	Debate	
2:30 p.m. – 4:50 p.m.	Segunda sesión: Lo más reciente	
	Moderadores: <i>Adel Mahmoud y José Ignacio Santos</i>	
2:30 p.m. – 2:50 p.m.	La carga de las infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b en Asia	<i>John Clemens</i>
2:50 p.m. – 3:10 p.m.	¿Cuál es la carga real que impone la varicela?	<i>Michiaki Takahashi</i>
3:10 p.m. – 3:30 p.m.	La hepatitis A	<i>Stanley Lemon</i>
3:30 p.m. – 3:50 p.m.	Vacunas conjugadas contra la meningitis en África	<i>Marc LaForce</i>
3:50 p.m. – 4:10 p.m.	Receso para el café	
4:10 p.m. – 4:30 p.m.	Las vacunas antineumocócicas conjugadas	<i>Keith Klugman</i>
4:30 p.m. – 4:50 p.m.	Debate	
4:50 p.m. – 6:00 p.m.	Tercera sesión: El futuro	
	Moderadores: <i>Myron Levine y Gustavo Kouri</i>	
4:50 p.m. – 5:10 p.m.	Rotavirus	<i>Roger Glass</i>
5:10 p.m. – 5:30 p.m.	Cólera y tifoidea	<i>Myron Levine</i>
5:30 p.m. – 5:50 p.m.	Shigela	<i>Karen Kotloff</i>
5:50 p.m. – 6:00 p.m.	Debate	

DÍA 2: 26 DE NOVIEMBRE DE 2002

8:30 a.m. – 10:30 a.m. Tercera sesión: El futuro (continuación)

8:30 a.m. – 8:50 a.m.	El virus del papiloma humano	<i>Ian Frazer</i>
8:50 a.m. – 9:10 a.m.	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Steven Czinn</i>
9:10 a.m. – 9:30 a.m.	Hepatitis C	<i>Michael Houghton</i>
9:30 a.m. – 9:50 a.m.	Influenza	<i>John Treanor</i>
9:50 a.m. – 10:10 a.m.	Virus sincitial respiratorio	<i>Peter Wright</i>
10:10 a.m. – 10:30 a.m.	Debate	

10:30 a.m. – 10:50 a.m. Receso para el café

10:50 a.m. – 3:00 p.m. Cuarta sesión: La búsqueda

Moderadores: *Stanley Plotkin y Samuel Katz*

10:50 a.m. – 11:10 a.m.	La tuberculosis	<i>Michael Brennan</i>
11:10 a.m. – 11:30 a.m.	¿Una nueva vacuna antipoliomielítica?	<i>Eckard Wimmer</i>
11:30 a.m. – 11:50 a.m.	La infección por el VIH/SIDA	<i>José Esparza</i>
11:50 a.m. – 12:10 p.m.	Vacunas contra el dengue	<i>David Vaughn</i>
12:10 p.m. – 12:30 p.m.	Debate	

12:30 p.m. – 2:00 p.m. Almuerzo

2:00 p.m. – 2:20 p.m.	La malaria	<i>Regina Rabinovich</i>
2:20 p.m. – 2:40 p.m.	Otras enfermedades parasitarias	<i>Peter Hotez</i>
2:40 p.m. – 3:00 p.m.	Debate	

3:00 p.m. – 3:20 p.m. Receso para el café

3:20 p.m. – 5:50 p.m. Quinta sesión: Nuevos conceptos sobre el desarrollo de vacunas, coadyuvantes y sistemas de administración

Moderadores: *John La Montagne y Luis Salleras Sanmartí*

3:20 p.m. – 3:50 p.m.	La inmunidad de mucosas	<i>Jay Berzofsky</i>
3:50 p.m. – 4:10 p.m.	Inmunización materna	<i>Paul Glezen</i>
4:10 p.m. – 4:30 p.m.	Vacunas de ADN	<i>Margaret Liu</i>
4:30 p.m. – 4:50 p.m.	Vacunas comestibles	<i>Charles Arntzen</i>
4:50 p.m. – 5:10 p.m.	Coadyuvantes nuevos	<i>Moncef Slaoui</i>
5:10 p.m. – 5:30 p.m.	Nuevas tecnologías de inyección	<i>John Beadle</i>
5:30 p.m. – 6:30 p.m.	Debate	

DÍA 3: 27 DE NOVIEMBRE DE 2002

8:30 a.m. – 8:50 a.m. Sexta sesión: Vacunas y bioterrorismo

Moderadores: *Donald A. Henderson y Akira Homma*

8:30 a.m. – 8:50 a.m.	La viruela	<i>D. A. Henderson</i>
-----------------------	------------	------------------------

8:50 a.m. – 9:10 a.m.	El carbunco	<i>Art Friedlander</i>
9:10 a.m. – 9:30 a.m.	Otras enfermedades	<i>C. J. Peters</i>
9:30 a.m. – 9:50 a.m.	Debate	
9:50 a.m. – 11:20 a.m.	Séptima sesión: Reglamentación y seguridad	
Moderadores: <i>José Luis Di Fabio y Philip Russell</i>		
9:50 a.m. – 10:10 a.m.	El punto de vista del sector público	<i>Manfred Haase</i>
10:10 a.m. – 10:30 a.m.	El punto de vista de la industria	<i>Luis Barreto</i>
10:30 a.m. – 10:50 a.m.	Receso para el café	
10:50 a.m. – 11:10 a.m.	El punto de vista de los consumidores	<i>David Salisbury</i>
11:10 a.m. – 11:20 a.m.	Debate	
11:20 a.m. – 4:15 p.m.	Octava sesión: Vacunas, prevención y salud pública	
Moderadores: <i>Carlyle Guerra de Macedo y Mark Miller</i>		
11:20 a.m. – 11:50 a.m.	El papel de la prevención en la salud y en la salud pública: los retos para el futuro	<i>Carlyle Guerra de Macedo</i>
11:50 a.m. – 12:10 p.m.	El financiamiento sostenible de la vacunación en los países de bajos ingresos: ¿un papel que debe desempeñar la asistencia para el desarrollo basada en la demanda?	<i>Dean Jamison</i>
12:10 p.m. – 12:30 p.m.	La sostenibilidad del financiamiento nacional de los programas de vacunación	<i>Roberto Tapia-Conyer</i>
12:30 p.m. 2:00 p.m.	Almuerzo	
2:00 p.m. – 2:20 p.m.	La función de las instituciones financieras multilaterales	<i>Alfredo Solari</i>
2:20 p.m. – 2:40 p.m.	Los programas de vacunación y los sistemas de atención de salud: enseñanzas extraídas	<i>Fernando Muñoz</i>
2:40 p.m. – 3:00 p.m.	Receso para el café	
3:00 p.m. – 3:20 p.m.	Perspectivas para la erradicación o eliminación de enfermedades mediante vacunas	<i>Walter Dowdle</i>
3:20 p.m. – 4:00 p.m.	Novena sesión: Resumen y conclusiones	
4:00 p.m. – 4:15 p.m.	Palabras finales. Una visión hacia el futuro	<i>Mirta Roses</i>

SECRETARÍA

Peter Carrasco
Gina Tambini

José Luis Di Fabio
Daniel Tarantola

D.A. Henderson
Ciro A. de Quadros (Secretario)

COMITÉ DEL PROGRAMA

Isao Arita
Ralf Clemens
Peter Figueroa
Mark Kane
Mark Miller
Frederick Robbins
George Siber

Seth Berkley
Carole Dabbs
Angela Gentile
Gustavo Kouri
Fernando Muñoz
Philip Russell

François Bompard
S. M. Dodwadkar
Tore Godal
John La Montagne
Walter Orenstein
David Salisbury

Jorge Boshell
Elaine Esber
Akira Homma
C. G. de Macedo
Rino Rappuoli
José Ignacio Santos

COPATROCINADORES

Academia Estadounidense de Pediatría, EUA
Acambis, Inc., Cambridge, EUA
Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (AID), Washington, DC, EUA
Albert B. Sabin Vaccine Institute, New Canaan, EUA
Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI), Ginebra, Suiza
Aventis-Pasteur, Lyon, Francia
Baxter Bioscience, Columbia, EUA
Berna Biotech, AG, Berna, Suiza
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta, EUA
Chiron Vaccines, Italia
Departamento de Salud, Londres, Inglaterra
Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil
GlaxoSmithKline, Bélgica
Grupo de Estudio para la Supervivencia y el Desarrollo Infantiles, Atlanta, EUA
Iniciativa Internacional para una Vacuna contra el SIDA (IAVI), Nueva York, EUA
Instituto Internacional de Vacunas (IVI), Seúl, Corea
Instituto Nacional de la Alergia y las Enfermedades Infecciosas (NIAID), Bethesda, EUA
Instituto Pedro Kouri, La Habana, Cuba
Merck & Co., Inc., West Point, EUA
Organismo para la Cooperación en Salud Internacional (ACIH), Kumamoto, Japón
Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, Suiza
Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington, DC, EUA
PowderJect Pharmaceuticals Plc., Reino Unido
Programa de la Vacuna Infantil de PATH (Programa para Tecnología Apropriada en Salud),
Seattle, EUA
Serum Institute of India, Ltd., India
Wyeth Research, Pennsylvania, EUA

