



# Vacunas e inmunización: situación mundial

Tercera edición



Organización  
Mundial de la Salud

unicef 



BANCO  
MUNDIAL

Cita bibliográfica sugerida: OMS, UNICEF, Banco Mundial. *Vacunas e inmunización: situación mundial*, tercera edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010.

El presente libro está dedicado a todas aquellas personas que trabajan sin descanso para mejorar y salvar vidas mediante las vacunas y la inmunización.

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:  
Vacunas e inmunización: situación mundial -- 3ª ed.

1.Programas de inmunización. 2.Inmunización. 3.Vacunas. 4.Investigación biomédica. 5.Niño. 6.Lactante. 7.Relaciones interinstitucionales. 8.Cooperación internacional. 9.Países en desarrollo. I.Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 356386 2

(Clasificación NLM: WA 110)

**© Organización Mundial de la Salud, 2010**

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden solicitarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS, a la dirección precitada (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial 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. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

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

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Printed in France

# **Vacunas e inmunización: situación mundial**

Tercera edición



## Nota de agradecimiento

### Redactores

El redactor principal de la tercera edición de *Vacunas e inmunización: situación mundial* ha sido John Maurice, al que hay que agradecer en especial sus exhaustivas investigaciones y la redacción y corrección de numerosas versiones preliminares del documento. La segunda redactora fue Sheila Davey, que se hizo cargo de la redacción durante los últimos meses de las revisiones. Cabe señalar en particular su dedicación a la hora de incorporar las observaciones de numerosos revisores con plazos muy ajustados.

### Colaboradores

Las aportaciones al texto se deben a Jeffrey Bates (secciones sobre comunicaciones en el capítulo 3), Julian Bilous (lucha contra la hepatitis B en China), Logan Brenzel (capítulo 4), Michel Greco (secciones sobre la industria de las vacunas en el capítulo 2), Patrick Lydon (capítulo 4) y Rob Matthews (sobre cuestiones de suministro de vacunas).

### Comité de redacción

El Comité de redacción estuvo compuesto por Amie Batson, Brent Burkholder, Peter Folb, Rehan Hafiz, Tatu Kamau, Ruth Levine y Kevin Reilly, que ofrecieron un valioso asesoramiento durante las primeras fases de la redacción. Las principales aportaciones del Comité tuvieron lugar durante un retiro de dos días de duración en Suiza. También se presentaron observaciones por escrito acerca de las versiones preliminares del documento.

### Revisores

Nuestra gratitud se extiende a las muchas personas que dedicaron mucho tiempo a revisar el documento: Teresa Aguado, Mercy Ahun, Bruce Aylward, Sona Bari, Madeline Beal, Lahouari Belgharbi, Adwoa Bentsi-Enchill, Janice Bernat, Julian Bilous, Bjarne Bjorvatn, David Bloom, Rob Breiman, Julie Buss, Logan Brenzel, Peter

Carrasco, Diana Chang-Blanc, Thomas Cherian, Liliana Chocarro, John Clemens, Alejandro Costa, Maritel Costales, Alya Dabbagh, Nora Dellepiane, Philippe Duclos, Laure Dumolard, Tony Dutton, Chris Dye, Linda Eckert, Rudi Eggers, Chris Elias, Godwin Enwere, Armin Fidler, Martin Friede, Uli Fruth, Marta Gacic-Dobo, François Gasse, Tracey Goodman, Judy Heck (gráficos), Melinda Henry, Edward Hoekstra, Joachim Hombach, Maria Ieroianni, Bernard Ivanoff, Suresh Jadhav, Naroesha Jagessar, Steve Jarrett, Miloud Kaddar, Umit Kartoglu, Marie-Paule Kieny, Benny Kim, Nicole King, Ivana Knezevic, Ryoko Krause, Patience Kuruneru, Marc LaForce, Rama Lakshiminarayana, Eric Laurent, Daniel Lavanchy, Orin Levine, Julian Lob-Levyt, Patrick Lydon, Ahmed Magan, Carsten Mantel, Eric Mast, Rob Matthews, Gill Mayers, Pankaj Mehta, Bjorn Melgaard, Lalitha Mendis, François-Xavier Meslin, Julie Milstien, Haydar Nasser, Jennifer O'Brien, Alex Palacios, Georges Peter, Marie-Pierre Preziosi, Lois Privor-Dumm, Eileen Quinn, Oliver Rosenbauer, Alison Rowe, Jeffrey Rowland, Peter Salama, Sarah Schmitt, Nina Schwalbe, Craig Shapiro, Peter Smith, Thomas Sorensen, Duncan Steele, Robert Steinglass, Peter Strebel, Roland Sutter, Daniel Tarantola, Teresa Taube, Christiana Toscana, Nikki Turner, Pierre van Damme, Maya Vandenberg, Steve Wiersma, Scott Wittet, David Wood, Simon Wreford-Howard, Mark Young, Patrick Zuber.

### Corrección

Se agradece a Cathy Needham su minuciosa corrección de las últimas versiones del documento.

### Diseño gráfico

Mise en oeuvre, [www.allmeo.com](http://www.allmeo.com), Suiza.

### Fotografías

Cubierta: Marc-André Marmillod; p.2 Jean-Marc Giboux; p.10 PneumoADIP, Adrian Books; p.16 Corbis; p.28 MVI/David Poland; p.41 Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand; p.46 Jean-Marc Giboux; p.60 OMS/H.Hasan; p.71

OMS/U. Kartoglu; p.74 OMS/H.Hasan; p.92 Istockphoto; p.104 Amélie Coulombel; p.108 Jim Lin.

#### Grupo de Orientación

Alison Brunier, Osman Mansoor, Anthony Measham, Jean-Marie Okwo-Bele, Jos Vandelaer y Michel Zaffran supervisaron la producción del documento desde su concepción hasta la publicación, haciendo aportaciones y orientando el contenido en todas las etapas de la redacción.

## **Vacunas**

**“A excepción del agua limpia, ningún otro factor, ni siquiera los antibióticos, ha ejercido un efecto tan importante en la reducción de la mortalidad...” (1)**



## Índice

Prefacio	XIV
Resumen de orientación	XIX
<b>PARTE 1: Progresos y retos en el logro de los objetivos mundiales</b>	<b>1</b>
1. Inmunización y desarrollo humano	2
2. Un nuevo capítulo en el desarrollo de vacunas	16
La explosión de las vacunas	19
¿A qué se debe el nuevo impulso?	19
La tecnología se hace mayor de edad	20
Vacunología inversa	22
Tecnología de conjugación	22
Adjuvantes	23
Sustratos celulares	24
Nuevas vacunas autorizadas	26
Vacunas en fase experimental	27
Suministro de vacunas para un mundo en proceso de cambio	30
Un mercado en rápida expansión	30
Una industria concentrada	30
Planificación, producción y protección	31
El camino hacia vacunas de calidad asegurada	35
Elaboración y cumplimiento de las normas de calidad y inocuidad	35
Fortalecimiento de los organismos nacionales de reglamentación	38
Red de organismos de reglamentación de los países en desarrollo	39
Armonización y normalización de la reglamentación de vacunas	40
Vías de reglamentación innovadoras	42

3. Inmunización: hacer buen uso de las vacunas	46
Inmunización: el programa inacabado	51
Extender equitativamente los beneficios de la inmunización dentro de los países	56
Llegar a más niños mediante estrategias basadas en campañas	59
La concienciación aumenta la demanda	63
Vigilancia y seguimiento: dos funciones esenciales del sistema de salud	66
Optimizar el suministro de vacunas	69
Combinar las intervenciones para conseguir mayor impacto	72
Combatir el miedo con conocimientos y pruebas objetivas	76
Progresos notables, enormes retos	78
4. Invertir en inmunización	82
¿Cuánto cuesta la inmunización?	86
¿Merece la pena la inversión?	89
¿Quién paga la factura y cómo?	92
Gobiernos nacionales	92
Donantes multilaterales, bilaterales y otros	96
La Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis	96
La Alianza GAVI	98
Nuevos mecanismos de financiación	100
El Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización	100
El Compromiso Anticipado de Mercado	101
Un dilema final	102
5. La visión desde el futuro	104

PARTE 2: Las enfermedades y sus vacunas	115
Cólera: análisis del uso de las vacunas disponibles	116
Difteria: controlada mediante vacunas pero esperando para resurgir	118
<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b (Hib): mayor atención a esta enfermedad poco conocida pero mortal	120
Hepatitis A: paradojas y potencial	124
Hepatitis B: la primera vacuna contra el cáncer	125
Papilomavirus humano: una segunda vacuna contra el cáncer	128
Gripe: los científicos siguen buscando la clave	131
Encefalitis japonesa: un azote regional, cada vez menor pero aún presente	135
Sarampión: un avance sin precedentes, pero un alto riesgo de reaparición	136
Enfermedad meningocócica: una amenaza aún mortal en toda África	139
Parotiditis: no siempre leve, aún por conquistar	143
Tos ferina: demasiados niños sin vacunar, demasiadas muertes sin contabilizar	145
Enfermedad neumocócica: alta mortalidad por muchas cepas diferentes, grandes esperanzas en las nuevas vacunas	148
Poliomielitis: un final difícil	150
Rabia: una muerte terrible que puede prevenirse con una vacuna	153
Rotavirus: vacunas que pueden prevenir medio millón de muertes de niños al año	157
Rubéola: eliminación de un peligro para el niño no nacido	158
Tétanos neonatal y materno: victoria a la vista	160
Tuberculosis: a la espera de una vacuna mejor	164
Fiebre tifoidea: vacunas listas y en espera	166
Varicela y herpes zoster: un solo virus capaz de instalarse para toda la vida	168
Fiebre amarilla: cómo desactivar una bomba a punto de estallar	171

## Recuadros

1. Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS): objetivos	12
2. ¿Qué tienen de especial las vacunas?	14
3. El SIDA y el paludismo desafían a la ciencia	21
4. Papel de la industria en la investigación y el desarrollo de vacunas	25
5. Alianzas para la obtención de productos	29
6. Seguridad de las vacunas	33
7. Calidad de un organismo nacional de reglamentación	37
8. Precalificación: selección de vacunas adecuadas para la adquisición pública	44
9. El impacto de la inmunización	50
10. Fortalecimiento de los sistemas de salud: los seis elementos fundamentales	54
11. Llegar a todos los distritos	58
12. Movilización en masa para ampliar el alcance de la inmunización	62
13. Cómo llegar a las comunidades	65
14. Elementos necesarios para gestionar un buen programa nacional de inmunización	68
15. Red de Seguridad Vacunal para sitios web de calidad	78
16. Fortalecimiento de la vigilancia poscomercialización de las vacunas recientemente autorizadas	80
17. El futuro de la inmunización	109
18. Control de la hepatitis B en China: reducción de las disparidades	127
19. Gripe pandémica: la amenaza del H5N1	133
20. Gripe pandémica: la amenaza del H1N1	134
21. Una nueva vacuna meningocócica para combatir la meningitis en África	142
22. Herpes zoster: el mismo virus, dos enfermedades distintas	169

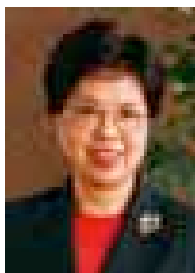
**Figuras**

1. Tendencias mundiales de la mortalidad entre menores de cinco años	6
2. Principales causas de muertes prevenibles con vacunas entre menores de cinco años, 2004	7
3. Cantidades de vacunas precalificadas por la OMS ofrecidas al UNICEF	34
4. Cobertura mundial de las tres dosis de DTP entre 1980 y 2007 y objetivos para 2008-2010	49
5. Cobertura de inmunización y densidad del personal sanitario	52
6. Países que aplicaban la estrategia “Llegar a todos los distritos” en 2005	59
7. Los centros de salud más completos tienen mejor cobertura de inmunización	73
8. Relación entre el número de Estados Miembros de la OMS que utilizan la vacuna contra la hepatitis B y el precio medio ponderado del UNICEF para la vacuna monovalente	87
9. Financiación pública de las vacunas para la inmunización sistemática, 2007	94
10. Países que han introducido la vacuna contra el Hib entre 1997 y 2008	122
11. Cifra estimada de muertes por sarampión, 2000-2007	138
12. Situación de la eliminación del tétanos materno y neonatal	163

## Abreviaturas y siglas

AVAD	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
CDC	Centros de Prevención y Control de Enfermedades
DOTS	Tratamiento breve bajo observación directa
DTP	Vacuna triple (difteria, tétanos, pertusis)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FNUAP	Fondo de Población de las Naciones Unidas
GAVI	Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización
GIVS	Visión y Estrategia Mundial de Inmunización
GPEI	Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b
INB	Ingreso nacional bruto
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OPV	Vacuna antipoliomielítica oral
PAI	Programa Ampliado de Inmunización
PIB	Producto interno bruto
VPH	Papilomavirus humano
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SPR	Vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola
TAT	Complejo toxina-antitoxina
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana





Margaret Chan  
Directora General,  
OMS



Graeme Wheeler  
Director Gerente,  
Grupo del Banco  
Mundial



Ann M. Veneman  
Directora Ejecutiva,  
UNICEF

## Prefacio

La inmunización es una de las intervenciones sanitarias más potentes y eficaces en relación con el costo. Previene enfermedades debilitantes y discapacidades y salva millones de vidas cada año. También es decisiva para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), los compromisos que contrajeron los dirigentes mundiales en 2000 con el fin de reducir la pobreza y mejorar el desarrollo humano. La inmunización hace una contribución especialmente importante al logro del objetivo de reducir la mortalidad entre los niños menores de cinco años (ODM 4).

Las vacunas tienen la capacidad no sólo de salvar vidas, sino también de transformarlas, pues brindan a los niños la oportunidad de crecer sanos, ir a la escuela y mejorar sus perspectivas de futuro. Cuando las vacunas se combinan



con otras intervenciones sanitarias, como los suplementos de vitamina A, los medicamentos antihelmínticos y los mosquiteros para prevenir el paludismo, la inmunización se convierte en un instrumento de primera importancia para la supervivencia infantil.

Desde 2000, se han intensificado los esfuerzos para alcanzar no sólo los ODM, sino también los objetivos de la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS), elaborada por la OMS y el UNICEF, que apoyan los ODM. Gracias a la asistencia financiera de la Alianza GAVI y otros asociados, hoy en día se está inmunizando a más niños que en ningún otro momento de la historia: más de 100 millones de niños al año en los últimos años. Y cada vez se dispone de más vacunas para proteger a los adolescentes y los adultos. Entre ellas figuran vacunas que protegen contra enfermedades que ponen en peligro la vida, como la gripe, la meningitis y ciertos cánceres que aparecen durante la edad adulta.

Al mismo tiempo, el acceso a las vacunas y la inmunización se está haciendo más equitativo. Las vacunas contra neumococos y rotavirus, que ahora están al alcance de los países que reúnen las condiciones para recibir ayuda de la GAVI, previenen gran parte de la neumonía y la diarrea, las dos principales causas de la mortalidad en la niñez. Su introducción ofrece la oportunidad de ampliar el uso de otras intervenciones para prevenir y tratar la neumonía y la diarrea a fin de conseguir un mejor control general de las enfermedades.

A pesar de los progresos realizados, aún hay que hacer grandes esfuerzos para llegar a los 24 millones de niños, principalmente en los países en desarrollo, a los que está resultando difícil alcanzar con vacunas. La definición y aplicación de estrategias para salvar las barreras al acceso debe ser una de las grandes prioridades, pues todos los niños tienen derecho a ser protegidos contra las enfermedades prevenibles.

Se están poniendo en pie mecanismos de financiación innovadores para ayudar a

los países en desarrollo a aumentar la cobertura de inmunización y ofrecer nuevas vacunas que puedan salvar incluso más vidas. Los gobiernos también se han puesto en marcha y han incrementado el gasto oficial en vacunas e inmunización desde el año 2000. Muchos gobiernos están demostrando un liderazgo firme y eficaz y están asumiendo en el plano nacional sus programas de inmunización, requisito fundamental para garantizar la sostenibilidad a largo plazo de las inversiones en ese ámbito.

Es cierto que se han hecho logros impresionantes; pero esos logros deben ser sostenidos y mejorados. Se necesitan con urgencia vacunas nuevas y mejoradas para reducir la inadmisibles carga de morbilidad y mortalidad debida a enfermedades como el paludismo, la tuberculosis y el SIDA. Es imprescindible mantener las inversiones para conseguir que se hagan los avances necesarios en la investigación y el desarrollo de esas vacunas de nueva generación.

En los meses y años venideros, se necesitarán también esfuerzos especiales para velar por que la actual crisis financiera y económica mundial no ponga en peligro los avances que tanto ha costado conseguir en materia de inmunización, ni retrase la obtención de nuevas vacunas que podrían salvar millones de vidas más al año.

La experiencia demuestra que una crisis económica puede llevar a los gobiernos a recortar el gasto social y hacer que disminuya la asistencia internacional al desarrollo y aumenten la pobreza y la mortalidad entre menores de cinco años.

No debemos permitir que esto suceda de nuevo.