LISTA DE PARTICIPANTES

- 1. Aguado, Teresa**
Vaccine Research and Development
Department of Vaccines and Biological
(V&B)
World Health Organization (WHO)
CH-1211 Geneva 27
Switzerland
Tel: 44 22 791 2644
e-mail: aguadom@who.ch
- 2. Aguilar, Juan**
Representante del UNICEF
Fondo de las Naciones Unidas para la
Infancia (UNICEF)
Rotonda El Güegüense
400 metros al sur, Edificio de las Naciones
Unidas, Nivel 1
Managua, Nicaragua
Tel.: (50)-(5) 268 0687/268-0146
Fax: (50)-(5) 268-0694
e-mail: jaguilar@unicef.org
- 3. Alleyne, George A.O.**
Director Emérito
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037
EUA
Tel: 202-974-3408
- 4. Alvarez Castaño, Victor Hugo**
Coordinador de Vigilancia SF
Ministerio de Salud
Carrera 13, No. 32-76, Piso 14
Bogotá, Colombia
Tel.: (091) 3365066 ext 1414
e-mail: valvarez@minsalud.gov.co
- 5. Amela-Heras, Carmen**
Jefa de Sección
Centro Nacional de Epidemiología
Sinesto Delgado, 6 88029
Madrid, España
Tel.: (94)-(91)-387-7802 ext 2627
e-mail: carmepa@isciii.es
- 6. Andrade, Ana Lucia**
Investigadora
Universidad Federal de Goiás
Rua Delenda R Melo S/N, Sector
Universitario
Goiás, Brasil
Tel.: (55)-(62)-202-7942
Fax: (55)-(62)-278-3342
e-mail: ana@iptsp.ufg.br
- 7. André, Jean**
EPI National Professional
PAHO/WHO
Avenue John Brown No. 295
Port-au-Prince, Haiti
Tel.: (260)-5700-01-07
e-mail: jandre@hai.ops-oms.org
- 8. Arguedas Jiménez, Hugo**
Coordinador del PAI
Unidad de Vigilancia Epidemiológica
Ministerio de Salud
Calle 6, Avenida 6 y 8
San José, Costa Rica
Tel.: (506) 255-1427
Fax: (506) 364-8231
e-mail: hugo'arguedas@hotmail.com

- 9. Arntzen, Charles**
Florence Ely Nelson Distinguished
Professor and Founding Director
Arizona Biomedical Institute at Arizona
State University
P.O. Box 871601
Tempe, AZ 85287-1601
USA
Tel: 480-727-7322
Fax: 480-727-7615
e-mail: charles.arntzen@asu.edu
- 10. Astroza, Leonor**
Jefa del PAI
Ministerio de Salud
Mc Iver 541
Santiago, Chile
Tel.: (56)-(2) 630 0478
Fax: (56)-(2) 630 0462
e-mail: lastroza@minsal.cl
- 11. Ávila-Agüero, María L.**
Jefa del Servicio de Infectología
Hospital Nacional de Niños
Paseo Colón 1654-1000
San José, Costa Rica
Tel.: (50)-(6) 288-2748
Fax: (50)-(6) 258-2173
e-mail: maluvi@racsa.co.cr
- 12. Ballou, Stacey**
Child Health Advisor
USAID
Ronald Reagan Building
1300 Pennsylvania Ave, NW, 3rd. Floor
Washington, DC 20523
USA
Tel: 202-712-4564
e-mail: sballou@usaid.gov
- 13. Barreto, Luis**
Vice President Public Affairs
Aventis Pasteur
Director Corporate Public Policy
International Public Health Affairs
Aventis Pasteur Limited
Connaught Campus
1755 Steeles Avenue West
Toronto, Ontario
Canada M2R 3T4
Tel.: 416-667-2738
Fax: 416-667-2885
e-mail: luis.barreto@aventis.com
- 14. Barrezueta, Oswaldo**
Epidemiólogo del PAI
OPS/OMS
6a. Avenida, entre 5a. y 6a.
Transversal Altamira
Caracas, Venezuela
Tel.: (58)-(212)-267-1622
Fax: (58)-(212)-284-6606
e-mail: obarrezu@ven.ops-oms.org
- 15. Barton-Forbes, Michelle**
Consultant Paediatrician/Lecturer
University of the West Indies
West Indies, Jamaica
Tel.: 876-927-1446
Fax: 876-931-9255
e-mail: michelle.bartonforbes@uwimona.edu.jm
- 16. Baylor, Norman**
Microbiologist
Food and Drug Administration
DHHS/FDA/CBER/OVRR
Building N29B, Room 1H16
Mail Stop HFM-400
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
USA
Tel: 301-827-0655
Fax 301-827-0448
e-mail: baylor@cber.fda.gov
- 17. Beadle, John**
PowderJect
Florey Houserobert Robinson
Oxford, United Kingdom
Tel.: (44)-(0)-1865 782810
Fax: (44)-(0)-1865 782816
e-mail: john_beadle@powderject.com
- 18. Beeharry, Girindre**
Public-Private Partnerships Manager
Becton, Dickinson and Company
Worldwide Immunization
BD Medical Systems
2107 1/2 S Street NW
Washington, DC 20008
USA
Tel.: 202-549-5357
e-mail: girindre_beeharry@bd.com

- 19. Benson, Joan**
Senior Director
MERCK and Co., Inc
P.O. Box WP97-B352
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 215-652-1815
Fax: 215-652-7016
e-mail: joan_benson@merck.com
- 20. Berckhousen, Katherine**
Regulatory Management Officer
FDA/CBER/Office of Vaccines
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
USA
Tel.: 301-827-6003
e-mail: berkousen@cber.fda.gov
- 21. Berthold, Inge**
Center for Biologics Evaluation and
Research
National Institutes of Health
Food and Drug Administration
CBER Building 29, 531
29 Lincoln Drive
Bethesda, MD 20892
USA
Tel.: 301-827-6576
e-mail: berthold@cber.fda.gov
- 22. Berzofsky, Jay**
DHHS/NIH/National Cancer Institute
National Institutes of Health
NIH BUILDING 10-ROO
Bethesda, MD
USA
Tel: 301-496-6874
e-mail jb4q@nih.gov
- 23. Beute, Maggie**
Associate Director, External Affairs,
Latin America
Merck Sharp & Dohme
One Merck Drive
Whitehouse Station, NJ 08889
USA
Tel.: 908-423-5655
e-mail: maggie_beute@merck.com
- 24. Bompard, François**
Vice President, Global Medical Affairs
Aventis Pasteur
2, Avenue Pont Pasteur
France
Tel.: (33)-(0)-(4)-37 37 70 14
e-mail: francois.bompard@aventis.com
- 25. Boshell, Jorge**
Director General
Instituto Nacional de Salud
Avenida Eldorado, Carrera 50
Bogotá, Colombia
Tel.: (571)-220-0900
e-mail: jboshell@hemagogus.ins.gov.co
- 26. Boslego, John**
Executive Director, Biologics-Clinical
Research
MERCK and Co., Inc
785 Jolly Road, Bldg. C
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 484-344-2573
e-mail: john_boslego@merck.com
- 27. Brana, Mónica**
Oficial Técnico Área de Salud Familiar
y Comunitaria
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037
EUA
Tel.: 202-974-3766
Fax: 202-974-3635
e-mail: branamon@paho.org
- 28. Brennan, Michael**
Center for Biologics Evaluation and
Research
Food and Drug Administration
Bldg. 29, Room 503
29 Lincoln Drive
Bethesda, MD 20892
USA
Tel: 301-496-9559
Fax: 301-402-2776
e-mail: brennan@cber.fda.gov

29. **Cáceres, Diana Carolina**
 Jefa del PAI
 Instituto Nacional de Salud
 Ave. Eldorado, Carrera 50
 Bogotá, Colombia
 Tel.: 571-220-770 ext. 325
 e-mail: alcaceres@ins.gov.co
30. **Cajas Nimatuj, Coralia Mercedes**
 Programa Nacional de Inmunizaciones
 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
 6a. Ave. 3-45, zona 11
 Ciudad de Guatemala
 Guatemala
 Tel.: (502) 475-0822
 Fax: (502) 629-9600
 e-mail: msvi@gut.ops-oms.org
31. **Carmo, Eduardo Hage**
 Coordinador Gral. de Vigilancia Epidemiológica
 Fundação Nacional de Saude
 Ministerio da Saúde do Brasil
 Setor de Autarquias Sul
 Quadra 4. Bloco N.
 Brasília, DF. CEP 70.070.040
 Brasil
 Tel.: (61)314-6555
 Fax: (61)226-0019
 e-mail: eduardo.carmo@funasa.gov.br
32. **Caro-Kahn, Inés**
 Neurólogo Pediatra
 Instituto de Salud del Niño
 Ministerio de Salud
 Camilo Carrillo 402, Jesús María
 Lima 11, Perú
 Tel.: (51)-(1)-433-5428
 Fax: (51)-(1)-332-3283
 e-mail: inecaro@medscape.com
33. **Carrasco, Peter**
 Oficial Técnico Regional
 División de Vacunas e Inmunización
 Organización Panamericana de la Salud
 525 Twenty-third Street, NW
 Washington, DC 20037
 EUA
 Tel.: 202-974-3779
 Fax: 202-974-3635
 e-mail: carrascop@paho.org
34. **Carrion Falcon, Verónica**
 Jefa del Departamento de Enfermedades Prevenibles por Vacunación
 Dirección General de Epidemiología
 Francisco de P. Miranda 177, 2º. Piso, Col. Merced
 México, DF, México
 Tel.: (55)-93 43 99
 e-mail: cveronica@epi.org.mx
35. **Carvalho, Jose**
 Coordenador de Institutos de Pesquisa
 Secretaria de Estado da Saúde
 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 188
 São Paulo, Brasil
 Tel.: (55)-(11)-3062-0441
 Fax: (55)-(11)-9964-0875
 e-mail: jrcarval@usp.br
36. **Castalia, Franca Ribeiro Soares, Rosa**
 Coordenadora Substituta Da CGPNI
 Coordenação Geral Do Programa Nacional de Imunizações
 Setor De Autarquias Sul Qd. O4 B1, N 5o Andar
 São Paulo, Brasil
 Tel.: (61)-314-6607/6606/6331
 Fax: (61)-224-6267
 e-mail: rosa.soares@funasa.gov.br
37. **Cello, Jerónimo**
 Research Scientist
 Department of Microbiology
 SUNY at Stony Brook, NY
 Life Sciences Building
 Stony Brook, NY 11794
 USA
 Tel.: 631-632-8804
 Fax: 631-631-8805
 e-mail: jcello@ms.cc.sunysb.edu
38. **Chee, Grace**
 Senior Associate
 ABT Associates
 4800 Montgomery Lane
 Bethesda, MD 20814
 USA
 Tel: 301-913-0545
 Fax: 301-652-3916
 e-mail: grace_chee@abtassoc.com