Las metas mundiales siguen siendo las mismas. La pobreza, la enfermedad y las muertes prematuras no han desaparecido. Aún no se han alcanzado la igualdad y la justicia social. Estas son promesas que es preciso cumplir.

El presente informe pretende servir como llamamiento a los gobiernos y los donantes para que mantengan o aumenten la financiación destinada a la inmunización con el fin de preservar lo logrado hasta la fecha y seguir avanzando hacia los objetivos mundiales. El precio del fracaso se medirá en vidas de niños.



Margaret Chan  
Directora General,  
OMS



Graeme Wheeler  
Director Gerente,  
Grupo del Banco Mundial



Ann M. Veneman  
Directora Ejecutiva,  
UNICEF



## Resumen de orientación

## Situación general

Desde la Cumbre del Milenio celebrada en 2000, la inmunización ha pasado a ocupar un lugar central como una de las fuerzas que impulsan las actividades encaminadas a alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), en particular el objetivo de reducir la mortalidad entre los niños menores de cinco años (ODM 4).

Hoy en día se está llegando con la inmunización a más niños que en ningún otro momento de la historia: más de 100 millones de niños al año en el periodo 2005-2007. Además, los beneficios de la inmunización se están extendiendo cada vez más a los adolescentes y los adultos, protegiéndolos contra enfermedades que ponen en peligro la vida como la gripe, la meningitis y ciertos cánceres que aparecen en la edad adulta.

En los países en desarrollo se dispone de más vacunas y se están salvando más vidas. Por primera vez en la historia documentada, el número de niños que mueren cada año ha caído por debajo de los 10 millones, lo que se ha debido a la mejora del acceso al agua potable y al saneamiento, la mayor cobertura de inmunización y la prestación integrada de intervenciones sanitarias básicas.

Se han obtenido más vacunas y otras ya están en las últimas fases de los ensayos clínicos, lo que hace del presente decenio el más productivo de la historia del desarrollo de vacunas. Se dispone de más fondos para la inmunización gracias a mecanismos de financiación innovadores. Y se están aprovechando mejor la creatividad, los conocimientos y la experiencia técnica gracias al establecimiento de alianzas entre los sectores público y privado forjadas para contribuir al logro de los objetivos mundiales relacionados con la inmunización.

Sin embargo, en 2007, a pesar de los extraordinarios progresos realizados en la cobertura de la inmunización durante el último decenio, 24 millones de niños, casi el 20% de los que nacen cada año, quedaron sin recibir todas las inmunizaciones sistemáticas previstas durante el primer año de vida. Llegar a esos niños vulnerables,

que suelen vivir en zonas rurales remotas y mal atendidas, entornos urbanos pobres, estados frágiles y regiones afectadas por los conflictos, es indispensable para alcanzar los ODM de manera equitativa.

Para responder a esta situación, se ha puesto en marcha un gran esfuerzo mundial encaminado a garantizar la inmunización de esos niños a los que es difícil llegar, en su mayoría en África y Asia. Al mismo tiempo, se han lanzado nuevas iniciativas que pretenden acelerar tanto el desarrollo como el despliegue de nuevas vacunas para salvar vidas.

Es mucho lo que hay en juego. La OMS ha estimado que si todas las vacunas de que disponemos hoy en día contra las enfermedades de la infancia se adoptaran de forma generalizada, y si los países pudiesen incrementar la cobertura vacunal hasta un promedio mundial del 90%, de aquí a 2015 podrían prevenirse dos millones de muertes más al año entre niños menores de cinco años. Esto tendría una repercusión importantísima en el progreso hacia el objetivo mundial de reducir la mortalidad infantil en dos tercios entre 1990 y 2015 (ODM 4). También serviría para reducir en gran medida la carga de morbilidad y discapacidad debidas a enfermedades prevenibles mediante vacunas, y contribuiría a mejorar la salud y el bienestar de los niños, además de reducir los costos de hospitalización.

Pero incluso cuando se hayan alcanzado las metas mundiales, el éxito se medirá respecto de un factor más: la sostenibilidad de los logros. Se están sentando sólidos cimientos, como el fortalecimiento de los sistemas de salud y los programas de inmunización, nuevas alianzas entre los sectores público y privado para la obtención de vacunas y para las actividades de inmunización, nuevos mecanismos mundiales de financiación a largo plazo, estrategias de administración innovadoras y sostenibles, y mejores estrategias de promoción y comunicación, encaminados a velar por que los avances a largo plazo no se sacrifiquen en aras de resultados a corto plazo.

Además, se necesitarán inversiones ininterrumpidas que permitan impulsar la

investigación y el desarrollo de vacunas que se necesitan con urgencia contra enfermedades como el paludismo, la tuberculosis y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que en conjunto provocan más de 4 millones de muertes al año y una elevada carga de morbilidad, principalmente en los países en desarrollo.

La presente edición de *Vacunas e inmunización: situación mundial* se centra en los grandes adelantos realizados en materia de vacunas e inmunización desde 2000. En la [parte 1](#) (capítulos 1 a 5) se examinan las repercusiones de la inmunización en las actividades encaminadas a alcanzar los ODM, especialmente el objetivo de reducir la mortalidad entre los menores de cinco años. Se analizan el desarrollo y el uso de vacunas y las medidas que se han puesto en pie para velar por su inocuidad, su eficacia y su calidad. Se exponen los progresos realizados y las dificultades para alcanzar los objetivos mundiales relacionados con la inmunización, y se analizan el costo de aumentar la cobertura de inmunización para alcanzar esos objetivos y los esfuerzos por asegurar que los logros sean sostenibles a largo plazo. Por último, se examina cuáles serán los cambios más probables en el campo de la inmunización después de 2015.

La [parte 2](#) se centra en más de 20 enfermedades que pueden prevenirse mediante vacunas y examina los progresos realizados desde 2000 en los esfuerzos por proteger a las poblaciones contra esas enfermedades mediante el uso de vacunas.

## Inmunización y desarrollo humano

En el [capítulo 1](#) se esbozan los progresos realizados en materia de vacunas e inmunización a lo largo del último decenio, en un contexto de cambios en el panorama sanitario y de desarrollo.

En septiembre de 2000, los dirigentes de más de 190 países firmaron la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas, por la que la comunidad internacional se comprometía



a alcanzar ocho objetivos de desarrollo con el fin de reducir la pobreza y mejorar el desarrollo humano. Uno de esos objetivos consiste en una disminución drástica de las muertes de niños menores de cinco años: una reducción de dos tercios en la tasa de mortalidad de ese grupo de edad entre 1990 y 2015. La mayor parte del esfuerzo en el logro de esos objetivos se centra en los países en desarrollo, donde se registran más del 90% de las muertes entre esos niños.

En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) publicaron la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS) para el decenio 2006-2015. Centrada primordialmente en la necesidad de garantizar la igualdad en el acceso a las vacunas y la inmunización, la estrategia define los pasos que debe dar la comunidad relacionada con la inmunización a fin de contribuir plenamente al logro de las metas de reducción de la mortalidad de los ODM. La ejecución de la estrategia exige cuatro enfoques principales: proteger a más personas; introducir nuevas vacunas y tecnologías; integrar la inmunización con otros componentes en el marco del sistema sanitario, e inmunizar en un contexto de interdependencia mundial.

Los objetivos mundiales han imprimido una sensación de urgencia a las actividades relacionadas con las vacunas y han impulsado nuevos esfuerzos por completar, en la medida de lo posible, lo que en la GIVS se considera “el programa de inmunización inacabado”. Los capítulos que siguen examinan los progresos realizados hasta la fecha en el cumplimiento de ese programa y en el camino hacia los objetivos mundiales.

## Un nuevo capítulo en el desarrollo de vacunas

En el capítulo 2 se destaca el espectacular crecimiento de la obtención de vacunas a lo largo del último decenio y se exponen los motivos de ese crecimiento. Asimismo se documenta el aumento sin precedentes del volumen de vacunas infantiles tradicionales que hoy en día están produciendo los fabricantes de los países en desarrollo. Además se informa sobre los progresos realizados en las actividades encaminadas a asegurar la calidad, la inocuidad y la eficacia de las vacunas.

El primer decenio del presente siglo ha sido el más productivo en la historia de la obtención de vacunas. Se han conseguido nuevas vacunas capaces de salvar vidas contra la meningitis meningocócica, la diarrea por rotavirus, la gripe aviar provocada por el virus H5N1, las enfermedades provocadas por neumococos y el cáncer cervicouterino causado por el papilomavirus humano (VPH).

La industria de las vacunas está atravesando un periodo de renovación y dinamismo. Desde 2000, el mercado mundial de vacunas prácticamente se ha triplicado, con unos ingresos mundiales superiores a US\$ 17 000 millones a mediados de 2008, lo que ha hecho que el sector sea uno de los de más rápido crecimiento de la industria. La mayor parte de esa expansión se debe a las ventas en los países industrializados de vacunas más nuevas y costosas, que suponen más de la mitad del valor total de las ventas de vacunas en todo el mundo.

El reciente aumento en la obtención de nuevas vacunas se debe en gran medida a tres factores decisivos: el uso de innovadoras tecnologías de fabricación, el creciente apoyo de las alianzas públicoprivadas para la obtención de productos y los nuevos recursos y mecanismos de financiación (véase el capítulo 4).

Al mismo tiempo, se ha producido un crecimiento sin precedentes en la capacidad de los fabricantes de los países en desarrollo para contribuir al suministro de vacunas infantiles tradicionales. En conjunto, la demanda de esas vacunas también

ha aumentado desde 2000, en parte para atender las enormes necesidades de las grandes iniciativas que se han puesto en marcha con el objetivo de erradicar la poliomielitis y reducir la carga del sarampión y del tétanos neonatal y materno.

El mercado de las vacunas ha cambiado desde principios de los años noventa. Las crecientes diferencias entre las vacunas que se utilizan en los países en desarrollo y los países industrializados, la caída del número de proveedores en los países industrializados y una reducción en el exceso de capacidad de producción llevaron a finales del decenio de 1990 a una crisis en el suministro de vacunas. Para responder a esta situación, el UNICEF, que adquiere vacunas para llegar a más de la mitad (55%) de los niños del mundo, elaboró una estrategia sobre la seguridad de los suministros de vacunas con el fin de asegurar un abastecimiento ininterrumpido y sostenible de vacunas asequibles y de calidad garantizada. Si bien la estrategia consiguió frenar la caída del suministro de vacunas al UNICEF, el suministro sigue dependiendo en gran medida de un número reducido de fabricantes de vacunas, y es preciso mantener la vigilancia.

Asegurarse de que las vacunas sean seguras, eficaces y de calidad es un elemento decisivo de su desarrollo y su distribución. Comienza con las primeras fases de la vacuna, generalmente en el laboratorio, donde sus componentes son sometidos a ensayos para determinar aspectos como la pureza y la potencia. A continuación se inicia el ensayo clínico de la inocuidad y la eficacia en seres humanos y, después de la autorización, se someten lotes de vacunas a ensayos poscomercialización para verificar la uniformidad del proceso de producción y se realizan actividades de vigilancia para detectar todo incidente adverso que pudiera estar relacionado con la vacuna.

La licencia, o autorización para el uso en seres humanos, es el paso fundamental del proceso. La entidad oficial que concede la autorización, el organismo nacional de reglamentación, es el árbitro que decide si se han cumplido las normas establecidas para garantizar la calidad de la vacuna.

Todos los países industrializados disponen de un sistema fiable de reglamentación de vacunas que funciona debidamente; por el contrario, apenas la cuarta parte de los países en desarrollo están en el mismo caso. La comunidad sanitaria internacional ha lanzado una serie de iniciativas, encabezadas por la OMS, para velar por que las vacunas que se utilizan en los programas nacionales de inmunización sean de calidad garantizada. Entre esas iniciativas figura el sistema de precalificación establecido por la OMS para asesorar a los organismos de las Naciones Unidas encargados de la adquisición de vacunas acerca de la aceptabilidad, en principio, de las vacunas disponibles para la compra; también se está trabajando para lograr que todos los países cuenten con un organismo reglamentario nacional fiable y funcional.

## Inmunización: hacer buen uso de las vacunas

En el capítulo 3 se destacan los logros de la inmunización a lo largo del último decenio y se informa sobre los progresos realizados y las dificultades encontradas en la actividades encaminadas a llegar a más personas con más vacunas, impulsar la cobertura de inmunización en el nivel de distrito y llegar a los niños a los que resulta más difícil acceder y que aún no están inmunizados. También se exponen algunos de los elementos básicos de un programa de inmunización eficaz.

Durante el último decenio, los programas de inmunización han sumado vacunas nuevas o poco utilizadas a las seis iniciales (difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, poliomielitis y tuberculosis) que se administraban a los niños pequeños. Entre ellas figuran vacunas contra la hepatitis B, el *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), la parotiditis, la enfermedad neumocócica, el rotavirus y la rubéola, y, en los países donde se necesita, contra la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa.

Se estima que gracias a la inmunización cada año se evita que mueran 2,5 millones de niños. Sin embargo, a pesar de los éxitos conseguidos, millones de niños de los países en desarrollo, casi el 20% del total de niños que nacen cada año, no

completa el ciclo de inmunizaciones previstas durante el primer año de vida.

Llegar a esos niños exigirá superar varias barreras importantes que hasta ahora han retrasado el avance. Una de las más importantes es la debilidad subyacente del sistema sanitario en muchos países en desarrollo. Otra es la dificultad de distribuir vacunas mediante una infraestructura y un sistema de apoyo logístico que a menudo están sobrecargados. Otra más es el desconocimiento de la importancia que tienen las vacunas, especialmente entre las poblaciones más pobres, lo que hace que éstas no demanden de forma activa el acceso a los servicios de inmunización. Los rumores erróneos o no documentados acerca de la seguridad de las vacunas también suponen un obstáculo, al igual que las caídas previstas en la financiación necesaria para alcanzar los objetivos mundiales en materia de inmunización (véase el capítulo 4).

Entre los esfuerzos que se están realizando por superar las barreras que frenan la expansión de la inmunización figuran las campañas masivas y las operaciones de difusión periférica dirigidas a grupos de población que no están suficientemente cubiertos por los programas de inmunización ordinarios. Además, existen iniciativas especiales, como el proyecto Optimize, lanzado para ayudar a los países a gestionar la creciente complejidad logística de la inmunización (distribución y almacenamiento de vacunas, por ejemplo), que forma la base de las actividades de inmunización.

La estrategia “Llegar a todos los distritos”, lanzada en 2002, está diseñada para reforzar la administración de vacunas en el nivel de distrito, alentando a los oficiales de ese nivel a adoptar los principios de las “buenas prácticas de inmunización”, como la determinación y solución de los problemas locales, la organización de servicios periféricos regulares para la administración de vacunas y la participación de las comunidades con el fin de garantizar el adecuado funcionamiento de los servicios de inmunización.

Otra estrategia tiene por objeto integrar las actividades de inmunización con otros

servicios prestados por el sistema de salud. En cada contacto que tiene un agente de salud con un niño o una madre en un centro sanitario surge también la oportunidad de comprobar el estado de inmunización y, en caso necesario, de administrar vacunas. A la inversa, un equipo móvil encargado de administrar vacunas a una comunidad también puede distribuir medicamentos o mosquiteros contra el paludismo y hacer llegar otro material u otras intervenciones relacionados con la salud.

La participación comunitaria es un factor indispensable para aumentar la cobertura con vacunas. Concienciar a la población y hacer que ésta reclame los beneficios de la inmunización es un componente indispensable de un programa de inmunización activo. No obstante, también es importante garantizar que la demanda pueda ser atendida de forma fiable.

Se espera que la disponibilidad de nuevas vacunas contra la enfermedad neumocócica y el rotavirus tenga una repercusión rápida e importante en los esfuerzos mundiales para reducir la mortalidad infantil (ODM 4), prevenir las enfermedades y, en el caso de la enfermedad neumocócica, prevenir la discapacidad. Al mismo tiempo, la vacunación contra esas enfermedades ofrece una oportunidad indiscutible para promover activamente la prevención y el tratamiento de la neumonía y la diarrea, que conjuntamente son responsables de más de un tercio de las muertes entre menores de cinco años.

La vigilancia y el seguimiento son pilares básicos de los programas de inmunización; desempeñan un papel fundamental en la planificación de programas, el establecimiento de prioridades y la movilización de recursos, así como en el seguimiento de las tendencias de la carga de morbilidad, la valoración del impacto de los programas de lucha contra las enfermedades y el progreso hacia los objetivos mundiales. Desde 2000, el aumento de las iniciativas de inmunización basadas en datos (como la estrategia “Llegar a todos los distritos”) y la necesidad de disponer de datos de morbilidad para conocer la repercusión de las nuevas vacunas han puesto de manifiesto la necesidad de fortalecer la vigilancia y el seguimiento en todos los niveles.

Los sistemas de vigilancia de enfermedades también deben tener un mecanismo de alerta temprana en caso de brote de enfermedad inminente o en curso. El Reglamento Sanitario Internacional revisado, que entró en vigor en 2007, exige a los Estados Miembros de la OMS que establezcan y mantengan capacidades básicas de vigilancia en los niveles local, intermedio y nacional.

Durante el último decenio, se ha avanzado en el establecimiento o la mejora de sistemas de vigilancia de las enfermedades prevenibles con vacunas. Un ejemplo de un sistema de vigilancia sumamente eficaz es la red de vigilancia de la poliomielitis, que permite la detección rápida de casos en todo el mundo y que se ha ampliado en algunos países para incluir el sarampión, el tétanos neonatal, la fiebre amarilla y otras enfermedades prevenibles con vacunas.

Mientras tanto, a medida que la cobertura vacunal ha ido aumentando y la incidencia de estas enfermedades ha disminuido, particularmente en los países industrializados, ha aumentado la preocupación acerca de los potenciales efectos secundarios de las vacunas.

Asegurarse de que las vacunas se fabriquen, utilicen y ensayen de acuerdo con las normas internacionalmente aceptadas forma parte de las actividades que tienen por objeto reducir la probabilidad de que una vacuna produzca un incidente adverso (véase capítulo 2). Otra parte es disponer de un sistema eficiente de vigilancia posterior a la comercialización y de investigación que detecte y verifique rápidamente todo rumor o notificación de eventos adversos supuestamente relacionados con el uso de una vacuna.

La mayoría de los países industrializados cuentan con un sistema de ese tipo, pero muchos países en desarrollo carecen de los recursos o la experiencia necesarios. Para hacer frente a esa situación, la OMS ha establecido un Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, formado por expertos independientes, cuya misión es evaluar y responder a noticias y rumores acerca de la seguridad

de las vacunas. Además, en 2009 la OMS ha establecido una red mundial para la vigilancia posterior a la comercialización de vacunas recientemente precalificadas que llevan poco tiempo incorporadas a los programas nacionales de inmunización.

## Invertir en inmunización

En el capítulo 4 se examinan los costos que entraña la expansión de la inmunización desde 2000, así como la respuesta de las fuentes de financiación tanto nuevas como ya establecidas.

La inmunización figura entre las intervenciones sanitarias más eficaces en relación con el costo, pero ¿Cuánto cuesta la inversión? ¿Merece la pena? En los años ochenta, el promedio de gasto anual total en inmunización en los países en desarrollo fue de unos US\$ 3,50-5,00 por nacido vivo. Para 2000, la cifra había aumentado ligeramente, hasta unos US\$ 6,00 por nacido vivo. Desde 2000, el apoyo de la Alianza GAVI (conocida anteriormente como Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización) permitió que muchos países de ingresos bajos fortaleciesen sus sistemas ordinarios de administración de vacunas e introdujesen vacunas poco utilizadas, como las vacunas contra la hepatitis B, el Hib y la fiebre amarilla. Como era de esperar, el gasto en inmunización comenzó a subir de nuevo.

Según las previsiones, de aquí a 2010 el costo medio de inmunizar a un niño aumentará hasta US\$ 18,00 por nacido vivo. Después de 2010, es probable que la ampliación de la cobertura con nuevas vacunas, como la neumocócica y la vacuna contra el rotavirus, para alcanzar los ODM y los objetivos de la GIVS, haga que el costo suba por encima de los US\$ 30,00 por nacido vivo.

Este aumento de los costos se debe a varias razones. En primer lugar, las vacunas nuevas e infrautilizadas cuestan más que las vacunas tradicionales, aunque a medida que se amplíen el mercado y la demanda sus costos irán disminuyendo. Una



segunda razón es que las cantidades cada vez mayores de vacunas suponen una presión considerable para la cadena de suministro existente, y se requieren mayores instalaciones de almacenamiento y un suministro más frecuente de existencias. La tercera razón son los costos "ocultos" de la introducción de una nueva vacuna en los programas nacionales de inmunización, por ejemplo los que conlleva capacitar al personal, informar al público y ampliar la vigilancia y el seguimiento. En cuarto lugar figura el mayor costo que entraña llevar los servicios de inmunización hasta los niños de difícil acceso.

Alcanzar los objetivos de la GIVS significará proteger a los niños contra 14 enfermedades: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, poliomielitis, tuberculosis, hepatitis B, Hib, rubéola, enfermedad meningocócica, enfermedad neumocócica, rotavirus y, donde sea preciso, encefalitis japonesa y fiebre amarilla. Si todos los países inmunizaran al 90% de los niños menores de cinco años con las vacunas correspondientes, se calcula que podrían prevenirse otros dos millones de muertes al año en este grupo de edad, lo que supondría una importantísima contribución al logro del ODM 4.

En un análisis de la OMS y el UNICEF publicado en 2008 se estimaba cuánto costaría alcanzar los objetivos de la GIVS en 117 Estados Miembros de la OMS de ingresos bajos y medios-bajos entre 2006 y 2015. La cantidad total se elevaba a US\$ 76 000 millones, incluidos US\$ 35 000 millones para los 72 países con un ingreso nacional bruto (INB) per cápita inferior a US\$ 1000 (en 2006). Esos países reúnen las condiciones necesarias para recibir financiación de la Alianza GAVI y cuentan con apoyo para introducir vacunas nuevas y poco utilizadas así como para fortalecer sus sistemas de inmunización.

¿Merece la pena la inversión? Los datos sobre la costoeficacia de la inmunización así lo confirman. Por ejemplo, la erradicación mundial de la viruela, que costó US\$ 100 millones a lo largo de 10 años hasta 1977, ha permitido ahorrar US\$ 1300 millones al año sólo en costos de tratamiento y prevención.

Además de contribuir en gran medida a la mortalidad infantil, las enfermedades prevenibles con vacunas también constituyen una importante causa de enfermedad y discapacidad a largo plazo entre los niños tanto de los países industrializados como de los países en desarrollo. El ejemplo clásico de prevención de una discapacidad grave ha sido la prevención de la poliomielitis paralítica en cientos de miles de niños desde el lanzamiento de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI).

En cuanto a las nuevas vacunas, se ha demostrado que la vacuna neumocócica está asociada a una reducción del 39% en el número de hospitalizaciones por neumonía debida a cualquier causa. Entre los niños que sobreviven a un episodio de meningitis neumocócica, una elevada proporción queda afectada por discapacidades a largo plazo. Del mismo modo, se ha demostrado que la vacuna antirrotavirus reduce las visitas clínicas y las hospitalizaciones debidas a diarrea por rotavirus en un 95%.

Por consiguiente, mientras que sólo el impacto en la mortalidad infantil sería argumento suficiente para administrar vacunas a los niños de los países en desarrollo, la reducción de las discapacidades a largo plazo en los niños y las economías conseguidas gracias al menor número de consultas y hospitalizaciones justifican sobradamente su uso en los niños de todo el mundo.

Además de su impacto positivo en la salud individual y comunitaria, la inmunización tiene otros beneficios de largo alcance. Según un reciente estudio de un equipo de la Escuela de Salud Pública de Harvard, al mantener a los niños sanos y escolarizados, la inmunización ayuda a aumentar la esperanza de vida y el tiempo dedicado a actividades productivas, con lo que contribuye a la reducción de la pobreza (ODM 1).

¿Quién paga la factura y cómo? En 2007, los 193 Estados Miembros de la OMS financiaban en promedio el 71% de sus costos de vacunas (33% en los países de ingresos bajos). De ellos, el 86% de los países informaron de que contaban con una partida especial para vacunas en su presupuesto nacional, medida asociada

al aumento de las asignaciones presupuestarias para vacunas e inmunización y al compromiso político a largo plazo respecto de la inmunización. A partir del análisis de costos realizado por la OMS y el UNICEF, se estima que el 40% de los costos de la inmunización durante el periodo 2006-2015 será sufragado por los gobiernos nacionales.

Desde 2000, la financiación procedente de fuentes multilaterales, bilaterales y de otro tipo ha aumentado en un 13% (cifra no ajustada en relación con la inflación). Al mismo tiempo, se ha producido un cambio tanto en la forma en que se canalizan los fondos como el modo en que se utilizan. En el plano mundial, algunos donantes bilaterales han recurrido cada vez más a la Alianza GAVI como canal de financiación. En los países se ha abandonado el enfoque basado en proyectos para adoptar mecanismos de financiación de base amplia que apoyan al sector sanitario en conjunto.

Los sistemas de salud e inmunización se benefician considerablemente de actividades de inmunización con fines concretos como la GPEI. Una proporción considerable de la inversión en la erradicación de la polio se ha invertido en el fortalecimiento de la inmunización sistemática y los sistemas de salud, así como en el logro de los objetivos de la GIVS.

En los últimos años se han creado varias asociaciones públicoprivadas de carácter innovador y nuevos mecanismos de financiación que tienen por objeto prestar un apoyo financiero externo predecible y sostenible que ayude a los países a alcanzar los objetivos mundiales relacionados con la inmunización. La Alianza GAVI es una alianza sanitaria mundial públicoprivada que presta apoyo a los países que tienen un INB per cápita inferior a US\$ 1000, con el fin de fortalecer sus sistemas de salud y sus programas de inmunización, aumentar la cobertura con inmunización sistemática e introducir vacunas nuevas e infrautilizadas. A finales de 2008, la Alianza había recibido un total de US\$ 3800 millones en efectivo y promesas de donantes de los sectores público y privado, y desembolsó US\$ 2700 millones a los países que cumplían los requisitos para recibir esa financiación. De aquí a 2015, la Alianza ha

estimado que habrá un déficit de financiación de US\$ 3000 millones respecto de la cifra estimada de necesidades, que se eleva a un total de US\$ 8100 millones.

Durante su primera fase (2000-2005), la Alianza GAVI se centró en la introducción de vacunas nuevas e infrautilizadas (hepatitis B, Hib y fiebre amarilla). Durante la segunda fase (2006-2015) se está ampliando el apoyo a nuevas vacunas (neumocócica y rotavirus). Además, la Junta de la Alianza GAVI ha aprobado para un posible apoyo en el futuro un nuevo paquete de vacunas para los países, entre otras contra el papilomavirus humano, la encefalitis japonesa, la rubéola y la fiebre tifoidea.

Para disipar la inquietud en cuanto a la sostenibilidad financiera, todos los países que recibían apoyo de la GAVI hubieron de preparar un plan multianual completo para la inmunización. En 2007, la Alianza introdujo un nuevo sistema de cofinanciación, que requiere que los países sufraguen una parte gradualmente creciente del costo de sus nuevas vacunas, de acuerdo con el INB per cápita del país. A finales de 2008, 30 países habían comenzado a utilizar este sistema para costear la introducción de la vacuna pentavalente (DTP-hepatitis B-Hib), la vacuna contra el rotavirus y la vacuna neumocócica.

Otra reciente e innovadora fuente de financiación es el Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización, que recurre a compromisos a largo plazo y jurídicamente vinculantes entre los donantes para emitir bonos en los mercados de capitales internacionales. La venta de esos bonos proporciona efectivo que puede ser utilizado por la Alianza GAVI para financiar programas. A principios de 2008, gracias a los bonos se habían recaudado US\$ 1200 millones procedentes de inversores de todo el mundo.

Otro mecanismo de financiación innovador es el Compromiso Anticipado de Mercado, un nuevo enfoque de la financiación de la salud pública concebido en 2005 por el Centro para el Desarrollo Mundial para acelerar la obtención y la fabricación de vacunas destinadas a los países en desarrollo. En 2007 los Gobiernos del Canadá,

Italia, Noruega, la Federación de Rusia y el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, la Fundación Bill y Melinda Gates, la Alianza GAVI y el Banco Mundial lanzaron un compromiso piloto para la vacuna neumocócica con una inversión de US\$ 1500 millones.

La buena noticia es que se están haciendo más inversiones en inmunización, y la proyección de las tendencias indica que la financiación va a crecer en el futuro. No obstante, si no se produce ese crecimiento, la financiación prevista de los gobiernos y los donantes no bastará para mantener los avances ya realizados hacia los objetivos de la GIVS y los ODM. Según las conclusiones recogidas en el informe sobre el análisis realizado por la OMS y el UNICEF en 2008, la verdadera clave residirá en la forma en que los gobiernos nacionales y la comunidad internacional en conjunto gestionen sus funciones y responsabilidades a la hora de alcanzar y financiar los objetivos de la GIVS hasta 2015.

## La perspectiva desde el futuro

En el capítulo 5 se examina el decenio próximo y se analiza la forma en que el panorama de la inmunización puede haber cambiado de aquí a 2020.

En el decenio de 2020, las estrategias que se han puesto en marcha para alcanzar los ODM deberían haber conseguido que la mortalidad entre los menores de cinco años se haya reducido a un mínimo histórico. La polio debería estar erradicada y el sarampión eliminado en todos los países. El tétanos neonatal y materno debería de haber dejado de causar tantas víctimas entre los bebés y sus madres, y las vacunas hoy infrautilizadas (contra el Hib, la hepatitis B y la fiebre amarilla) tal vez hayan librado al mundo de la carga mortal que suponen esas enfermedades. El uso de nuevas vacunas contra las enfermedades neumocócica, por rotavirus, meningocócica y por el VPH quizá haya inspirado un conjunto nuevo y más ambicioso de objetivos internacionales relacionados con la salud y el desarrollo.

Tal vez se hayan obtenido vacunas capaces de invertir la situación del paludismo, la tuberculosis y el SIDA.

Durante el decenio próximo, un número creciente de países en desarrollo estarán utilizando las nuevas vacunas que salen al mercado. Algunas de ellas, como la VPH, serán administradas a adolescentes; otras, como la antigripal, se administrarán a los adultos. Sin embargo, aún no se cuenta con suficientes conocimientos o experiencia sobre la forma de llegar a los grupos mayores de cinco años en los países en desarrollo, salvo mediante campañas de inmunización especiales. La inmunización basada en las escuelas es una posible solución, teniendo en cuenta que la asistencia a la escuela está aumentando en muchos países en desarrollo.

También se prevén nuevos sistemas de administración de vacunas. Es probable que los dispositivos que utilizan agujas hayan sido sustituidos en gran medida por nuevos sistemas como preparaciones en aerosol por vía nasal (ya disponibles para una vacuna antigripal) o pulmonar (actualmente en fase de ensayo para varias vacunas), parches cutáneos adhesivos, gotas sublinguales y comprimidos de administración oral.

Otro avance potencial sería la obtención de un número creciente de vacunas termoestables. Si los viales de vacuna van equipados de un monitor que permita comprobar la exposición al calor, esas vacunas podrían utilizarse fuera de la cadena de frío, lo que aliviaría en gran medida la sobrecarga de la cadena de frío y la logística en general.

De aquí a 2020, es posible que los fabricantes de los países en desarrollo hayan adquirido la capacidad de fabricar sus propias vacunas de vanguardia, adaptadas a sus necesidades específicas. Además, su contribución al suministro mundial de vacunas se encontrará en condiciones de mayor igualdad con los países industrializados, lo que probablemente hará aumentar la competencia.

Al mismo tiempo, no obstante, el mundo habrá de hacer frente a nuevos retos. A principios de 2009, los países de todo el mundo están padeciendo una recesión económica y perturbaciones financieras que pueden poner en peligro los avances que tantos esfuerzos han costado. El cambio climático supondrá un grave problema que probablemente alterará el contexto epidemiológico en el que operan las vacunas y la inmunización, lo que traerá consigo nuevos desafíos sanitarios.

A pesar de todo ello, el panorama general es de prudente optimismo, entusiasmo, energía y dedicación. Las vacunas pueden contribuir en gran medida al logro de los ODM. La obtención de vacunas se encuentra en una fase dinámica y las vacunas llegan a un número cada vez mayor de personas. Las nuevas alianzas públicoprivadas y los grupos involucrados en el desarrollo de productos se están convirtiendo en importantes impulsores de la obtención y la distribución de vacunas. Y a lo largo de los próximos dos decenios, está previsto que aumente la demanda de vacunas e inmunización por parte de la población. A medida que lo haga, hay muchos motivos para creer que la inmunización seguirá siendo durante mucho tiempo uno de los pilares fundamentales de la salud pública.





## **Parte 1:**

# **Progresos y retos en el logro de los objetivos mundiales**





Capítulo 1

# Inmunización y desarrollo humano

## Mensajes fundamentales

- La inmunización es indispensable para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), especialmente el objetivo de reducir la mortalidad entre los niños menores de cinco años (ODM 4).
- Las vacunas evitan más de 2,5 millones de muertes de niños al año.
- Las vacunas disponibles podrían evitar otros dos millones de muertes al año entre niños menores de cinco años.
- La introducción de nuevas vacunas contra la enfermedad neumocócica y el rotavirus podría tener un impacto rápido, en un plazo de tres a cinco años, en la reducción de la elevada carga de morbilidad, discapacidad y mortalidad entre menores de cinco años.
- Más de 100 millones de niños son inmunizados cada año antes de cumplir el primer año de vida.
- Unos 24 millones de niños menores de un año, casi el 20% de los niños que nacen anualmente, quedan sin vacunar.

Desde el comienzo de este siglo, se han producido varios cambios positivos en la esfera del desarrollo humano. La gente vive más tiempo: la esperanza media de vida al nacer en el mundo es de 69 años en las mujeres y 65 años en los varones (2). Por primera vez en la historia documentada, el número de niños menores de cinco años que muere cada año ha caído por debajo de los 10 millones (3). Las inversiones de la comunidad de donantes en salud han aumentado con fuerza, tendencia que se refleja en la aparición de varias importantes alianzas mundiales, como el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, la Alianza GAVI y la Alianza Sanitaria Internacional.