- 39. Chenevea, Laura Marie**
 Undergraduate Student
 George Washington University
 915 25th St., NW
 Washington, DC 20037
 USA
 Tel: 202-338-6036
 e-mail: lchen@gwu.edu
- 40. Chévez Himede, Ana Elena**
 Coordinadora Nacional del PAI
 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
 Calle Arce No. 827
 San Salvador, El Salvador
 Tel.: (503) 297-5578/297-5579
 Fax: (503) 262-3074
 e-mail: achevez@msp.gov.sv
- 41. Chico, Mathew**
 Red Cross
 431 18th St., NW
 Washington, DC 20006
 USA
 Tel.: 202 639 3438
 Fax: 202 639 3403
 e-mail: chicom@usa.redcross.org
- 42. Clark, Michael**
 Director
 Glaxo SmithKline Biologicals
 89, Rue de l'Institut
 1330 Rixensart
 Belgium
 Tel: (32)-(2)-656-9311
 e-mail: michael.j.clark@gskbio.com
- 43. Clemens, John D.**
 Director
 International Vaccine Institute
 Seoul National University Campus
 Shillim-Dong, Kwanak-Ku
 Seoul, Korea 151-742
 Tel.: (82)-(2) 880-8012, (82)-(2) 872-2801
 Fax: (82)-(2) 872-2803
 e-mail: jclemens@ivi.int
- 44. Clemens, Ralf**
 Vice President & Director
 Marketing Pharmaceuticals and Vaccines
 Business Unit
 GlaxoSmithKline
 Estrada dos Bandeirantes 8464
 22783-110-Jacarepaguá
 Rio de Janeiro - RJ
 Brasil
 Tel.: (55)-(21) 2444-6095
 Fax: (55)-(21) 2444-6309
 e-mail: ralf.l.clemens@gsk.com
- 45. Clemens, Sue Ann**
 Medical Director Latin America & Caribbean
 GlaxoSmithKline
 Estrada dos Bandeirantes 8464
 22783-110-Jacarepaguá
 Rio de Janeiro - RJ
 Brasil
 Tel.: 55 21 2444 6387
 Fax: 55 21 2444 6321
 e-mail: SueAnn.A.CostaClemens@gsk.com
- 46. Cooper, Louis Z.**
 President
 American Academy of Pediatrics
 141 Northwest Point Blvd.
 Elk Grove Village, IL 60007-1098
 USA
 Tel: 847-434-7102
 Fax: 847-434-8000
 e-mail: lcooper@aap.org
- 47. Costa, Mauro Ricardo Machado**
 Presidente
 Fundação Nacional de Saúde – FUNASA
 SAS Quadra 3 Bloco N – Sala 502, Ala Norte
 70058-902 Brasília, DF
 Brasil
 Tel.: (61) 226-4036
 Fax: (61) 225-8310
 e-mail: mauro.costa@funasa.gov.br

- 48. Czinn, Steven J.**
Division of Pediatric Gastroenterology and
Nutrition
University Hospitals Health System
Rainbow Babies & Children's Hospital
11100 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44106-5000
USA
Tel.: 216-844-1765
Lab: 216-368-1273
Fax: 216-368-1357
e-mail: sjc3@po.cwru.edu
- 49. Dahl-Regis, Marceline**
Chief Medical Officer
Ministry of Health
Poinciana Hill, Meeting Street
The Bahamas
Tel.: (242) 502-4727
Fax: (242) 457-1256
e-mail: mdr@batelnet.bs
- 50. Dalmazzo, Nilda**
Latin America Business Leader
BD Immunization-Medical Systems
Complejo Industrial Los Libertadores
Carretera General San Martín 16500 No. 33
Santiago de Chile, Chile
Tel.: 562 4600380
Fax: 569 460 0306
e-mail: nilda_dalmazzo@bd.com
- 51. De la Fuente, Cynthia Louise**
Graduate Student
George Washington University
2300 Eye St., NW, 553 Ross Hall
Washington, DC 20037
USA
Tel: 202-994-1782
Fax: 202-994-1780
e-mail: bcmclf@gwumc.edu
- 52. de Oliveira, Lucia Helena**
Epidemióloga
OPS/OMS
Los Cedros 269, San Isidro
Lima, Perú
Tel.: 51-1-4213030
Fax: 51-1-4474162
e-mail: loliveir@per.ops-oms.org
- 53. de Quadros, Ciro A.**
2920 38th Street, NW
Washington, DC 20016
USA
Tel.: 202 965-1723
Fax: 202 965-3898
e-mail: quadros@msn.com
- 54. de Sousa Maia, Maria De Lourdes**
Coordenador Geral Do Programa Nacional
de Imunizações
Fundação Nacional de Saúde - FUNASA
S.A.S. Qudra 04
Brasilia, DF
Brasil
Tel.: 55-61-226-7738
Fax: 55-61-322-1548
e-mail: lourdes.maia@funasa.gov.br
- 55. de Welles Cardoso, Rosa**
Epidemióloga
OPS/OMS
Marcelo T. De Alvear 684, 4to. Piso
Buenos Aires, Argentina
Tel.: 54-11-4312-1428
Fax: 54-11-4311-9151
e-mail: rcardoso@arg.ops-oms.org
- 56. De Wilde, Michel**
Executive VP R & D
Aventis Pasteur
Discovery Drive
Swiftwater, PA 18370
USA
Tel.: 570-839-4355
Fax: 570-839-4204
e-mail: michel.dewilde@aventis.com
- 57. Decker, Michael**
Vice President, Scientific & Medical Affairs
Aventis Pasteur
Discovery Drive
Swiftwater, PA 18370
USA
Tel.: 570-839-5018
Fax: 610-588-0432
e-mail: michael.decker@aventis.com

- 58. Delorme, Patrick**
 Director EPI
 Minister of Health
 Palais des Ministeres, Haiti
 Tel.: 405-7923
 Fax: 228-2519
 e-mail: dpevhai@yahoo.com
- 59. Di Fabio, José Luis**
 Asesor Regional de Vacunas e Inmunización
 División de Vacunas e Inmunización
 Organización Panamericana de la Salud
 525 Twenty-third Street, NW
 Washington, DC 20037
 EUA
 Tel.: 202-974-3788
 Fax: 202-974-3635
 e-mail: difabioj@paho.org
- 60. Diambouila, Vivien Paterne**
 Point Focal IFCS
 Forum Inter Gouvernemental dela Securité
 Chimique
 2, Mbamou-Palace Makelekele/Brazzaville
 Morocco
 Tel.: 21264038900
 Fax: 21264476528
 e-mail: Viviendiambouila796@hotmail.com
- 61. Dietz, Vance**
 Epidemiólogo
 División de Vacunas e Inmunización
 Organización Panamericana de la Salud
 525 Twenty-third Street, NW
 Washington, DC 20037
 EUA
 Tel.: 202-974-3745
 Fax: 202-974-3635
 e-mail: dietzvan@paho.org
- 62. Dobbins, James Goodman**
 Consultant
 PAHO/WHO-Haiti
 e-mail: jdobbins@mail.com
- 63. Dodwadkar, S.M.**
 Director
 International Business
 Serum Institute of India Ltd.
 212/2, Hadapsar,
 Pune-Solapur Road
 Pune-411 028
 India
 Tel: (91)-(20) 699-3900, (91)-(20) 699-3904
 Fax: (91)-(20) 699-3924, (91)-(20) 699-3921
 email: exports@pn2.vsnl.net.in
- 64. Dolich, Eileen**
 Senior Director, Public Affairs, USA
 MERCK and Co., Inc
 P.O. Box 4, WP97-A317
 West Point, PA 19486
 USA
 Tel.: 215-652-8100
 e-mail: eileen_dolich@merck.com
- 65. Domínguez, Angela**
 Directora de Programas de Vigilancia de
 Salud Pública
 Departamento de Sanidad y Seguridad
 Social
 Travessera de les Corts, 131-159
 08028-Barcelona
 España
 Tel.: 93 227 29 51
 Fax: 93 227 29 00
 e-mail: angelad@dsss.scs.es
- 66. Douglas, Don**
 Consultant – Vaccine Production
 8523 Atwell Road
 Potomac, MD 20854
 USA
 Tel: 202 390 9039
 donldouglas@msn.com
- 67. Dove, Andrew**
 Reporter
 The Pink Sheet
 5550 Friendship Blvd., Suite One
 Chevy Chase, MD 20815
 USA
 Tel: 301-664-7141