A pesar de ello, aún hay muchas cuestiones problemáticas en las que no se han producido cambios. Las desigualdades y la falta de equidad aún son la norma en gran parte del mundo. Cada año aún mueren alrededor de nueve millones de niños menores de cinco años, la mayoría de ellos en los países en desarrollo. La desnutrición es un factor subyacente en cerca de la tercera parte de las muertes infantiles. En todos los grupos de edad, el SIDA, la tuberculosis y el paludismo matan a más de cuatro millones de personas al año; las infecciones de las vías respiratorias inferiores, principalmente la neumonía, son responsables de más de cuatro millones de muertes, y las enfermedades diarreicas de más de dos millones (4). Además, cada año más de medio millón de mujeres, casi todas (91%) en los países en desarrollo, mueren por causas relacionadas con el embarazo (5). Y éstos son apenas algunos ejemplos.

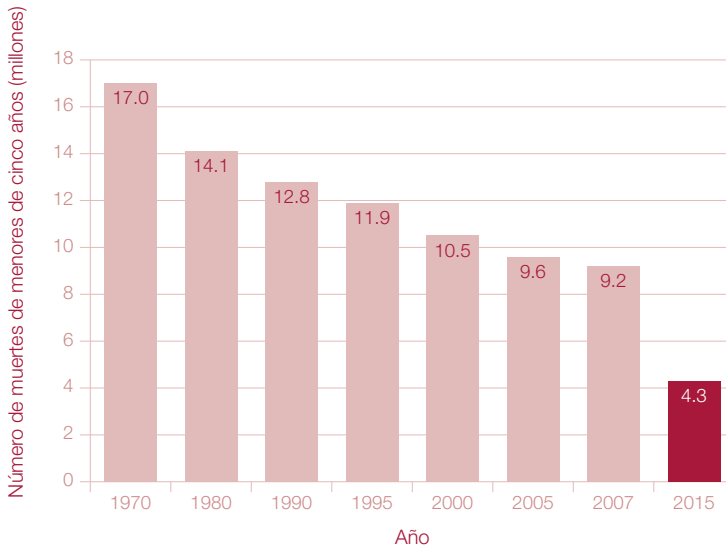
El año 2000 supuso un cambio de rumbo en la reacción del mundo a esas desigualdades. En septiembre de ese año, los dirigentes de más de 190 países firmaron la Declaración del Milenio de las Naciones Unidas, que comprometía a la comunidad internacional en la tarea de eliminar las condiciones “abyectas y deshumanizadoras” que mantienen en todo el mundo a más de 1000 millones de personas atezadas por la pobreza, la enfermedad y la muerte prematura. Aliviar la desigualdad de esa carga es parte de la tarea. Otra parte es reducir el número de muertes entre los menores de cinco años. Otra más es detectar y remediar la

pobreza, las enfermedades y las muertes prevenibles entre los grupos de población desatendidos que se ocultan detrás de prometedores indicadores regionales o nacionales de progreso.

Uno de los ocho ODM que surgieron de la Declaración del Milenio pide una drástica reducción de las muertes entre los niños menores de cinco años, específicamente una disminución de dos tercios en la tasa de mortalidad de ese grupo de edad entre 1990 y 2015 (ODM 4). La mayor parte del esfuerzo encaminado a alcanzar ese objetivo se centra en los países en desarrollo, donde se registra más del 90% de las muertes infantiles.

Figura 1

Tendencias mundiales de la mortalidad entre menores de cinco años



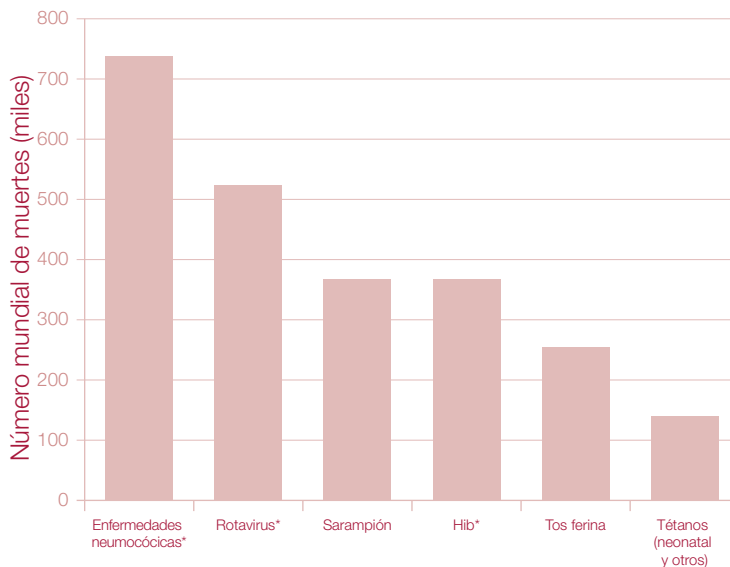
Fuente: División de Programas del UNICEF, 2009

La inmunización es indispensable para alcanzar los ODM, especialmente el objetivo de reducir las muertes entre los menores de cinco años (ODM 4). Reducir esa cifra significa que más niños tengan acceso no sólo a las vacunas, sino también a

medicamentos que salvan vidas, mosquiteros contra el paludismo, escolarización, condiciones de vida higiénicas, agua limpia y otros elementos básicos que en su mayoría se dan por sentados en las regiones más prósperas del mundo. También significa abordar el desequilibrio mundial en materia de gasto sanitario: los países en desarrollo, que albergan al 85% de la población mundial, sólo suponen el 12% del gasto sanitario mundial (6).

Figura 2

Principales causas de muertes prevenibles con vacunas entre menores de cinco años, 2004



\* Estimaciones del Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la OMS basadas en estimaciones de Carga Mundial de Morbilidad 2004. Las estimaciones de enfermedades neumocócicas y Hib son para el año 2000.

Fuente: (4)

Un cambio, no obstante, que podría poner seriamente en peligro los esfuerzos por combatir la desigualdad, las enfermedades prevenibles, la muerte y la pobreza, es el derrumbamiento de los mercados financieros mundiales que tuvo lugar

en los últimos meses de 2008 y la crisis económica que desde entonces ha barrido el mundo. El Secretario General de las Naciones Unidas, Ban Ki Moon, ha expresado su profunda preocupación por las repercusiones de la crisis, particularmente para los más pobres entre los pobres, y las graves consecuencias que probablemente ello tendrá en los esfuerzos por alcanzar los objetivos más importantes.

Mucho dependerá del compromiso sostenido de los gobiernos y la comunidad internacional por mantener e intensificar los esfuerzos encaminados a mejorar la supervivencia infantil y alcanzar los ODM. Con la renovada energía y el entusiasmo que ahora impregnan el campo de las vacunas, ha llegado el momento de impulsar el papel de las vacunas capaces de salvar vidas y otras intervenciones sanitarias asociadas en las actividades mundiales para alcanzar los ODM. Al mismo tiempo, es preciso garantizar que los beneficios de la inmunización se extiendan cada vez más a los adolescentes y los adultos, con el fin de protegerlos contra enfermedades como la gripe, la meningitis y los cánceres que pueden prevenirse con vacunas y se presentan en la edad adulta. Además, deben intensificarse las actividades de investigación y desarrollo para acelerar la obtención de vacunas que se necesitan con urgencia para combatir enfermedades como el paludismo, la tuberculosis y el SIDA, que afectan a millones de personas todos los años y contribuyen al aumento de la pobreza.

Todos los países cuentan con programas nacionales de inmunización, y en la mayoría de los países en desarrollo, los menores de cinco años son vacunados de acuerdo con las recomendaciones de la OMS para protegerlos contra ocho enfermedades: tuberculosis, difteria, tétanos (incluido el tétanos neonatal mediante la inmunización de las madres), tos ferina, polio, sarampión, hepatitis B y Hib. Esas vacunas están evitando que mueran más de 2,5 millones de niños cada año. Esta estimación está basada en la hipótesis de ausencia de inmunización y en la incidencia y las tasas de mortalidad actuales entre niños no inmunizados (OMS, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, datos sin publicar).



Hoy en día, todos los años se inmuniza a más de 100 millones de menores de un año con las tres dosis necesarias de vacuna triple (difteria, tétanos, tos ferina (DTP)). Aún así, hay 24 millones de niños que quedan sin vacunar: en 2007, más del 10% de los niños menores de un año de los países en desarrollo no recibieron ni siquiera una dosis de DTP, frente al 2% en los países industrializados.

La mayoría de esos 24 millones de niños no inmunizados o incompletamente inmunizados viven en los países más pobres, donde se combinan numerosos factores para desbaratar los intentos de aumentar las tasas de cobertura vacunal: servicios de salud con una infraestructura frágil o inexistente, topografía difícil y conflictos armados, por mencionar sólo tres. Otros niños no inmunizados viven en países que sí pueden permitirse adquirir o mantener la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la inmunización, pero que no han dado prioridad a esa cuestión. Otros son niños refugiados o sin hogar, que quedan fuera del alcance de las actividades de inmunización sistemática. El hecho de no estar llegando a estos grupos de niños con vacunas está poniendo en peligro los enormes esfuerzos y recursos que se están invirtiendo en la expansión del uso de vacunas actualmente infrutilizadas (como las vacunas contra el Hib, la hepatitis B y la fiebre amarilla), así como en las grandes iniciativas encaminadas a vencer ciertas enfermedades, como la erradicación de la polio, la reducción de las muertes infantiles por sarampión y la eliminación del tétanos materno y neonatal.

La buena noticia es que se están aplicando estrategias para salvar esos obstáculos. Algunas de ellas tienen por objeto fortalecer la capacidad de los sistemas de salud para prestar servicios, entre ellos los de inmunización; otros recurren a campañas y métodos análogos para llevar la inmunización a más personas en los distritos donde la cobertura vacunal es escasa.



*La enfermera Justina Muñoz González se prepara para vacunar a Olga Damaris, de 4 meses, afuera de la casa de la niña en la remota aldea de San Pablo, cerca de Murra, en el departamento de Nueva Segovia (Nicaragua).*

También llegan buenas noticias del campo del desarrollo de vacunas. Desde 2000, por ejemplo, ha cambiado el panorama mundial del suministro de vacunas. Los fabricantes de los países en desarrollo están cobrando una importancia creciente en el mercado de vacunas, con un impacto perceptiblemente positivo en la asequibilidad y la sostenibilidad del suministro. Los fabricantes radicados en países industrializados están incrementando su presencia en los países en desarrollo y trabajan cada vez más con organizaciones sanitarias internacionales para producir vacunas diseñadas para ser utilizadas en países en desarrollo y con un precio al alcance de esos países. Además, la obtención de nuevas vacunas y los esfuerzos por utilizarlas en los países más pobres están recibiendo un impulso considerable de más de una docena de nuevas alianzas públicoprivadas creadas específicamente con ese propósito. Y, lo que resulta más alentador, en la base de este nuevo panorama vacunal está la corriente de nuevos recursos financieros y toda una gama de nuevas estrategias y mecanismos para sostener y gestionar esos recursos. El efecto global de esos cambios es el estímulo y la revitalización de todas las facetas del ámbito de las vacunas: la demanda, el suministro y el uso.

A lo largo del último decenio se han obtenido nuevas vacunas que protegen contra tres organismos: el neumococo, el rotavirus y el VPH. Mientras que el VPH es una causa de muerte prematura por cánceres que se producen en la edad adulta, la enfermedad neumocócica y la diarrea por rotavirus, en conjunto, son responsables de 1,3 millones de muertes entre menores de cinco años (el 12% del total de muertes en este grupo de edad) así como de elevadas tasas de morbilidad y, en el caso de la enfermedad neumocócica, de discapacidad.

En un análisis reciente (7), la OMS estimó que si se adoptaran de forma generalizada todas las vacunas de que se dispone actualmente contra las enfermedades de la infancia y si los programas de inmunización pudieran incrementar la cobertura vacunal hasta un promedio mundial del 90%, de aquí a 2015 se evitarían otros dos millones de muertes al año entre menores de cinco años, lo que supondría una importante contribución al ODM 4. Esta proyección se basa en cálculos inéditos de la OMS sobre el tamaño de la cohorte futura de niños menores de 5 años, suponiendo que no se aplica la vacuna y que se mantienen las tasas actuales de incidencia y mortalidad en los niños no vacunados.

Para cualquier país, no obstante, la decisión de adoptar una nueva vacuna no puede tomarse a la ligera. Hay que tener en cuenta cuestiones relacionadas con los costos, la logística (espacio de almacenamiento y transporte, entre otros), la capacitación de personal, la sostenibilidad y otras consideraciones. A pesar de todo ello, la inmunización, incluso con la adición de las nuevas vacunas que son más costosas, sigue siendo una de las intervenciones sanitarias más eficaces en relación con el costo. El reto consiste en conseguir que se utilicen las vacunas en los países en los que más se necesitan, y hacerlo rápidamente.

En respuesta este reto, en 2005 la OMS y el UNICEF publicaron la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS) para el decenio 2006-2015, en la que la igualdad y la equidad son pilares fundamentales (8).

Recuadro 1

## Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS): objetivos

### De aquí a 2010 o antes se pretende:

- **Aumentar la cobertura.** Los países alcanzarán al menos un 90% de cobertura vacunal nacional y un 80% de cobertura vacunal en todos los distritos o unidad administrativa equivalente.
- **Reducir la mortalidad por sarampión.** A escala mundial, la mortalidad debida al sarampión se habrá reducido en un 90% respecto del nivel de 2000.

### Para 2015 o antes:

- **Sostener la cobertura.** El objetivo de cobertura vacunal alcanzado en 2010 se habrá mantenido.
- **Reducir la morbilidad y la mortalidad.** A escala mundial, la morbilidad y la mortalidad infantiles debidas a enfermedades prevenibles con vacunas se habrá reducido en al menos dos tercios respecto de los niveles de 2000.
- **Garantizar el acceso a vacunas de calidad asegurada.** Todas las personas que cumplan los requisitos para la inmunización incluidos en los programas nacionales habrán recibido vacunas de calidad asegurada con arreglo a los calendarios nacionales establecidos.
- **Introducir nuevas vacunas.** A toda la población que cumpla los requisitos para ello, se habrá ofrecido la inmunización con las nuevas vacunas en un plazo de cinco años a partir de la introducción de éstas en los programas nacionales.
- **Garantizar la capacidad de vigilancia y seguimiento.** Todos los países habrán desarrollado en todos los niveles la capacidad de llevar a cabo actividades de vigilancia basada en casos de las enfermedades prevenibles con vacunas, apoyada por la confirmación en el laboratorio cuando sea necesario, a fin de medir con exactitud la cobertura vacunal y utilizar esos datos debidamente.
- **Fortalecer los sistemas.** Todos los planes nacionales de inmunización se habrán formulado como componente integral de los planes sectoriales en materia de recursos humanos, financiación y logística.
- **Asegurar la sostenibilidad.** Asegurar la sostenibilidad. Todos los planes de inmunización nacionales habrán sido formulados, valorados y aplicados de forma que se garantice que los recursos humanos, la financiación y los suministros sean suficientes.

Fuente: (8)

La estrategia prevé un mundo en el que todo niño, adolescente y adulto tenga igual acceso a la inmunización y en el que la solidaridad de la comunidad mundial garantice un acceso equitativo de todas las personas a las vacunas que necesitan. La ejecución de la estrategia se basa en cuatro principios básicos: i) proteger a un número mayor de personas; ii) introducir nuevas vacunas y tecnologías; iii) integrar la inmunización con otros componentes en el contexto de los sistemas de salud, y iv) inmunizar en el contexto de un sistema de salud y de desarrollo interdependiente y entrelazado a escala mundial.

En el presente informe se da cuenta de los esfuerzos que se están haciendo desde 2000 por completar, en la medida de lo posible, lo que la GIVS llama el “programa de inmunización inacabado”. Es poco probable, no obstante, que ese programa inacabado llegue a completarse en algún momento, pues sin duda surgirán nuevas infecciones, continuamente se necesitarán nuevas vacunas, habrá que encontrar nuevas formas de superar los obstáculos a la aplicación de las nuevas vacunas, y se producirán nuevas crisis mundiales, como la crisis financiera que ha afectado a todo el mundo desde los últimos meses de 2008, que pueden poner en peligro la sostenibilidad de la financiación para las actividades. A pesar de ello, desde principios de 2009, y a pesar de la crisis económica, la comunidad dedicada a las vacunas muestra un prudente optimismo. Si ese optimismo resulta estar justificado, las vacunas y la inmunización tendrán ocasión de realizar su potencial para contribuir a que el mundo sea un lugar más seguro y más equitativo para todos, no sólo para la población actual, sino también para las generaciones futuras.

Recuadro 2

## ¿Qué tienen de especial las vacunas?

Las vacunas son algo especial.