68. **Dowdle, Walter**
Task Force for Child Survival
One Copenhill
Atlanta, GA 30307
USA
Tel.: 404-687-5608
Fax: 404-371-1087
e-mail: wdowdle@taskforce.org
69. **Duclos, Philippe**
World Health Organization
23 Avenue Appia 1211
Room M420
Geneva 27, Switzerland
Tel.: (41 22) 791-4527
Fax: (41 22) 791-4537
e-mail: duclosp@whol.int
70. **Duron Andino, Regina Trinidad**
Asesora Nacional
Secretaría de Salud
Tegucigalpa, Honduras
Tel: 221-39-01/03
Fax: 236-50-36
e-mail: epihon@ns.paho-who.hn
71. **Efros, Dr. Laura**
Director, Vaccine Public Policy
MERCK and Co., Inc
P.O. Box 4, WP97A-343
Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 215-652-9429
e-mail: laura_efros@merck.com
72. **Enserink, Martin**
Writer
American Association for the Advancement
of Science
1200 New York Ave., NW
Washington, DC 20005
USA
Tel: 202-326-6595
Fax: 202-371-9227
e-mail: menserin@aaaas.org
73. **Esber, Elaine**
Executive Director Medical Affairs
International
Vaccine Division
MERCK and Co., Inc.
WP97A-337
Sumneytown Pike, P.O. Box 4
West Point, PA 19486
USA
Tel: 215-652-8828
Fax: 215-652-8919
e-mail: elaine_esber@merck.com
74. **Esparza, José**
Coordinator
WHO-UNAIDS-HIV
Vaccine Initiative & Research on Viral
Vaccine Team
Initiative for Vaccine Research, Health
Technology and Pharmaceuticals
CH-1211 Geneve 27
Switzerland
Fax: 41-22-791-4865
Tel: 41-22-791-4392
e-mail: esparzaj@who.ch
75. **Fauci, Anthony**
Director
National Institute of Allergy and Infectious
Diseases
Bethesda, MD
USA
Tel: (301) 496-2263
e-mail: afauci@niaid.nih.gov
76. **Fernandez Viaña, Fermin Ramon**
Presidente
Grupo Carbel, S. A. de C. V.
Lago Nargis # 47
México, DF, México
Tel.: 52-55-5531-4520
Fax: 52-33-3627-2499
e-mail: gcarbel@cs.com
77. **Fiore, Vivian**
Media Specialist-PolioPlus
Rotary International
1560 Sherman Ave.
Evanston, IL
USA
Tel: 847-866-3234
e-mail: fiorev@rotaryintl.org

- 78. Francis, Donald**
 President
 VaxGen, Inc.
 1000 Marina Blvd.
 Brisbane, CA 94005
 USA
 Tel.: 650-624-1027
 e-mail: dfrancis@vaxgen.com
- 79. Frazer, Ian**
 Director Centre for Immunology and Cancer
 Research
 The University of Queensland
 CICR, 4th Floor, Research Extension
 Building 1, Princess Alexandra Hospital
 Ipswich Road, Woolloongabba Qld.
 4102 Australia
 Tel: 61 7 3240 5315
 Fax: 61 7 3240 5310
 e-mail: ifrazer@cicr.uq.edu.au
- 80. Frasch, Carl**
 Laboratory Chief
 Center for Biologics Evaluation and
 Research
 1401 Rockville Pike, HFM-475
 Rockville, MD 20852
 USA
 Tel.: 301-496-1920
 e-mail: frasch@cber.fda.gov
- 81. Friedlander, Art**
 US Army Medical Research Institute of
 Infectious Diseases
 Fort Detrick, MD 21702-5011
 USA
 e-mail: friedlan@ncifcrf.gov
- 82. Frischer, Ruth**
 Health Science Specialist
 USAID
 Rm 3.07-070, 3rd Fl
 Ronald Reagan Building
 1300 Pennsylvania Ave, NW
 Washington, DC 20523
 USA
 Tel.: 202-712-0771
 e-mail: rfrischer@usaid.gov
- 83. Fuke, Isao**
 Section Manager, Research Group
 BIKEN, The Research Foundation for
 Microbial
 Kannonji 2-9-41, Yahata-cho
 Kannonji City
 Japan
 Tel.: 81-875-25-4171
 e-mail: ifuke@mail.biken.or.jp
- 84. Galindo, Miguel Angel**
 Cuba
 Tel.: 55-3376
 Fax: 55-3323
 e-mail: galindo@hesp.sld.cv
- 85. García, Salvador**
 Epidemiólogo
 OPS/OMS
 73 Avenida Sur No. 135
 San Salvador
 El Salvador
 Tel.: 503 298 3491
 Fax: 503 298 1168
 e-mail: Garcias@els.ops-oms.org
- 86. Garib Arbaje, Zacarias**
 Director
 Programa Ampliado de Inmunizaciones
 Av. Tiradentes esq. San Cristobal
 Ensanche La Fe
 Santo Domingo, República Dominicana
 Tel.: (809) 565-7587
 Fax: (809) 533-1678
 e-mail: z.garib@codetel.net.do
- 87. Geddes, Alasdair**
 Professor
 University of Birmingham, UK
 34, The Crescent
 Solihull, England B91 1JR
 Tel.: (44)-(1)-(21)-705-8844
 e-mail: a.m.geddes@bham.ac.uk
- 88. Gellin, Bruce**
 Director
 National Vaccine Program Office
 Department of the Director
 200 Independence Ave, SW
 Room 736E
 Washington, DC
 USA
 Tel.: 202-690-5560
 e-mail: bgellin@osophs.dhhs.gov

- 89. Gentile, Angela**
Responsable del Área de Inmunización
Ministerio de Salud
Av. 9 de Julio 1925, Piso 9, CP 1332
Buenos Aires, Argentina
Tel.: 54-11-4379-9043
Fax: 54-11-4964-0189
e-mail: angelagentile@fibertel.com.ar
- 90. Gil, Juan Carlos**
Manager, International Economic Affairs
MERCK and Co., Inc.
P.O. Box 4 WP97-B370
Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 215-652-6796
Fax: 908-387-9490
e-mail: juan_gil@merck.com
- 91. Girard, Marc**
Fondation Mérieux
17, rue Bourgelat
69002 – Lyon
France
Tel: (33)-(472) 40-79-42
Fax: (33)-(472) 40-79-34
e-mail: marc.girard@fondation-merieux.org
- 92. Giudice, Giuseppe Del**
IRIS, Chiron S.p.A
Via Florentina, 1
53100 Siena
Italy
Tel: (39)-(0577)-243261
Fax: (39)-(0577)-243564
e-mail: giuseppe_del_giudice@chiron.it
- 93. Glass Roger**
CDC/DHHS/CDC/NCID/VR
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Road
Atlanta, GA 30333
USA
Tel: 404-639-3577
Fax 404-639-3645
e-mail rig2@cdc.gov
- 94. Glezen, W. Paul**
Professor
Department of Molecular Virology and
Microbiology
Baylor College of Medicine
One Baylor Plaza, MS: BCM-385
Houston, TX 77030
USA
Tel.: 713-798-5269
Fax: 713-798-4469
e-mail: wglezen@bcm.tmc.edu
- 95. Godshall, Michelle**
Global Strategic Regulatory Development
MERCK and Co.
P.O. Box 4 BLB-24
West Point, PA 19486
USA
Tel.: (484)344-3113
Fax: (484)344-2962
e-mail: michelle_godshall@merck.com
- 96. Goldstein, Susan**
Epidemiologist
DHHS/CDC/NCID/DVHP
Centers for Disease Control and Prevention
Building Dec, Mail Stop G37
Atlanta, GA 30333
USA
Tel: 404-371-5291
Fax 404-371-5221
e-mail: stg1@cdc.gov
- 97. Gréco, Michel**
Deputy CEO
Aventis Pasteur
2, Avenue Pont Pasteur
France
Tel.: 33 4 37 37 77 68
Fax: 33 4 37 37 79 36
e-mail: michel.greco@aventis.com
- 98. Grijalva, María Del Carmen**
Médica Técnica
Programa Ampliado de Inmunizaciones
Ministerio de Salud Pública
Buenos Aires # 340
Quito, Ecuador
Tel.: 5932 2906964
Fax: 5932 2224443
e-mail: Pai_ecu@rdyec.net

- 99. Gurwith, Marc**
Senior Vice President, Medical Affairs
and CMO
VaxGen, Inc.
1000 Marina Blvd., Suite 200
Brisbane, California 94005
USA
Tel.: 650-624-2309
Fax: 650-624-1000
e-mail: mgurwith@vaxgen.com
- 100. Halsey, Neal**
Johns Hopkins University
Baltimore, MD
USA
Tel: (410) 955-3093
Fax: (410) 550-6733
e-mail: nhalsey@jhsp.edu
- 101. Halstead, Scott B.**
Adjunct Professor
Uniformed Services University of the
Health Sciences
5824 Exson Lane
Rockville, MD 20852
USA
Tel/Fax: 301-984-8042
e-mail: halsteads@erols.com
- 102. Hancock, Nancy**
Research Assistant
Disease Control Priorities Project (DCPP)
Fogarty International Center
National Institutes of Health
Bethesda, MD
USA
Tel: (301) 402-5203
Fax: (301) 496-8496
e-mail: hancockn@mail.nih.gov
- 103. Haase, Manfred**
Head, Division of Human Bacteriology
Federal Agency for Sera and Vaccines
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Strasse 51-59
D-63225 Langen
Germany
Tel: (49)-(61)-03 77 37 00
Fax: (49)-(61)-03 77 12 51
e-mail: haama@pei.de
- 104. Helfand, Rita**
Medical Epidemiologist
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Rd.
Atlanta, GA 30333
USA
Tel.: 404-639-2447
e-mail: rhelfand@cdc.gov
- 105. Henderson, D.A.**
Center for Biosecurity
University of Pittsburgh Medical Center
11 Market Place, Suite 830
Baltimore, MD 21202
USA
Tel: 410-223-1667, 410-289-2880
e-mail: dahzero@aol.com
- 106. Hendriks, Jan**
Public Health Directorate EUROPEAN
Jean Monnet Building, Office C3/33
Luxembourg
Tel.: (352)-4301 32212
Fax: (352)-4301 38202
e-mail: jan.hendriks@cec.eu.int
- 107. Hoekstra, Edward**
Senior Health Advisor
UNICEF
3 UN Plaza
New York, NY 10017
USA
Tel.: 212-326-7423
e-mail: ehoeckstra@unicef.org
- 108. Homma, Akira**
Director
Bio-Manguinhos/Fiocruz
Av. Brasil, 4365
Manguinhos 21045-900
Brasil
Tel.: (21)-(2)-564-2220
Fax: (21)-(2)-494-3184
e-mail: akira@bio.fiocruz.br
- 109. Houghton, Michael**
Vice President HCV Research
Chiron Corporation
4560 Horton St.
Emeryville, CA 94608
USA
Tel.: 510-923-2444
e-mail: michael_houghton@chiron.com