En primer lugar, a diferencia de muchas otras intervenciones sanitarias, ayudan a las personas sanas a mantenerse sanas, y con ello ayudan a eliminar un importante obstáculo para el desarrollo humano.

En segundo lugar, benefician no sólo a las personas sino a las comunidades, e incluso a poblaciones enteras (sirva como ejemplo la erradicación de la viruela).

En tercer lugar, en el caso de la mayoría de las vacunas, el impacto en las comunidades y las poblaciones es más rápido que el de muchas otras intervenciones sanitarias: entre 2000 y 2007, por ejemplo, la mortalidad mundial debida al sarampión se redujo en un 74% (de 750 000 a 197 000 (9)). Hoy en día, se calcula que las nuevas vacunas contra la enfermedad neumocócica y el rotavirus podrían tener una repercusión rápida, en un plazo de tres a cinco años, en la reducción de la elevada carga de morbilidad, discapacidad (debida a la enfermedad neumocócica) y mortalidad entre menores de cinco años.

Por último, las vacunas no sólo salvan vidas sino que ahorran costos. Según datos recientes, la inmunización, incluso con las vacunas más caras, sigue siendo una inversión rentable (capítulo 4).

No es sorprendente, pues, que los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos situasen la vacunación en el primer lugar de su lista de los diez grandes logros de la salud pública del siglo XX. Además, en 2008, un panel de prestigiosos economistas convocados por el Centro de Consenso de Copenhague, un grupo internacional de reflexión que asesora a los gobiernos y entidades humanitarias sobre la mejor forma de invertir fondos en ayuda y desarrollo, situó la ampliación de la cobertura de inmunización para niños en el cuarto lugar de una lista de 30 soluciones costoeficaces para impulsar el bienestar a escala mundial (véase el cuadro).

**Cuadro:** Las 10 soluciones más costoeficaces para los principales retos mundiales, Consenso de Copenhague 2008

Solución	Problema
1 Suplementos de micronutrientes para niños (vitamina A y zinc)	Malnutrición
2 Programa de desarrollo de Doha	Comercio
3 Enriquecimiento con micronutrientes (hierro y yodación de la sal)	Malnutrición
4 Ampliación de la inmunización infantil	Enfermedades
5 Bioenriquecimiento	Malnutrición
6 Antihelmínticos y otros programas nutricionales en las escuelas	Malnutrición y educación
7 Reducción de las tarifas escolares	Educación
8 Aumento y mejora de la escolarización de las niñas	Mujer y desarrollo
9 Promoción de la nutrición basada en la comunidad	Malnutrición
10 Apoyo al papel reproductivo de la mujer	Mujer y desarrollo

*Fuente: Consenso de Copenhague, 2008 (10)*







Capítulo 2

# **Un nuevo capítulo en el desarrollo de vacunas**

## Mensajes fundamentales

- El primer decenio del siglo XXI ha sido el más productivo en la historia del desarrollo de vacunas.
- Se han obtenido nuevas vacunas que salvan vidas y pronto habrá otras disponibles.
- Se necesitan con urgencia nuevas vacunas para reducir las elevadas cargas de morbilidad y mortalidad debidas a enfermedades como el paludismo, la tuberculosis y el SIDA.
- La mayoría de las vacunas tradicionales de bajo costo son producidas hoy en día por fabricantes de los países en desarrollo.
- Las alianzas públicoprivadas están acelerando la disponibilidad de nuevas vacunas.
- Se han puesto en pie sistemas para velar por la inocuidad, la eficacia y la calidad de todas las vacunas.

## La explosión de las vacunas

Desde el comienzo del siglo XXI, la actitud de la comunidad dedicada a las vacunas ha sido decididamente entusiasta, y con razón. Se han sumado dos enfermedades a la lista de enfermedades prevenibles con vacunas, lo que ha llevado el total a más de 30, una cifra sin precedentes. Además, la industria de las vacunas ha puesto 25 nuevas formulaciones de vacunas en el mercado, varias de ellas diseñadas específicamente para utilizarlas en grupos de edad (adolescentes y ancianos, por ejemplo) y en poblaciones (países en desarrollo, por ejemplo) que en otras épocas no eran objetivos prioritarios de los profesionales del desarrollo de vacunas. A finales de 2008, según datos recientes aún no publicados, el número total de “productos” vacunales (teniendo en cuenta todos los tipos de formulación) había llegado a más de 120, con lo que el primer decenio del presente siglo ha sido el más productivo en la historia del desarrollo de vacunas.

El entusiasmo deriva también del número excepcionalmente elevado, más de 80 según datos recientes aún por publicar, de vacunas experimentales que se encuentran en las últimas fases de investigación y desarrollo. Además, alrededor de 30 de esas vacunas tienen por objeto proteger contra enfermedades para las que actualmente no se dispone de vacunas (11).

### ¿A qué se debe el nuevo impulso?

En comparación con los últimos tiempos, el aumento del uso de tecnologías innovadoras por la industria de investigación y desarrollo de vacunas, y el mayor intercambio tecnológico entre fabricantes de los países industrializados y productores emergentes en el mercado, han desempeñado un papel de primer orden en el actual incremento de la productividad de la industria vacunal mundial. Otro estímulo para la obtención de vacunas ha procedido de las alianzas públicoprivadas para el desarrollo de productos, cuyo número ha crecido considerablemente a lo largo

del último decenio: existen hoy en día cerca de 30, de las cuales la mitad han surgido a partir del año 2000. El actual aumento del desarrollo de vacunas se debe también a los nuevos recursos y mecanismos de financiación (véase el capítulo 4). Su aparición en escena refleja una nueva preocupación de la comunidad mundial dedicada a la salud y el desarrollo en relación con las necesidades no atendidas de los países en desarrollo en materia de vacunas e inmunización.

Este crecimiento sin precedentes del desarrollo de vacunas, no obstante, se ha logrado teniendo que afrontar varias limitaciones. Por ejemplo, algunas vacunas experimentales contra patógenos particularmente complejos, como el parásito del paludismo y el virus del SIDA, exigen la aplicación de tecnologías innovadoras de investigación y producción de las que se dispone desde hace muy poco tiempo (véase el recuadro 3). El costo cada vez mayor de la producción de una vacuna (más de US\$ 500 millones (1)) también es un factor limitante, debido en parte a una supervisión reglamentaria cada vez más estricta y a la mayor inversión que en consecuencia tiene que hacer la industria en tecnología de fabricación cada vez más compleja y costosa. Los fabricantes de vacunas también se exponen a un elevado riesgo de fracaso: sólo una de cada cuatro o cinco vacunas experimentales acaba siendo comercializable (12).

### **La tecnología se hace mayor de edad**

Los directivos de la industria vacunal atribuyen gran parte del rápido crecimiento en la obtención de nuevas vacunas a la “maduración” de los avances en materia de biotecnología que tuvieron lugar en los decenios de 1980 y 1990. Según un análisis reciente (13), se ha producido una revolución tecnológica que ha eliminado la mayoría de las barreras técnicas que antes limitaban el desarrollo de vacunas; el estado actual de la biotecnología ha permitido realizar avances totalmente inéditos en la obtención de vacunas.

## Recuadro 3

**El SIDA y el paludismo desafían a la ciencia**

El plasmodio parásito que provoca el paludismo y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) causante del SIDA son muy eficaces a la hora de eludir las defensas del sistema inmunitario humano. Ambos son capaces de modificar la configuración de las moléculas que estimulan la inmunidad (antígenos) que transportan y que de otro modo señalarían su presencia a las defensas del huésped. Esta variabilidad antigénica se produce no sólo dentro de una sola persona sino también entre diferentes personas, diferentes grupos de población y diferentes localizaciones geográficas. El parásito palúdico, además, tiene otra capacidad para esquivar las defensas del sistema inmunitario. En su paso por las diferentes partes anatómicas de sus huéspedes, el ser humano y el mosquito, adopta una fase distinta de su ciclo biológico, con lo que cada vez presenta al sistema inmunitario del huésped un conjunto diferente de antígenos.

Una de las propiedades más devastadoras del VIH es que ataca el sistema inmunitario, el propio sistema diseñado para proteger al huésped humano contra las infecciones. El VIH se caracteriza por un enorme grado de variabilidad genética y una rápida evolución. Las cepas de VIH son capaces de recombinarse con facilidad, dando lugar a complejos virus recombinantes o mosaicos, que se conocen como “formas recombinantes circulantes”, algunas de las cuales pueden desempeñar un papel muy importante en subepidemias regionales. Hasta la fecha, se han identificado más de una docena de subtipos genéticos del VIH y hasta 24 formas recombinantes diferentes. El impacto de esa enorme variabilidad genética en las propiedades biológicas del virus, su transmisibilidad y su patogenicidad, así como en el desarrollo de vacunas, sigue siendo incierto y complica considerablemente la obtención de nuevas herramientas preventivas de eficacia generalizada.

### Vacunología inversa

Gracias a la genómica, los investigadores disponen de las secuencias génicas completas de más de 300 especies de bacterias, la mayoría de ellas responsables de enfermedades humanas (14). Los investigadores utilizan el genoma de un organismo para extraer los genes que tienen más probabilidad de corresponderse con antígenos conocidos que podrían utilizarse en una vacuna. Una vez identificados, esos genes pueden combinarse e insertarse en un organismo diferente que se multiplique rápidamente, como una levadura, para producir antígenos experimentales, que a continuación se estudian para determinar su capacidad de generar una respuesta inmunitaria protectora. Este método se conoce como “vacunología inversa”: comienza con el mapa genético de un organismo y rápidamente da lugar a antígenos de interés.

Por el contrario, el método convencional, que lleva más tiempo, comienza con el propio organismo patógeno, que se cultiva en el laboratorio (proceso largo que se complica por el hecho de que algunos patógenos son difíciles de cultivar) y a partir del cual se aísla un número limitado de antígenos. A continuación esos antígenos se someten a ensayos para determinar su capacidad de inducir respuestas inmunitarias potencialmente protectoras.

La vacunología inversa aún no ha dado ninguna vacuna autorizada, pero ya están en estudio varias vacunas experimentales, algunas de las cuales se encuentran en las últimas fases de ensayo clínico (por ejemplo, una vacuna contra el meningococo del grupo B).

### Tecnología de conjugación

La tecnología de conjugación también ha impulsado el desarrollo de vacunas. Utilizada por primera vez en los años ochenta, la conjugación permite a los

científicos enlazar (conjugar) las moléculas de polisacáridos de las envolturas externas de ciertas bacterias, como el neumococo, el meningococo y el Hib, a proteínas “portadoras” de gran potencial inmunogénico. Las primeras vacunas de este tipo utilizaban los polisacáridos para estimular la inmunidad, pero en general no conseguían suscitar una respuesta protectora en niños menores de dos años. Las nuevas vacunas conjugadas, en cambio, sí protegen a los niños pequeños. Además, a diferencia de las vacunas más antiguas, las nuevas vacunas conjugadas estimulan un tipo preciso de células inmunitarias para crear una memoria duradera del agente patógeno: la inmunidad generada por esas células puede entonces ser incrementada por dosis vacunales ulteriores o por la exposición al propio agente patógeno. Una vez más, a diferencia de las vacunas más antiguas, se ha demostrado que las vacunas conjugadas incluso reducen el número de portadores sanos del agente patógeno en una comunidad, con lo que producen la denominada “inmunidad de rebaño” o colectiva que protege del agente patógeno incluso a las personas no vacunadas. Un ejemplo de este caso es el uso de la vacuna neumocócica conjugada en los Estados Unidos de América: al cabo de un año de su introducción, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva cayó un 69% entre los niños menores de dos años vacunados, pero también un 32% en adultos (de 20 a 39 años) y un 18% entre los grupos de más edad (más de 65 años), ninguno de los cuales había recibido nunca la vacuna (15).

### Adyuvantes

También ha evolucionado la tecnología de adyuvantes. Se trata de sustancias que ayudan a una vacuna a desencadenar una intensa respuesta de protección. Además pueden reducir el tiempo que tarda el organismo en organizar la respuesta de protección y hacer que la respuesta inmunitaria proteja de forma más amplia contra varios agentes patógenos emparentados. Los avances en el conocimiento de la forma en que el sistema inmunitario humano reconoce las moléculas que transportan los agentes patógenos han llevado al desarrollo de toda una serie

de adyuvantes. Hasta la fecha, sólo cinco de los aproximadamente 20 tipos de coadyuvantes que se están investigando han recibido autorización para ser utilizados en vacunas administradas al ser humano (16). Varios fabricantes de vacunas han hecho grandes inversiones en la búsqueda de adyuvantes inocuos y eficaces, en particular para vacunas contra la gripe pandémica y el VPH. La vacuna experimental contra el paludismo (RTS,S/AS01), que según las previsiones entrará en la fase de ensayos clínicos avanzados (fase 3) en África en 2009, también se ha beneficiado de un programa de investigación de 15 años de duración a cargo del fabricante para producir un sistema innovador de adyuvantes que comprende tres tipos de adyuvantes.

### Sustratos celulares

Las células obtenidas de seres humanos y de animales (como células de riñón de mono o células embrionarias de pollo) vienen utilizándose desde hace más de 50 años como “sustratos” en los que se cultivan los virus empleados para fabricar vacunas contra enfermedades virales (gripe o sarampión, entre otras). Los recientes avances tecnológicos y científicos han llevado a los fabricantes a estudiar una amplia gama de nuevos sustratos celulares a base de, por ejemplo, células de perro, roedores, insectos, plantas y otros organismos vivos. Algunos de esos sustratos son “inmortales”, es decir, líneas celulares continuas que evitan tener que utilizar animales con tanta frecuencia. El objetivo último es encontrar tecnologías que permitan obtener mayores rendimientos de virus vacunales y faciliten la cosecha de esos virus a partir de los sustratos celulares.



## Recuadro 4

## Papel de la industria en la investigación y el desarrollo de vacunas

En la industria relacionada con la investigación y el desarrollo de vacunas participan al menos cuatro grupos de agentes:

**Grandes empresas farmacéuticas:** en relación con la producción de vacunas, es un grupo de cinco grandes empresas farmacéuticas. Esas empresas no invierten en investigaciones básicas internas (que son realizadas principalmente por instituciones académicas) y tienen un papel relativamente reducido en la esfera de las investigaciones aplicadas. Su principal función es la de la evaluación de vacunas. Son potentes impulsores de la obtención, la industrialización, el registro y la comercialización de vacunas, aunque cada vez más están subcontratando algunas de esas funciones.

**Empresas de biotecnología:** se concentran en las investigaciones aplicadas, el desarrollo preclínico y el desarrollo clínico hasta los ensayos de la fase 2. Constituyen la principal fuente de innovación y representan casi el 50% de las inversiones financieras de las grandes empresas farmacéuticas en investigación y desarrollo. Aunque se espera que estas empresas desempeñen un papel cada vez más importante en la investigación y el desarrollo de vacunas, su capacidad para asumir funciones ulteriores del proceso, como los ensayos clínicos de la fase 3 y la industrialización y comercialización de vacunas, a menudo se ve limitada por factores estructurales, financieros y humanos. Como en el caso reciente de la absorción de Genentech por Roche en 2009, las grandes empresas de biotecnología que consiguen llegar al mercado suelen ser absorbidas por grandes empresas farmacéuticas.

**Productores de los mercados emergentes y los países en desarrollo:** en los últimos años se han convertido en grandes proveedores de vacunas infantiles tradicionales y de algunas vacunas combinadas. Algunas empresas incluso han contribuido al desarrollo de nuevos productos. Han fortalecido sus capacidades industriales y han adquirido gran credibilidad, lo que ha impulsado a las grandes empresas farmacéuticas a buscar alianzas y relaciones de asociación con ellas, aunque su potencial de innovación sigue estando limitado por su contexto regulatorio y su capacidad financiera. Es probable que esta situación evolucione.

**Subcontratistas:** participan cada vez más en todos los sectores de la industria farmacéutica, incluido el de las vacunas. Una novedad importante es la aparición de grandes subcontratistas capaces de producir en gran escala para las empresas de biotecnología e incluso las grandes empresas farmacéuticas. En el futuro, una

reestructuración estratégica puede permitir que algunas empresas de subcontratistas se conviertan en productores y proveedores de vacunas por derecho propio.

Las grandes empresas farmacéuticas probablemente seguirán siendo un importante e indispensable impulsor de la innovación en la esfera de las vacunas y la inmunización. Ello se debe a que esas empresas tienen:

- capacidad para movilizar rápidamente importantes recursos financieros;
- conocimientos teóricos y prácticos avanzados en los aspectos técnico y reglamentario en numerosas esferas;
- una gran fuerza de trabajo que en general es competente y está bien adiestrada;
- herramientas de gestión que incrementan la competitividad mundial.

Aunque la situación no es estática, por ahora no se prevén cambios fundamentales. Mientras tanto, es indispensable que los agentes no pertenecientes a la industria, aunque reconozcan el papel singular que ésta desempeña, sean capaces de participar plenamente en el diálogo con el sector privado y colaborar de manera más eficaz con él, en particular en el contexto de las alianzas públicoprivadas.

## Nuevas vacunas autorizadas

Desde el año 2000 se dispone de varias nuevas vacunas y nuevas formulaciones de vacunas. Entre ellas, cabe citar las siguientes:

- La primera vacuna conjugada contra el neumococo, una bacteria que, según estimaciones de la OMS del año 2000, provoca más de 14,5 millones de episodios de enfermedad neumocócica grave y más de 800 000 muertes al año en menores de cinco años, así como elevadas tasas de discapacidad relacionada con la meningitis (retraso mental, convulsiones y sordera, entre otras) en los niños supervivientes;
- Dos nuevas vacunas contra el rotavirus (que sustituyen a una vacuna anterior retirada del mercado debido a eventos adversos); se trata de un virus que, según estimaciones de la OMS correspondientes a 2004, cada año causa una cifra estimada de dos millones de hospitalizaciones por enfermedad diarreica grave

en niños (17) y la muerte de unos 527 000 niños;

- Las dos primeras vacunas contra el VPH, virus que provoca cáncer cervicouterino. Según estimaciones de GLOBOCAN, en 2002 hubo 493 000 casos nuevos de cáncer de ese tipo y 274 000 muertes relacionadas con él (18). Los genotipos 16 y 18 del VPH, incluidos en ambas vacunas, son responsables de alrededor del 70% de los casos de cáncer cervicouterino y también provocan cánceres de la vulva, la vagina, el ano, el pene, la cabeza y el cuello;
- Las primeras vacunas DTP combinadas específicamente formuladas para adolescentes y adultos;
- Las primeras vacunas de uso humano contra la gripe aviar provocada por el virus H5N1, responsable desde 2003 de la muerte y el sacrificio de decenas de millones de aves, y de más de 400 casos humanos notificados en 16 países hasta mayo de 2009; de ellos más del 60% han fallecido (19). En el momento de redactarse el presente informe, no está previsto que esas vacunas se utilicen en grandes grupos de población.

## Vacunas en fase experimental

Actualmente, se encuentran en fase experimental un gran número de productos vacunales, que con arreglo a lo previsto estarán disponibles a más tardar en 2012. Según recientes datos aún no publicados, hay más de 80 vacunas experimentales en las últimas fases de ensayo clínico. Unas 30 de ellas tienen el objeto de proteger contra enfermedades importantes para las que no existen vacunas autorizadas, como el paludismo y el dengue. Si concluyen con éxito los ensayos de la fase 3 de la vacuna experimental RTS,S/AS01 contra el paludismo, ésta podría ser autorizada antes de 2012. Se trataría de la primera vacuna contra un parásito patógeno para el ser humano. También se están desarrollando varias vacunas experimentales contra el dengue, otra enfermedad transmitida por mosquitos que tiene gran importancia para la salud pública. El dengue, una enfermedad grave parecida a la gripe que puede darse en formas más peligrosas, incluida la fiebre hemorrágica

dengue, no tiene tratamiento específico. Se han evaluado en niños dos vacunas experimentales contra el virus responsable, y actualmente se está evaluando una vacuna experimental en un ensayo en gran escala. Para ser satisfactoria, la vacuna debe inmunizar contra los cuatro virus circulantes del dengue, y la evaluación de las vacunas resulta compleja. No obstante, los investigadores tienen la esperanza de que las vacunas contra esta enfermedad estén disponibles en los próximos años.

Unas 50 vacunas experimentales se dirigen contra enfermedades para las que ya existen vacunas, como la enfermedad neumocócica (véase la parte 2), la encefalitis japonesa, la hepatitis A y el cólera. Las nuevas vacunas prometen ser más eficaces, de administración más fácil y más asequibles que las existentes.



*Participantes en el ensayo de fase 3 de la vacuna antipalúdica y sus madres (sentadas) posan con el doctor Salim Abdulla (de pie a la izquierda) y personal de vacunación en el Centro de Investigación y Capacitación de Bagamoyo, en la República Unida de Tanzania.*

## Recuadro 5

## Alianzas para la obtención de productos

Las alianzas para obtención de productos son por lo general entidades no lucrativas que tienen el mandato de acelerar el desarrollo y la introducción de un producto, por ejemplo una vacuna. Son financiadas por donantes para promover las actividades de investigación y desarrollo, a menudo mediante vínculos entre programas académicos de países en desarrollo, empresas de biotecnología y fabricantes de vacunas. Estas alianzas han alentado las inversiones en diversos aspectos del desarrollo de vacunas, entre ellos ensayos clínicos en gran escala de vacunas contra enfermedades predominantes en los países más pobres del mundo.

Como ejemplos de alianzas para la obtención de productos relacionados primordialmente con el desarrollo de vacunas cabe citar los siguientes:

- Iniciativa Internacional para una vacuna contra el SIDA (lanzada en 1996)
- Agrupación Mundial para la vacuna contra el VIH (lanzada en 2004)
- Aeras Global TB Vaccine Foundation (lanzada en 1997)
- Iniciativa Europea en pro de la Vacuna Antipalúdica
- Iniciativa en pro de la Vacuna Antipalúdica – PATH (lanzada en 1999).

Hay varias alianzas que se orientan más hacia la introducción de vacunas:

- Plan de desarrollo e introducción acelerados de la vacuna neumocócica (PneumoADIP), financiado por la Alianza GAVI
- Plan de desarrollo e introducción acelerados de la vacuna antirrotavirus (RotaADIP)
- Iniciativa contra el Hib

Todas ellas finalizan en 2009.

El Proyecto Vacunas contra la Meningitis (lanzado en 2001) participa tanto en el desarrollo como en la introducción de vacunas.

## Suministro de vacunas para un mundo en proceso de cambio

### Un mercado en rápida expansión

Según estimaciones recientes, durante los primeros ocho años de este siglo, el mercado mundial de vacunas prácticamente se ha triplicado, alcanzando unos ingresos superiores a US\$ 17 000 millones a escala mundial a mediados de 2008 (20). Este aumento supone una tasa de crecimiento anual del 16%, lo que hace del mercado de vacunas uno de los sectores de crecimiento más rápido de la industria en general; su rapidez duplica con creces la del mercado de medicamentos terapéuticos. La mayor parte de la expansión procede de las ventas en países industrializados de vacunas nuevas y relativamente más costosas, que constituyen más de la mitad del valor total de las ventas de vacunas en todo el mundo (20). Esas vacunas incluyen las dos vacunas antirrotavirus de segunda generación, dos vacunas recombinantes contra el VPH, una vacuna antivariola zoster, y una vacuna neumocócica conjugada (que por sí sola alcanzó un total de ventas de US\$ 2000 millones entre 2000 y 2007). El éxito comercial de estos productos, según un reciente análisis del mercado de vacunas (21), está suscitando un renovado interés y promoviendo inversiones en la industria de las vacunas, que parecían moribundas en los años ochenta.

### Una industria concentrada

El panorama del suministro de vacunas está dominado por un pequeño número de fabricantes multinacionales radicados en países industrializados. A mediados de 2008, cinco importantes empresas productoras de vacunas, todas ellas grandes empresas farmacéuticas, obtenían más del 80% de los ingresos mundiales en concepto de vacunas. Los ingresos restantes se dividen entre más de 40 fabricantes de los países en desarrollo.

En cambio, en lo que se refiere al volumen, sólo el 14% de las vacunas necesarias para atender la demanda mundial procede de proveedores de países industrializados. El 86% restante proviene de proveedores basados en los países en desarrollo. La sorprendente disparidad entre ingresos y volumen refleja el gran volumen de vacunas de bajo costo y principalmente tradicionales que producen esos proveedores de los países en desarrollo, principalmente para utilizarlas en sus propios países o en otros países de ingresos bajos y medianos, mercado que constituye el 84% de la población mundial.

El crecimiento de la capacidad de producción de los proveedores de los países en desarrollo es también una respuesta al aumento de la demanda de las dos entidades de las Naciones Unidas encargadas de la adquisición del sector público, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y UNICEF (que también adquiere vacunas en nombre de la Alianza GAVI). Las compras de esos organismos constituyen entre el 5% y el 10% del valor de todas las dosis de vacunas que se producen en el mundo. Solamente UNICEF compró 3200 millones de dosis de vacunas en 2007, por un monto de US\$ 617 millones (22), principalmente vacunas tradicionales destinadas a los países en desarrollo. En 2000, el 39% de las dosis de vacuna compradas por esos organismos procedía de proveedores de países en desarrollo. En 2007, esa proporción había pasado al 60%. Buena parte del aumento se debe a las necesidades de vacuna de las iniciativas organizadas para erradicar la polio, eliminar el tétanos neonatal y el tétanos materno, y reducir las muertes debidas al sarampión.

### **Planificación, producción y protección**

Hasta la última mitad del decenio de 1990, los fabricantes de los países industrializados suministraban a UNICEF y la OPS grandes volúmenes de vacunas a bajos precios para utilizarlas en los países en desarrollo. La mayoría de ellas eran las vacunas tradicionales recomendadas por el Programa Ampliado de Inmunización

(PAI) de la OMS contra el grupo básico de seis enfermedades infantiles prevenibles con vacunas: difteria, tos ferina, tétanos, polio, sarampión y tuberculosis. Los fabricantes tenían la capacidad para suministrar esas vacunas a precios bajos por al menos tres motivos. En primer lugar, en aquel momento, los países más ricos y los más pobres estaban utilizando esencialmente las mismas vacunas: al vender las mismas vacunas a precios más elevados a los países más ricos y a precios más bajos a los más pobres (a través del UNICEF y de la OPS mediante un mecanismo de fijación de precios escalonado o diferencial), los fabricantes podían recortar sus costos de producción. En segundo lugar, los fabricantes tendían a mantener un exceso de capacidad de producción para muchas de las vacunas tradicionales, lo que les permitía suministrar vacunas a bajo precio a los países en desarrollo sin tener que invertir en la expansión de la producción. En tercer lugar, hasta los años ochenta, había suficientes proveedores de vacunas para mantener la competencia entre ellos, lo que hacía que los precios de las vacunas se mantuvieran en un nivel reducido.

Desde entonces, el mercado de las vacunas ha cambiado. Los tres factores que hacían que los precios de las vacunas se mantuvieran bajos han desaparecido. Los países industrializados y los países en desarrollo ya no utilizan las mismas vacunas. Los países industrializados cada vez se inclinan más por vacunas de segunda generación como la vacuna antitosférica acelular, vacunas combinadas como la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola, y nuevas vacunas como la vacuna neumocócica conjugada o la vacuna contra el VPH. Los fabricantes ya no mantienen un exceso de capacidad de producción: la oferta debe ser equivalente a la demanda, dado que las vacunas más recientes son más costosas de fabricar y resultan excesivamente caras o demasiado perecederas para almacenarlas. Y en los mercados tradicionales, con excepción de la hepatitis B, ya no hay bastante competencia entre los proveedores para mantener precios bajos: ahora hay muchos menos proveedores de los países industrializados que antes, y los que quedan cada vez tienden más a proteger sus productos de la competencia mediante un sistema de patentes y regalías.



## Recuadro 6

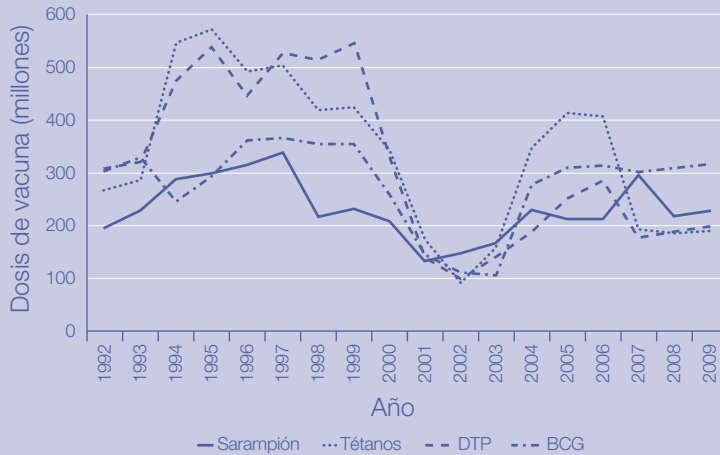
**Seguridad de las vacunas**

A finales de los años noventa se inició una crisis en el suministro de vacunas que puso de manifiesto la necesidad de adoptar un nuevo enfoque para garantizar el suministro ininterrumpido y sostenible de vacunas de calidad asegurada. Hasta que se llegó a este momento, las cantidades de vacunas precalificadas por la OMS que se ofrecían a UNICEF disminuyeron considerablemente, lo que puso en peligro los programas de inmunización de los 80 a 100 países que contaban con las adquisiciones del UNICEF, incluidas más del 50% de las necesidades de vacunas sistemáticas para los países más pobres. Con la creciente divergencia entre las vacunas utilizadas en los países en desarrollo y los países industrializados, algunos fabricantes interrumpieron la producción de vacunas tradicionales y los suministros disminuyeron drásticamente. Una escasez crítica de vacuna antipoliomielítica oral (OPV) para las campañas de inmunización puso de manifiesto la necesidad de establecer nuevos criterios en las relaciones con los fabricantes de vacunas.

Para hacer frente a la situación, UNICEF, en consulta con los fabricantes de vacunas y los asociados, elaboró la Estrategia de Seguridad del Suministro de Vacunas (23). El propósito es garantizar un suministro ininterrumpido y sostenible de vacunas que sean asequibles y de calidad asegurada. La estrategia presta atención particular al desarrollo de un mercado de vacunas saneado mediante la aplicación de estrategias concretas de adquisición de vacunas y velando por que existan elementos fundamentales como la precisión de las previsiones, la puntualidad de la financiación y contratos apropiados. La industria reaccionó favorablemente a estos cambios, con lo que se invirtió la tendencia a la disminución de la disponibilidad de vacunas.

Figura 3

Cantidades de vacunas precalificadas por la OMS ofrecidas al UNICEF



Fuente: División de Suministros del UNICEF, 2009

A pesar de todo, aunque la estrategia consiguió cambiar la situación del suministro de vacunas UNICEF, la disponibilidad de vacunas en general sigue dependiendo en gran medida de un número reducido de fabricantes de vacunas, por lo que se requiere mantener la vigilancia.

Hoy en día, UNICEF es el mayor comprador mundial de vacunas para los países en desarrollo, con lo que cumple una indispensable función de adquisición mancomunada que garantiza las vacunas que necesitan los niños más pobres del mundo. Mediante su División de Suministros, con sede en Copenhague (Dinamarca), UNICEF adquiere vacunas para llegar a más de la mitad (55%) de los niños del mundo. La División de Suministros también es responsable de la adquisición de vacunas en nombre de la Alianza GAVI. En 2007, por ejemplo, las adquisiciones de UNICEF en nombre de la Alianza GAVI aumentaron en un 76%, hasta más de US\$ 230 millones. La compra de OPV también sigue siendo muy alta; en 2007 se compraron 2300 millones de dosis de vacuna para la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI).

## El camino hacia vacunas de calidad asegurada

### Elaboración y cumplimiento de las normas de calidad y inocuidad

A lo largo del último siglo ha ido desarrollándose un sistema aceptado internacionalmente de ensayo de vacunas para determinar su eficacia, calidad e inocuidad. A principios del siglo XX, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y el Instituto Paul-Ehrlich de Alemania fueron los primeros organismos de reglamentación creados para velar por la inocuidad de los productos biológicos, incluidas las vacunas.

Hoy en día, el sistema que se utiliza en todos los países industrializados y en un número creciente de países en desarrollo abarca tres fases principales de ensayo: ensayos preclínicos en el laboratorio, incluidos ensayos en animales; ensayos clínicos en seres humanos, y vigilancia tras la aprobación reglamentaria para la comercialización.

Durante la fase de ensayos preclínicos en el laboratorio, se somete a la vacuna a pruebas y evaluaciones bioquímicas en animales de laboratorio para, entre otras cosas, caracterizar sus componentes bioquímicos, su potencia, su pureza, su estabilidad genética y bioquímica, y su inocuidad en animales. La fase de ensayos clínicos (es decir, en seres humanos) consta de tres fases. En la fase 1, la vacuna se ensaya en un número reducido de voluntarios para determinar su inocuidad y su eficacia (inmunogenicidad) y para obtener una indicación inicial de la dosis apropiada que debe utilizarse (determinación del margen posológico). Los ensayos de la fase 2 sirven para determinar la inocuidad y la capacidad de estimulación inmunitaria (inmunogenicidad), la dosis y la eficacia en varios cientos de voluntarios. En los ensayos de la fase 3 se determinan la eficacia y la inocuidad en varios miles de voluntarios.

Una vacuna que ha completado satisfactoriamente las fases de ensayos preclínicos y clínicos está lista para ser presentada a un organismo de reglamentación encargado de autorizarla, es decir, aprobarla para su uso en seres humanos. El organismo de reglamentación, entre muchas otras cosas, examina la forma en que se llevaron a cabo los ensayos preclínicos y clínicos y las conclusiones de éstos. Además, inspecciona el centro de producción y estudia en detalle la forma en que se produce la vacuna, desde las materias primas hasta el producto final, e incluso verifica las calificaciones del personal del fabricante.