- 110. Hotez, Peter**
Professor and Chair
Department of Microbiology and Tropical
Medicine
The George Washington University Medical
Center
Ross Hall, Suite 736
2300 I Street, NW
Washington, DC 20037
USA
Tel: 202-994-3532
Fax: 202-994-2913
Cell: 202-841-3020
e-mail: mtmpjh@gwumc.edu
- 111. Hussain, Hamidah**
Research Associate
Johns Hopkins University
615 N Wolfe Street, Room W5504
Baltimore, MD
USA
Tel.: 410-502-5202
e-mail: hhussain@jhsp.edu
- 112. Icenogle, Joseph**
Rubella Lab Chief
Centers for Disease Control and Prevention
Mail Stop C-22
USA
Tel.: 404 639-4557
Fax: 404 321-3880
e-mail: JCI1@cdc.gov
- 113. Irons, Beryl**
Epidemiologist
CAREC
16-18 Jamaica Blvd.
Federation Park Port Of Spain
Trinidad, West Indies
Tel.: 868-622-3404
Fax: 868-622-0679
e-mail: ironsber@carec.paho.org
- 114. Jain, Nirmal**
Director
Nirlac Chemicals
135/137 Sonawla Building
India
Tel.: 91.22.3447851
Fax: 91.22.3426611
e-mail: nirlac@bom3.vsnl.net.in
- 115. Jain, Bhavik**
Director
Nirlac Chemicals
135/137 Sonawla Building
India
Tel.: 91.22.3447851
Fax: 91.22.3426611
e-mail: nirlac@bom3.vsnl.net.in
- 116. Jamison, Dean T.**
Fellow
Fogarty International Center
National Institutes of Health
Bethesda, MD
USA
Tel: 301 402 8654
Fax: 301 496 8496
e-mail: jamisonde@mail.nih.gov
- 117. Jarret, Stephen**
Deputy Director
UNICEF Supply Division
Tel: 212 326 7246
e-mail: sjarret@unicef.org
- 118. Johnson, Pamela**
Co-founder and Executive Vice President
Voxiva
1250 24th Street, NW, Suite 350
Washington, DC 20037
USA
Tel: 202-776-7767
Fax: 202-318-0430
e-mail: pamela@voxiva.net
- 119. Jurado, Hugo**
Director General
Ministerio de Salud Pública
Juan Larrea 444 y Río Frío
Quito, Ecuador
Tel.: 593-9 9-790409
Fax: 593-2 2 521-746
e-mail: luordonez@yahoo.com
- 120. Katz, Samuel L.**
Wilburt C. Division Profes. & Chairman
Emeritus of Pediatrics
Duke University Medical Center
Hospital South – Room 1140A – box 2925
Yellow Zona, Trent Drive
Durham, NC 27710
USA
Tel: 919-684-3734
Fax: 919-681-8934
e-mail: katz0004@mc.duke.edu

- 121. King, Arlene Sharon**
Director, Immunization Respiratory
Diseases
Health Canada
A.L. #0603E1, Tunney's Pasture, Room 3420
Ottawa, Canada KIA OL2
Tel.: 613-957-1340
Fax: 613-998-6413
e-mail: arlene_king@hc-sc.gc.ca
- 122. Klugman, Keith**
Professor of International Health
Rollings School Public Health,
Emory University
1518 Clifton Road, NE
Atlanta, GA
USA
Tel.: 404-712-9001
Fax: 404-727-5670
e-mail: kklugma@sph.emory.edu
- 123. Kotloff, Karen**
Professor of Pediatrics and Medicine
Center for Vaccine Development
University of Maryland School of Medicine
685 W. Baltimore Street, HSF 480
Baltimore, MD 21201
USA
Tel: 410-706-5328
Fax: 410-706-6205
e-mail: kkotloff@medicine.umaryland.edu
- 124. Koyama, Kuniaki**
Section Manager, Production Technology
Group,
BIKEN The Research Foundation for
Microbial
2-9-41 Yahata-cho
Kannonji City
Japan
Tel.: 81-875-25-4171
e-mail: kkoyama@mail.biken.or.jp or
- 125. Kumate, Jesus**
Chairman of Department
IMSS
Cuauhtemc 330
México DF, México
Tel.: 56276900(1179)
e-mail: JKUMATER@SNI.CONACYT.MX
- 126. Kuo, Steven**
Advisor on Health Affairs
Taipei Representative Office in U.S.
4201 Wisconsin Ave., N.W. #511
Washington DC
USA
Tel.: 202 895-1952
Fax: 202 895-1817
e-mail: kuohsusung@yahoo.com
- 127. La Montagne, John R.**
Deputy Director
NIAID
National Institutes of Health
Bethesda, MD
USA
Tel.: 301 496 9677
Fax: 301 496 4409
e-mail: Jm79q@nih.gov
- 128. Laender, Fernando**
Medical Epidemiologist
WHO/PAHO-Haiti
Avenue John Brown # 295
Port-au-Prince
Haiti
Tel.: (509) 260-5702
e-mail: laenderj@hai.ops-oms.org
- 129. Laforce, François Marc**
Director
Meningitis Vaccine Project – MVP
13 Chemin du Levant – Batiment Avant
Centre
France
Tel.: (33)-450 28 25 63
Fax: (33)-450 28 08 20
e-mail: fmlaforce@path.org
- 130. Landaverde, Mauricio**
Oficial Técnico Regional
División de Vacunas e Inmunización
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037
EUA
Tel.: 202-974-3277
Fax: 202-974-3635
e-mail: landavem@paho.org

- 131. Landry, Steve**
Consultant – USAID
Ronald Reagan Building
1300 Pennsylvania Ave., NW
Washington, DC 20523
USA
Tel: 202-742-4808
e-mail: slandry@usaid.gov
- 132. Lans, Deborah**
Bureau for Global Health
USAID
Ronald Reagan Building
1300 Pennsylvania Ave., NW
Washington, DC 20523
USA
Tel: 202-712-4625
Fax: 202-216-3702
e-mail: dlans@usaid.gov
- 133. Larson, Heidi**
Senior Communications Adviser
UNICEF
3 UN Plaza
New York, NY 10017
USA
Tel: 212-326-7762
Cell phone: 646-207-5179
e-mail: hl Larson@unicef.org
- 134. Laturus, Patrick**
International Tender Manager
Aventis Pasteur
2, Avenue Pont Pasteur
France
Tel.: (33)-(4) 37 37 70 75
Fax: (06) 82 84 20 30
e-mail: patrick.laturus@aventis.com
- 135. Leal Sanchez, Irene Judith**
Consultora Internacional
OPS/OMS
5a Ave. 11-40, zona 11
Ciudad de Guatemala, Guatemala
Tel.: 4406349 - 4400978
Fax: 3081934 - 3325397
e-mail: lealiren@gut.ops-oms/org
- 136. Lee, Chi-Jen**
Supervisory Research Chemist
Center for Biologics Evaluation and
Research
1401 Rockville Pike, HFM-475
Rockville, MD 20852
USA
Tel.: 301-496-1042
e-mail: lee_chi@cber.fda.gov
- 137. Lee, Lucia**
Medical Officer
United States Food and Drug
Administration
Ste. 370N
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
USA
Tel.: 301-827-3070
e-mail: leel@cber.fda.gov
- 138. Lemon, Stanley**
Dean of Medicine
The University of Texas Medical Branch at
Galveston
301 University Boulevard
Galveston, Texas 77555-0133
USA
Tel: 1-409-772-4579
Fax: 1-409-772-9598
e-mail: smlemon@utmb.edu
- 139. Levine, Myron M.**
Center for Vaccine Development
University of Maryland
685 W. Baltimore St.- HSF 480
Baltimore, MD
USA
Tel.: 410-706-7588
Fax: 410-706-6205
e-mail: dsmail@medicine.unmaryland.edu
- 140. Lewis-Bell, Karen**
Director, Family Health Services
Ministry of Health
2-4 King Street
Kingston, Jamaica, W.I.
Tel.: 876-922-1269
Fax: 876-944-0265
e-mail: lewisk@moh.gov.jm