Una vez concedida la autorización, la evaluación poscomercialización (fase 4) entraña actividades de vigilancia para detectar posibles eventos adversos. Esta fase también incluye el ensayo de lotes de la vacuna para determinar la uniformidad del proceso de producción, e inspecciones periódicas del proceso de fabricación para vela que se sigan observando los principios de las buenas prácticas de fabricación. Esas inspecciones pueden tener lugar en cualquier fase del ciclo vital de una vacuna. Durante el ciclo vital de un producto, es posible que el fabricante desee o necesite introducir modificaciones en el proceso de producción. En ese caso, las modificaciones se comunican al organismo nacional de reglamentación para que las examine y las apruebe.

Para garantizar la inocuidad y la calidad de las vacunas, la OMS utiliza un sistema que en primer lugar establece normas internacionales de eficacia, inocuidad y calidad de las vacunas, y a continuación supervisa la medida en que cierta vacuna autorizada cumple esas normas. El establecimiento de normas internacionales incumbe al Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. El seguimiento del grado en que una vacuna fabricada o autorizada en determinado país cumple esas normas o patrones corresponde al organismo nacional de reglamentación del país. En 1981, el Comité de Expertos pidió a todos los países que establecieran un organismo nacional de reglamentación.

Todos los países industrializados cuentan con un sistema de reglamentación de vacunas que funciona debidamente, frente a apenas la cuarta parte de los países en desarrollo. Contar con un organismo nacional de reglamentación que sea independiente y funcional es un buen comienzo para un país que desee garantizar que las vacunas que utiliza cumplan las normas internacionalmente acordadas en materia de inocuidad, eficacia y calidad. Las vacunas que han superado con éxito la supervisión del organismo reglamentario nacional de seis funciones (véase el recuadro 7) sin que queden sin resolver comunicaciones confirmadas de problemas relacionados con la calidad son consideradas por la OMS vacunas de calidad asegurada. En 2008, alrededor del 70% de las vacunas reunían los criterios de la OMS en cuanto a garantía de la calidad.

#### Recuadro 7

### Calidad de un organismo nacional de reglamentación

Para un país que utiliza o que fabrica vacunas, el mero hecho de disponer de un organismo de reglamentación nacional no es suficiente. Un organismo de reglamentación nacional debe ser capaz de trabajar con independencia (de los fabricantes de vacunas y del gobierno, por ejemplo), contar con las atribuciones legales que definen su mandato y sus poderes de aplicación, y realizar entre dos y seis funciones básicas, dependiendo de la forma en que el país adquiera sus vacunas.

En los países que obtienen sus vacunas por conducto de organismos de las Naciones Unidas (UNICEF, OMS u OPS), las funciones básicas de los organismos de reglamentación nacionales son las siguientes:

- (1) emitir una autorización de comercialización, y conceder licencias para las instalaciones de producción y distribución de vacunas;
- (2) velar por que se lleve a cabo la vigilancia poscomercialización, centrándose en particular en la detección, investigación y respuesta a eventos adversos inesperados después de la inmunización.

Hay otras dos funciones básicas para los países que adquieren sus vacunas directamente en el mercado interno o internacional:

- (3) comprobar la uniformidad de la inocuidad y la calidad de distintos lotes de vacuna procedentes de la línea de producción (liberación de lotes);
- (4) tener acceso, en la medida necesaria, a un laboratorio nacional de control que ensaye muestras de vacunas.

Para los países fabricantes de vacunas, se necesitan dos funciones más. La sexta función también se recomienda para todos aquellos países que realizan ensayos clínicos de vacunas:

- (5) inspeccionar los lugares de fabricación de vacunas y los canales de distribución;
- (6) autorizar y supervisar los ensayos clínicos que van a realizarse en el país.

El problema, no obstante, es que en algunos países el organismo nacional de reglamentación carece de la capacidad, es decir, de recursos humanos y materiales, experiencia, conocimientos técnicos o respaldo político, para evaluar y supervisar si una vacuna es de calidad asegurada (es decir, que cumple las buenas prácticas de fabricación y es inocua y eficaz). Para abordar este problema, la OMS lanzó en 1997 una iniciativa para fortalecer la capacidad de los organismos nacionales de reglamentación.

### **Fortalecimiento de los organismos nacionales de reglamentación**

El objetivo último de la iniciativa de la OMS para reforzar la capacidad reglamentaria de los países es que todos los países cuenten con un organismo nacional de reglamentación que sea fiable y funcione debidamente. Para alcanzar sus objetivos, la iniciativa prevé un proceso de desarrollo de la capacidad en cinco etapas adaptado a las necesidades de cada país:

1. Definición y actualización periódica de datos de referencia y otros instrumentos utilizados para evaluar si un sistema nacional de reglamentación es capaz de asegurar que las vacunas utilizadas o fabricadas en el país cumplan las normas exigidas de calidad, eficacia e inocuidad.

2. Utilizar indicadores de referencia y otros instrumentos pertinentes para evaluar el sistema nacional de reglamentación.
3. Trabajar con los encargados de la reglamentación del país y otros oficiales de salud en la elaboración de un plan de desarrollo institucional que aborde todas las deficiencias del sistema reglamentario del país y aproveche los puntos fuertes del país en materia de reglamentación.
4. Aplicar el plan de desarrollo institucional, que puede entrañar apoyo técnico o capacitación de personal para llevar a cabo funciones reglamentarias.
5. Evaluar de nuevo el organismo nacional de reglamentación en un plazo de dos años a fin de valorar los progresos realizados.

Cuando la iniciativa se puso en marcha en 1997, sólo 37 (19%) de los 190 Estados Miembros de la OMS contaban con un organismo nacional de reglamentación fiable y en pleno funcionamiento. A finales de 2008, el número había aumentado hasta 58 (30%) de los 193 Estados Miembros de la OMS. Los países prioritarios para la iniciativa son aquellos que cuentan con fabricantes de vacunas y con ello contribuyen al suministro mundial de vacunas. En 1997, 20 (38%) de los 52 países que producen vacunas contaban con un organismo nacional de reglamentación fiable y funcional. A finales de 2008, las cifras habían pasado a 33 (69%) de 48 países productores de vacunas.

### **Red de organismos de reglamentación de los países en desarrollo**

El poder del establecimiento de redes se está aplicando a la búsqueda de una supervisión reglamentaria más sólida en los países donde ésta es deficiente o no existe. Los fabricantes de vacunas están pidiendo cada vez más a esos países que alberguen ensayos clínicos de vacunas destinadas a los países en desarrollo. Es evidente que debe ensayarse la inocuidad y eficacia de esas vacunas en las condiciones reales de esos países. El peligro es que en los países con escasa o nula capacidad reglamentaria, los ensayos pueden realizarse sin el debido respeto a las

normas internacionales en materia de buenas prácticas clínicas, ética e inocuidad, calidad y eficacia de las vacunas.

Así, en 2004 la OMS lanzó la Red de organismos de reglamentación de vacunas de los países en desarrollo, con el fin de fortalecer la capacidad reglamentaria de esos países para evaluar propuestas de ensayos clínicos y para supervisar los ensayos en marcha. La Red permite a los miembros intercambiar conocimientos teóricos y prácticos e información, en particular acerca de los problemas de inocuidad y eficacia de las vacunas que hayan surgido durante un ensayo clínico. Los miembros de la Red también inspeccionan ensayos clínicos para verificar su cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

En 2006 se estableció el Foro Africano de Reglamentación de Vacunas, que trabaja de manera bastante parecida a la de la red de países en desarrollo: en los 19 países del Foro, donde la supervisión reglamentaria es débil o está ausente por completo, están en marcha ensayos clínicos de vacunas experimentales contra enfermedades como el SIDA, el paludismo y la meningitis.

### **Armonización y normalización de la reglamentación de vacunas**

Fortalecer la capacidad reglamentaria también significa dar cierta uniformidad a la forma en que se practica la supervisión reglamentaria en diferentes países y, lo que es más importante, las normas de inocuidad, eficacia y calidad que aplican a las vacunas. A finales de 2008, 58 países contaban con un organismo nacional de reglamentación fiable, pero no todos ellos estaban aplicando las mismas normas para la autorización de vacunas. El problema es que los fabricantes de vacunas, tanto de los países en desarrollo como de los países industrializados, cada vez buscan más un mercado mundial para sus productos. Es evidente que la diversidad de normas reglamentarias entre países puede complicar gravemente el comercio internacional de vacunas. También puede obligar a los fabricantes a



obtener autorizaciones diferentes para cada mercado destinatario, un proceso largo, costoso e incierto que menoscaba los esfuerzos que se están haciendo para acelerar la introducción de nuevas vacunas en los programas de inmunización de los países. De ahí la necesidad de armonizar la reglamentación.



*Pruebas de control de calidad de las vacunas en la División de Productos Biológicos, Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Tailandia.*

En las Américas, en 2005 se estableció el Grupo de Trabajo sobre Vacunas de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica con el fin de trabajar con funcionarios de reglamentación de los países miembros de la OPS en el establecimiento de directrices sobre las normas para la autorización de vacunas que han de utilizarse en la región. En Europa, la armonización es uno de los grandes objetivos de la Agencia Europea del Medicamento, el organismo regional de reglamentación. Actualmente, las vacunas que se utilizan en la Unión Europea son reguladas por la propia Agencia o por uno de los Estados Miembros, en cuyo caso la autorización de la vacuna es reconocida, en virtud de un acuerdo de reciprocidad, por todos los demás Estados de la Unión.

Otra entidad cuyos objetivos incluyen la armonización reglamentaria general es la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica de la OMS que, desde 1980, viene ofreciendo a las autoridades reglamentarias de los Estados Miembros de la OMS un foro de debate y colaboración en la esfera de la reglamentación de productos farmacéuticos, incluidas las vacunas.

En 1989, la Conferencia Internacional elaboró planes para una iniciativa internacional de armonización liderada conjuntamente por las autoridades reglamentarias con la colaboración de la industria farmacéutica. Un año más tarde, nació la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias para Uso Humano. La Conferencia, que se reúne cada dos años, acoge a las autoridades reglamentarias y a expertos de la industria farmacéutica de Europa, el Japón y los Estados Unidos. Su propósito es armonizar las directrices técnicas y los requisitos de la autorización de productos farmacéuticos, incluidas las vacunas. Entre los aspectos elegidos para la armonización figuran los criterios para evaluar la inocuidad, calidad, y eficacia de esos productos. La Conferencia ha conseguido avanzar considerablemente en la armonización de directrices técnicas y solicitudes de autorización.

En general, el progreso hacia la armonización de normas es lento pero seguro. Un síntoma alentador es que las recomendaciones del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos en lo que se refiere a las normas reglamentarias para las vacunas neumocócicas conjugadas y las vacunas contra la gripe pandémica, publicadas en 2005 y 2008, respectivamente, están siendo aplicadas por prácticamente todos los organismos nacionales de reglamentación del mundo.

### **Vías de reglamentación innovadoras**

Tradicionalmente, cuando el organismo nacional de reglamentación de un país en desarrollo estudiaba la posibilidad de incluir una nueva vacuna en su programa

nacional de inmunización, consideraba favorablemente el hecho de que la vacuna hubiera sido aprobada para uso humano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la FDA. Sin embargo, en 2004 la EMA decidió dejar de expedir autorizaciones de comercialización de vacunas destinadas a ser utilizadas únicamente fuera de la Unión Europea. Esa decisión suscitó el temor de que el suministro a los países en desarrollo de nuevas vacunas capaces de salvar vidas pudiera verse obstaculizado o retrasado por falta de una aprobación de comercialización por una autoridad reconocida.

Por consiguiente, en 2005 la EMA introdujo un mecanismo, conocido como “artículo 58”, por el que emite una “opinión científica” basada en el proceso habitual de la Agencia, pero a la que se incorporan las aportaciones de expertos propuestos por la OMS a la EMA, procedentes de países en los que se pretende utilizar la vacuna. Este mecanismo, aunque en realidad no otorga una licencia de manera oficial, comprende todas las fases de un procedimiento ordinario de autorización y tiene peso suficiente para disipar el temor de que puedan introducirse vacunas que no hayan sido evaluadas para determinar su calidad, inocuidad y eficacia para la población a la que están destinadas. Además, las autoridades nacionales de reglamentación de Europa y los Estados Unidos de América han acordado colaborar con las redes mundiales y regionales de organismos de reglamentación. Se están estableciendo acuerdos de colaboración para fomentar el asesoramiento de expertos de los organismos de reglamentación europeos y estadounidenses a las autoridades de reglamentación de los países en desarrollo en los que se estén realizando ensayos clínicos o examinando expedientes de registro de vacunas fabricadas bajo la jurisdicción de aquellos.

Recuadro 8

## Precalificación: selección de vacunas adecuadas para la adquisición pública

En 1987, la OMS estableció un sistema de precalificación concebido para asesorar a los organismos de adquisición de vacunas de las Naciones Unidas sobre la aceptabilidad, en principio, de las vacunas disponibles para la adquisición por esos organismos.

Para ser incluida en la lista de vacunas precalificadas de la OMS (24), una vacuna debe, entre otras cosas, estar autorizada y sometida a una supervisión reglamentaria a cargo de un organismo nacional de reglamentación independiente y plenamente funcional en el país donde se fabrica la vacuna.

Los organismos de adquisición de las Naciones Unidas sólo anuncian licitaciones para las vacunas que figuran en la lista de vacunas precalificadas de la OMS. Además, muchos países que en lugar de acudir a esos organismos de adquisición compran las vacunas directamente a los fabricantes también utilizan la lista de la OMS para elegir las vacunas que van a adquirir.

El proceso de precalificación, además de evaluar vacunas por separado, también determina si el organismo nacional de reglamentación del país de fabricación está cumpliendo su papel reglamentario a la hora de velar por que los fabricantes sigan las normas recomendadas por la OMS.

La condición de precalificación suele mantenerse durante dos años; después, se vuelve a evaluar la vacuna para determinar si tanto ella como el fabricante siguen cumpliendo las normas exigidas para mantener esa condición.

En general, se reconoce que el sistema de precalificación está contribuyendo al creciente número y proporción de vacunas de calidad que suministran fabricantes de países en desarrollo como el Brasil, Cuba, la India, Indonesia y el Senegal. A principios de los años noventa, por ejemplo, los fabricantes de los países industrializados estaban suministrando todas las vacunas que se adquirían por conducto de organismos de las Naciones Unidas. En 2008, más de la mitad procedía de fabricantes de países en desarrollo.

No es de sorprender que las solicitudes de evaluación para la precalificación hayan aumentado espectacularmente en los últimos años. Esas solicitudes proceden no sólo de fabricantes de países en desarrollo, sino también de fabricantes de los países industrializados. A mediados de 2008, las cinco grandes empresas farmacéuticas multinacionales comercializaron productos que habían pasado una evaluación de precalificación.







Capítulo 3

# **Inmunización: hacer buen uso de las vacunas**

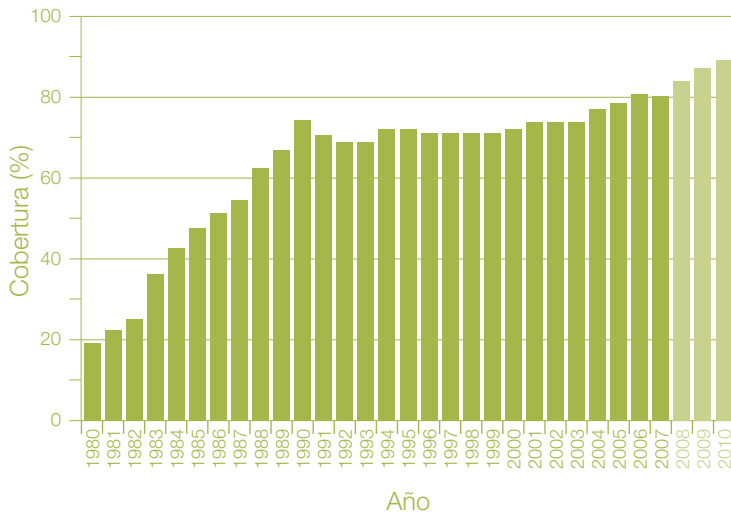
## Mensajes fundamentales

- Entre 2000 y 2007, la intensificación de las campañas de vacunación dieron lugar a una reducción del 74% en las muertes por sarampión a escala mundial.
- La polio ha sido erradicada en tres de las seis regiones de la OMS y hoy en día es endémica en sólo cuatro países, frente a 125 países en 1988.
- La integración de la inmunización con la prestación de otras intervenciones sanitarias puede impulsar la cobertura de inmunización y acelerar el logro del ODM 4.
- Las estrategias de inmunización con objetivos concretos para las poblaciones difíciles de alcanzar aumenta la equidad en el acceso a las vacunas.
- La debilidad de los sistemas de salud supone uno de los grandes obstáculos para la eficacia de los programas de inmunización.
- Un liderazgo firme y efectivo, junto con el sentido de propiedad de los programas de vacunación por parte de los países, son componentes indispensables para el éxito de un programa nacional de inmunizaciones.
- Es necesario promover una mayor demanda de vacunas por parte de la población.
- Los programas de vigilancia y seguimiento de enfermedades deben fortalecerse en todos los niveles.
- Los rumores falsos o sin pruebas acerca de la inocuidad de las vacunas pueden redundar en perjuicio de los programas de inmunización y tener un costo en vidas.