- 141. Lissit, Daniel**
 Manager for International Affairs
 American Society for Microbiology
 1752 N. St., NW
 Washington, DC 20036
 USA
 Tel.: 202-942-9284
 Fax: 202-737-3600
 e-mail: dlissit@asmusa.org
- 142. Liu, Margaret A.**
 Vice Chairman, Transgene
 3656 Happy Valley Road
 Lafayette, CA 94549
 USA
 Tel: 1 925 299-2959
 Fax: 1 925 284-7201
 e-mail: liu@transgene.fr
- 143. Luna, Jennifer Winestock**
 Maternal and Child Health Advisor
 USAID
 Ronald Reagan Building
 1300 Pennsylvania Ave, NW
 Washington, DC 20523
 USA
 Tel.: 202-712-0537
 e-mail: jluna@usaid.gov
- 144. Macedo, Carlyle Guerra de**
 SMDB, Conjunto 01 Casa 05, SHIS
 71680-010, Brasilia, DF
 Brasil
 Tel: (55)-(61) 248-4245
 Fax: (55)-(61) 248-7681
 e-mail: carlylema@bol.com.br
- 145. Machado Cruz, Vicenta, Dra.**
 Coordinadora
 Caja Costarricense de Seguro Social
 Programa Ampliado de Inmunizaciones
 Programa de Análisis y Vigilancia
 Epidemiológica
 San José, Costa Rica
 Tel.: (506) 223-1128
 Fax: (506) 364-9737 celular
 e-mail: vmachadocruz@hotmail.com
- 146. Magan, Ahmed**
 Regional Adviser
 UNICEF
 UNICEF Amman, PO Box 5747
 New York, NY 10163
 USA
 e-mail: amagan@msn.com
- 147. Mahmoud, Adel**
 President
 Vaccine Division
 MERCK and Co., Inc.
 One Merck Drive
 P.O. Box 100
 Whitehouse Station, NJ 08889
 USA
 Tel: 908-423-3235
 e-mail: adel_mahmoud@merck.com
- 148. Manam, Sujata**
 Associate Director
 Global Strategic Regulatory Development
 MERCK and Co., Inc.
 P.O. Box 4 BLB-24
 West Point, PA 19486
 USA
 Tel.: 484-344-4061
 Fax: 484-344-3113
 e-mail: sujata_manam@merck.com
- 149. Maranhão, Eduardo Severiano Ponce**
 Pesquisador Titular
 FIOCRUZ
 Av. Leopoldo Bulhões 1480 8º Andar
 Rio de Janeiro, Brasil
 Tel/Fax: (55)-(21) 227-06772
 e-mail: emaranhao@hotmail.com
- 150. Matthews, Rob**
 Project Manager
 UNICEF Supply Division
 UNICEF Plads, Freeport
 2100 Copenhagen OE
 Denmark
 Tel.: (45)-(35)-273-054
 e-mail: rmatthews@unicef.org

- 151. Maxfield, Andrew**
Senior Program Officer
Health Communication Partnership
111 Market Place
Baltimore, MD 21202
USA
Tel.: 410-659-6300
e-mail: amaxfiel@jhucpp.org
- 152. McDade, David**
Financial Administrator
Johns Hopkins Center for Communication
Programs
111 Market Place
Baltimore, MD 21202
USA
Tel.: 410-223-1721
Fax: 410-659-6300
e-mail: dmcdade@jhucpp.org
- 153. McQuestion, Michael J.**
Assistant Professor
Johns Hopkins University
615 Wolfe Street, Rm. E-4142
Baltimore, MD 21205
USA
Tel.: (410) 502-6037
Fax: (410) 955-2303
e-mail: mmcquest@jhsph.edu
- 154. Medrano Galoc, Jorge Alejandro**
Miembro del Equipo Técnico
Ministerio de Salud
Av. Salaverry, Cuadra 8 Sin Número
Lima, Perú
Tel.: 315-6600 anexo 2662
Fax: 274-9321
e-mail: jmedranog@minsa.gob.pe
- 155. Menezes Martins, Reinaldo**
Consultor
Ministerio de Salud
Av. Erico Verissimo 430/102 Barra
Rio De Janeiro
Brasil
Tel.: (55)-(21)-24937213
Fax: (55)-(21)-24917772
e-mail: reinaldomm@ig.com.br
- 156. Miller, Mark**
Director
Division of International Epidemiology and
Population Studies
Fogarty International Center
National Institutes of Health
Bethesda, MD
USA
Tel: 301-496-0815
Fax: 301-496-8496
e-mail: millermark@nih.gov
- 157. Minor, Philip**
Division of Virology
NIBSC
Blanche Lane South Mimms
Potters Br, Herts, EN6 3QC
United Kingdom
Tel: (44)-1707 641000 x 312
Fax: (44)-1717 646730
e-mail: pminor@nibsc.ac.uk
- 158. Miranda, Eunice**
Director
GlaxoSmithKline Biologicals
Rue de l'Institut, 89 B - 1330
Belgium
Tel.: (32)-(2)-656 8754
e-mail: Eunice.miranda@gskbio.com
- 159. Molina, Ida Berenice**
Jefa del PAI
Centro Nacional de Biológicos
Secretaría de Salud
Calle Almería
Tegucigalpa, Honduras
Tel.: (504)-221-3901/3902/3903
Fax: (504)-225-4186
e-mail: epihon@ns.paho-who.in
- 160. Monath, Thomas**
Vice President
Acambis, Inc. Research & Medical Affairs
38 Sidney St.
Cambridge, MA 02139
USA
Tel: 617-494-1339 (Ext.105)
Fax: 617-494-1741
e-mail: tom.monath@acambis.com

- 161. Monterroso, Edgar**
OPS/OMS
Paseo de la Reforma 450
Pisos 2 y 3 Colonia Juárez
C.P. 06600
México, DF, México
Tel: 5207-2986
e-mail: monterre@mex.ops-oms.org
- 162. Moore Veras, Arelis**
Coordinadora
Proyecto Introducción Pentavalente
Programa Ampliado de
Inmunizaciones/SESPAS
Av. Tiradentes esq. San Cristóbal
La Fe, Santo Domingo
República Dominicana
Tel.: (809) 541-3121 ext. 2460,2461
Fax: (809) 683-5360
e-mail: amooreveras@hotmail.com
- 163. Morris Hooke, Anne**
Department of Microbiology
American Society for Microbiology
Oxford, OH 45056
USA
Tel.: 513-529-5422
e-mail: amh@muohio.edu
- 164. Morris-Glasgow, Victoria**
Laboratory Coordinator/Advisor-EPI
CAREC
Trinidad, West Indies
Tel.: 868-622-4261 / 2 ext. 216
Fax: 868- 621 1527
e-mail: morrisvi@carec.paho.org
- 165. Moss, William**
Assistant Research Professor
Department of International Health
Johns Hopkins University
Baltimore, MD
USA
Tel.: 410-955-3928
Fax: 410-283-2081 (pager)
e-mail: wmoss@jhsph.edu
- 166. Muñoz, Fernando**
Jefe División de Rectoría y Regulación
Ministerio de Salud
Mac Iver 541
Santiago, Chile
Tel.: (56)-(2)-630-0488
Fax: (56)-(2)-326-2532
e-mail: fmunoz@minsal.cl
- 167. Mushale, Mpiana**
Teacher
Hay Nahda 2 N° 755
Democratic Republic of Congo
Tel.: (21)-(26)-383 5260
e-mail: J_mpiana@yahoo.fr
- 168. Nalini, Anand**
Legal Policy Analyst
Fogarty International Center
National Institutes of Health
Bethesda, MD
USA
Tel.: 301-402-7348
e-mail: anandn@mail.nih.gov
- 169. Narváez, Beatriz**
Coordinadora Nacional PAI
Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Centro Simón Bolívar, Edificio Sur, Piso 7
Caracas, Venezuela
Tel.: (58)-(212)-482-3330
Fax: (58)-(212)-661-6613
e-mail: vige pipai@msds.gov.ve
- 170. Oliva, Otavio**
Asosora Regional para el Desarrollo de
Vacunas
División de Vacunas e Inmunización
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037
EUA
Tel.: 202-974-3707
Fax: 202-974-3635
e-mail: olivaota@paho.org

- 171. Orenstein, Walter**
Director, National Immunization Program
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Road, MS c-12
Atlanta, GA 30333
USA
Tel.: 404 639-8200
Fax: 404 847-0644
e-mail: waol@cdc.gov
- 172. Otero, Juan J. Gestal**
Catedrático y Jefe
de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Santiago de Compostela
Hospital Clínico Universitario
A Choupana
15706 Santiago de Compostela
España
Tel.: (981) 950 037/38
Fax: (981) 950 406
e-mail: mrgestal@usc.es
- 173. Paparamborda Amodio, Maria Del Carmen**
Directora del PAI
Ministerio de Salud Pública
18 de Julio 1892, Of. 419
Montevideo, Uruguay
Tel/Fax: (0598-2) 408-08-80
e-mail: paparamborda@hotmail.com
- 174. Parra, Marcela**
Biologist
Center for Biologics Evaluation and
Research
Food and Drug Administration
29 Lincoln Dr., Building 29, Room 505
Bethesda, MD 20892-1001
USA
Tel: 301-496-5045
Fax: 301-435-5675
e-mail: parram@cber.fda.gov
- 175. Pastor, Desiree**
Asesora HVP
OPS/OMS
Carrera 7, No. 74-21, piso 9
Bogotá, Colombia
Tel.: (571) 347-8373
Fax: (571) 625-3375
e-mail: dpastor@col.ops-oms.org
- 176. Paterson, Mary**
ABT Associates
4800 Montgomery Lane
Bethesda, MD 20814
USA
Tel: 301-913-0551
e-mail: mary_paterson@abtassoc.com
- 177. Pedreira, Maria Cristina**
Asesora International PAI
OPS/OMS
C/Pepillo Salcedo esq. Recta Final Plaza de
la Salud
Santo Domingo, República Dominicana
Tel.: (809) 562-1519
Fax: (809) 533-1678
e-mail: cpedreir@dor.ops-oms.org
- 178. Pérez Schael, Irene**
Chief of Enteric Diseases Section
Instituto de Biomedicina – UCV
Caracas, Venezuela
Tel.: 58 212 863 0568
Fax: 58 212 864 1007
e-mail: iperez@telcel.net.ve
- 179. Perrin, Pascal**
Public Markets Manager
Aventis Pasteur
2, Avenue Pont Pasteur
France
Tel.: (33)-(4) 37 37 75 03
Fax: 06 07 43 77 34
e-mail: pascal.perrin@aventis.com
- 180. Perry, Samuel**
Deputy Associate Director for Global Health
(Ag), NCID
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Road
Atlanta, GA 30333
USA
Tel: 404-639-0386
e-mail: srp2@cdc.gov

- 181. Peters, C.J.**
 Center for Biodefense Professor
 University of Texas, Medical Branch
 301 University Boulevard
 Keiller Building, Room 3.145
 Galveston, TX 77555-0609
 USA
 Fax: 409-747-2545
 Tel: 409-747-2464
 e-mail: cjpeters@utmb.edu
- 182. Plotkin, Stanley**
 Medical & Scientific Advisor
 Aventis Pasteur
 Emeritus Professor
 University of Pennsylvania
 4650 Wismer Road
 Doylestown, PA 18901
 USA
 Tel.: 215-297-9321
 Fax: 215 297 9323
 e-mail: stanley.plotkin@aventis.com
- 183. Pollack, Marjorie**
 Associate Editor/Epidemiology &
 Surveillance
 ProMED-mail
 USA
 Tel.: 1-718-875-0872
 Fax: 1-404-321-0633
 e-mail: pollackmp@mindspring.com
- 184. Pratt, Douglas**
 Federal and Drug Administration
 1401 Rockville Pike, HFM 475
 Rockville, MD 20852-1448
 USA
 Tel: 301-827-5987
 e-mail: prattdd@cber.fda.gov
- 185. Poeloengan, Thamrin**
 Jl. Suparmin Blok A11
 Kompleks Regency 2
 Bandung, Indonesia
 Tel/Fax (62-22)-602-0471
 e-mail: thamrinp@indosat.net.id
 thamrin_poeloengan@yahoo.com
- 186. Pombo, Mariluz**
 Pharmacist
 Center for Biologics Evaluation and
 Research
 National Institutes of Health
 Food and Drug Administration
 CBER Building 29, 531
 29 Lincoln Drive
 Bethesda, MD 20892
 USA
 Tel.: 301-827-6576
 e-mail: wagnerl@cber.fda.gov
- 187. Precali, Carlo**
 Sales & Marketing Manager
 Berna Biotech Italy
 Via G. Silva 34
 20149 Milano, Italy
 Tel: (39)-(2) 43449520
 Fax: (39)-(2) 4349580
- 188. Prevots, Rebecca**
 Epidemiologist
 National Immunization
 Centers for Disease Control and Prevention
 1600 Clifton Rd., MS E-05
 Atlanta, GA 30333
 USA
 Tel.: 404-639-8115
 Fax: 404-639-8252
 e-mail: rprevots@cdc.gov
- 189. Quiroga Morales, Rosario**
 Jefe Nacional
 Ministerio de Salud y Previsión Social
 Capitán Ravelo 2199
 La Paz, Bolivia
 Tel.: 2442473
 Fax: 2792550
 e-mail: haguila@sms.gov.bo
- 190. Quiroz Muñoz, Nelly Fina**
 Coordinadora Nacional PAI
 Ministerio de Salud
 Depósito Nacional de Biológico entre Calle
 37 y 38
 Ciudad de Panamá, Panamá
 Tel.: 225-2656/0158/9705
 Fax: 233-4261
 e-mail: minsadgpai@ibpanama.com

- 191. Rabinovich, Regina**
PATH Malaria Vaccine Initiative
6290 Montrose Avenue
Rockville, MD 20852
USA
Tel: 301-770-5377
e-mail: rrabinovich@path-dc.org
- 192. Raw, Isaias**
Presidente
Fundação Butantan
Av. Vital Brasil 1500
São Paulo, Brasil
Tel: (55)-(11) 372-613-790
Fax: (55)-(11) 372-615-05
e-mail: iraw@butantan.gov.br
- 193. Reef, Susan**
Medical Officer
Centers for Disease Control and
Prevention
1600 Clifton Road MS EOS
Atlanta, GA 30333
USA
Tel.: 404-639-8750
Fax: 404-639-8665
e-mail: ser2@cdc.gov
- 194. Ritschard, Beath**
Berna Biotech Ltd.
Rehhagstrasse 79, P.O. Box 716
CH-3018 Berne
Switzerland
Tel: (41)-(31) 980 6253
Fax: (41)-(31) 980 6472
e-mail: beat.ritschard@bernabiotech.com
- 195. Rivero, Dalita**
Directora Nacional de Vigilancia
Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Centro Simón Bolívar, Edificio Sur, Piso 7
Caracas, Venezuela
Tel.: (58)-(212)-481-7915
Fax: (58)-(212)-576-6217
e-mail: dirvigepi@msds.gov.ve
- 196. Rocha, Crisanta**
Frente Embajada de México
Clínica Médicos Especializados
Reperto Los Robles
Managua, Nicaragua
Tel: 267-0138
e-mail: crisantarocha@hotmail.com
- 197. Rodríguez, Rodrigo**
Consultor PAI
OPS/OMS
Av. Amazonas 2889 y La Granja
Quito, Ecuador
Tel.: (59)-(32)-2460330
e-mail: rrodrigu@ecu.ops-oms.org
- 198. Rodríguez Quevedo, Carmen**
Estudiante de Doctorado de Salud Pública
Universidad Autónoma de Barcelona
Pasaje del Ayuntamiento 9B 2º 1 .
Barcelona, España
Tel.: 6075317
e-mail: crodrigue7@hotmail.com
- 199. Romero De Molinas, Luz Griselda**
Jefa del PAI
Ministerio de Salud Pública y Bienestar
Social
Manuel Domínguez Casi Brasil
Edificio Senepa, 1º Piso
Asunción, Paraguay
Tel.: (595-21) 204-728/203-998
Fax: (595-28) 34096
e-mail: opsmsvi@pia.net.py
- 200. Roper, Alba Maria**
OPS/OMS
Edificio "Faro del Río"
Mcal. López 957, esq. Estados Unidos
Asunción, Paraguay
Tel: (595)-(21) 450-495
Fax: (595)-(21) 450-498
e-mail: amracol@par.ops-oms.org
- 201. Rosenberg, Zeil**
Worldwide Business Leader
BD Immunization
1 Becton Drive MC 204
Franklin Lakes, NJ 07417
USA
Tel.: 201-847-4827
e-mail: zeil.rosenberg@bd.com
- 202. Roses, Mirta**
Directora
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037
EUA
Tel: 202-974-3404
e-mail: rosesmir@paho.org

- 203. Russell, Philip K.**
HHS, Sabin Vaccine Institute
USA
Tel: (202) 260-0391
Tel: (301) 299-6159
Tel: (202) 329-4350
e-mail: philip.russell@hhs.gov;
pkrussell@aol.com
- 204. Russo, Carlo**
MD, Executive Director
Global Strategic Regulatory Development
MERCK and Co., Inc.
P.O. Box 4, BLB-24
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 484-344-7610
Fax: 484-344-7611
e-mail: carlo_russo@merck.com
- 205. Sabin, Heloisa**
Apt. No. 1001
3101 New Mexico Ave., N.W.
Washington, DC 20016
USA
Tel (202) 363-8066
Fax(202) 364-4507
e-mail: hsabin@mindspring.com
- 206. Sadoff, Jerald C.**
Executive Director
MERCK and Co., Inc.
Research Laboratories
Blue Bell, PA
USA
e-mail: jerald_sadoff@merck.com
- 207. Saito, Shoko**
Consultant on Primary Health Care
Japan International Cooperation Agency
Avenida Sarasota # 20 La Julia
Santo Domingo, República Dominicana
Tel.: (809) 381-0005
Fax: (809) 537-8438
e-mail: shokosan@hotmail.com
- 208. Salisbury, David**
Head, Immunization and Communicable
Disease Team
Department of Health
Skipton House, Room 607A
80 London Road
London SE1 6LH
Tel.: (44)-(0) 20 7972 1522
Fax: (44)-(0) 20 7972 5758
e-mail: david.salisbury@doh.gsi.gov.uk
- 209. Salleras, Luis**
Director
Departament de Sanitat Seguretat Social
Generalitat de Catalunya
Travessera de les Corts, 131-159
Pavelló Ave Maria
Barcelona 08028
España
e-mail: dtorsalut@dsss.scs.es
- 210. Santos Preciado, José Ignacio**
Director General
Secretaría de Salud
Centro Nacional para la Salud
Francisco de P. Miranda 177
2º Piso, Col. Merced
México DF, México
Tel.: 55 5593 1122/55 5593 0944
Fax: 55 5683 2432
e-mail: jisantos@adatel.net.mx
- 211. Schoedel, Florian**
Executive Director
MERCK and Co., Inc.
785 Jolly Road, Bldg. C
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 484 344-3434
Fax: 484 344-7877
e-mail: florian_schoedel@merck.com
- 212. Sever, John**
Member, International Polioplus Committee
Rotary International
11901 Ledgerock Court
Potomac, MD 20854
USA
Tel: 301-340-0067
e-mail: pandakc@rotaryintl.org

- 213. Siqueira, Marilda**
Pesquisador Titular/Chefe Centro Ref Nac
Sarampo
Dept Virologia/Pav Cardoso Fontes
FIOCRUZ
Av. Brasil, 4365
Manguinhos, Rio de Janeiro
Brasil
Tel.: (55)-(21)-2573 9591
Fax: (55)-(21)-2598 4369
e-mail: mmsiq@ioc.fiocruz.br
- 214. Shin, Seung-il**
Senior Advisor, International Development
VaxGen, Inc.
1000 Marina Blvd.
Brisbane, CA 94005
USA
Tel: 650-624-1043
email: sshin@vaxgen.com
- 215. Simonnetta, Viviane**
Medical Marketing Manager
Berna Biotech Ltd.
Rehhagstrasse 79
P.O. Box 716
CH - 3018 Berne
Switzerland
Tel: (41)-(31)-980 6351
Fax: (41)-(31)-980 6472
e-mail: simonnetta.viviani@bernabiotech.com
- 216. Singer, Skip**
Health Care Journalist
Medical Economics Publications
1106 Jeff Ryan Drive
Herndon, VA 20170
Tel: 703-471-9425
e-mail: ssinger@cox.net
- 217. Slaoui, Moncef**
Business and New Product Development
GlaxoSmithKline Biologicals
Belgium
Tel: (32)-(3247)-750-0680
e-mail: moncef.slaoui@gskbio.com
- 218. Spencer, Harrison C.**
President and CEO
Association of Schools of Public Health
1101 Fifteenth St., NW, Suite 910
Washington, DC 20005
USA
Tel.: 202-296-1099
e-mail: hspencer@asph.org
- 219. Solari, Alfredo**
IDB-Senior Health Advisor
1300 New York Ave., Stop W502
Washington, DC 20577
USA
Tel.: 202 623-1345
e-mail: alfredos@iadb.org
- 220. Sonkin, Fran**
Executive Vice President
Albert B. Sabin Vaccine Institute
58 Pine Street
New Canaan, CT 06840
USA
Tel: 203-972-7907
e-mail: fran.sonkin@sabin.org
- 221. Steinglass, Robert**
Immunization Team Leader
BASICS II
1600 Wilson Blvd., Suite 300
Arlington, VA 22209
USA
Tel.: 703-312-6882
e-mail: rsteinglass@basics.org
- 222. Sternberg, Steve**
Reporter
USA Today
7950 Jones Branch Drive
McLean, VA 22108
USA
Tel: 703-854-4514
Fax: 703-854-2102
e-mail: ssternberg@usatoday.com

- 223. Strassburg, Marc**
Chief, Web Informatics
Los Angeles County Department of Health
Services
313 N. Figueroa St., Rm 127
Los Angeles, CA 90012
USA
Tel.: 213 240-7785
Fax: 818 241-2088 (hm)
e-mail: mstrass@yahoo.com
- 224. Strouss, Katherine**
Undergraduate Student
George Washington University
2300 Eye Street, NW, 553 Ross Hall
Washington, DC 20037
USA
Tel: 202-994-1782
Fax: 202-994-1780
e-mail: strouss@gwu.edu
- 225. Suarez Ognio, Luis Antonio**
Director General
Oficina General de Epidemiología
Ministerio de Salud
Dr. Camilo Carrillo 402, Jesús María
Lima, Perú
Tel.: 4335428
Fax: 2619814
e-mail: lsuarez@oge.sld.pe
- 226. Sutter, Roland**
Medical Officer
World Health Organization
Via Appia 1211 Geneva 19
Switzerland
Tel.: +41 22 791 4682
Fax: +41 79 475 5523
e-mail: Sutterr@who.int
- 227. Takahashi, Michiaki**
Director
The Research Foundation for Microbial
Diseases of Osaka University
3-1, Yamada-Oka, Suita.
Osaka 565-0871
Japan
Tel.: (81)-(6)-6877-4804
Fax: (81)-(6)-6876-1984
e-mail: michiaki@biken.osaka-u.ac.jp
- 228. Tambini, Gina**
Gerente
Área de Salud Familiar y Comunitaria
Organización Panamericana de la Salud
525 Twenty-third Street, NW
Washington, DC 20037
EUA
Tel.: 202-974-3919
Fax: 202-974-3635
e-mail: tambinig@paho.org
- 229. Tapia Conyer, Roberto**
Subsecretario de Prevención y Control
Secretaría de Salud
Lleja 7, Primer Piso
México DF, México
Tel.: 525 553 7292
Fax: 525 286 5355
e-mail: rtapia@salud.gob.mx
- 230. Telyukov, Alexander**
Senior Health Economist
ABT Associates, Inc.
4800 Montgomery Lane
Bethesda, MD 20814
USA
Tel.: 301-913-0544
e-mail: sasha_telyukov@abtassoc.com
- 231. Tiernan, Rosemary**
Division of Vaccines and Related Product
Food Drug and Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
USA
Tel.: 301-827-3070
Fax: 301-827-1840
e-mail: tiernanr@cber.fda.gov
- 232. Toledo Hidalgo, Washington**
Profesional Nacional de Inmunizaciones
OPS/OMS
Los Cedros 269, San Isidro
Lima, Perú
Tel.: (51)4213030
Fax: (51)5227066
e-mail: wtoledo@per.ops-oms.org

- 233. Torba, Walter**
International Product Manager
MERCK and Co., Inc.
P.O. Box WP97-B312
Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
USA
Tel.: 215 652-7453
Fax: 610 838-1263
e-mail: walter_torba@merck.com
- 234. Toscano, Cristiana**
Consultora
Programa de Vacunas e Inmunizaciones
OPS/OMS
SEN Lote 19
Brasilia DF 70.800-400
Brasil
Tel.: 55- 61- 426.9513 fax: 55-61-426.9591
Fax: 61 – 9970.4354 (Celular)
e-mail: Toscanoc@bra.ops-oms.org
- 235. Treanor, John**
Associate Professor of Medicine
University of Rochester Medical Center
University of Rochester
601 Elmwood Ave.
Rochester, N. Y. 14642
U.S.A.
Tel: 585 275 7404
e-mail: john_treanor@urmc.rochester.edu
- 236. Trostle, Murray**
Senior Immunization Advisor and
Infectious Disease Surveillance Coordinator
Office of Health, Infectious Diseases and
Nutrition
USAID
BGH/PHN/HIDN/MCH
3.07-075M, 3rd floor, RRB
Ronald Reagan Building
1300 Pennsylvania Ave, NW
Washington DC, 20523-3700
USA
Tel: 202-712-1276
Fax: 202-216-3702
email: mtrostle@usaid.gov
- 237. Tsai, Theodore F.**
Global Medical Affairs
Wyeth
150 N Radnor-Chester Rd.
St. Davids, PA 19087
USA
Tel: 610-902-7138
Fax: 610-964-5670
email: tsait@wyeth.com
- 238. Tyler-Cross, Ruth**
Whitham, Curtis & Christofferson, P.C.
11491 Sunset Hills Road, Suite 340
Reston, Virginia 20190
USA
Tel.: 703 787-9400
Fax: 703 476-4892
e-mail: ruth@wcc-ip.com
- 239. Ukwu, Henrietta**
Vice President, Global Regulatory Policy
MERCK and Co., Inc
WP97-B370 P.O. Box 4
Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
USA
Tel.: (484) 344-7176
Fax: (484) 344-3602 – Fax:
e-mail: henrietta_ukwu@merck.com
- 240. Vandersmissen, Walter**
Director
Government Affairs
GlaxoSmithKline Biologicals in Rixensart
Belgium
e-mail: walter.vandersmissen@sbbio.be
- 241. Vargas, Gustavo**
Consultor Externo
CIDA-PAHO
17 Mannington Court Ottawa, Ontario,
K2J-4A1
Canada
Tel.: (613) 843-9691
Fax: (613) 294-9741
e-mail: guscanadainc@aol.com

- 242. Váscónes, Nancy**
Coordinadora Nacional del PAI
Ministerio de Salud Pública
Buenos Aires # 340
Quito, Ecuador
Tel.: 5932 2906964
Fax: 5932 2413355
e-mail: Pai_ecu@rdyec.net
- 243. Vaughn, David**
Department of Virus Diseases
WRAIR
503 Grant Avenue
Silver Spring, MD 20910
USA
Fax: (301) 619-9661
Tel: (301) 619-7882
e-mail: david.vaughn@det.amedd.army.mil
- 244. Venczel, Linda**
Consultora Internacional
OPS/OMS
Calle Victo Sanjines No. 2678, Edificio
Barcelona,
La Paz, Bolivia
Tel.: (591-2) 2412465
Fax: (591-2) 2796314
e-mail: lvenczel@bol.ops-oms.org
- 245. Vernon, Thomas**
Vice President Vaccines Division
MERCK and Co., Inc.
P.O. Box WP97-A337
West Point, PA 19486-0004
USA
Tel: 215-652-8664
Fax: 215-652-8918
e-mail: thomas_vernon@merck.com
- 246. Von Braunmühl, Benedikt**
Product Manager International
Chiron Vaccines
P.O. Box 1630
Germany
Tel.: +49 6421 39 6795
e-mail: benedikt_von_braunmuehl@chiron-behring.com
- 247. Vujcic, Luba**
Microbiologist
Center for Biologics Evaluation and
Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
USA
Tel.: 301 827-3070
e-mail: vujcic@cber.fda.gov
- 248. Wagner, Leslie**
Chemist
Center for Biologics Evaluation and
Research
Food and Drug Administration
National Institutes of Health
CBER Building 29, 531
29 Lincoln Drive
Bethesda, MD 20892
USA
Tel.: 301-827-6576
e-mail: wagnerl@cber.fda.gov
- 249. Walsh, Julia**
Professor International Health & Maternal
& Child Health
University of California Berkeley School of
Public Health
Rm 306 Warren Hall #7360
Berkeley, CA 94720-7360
USA
Tel.: 510-642-1629
e-mail: jwalsh@socrates.berkeley.edu
- 250. Wilson, Mary E.**
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
1812 Kalorama Square, NW
Washington, DC 2008-4022
USA
Tel: 202 232 1912
Fax: 202 232 1913
e-mail: mary_wilson@harvard.edu

251. Wimmer, Eckard

Professor
Department of Molecular Genetics and
Microbiology
School of Medicine
State University of New York at Stony Brook
Stony Brook, NY 11794-5222
USA
Tel: 631-632-8787
Fax 631- 632-8891
e-mail: ewimmer@ms.cc.sunysb.edu

253. Yassa, Alfred

Senior Health and Communication Advisor
Johns Hopkins University
111 Market Place, Suite 310
Baltimore, MD 21202
USA
Tel.: 410-659-2654
Fax: 410-659-6300
e-mail: ayassa@jhucpp.org

252. Wright, Peter F.

Professor of Pediatrics and Microbiology &
Immunology
Head, Pediatric Infectious Diseases
Vanderbilt University, Medical Center
1611 21st Avenue South D-7235 MCN
Nashville, TN 37232-2581
USA
Tel: (615) 322-2477
Fax: (615) 343-9723
e-mail: Peter.wright@vanderbilt.edu