Año tras año, los programas de inmunización de todo el mundo han estado administrando vacunas a niños pequeños para protegerlos contra un conjunto de enfermedades comunes en la infancia: difteria, tétanos (incluido el tétanos en madres y recién nacidos), la tos ferina, el sarampión, la poliomielitis y la tuberculosis. Cada vez más, gracias a la obtención de vacunas nuevas y mejoradas (véase el capítulo 2), se están añadiendo nuevas enfermedades a este grupo de afecciones infantiles tradicionales que pueden prevenirse con vacunas. Entre ellas figuran la hepatitis A, la hepatitis B, la enfermedad por Hib, la parotiditis, la enfermedad neumocócica y meningocócica, la rubéola y, más recientemente, la diarrea por rotavirus y los cánceres debidos al VPH. Además, los programas de inmunización cada vez se extienden más a otros grupos de población, como los niños mayores y los adolescentes (enfermedad meningocócica y enfermedad por el VPH), los ancianos (neumonía, herpes y gripe) y las personas expuestas a enfermedades de prevalencia local (fiebre amarilla o encefalitis japonesa).

Figura 4  
Cobertura mundial de las tres dosis de DTP entre 1980 y 2007 y objetivos para 2008-2010



Fuente: (31)

No obstante, la atención principal de los programas de inmunización nacionales y del PAI, creado por la OMS en 1974 para establecer y coordinar la labor de esos programas, aún se centra en los lactantes. En 2007, alrededor del 80% de los niños menores de un año estaban recibiendo el régimen completo de tres dosis de vacuna DTP, lo que pone de manifiesto el buen funcionamiento de los programas de inmunización (véase la figura 4). La repercusión de los programas de inmunización nacionales en el número de vidas salvadas es impresionante (véase el recuadro 9).

#### Recuadro 9

### El impacto de la inmunización

La selección de datos que se presenta a continuación pone de relieve el éxito de la inmunización en el logro de su principal objetivo: reducir el número de niños que mueren, enferman o quedan discapacitados a consecuencia de enfermedades que pueden prevenirse con vacunas.

- Todos los años la inmunización evita una cifra estimada de 2,5 millones de muertes entre niños menores de cinco años.
- Entre 2000 y 2007, el número de niños muertos a causa del sarampión cayó en un 74% en todo el mundo, de una cifra estimada de 750 000 a una de 197 000 niños (9). Además de la enfermedad propiamente dicha, la inmunización previene discapacidades para toda la vida asociadas al sarampión, como la sordera, la ceguera y la discapacidad mental.
- En 1988, la polio era endémica en 125 países y paralizaba a un número estimado de 350 000 niños al año (cerca de 1000 casos diarios) (25). A finales de 2007, la polio había quedado erradicada en de tres de las seis regiones de la OMS: las Américas, Europa y el Pacífico Occidental. A mediados de 2009, el poliovirus indígena seguía siendo endémico en sólo cuatro países: el Afganistán, la India, Nigeria y el Pakistán. El número de nuevos casos notificados en esos cuatro países a finales de junio de 2009 fue el siguiente: el Afganistán, 10; la India, 89; Nigeria, 321, y el Pakistán, 20 (26).
- Tras la ejecución de la estrategia de eliminación de la rubéola en las Américas, el número de casos notificados disminuyó en un 98% entre 1998 y 2006 (27).
- En 2000, 135 países habían eliminado el tétanos neonatal (25) y, para 2004, la cifra anual estimada de muertes debidas al tétanos neonatal había caído hasta 128 000, desde 790 000 en 1988 (28, 4).

## Inmunización: el programa inacabado

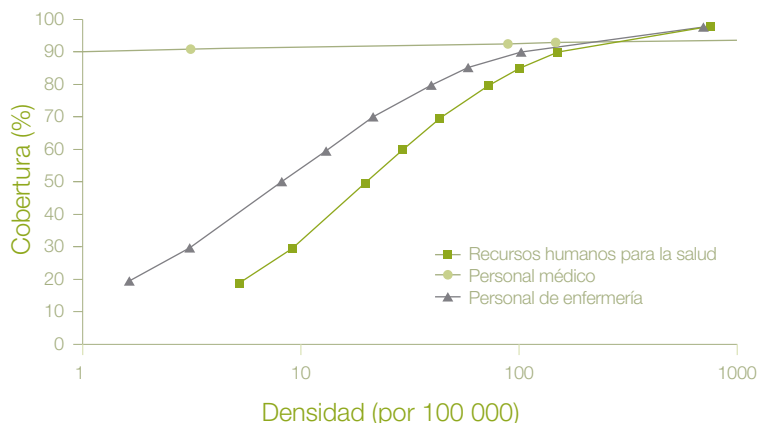
Se han hecho notables progresos en la reducción de la incidencia de enfermedades y muertes debidas a enfermedades que pueden prevenirse mediante vacunas. Pero aún queda mucho por hacer para alcanzar los objetivos de la GIVS establecidos por la OMS y el UNICEF (véase el capítulo 1). Esos objetivos piden, entre otras cosas, que todos los países estén inmunizando, de aquí a 2010, a al menos el 90% de su población infantil total menor de cinco años, y al menos al 80% de los niños menores de cinco años en todos los distritos del país.

Alcanzar esos objetivos no será fácil. Un obstáculo fundamental es la debilidad subyacente de los sistemas de salud de muchos países en desarrollo. La capacidad de los sistemas de salud para prestar servicios como la inmunización a menudo se ve limitada por la falta de compromiso político y financiero, la falta de conocimientos sobre gestión y las carencias de los sistemas de supervisión e información. Esto se ve complicado por una grave escasez de agentes de salud debida no sólo a las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad, sino también a la pérdida de personal sanitario, que opta por trabajos mejor remunerados en otros países. En general, los agentes de salud que quedan en el país suelen estar mal distribuidos, carecen de la formación adecuada y están mal supervisados, insuficientemente remunerados, poco motivados y a menudo tienen conocimientos teóricos y prácticos poco adaptados a la labor que se les ha encomendado.

Informes recientes de la OMS (29, 30) advierten de que los países que mayores dificultades están experimentando en el camino hacia los ODM, principalmente en el África subsahariana, padecen un déficit absoluto de personal. De los 57 países más afectados por carencias extremas de personal de salud, 36 se encuentran en África, donde el SIDA y la migración han reducido drásticamente la fuerza de trabajo. Los países africanos soportan el 24% de la carga de morbilidad a escala mundial, pero sólo tienen el 3% de los agentes de salud del mundo. La figura 5 ilustra la forma en que la cobertura de inmunización se ve afectada por la densidad de personal sanitario.

Figura 5

Cobertura de inmunización y densidad del personal sanitario



Fuente: (29)

En un sistema de salud que no funciona debidamente es difícil garantizar la equidad en el acceso a la inmunización, lo que puede generar una gran variabilidad en la cobertura. En todos los países hay poblaciones a las que no se llega o se producen fracasos en la inmunización, pero el 73% de los niños que actualmente no reciben las tres dosis de DTP viven en apenas diez países, todos ellos en Asia y África (31).

Muchos de los niños no inmunizados viven en zonas rurales aisladas y con dificultades de acceso a centros sanitarios. Algunos viven en estados frágiles donde los servicios públicos son escasos o no existen, y donde el acceso a los centros de salud puede verse gravemente limitado por los conflictos existentes. Otros viven en zonas urbanas pobres y densamente pobladas y en asentamientos precarios, o en poblaciones desplazadas que están en movimiento y son especialmente difíciles de alcanzar. Algunos, como los niños de los inmigrantes “ilegales” de las zonas urbanas, o los muchos niños cuyo nacimiento queda sin registrar, quizá ni siquiera existen oficialmente. En la India, estudios recientes también han destacado varios factores sociales que pueden hacer que las madres prefieran no inmunizar a sus hijos, entre ellos factores de género, religión y condición social (casta). Se necesitan más

investigaciones operacionales en otras regiones para confirmar estas observaciones.

Además de las carencias de los sistemas de salud, otra barrera para alcanzar los objetivos de la GIVS, también anclada en los sistemas de salud, es la dificultad de administrar vacunas, especialmente las más nuevas, con una infraestructura y un sistema de apoyo logístico que en muchos países en desarrollo se caracteriza por una indebida gestión de las reservas de vacunas, deficiencias en la manipulación y el almacenamiento de vacunas y un elevado grado de despilfarro. En estas circunstancias, la introducción de nuevas vacunas, algunas con características particulares, por ejemplo dosis únicas en jeringuillas de vidrio ya preparadas en lugar de los viales multidosis, exige nuevas estrategias de gestión y mayor capacidad de almacenamiento, lo que supone una enorme presión para una cadena de suministro ya frágil.

Un tercer obstáculo, especialmente entre las poblaciones más pobres, es la falta de información y de conocimientos sobre la importancia de las vacunas y la inmunización. En algunas comunidades, el valor de una intervención que “ayuda a las personas sanas a mantenerse sanas” puede ser escaso si se compara con los medicamentos que visiblemente curan a los enfermos. Y cuando los padres carecen de conocimientos básicos sobre el funcionamiento de las vacunas, puede suceder que los niños sean vacunados una vez pero no regresen para recibir las dosis de seguimiento necesarias. Para combatir estos y otros errores, se precisan campañas de información y movilización social debidamente orientadas que transformen la “aceptación pasiva” de la inmunización por una comunidad en una demanda bien informada de vacunas capaces de proteger a los niños contra enfermedades que ponen en peligro su vida.

Un cuarto obstáculo guarda relación con el temor a la inmunización, estimulado por noticias de eventos adversos que son objeto de rumores o de supuesta asociación con las vacunas. La creciente facilidad de acceso a la información por medio de Internet hace que un rumor infundado acerca de una vacuna pueda dar la vuelta al

mundo rápidamente y perjudicar los servicios de inmunización, desencadenando brotes de enfermedades y muertes. Puesto que el miedo a las vacunas y la inmunización a menudo se debe a la falta de información, la población debe saber lo segura que es una vacuna y cómo ésta puede reducir la morbilidad y la mortalidad.

Un quinto obstáculo, que se aborda en el capítulo 4, es la necesidad de asegurar más fondos para enjugar el déficit previsto en la financiación que se necesita para alcanzar las metas mundiales en materia de inmunización. Todo esto se plantea en el contexto de una inquietud cada vez mayor acerca de los efectos adversos que la actual crisis financiera y económica mundial puede tener en los fondos disponibles para la asistencia al desarrollo, incluida la inmunización.

En las secciones siguientes se esbozan las medidas que se están adoptando para salvar los obstáculos que impiden el logro de los objetivos mundiales en materia de inmunización.

#### Recuadro 10

### Fortalecimiento de los sistemas de salud: los seis elementos fundamentales

En un esfuerzo por promover un concepto común, la OMS ha definido los seis elementos fundamentales de que debe constar un sistema de salud (30). El propósito es aclarar las funciones básicas de un sistema de salud y establecer sus capacidades mínimas.

- Unos **servicios de salud** de calidad son aquellos que prestan intervenciones eficaces, seguras, de calidad, personales y no personales a todos los que las necesitan, cuando y donde las necesitan, con un mínimo desperdicio de recursos.
- Un **personal sanitario** con buen rendimiento es el que trabaja de forma equitativa, eficiente y sensible a las necesidades para obtener los mejores resultados de salud posibles, teniendo en cuenta los recursos disponibles y las circunstancias (es decir, hay personal suficiente y equitativamente distribuido, competente, sensible a las necesidades y productivo).

- Un **sistema de información sanitaria** que funciona debidamente es aquel que garantiza la generación, el análisis, la difusión y el uso de información fiable y actualizada sobre determinantes de la salud, funcionamiento de los sistemas de salud y situación sanitaria.
- Un sistema de salud que funciona debidamente garantiza un acceso equitativo a **productos médicos, vacunas y tecnologías esenciales** de calidad, inocuidad, eficacia y costoeficacia aseguradas y un uso científicamente acertado y eficaz en relación con el costo.
- Un buen **sistema de financiación sanitaria** consigue fondos suficientes para la salud, con miras a garantizar que la población pueda utilizar los servicios que necesita y esté protegida de la ruina económica o el empobrecimiento debido al pago de esos servicios. Proporciona incentivos tanto a los proveedores como a los usuarios para que sean eficientes.
- **El liderazgo y la gobernanza** entrañan velar por que existan marcos normativos estratégicos combinados con una supervisión efectiva, el establecimiento de coaliciones, reglamentación, atención al diseño de los sistemas y rendición de cuentas.

## Extender equitativamente los beneficios de la inmunización dentro de los países

En 2002, 135 de los Estados Miembros de la OMS estaban llegando a un promedio nacional de más del 80% de los menores de un año con las 3 dosis completas de DTP. En un análisis más detallado, no obstante, se observó que en algunos de esos países había distritos en los que menos del 50% de los niños estaban recibiendo las tres dosis de la vacuna.

Así, en 2002 la OMS, el UNICEF y otros asociados idearon la estrategia “Llegar a todos los distritos”, en la que el distrito es el foco de atención principal y que se propone mejorar la equidad en el acceso a la inmunización dirigiéndose a las poblaciones más difíciles de alcanzar. La estrategia proporciona apoyo, incluida capacitación, para velar por que los gestores de la inmunización en el nivel de distrito apliquen los principios de las “buenas prácticas de inmunización”. Esos principios exigen que los oficiales sanitarios de distrito determinen los problemas locales relacionados con la inmunización y supervisen las medidas encaminadas a remediarlos, asegurando al mismo tiempo que las vacunas se administren con regularidad en todos los distritos. El personal de servicios periféricos hace llegar las vacunas a las aldeas con mayores dificultades de acceso y se asegura de que se vacune a todos los niños. La estrategia también requiere de un acopio puntual de datos sobre cobertura vacunal y otras actividades conexas (logística, apoyo y vigilancia), la debida supervisión de los agentes de salud encargados de la inmunización y la participación de las comunidades en la planificación y la prestación de los servicios. En muchos países se han utilizado los conocimientos teóricos y prácticos y los recursos humanos de la GPEI para planificar y poner en marcha la estrategia “Llegar a todos los distritos”, en estrecha colaboración con los programas nacionales de inmunización y con los asociados fundamentales, en particular la Alianza GAVI.

A mediados de 2005, 53 países, principalmente en África y Asia, habían comenzado



a aplicar la estrategia en diversos grados (véase la figura 6) (32). En 2005 una evaluación hecha por personal de la Oficina Regional de la OMS para África (con el apoyo del UNICEF, del proyecto INMUNIZATIONbasics y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América) en cinco países de África que habían aplicado la estrategia mostró que la proporción de distritos con más del 80% de los niños completamente inmunizados con DTP se había duplicado con creces (33). Una evaluación en profundidad de nueve países realizada por las mismas entidades en 2007 reveló que la estrategia había sido adoptada por el 90% del total de distritos de esos países. En cambio, sólo algunos de los nueve países están aplicando los cinco componentes de la estrategia (véase el recuadro 11). La evaluación en profundidad señaló que para valorar la eficacia y la sostenibilidad de la estrategia se necesitarían más estudios durante un periodo de tiempo más largo.

Recuadro 11

## Llegar a todos los distritos

La estrategia “Llegar a todos los distritos” se propone mejorar la equidad en el acceso a la inmunización y alcanzar a las poblaciones con más dificultades de acceso. Entraña lo siguiente:

- el restablecimiento de servicios periféricos ordinarios;
- una supervisión de apoyo y capacitación in situ;
- vínculos comunitarios con la prestación de servicios;
- supervisión y utilización de datos para las actividades;
- mejor planificación y gestión de los recursos humanos y financieros.

Se necesitan medidas especiales para garantizar que las poblaciones de difícil acceso puedan recibir vacunas y otras intervenciones sanitarias. Esto incluye actividades en los siguientes ámbitos:

- cartografiar (desde los puntos de vista geográfico, social y cultural) a toda la población, mediante la microplanificación en el nivel de distrito o el nivel local, a fin de identificar y llegar a las poblaciones destinatarias al menos cuatro veces al año;
- reducir el número de personas que quedan incompletamente vacunadas mejorando la gestión, localizando a los afectados y promoviendo la movilización social y la comunicación durante los contactos de inmunización, y aprovechando todas las oportunidades de vacunación;
- fortalecer las capacidades de gestión de los proveedores y los gestores de la inmunización en los niveles nacional y de distrito, y elaborar y actualizar los mecanismos e instrumentos de supervisión;
- proporcionar financiación puntual, apoyo de logística y suministros para la ejecución de los programas en todos los distritos.



En los países con sistemas de salud que funcionan debidamente y donde las poblaciones tienen buen acceso al sistema, los contactos ordinarios de inmunización pueden ser suficientes para controlar las enfermedades prevenibles con vacunas. No obstante, a veces se requieren las denominadas “actividades complementarias” para mejorar la protección de toda la población, por ejemplo, para alcanzar algunos de los objetivos mundiales de eliminación o de erradicación, o para detener un brote. En esas circunstancias, se adopta la modalidad de campaña de movilización masiva, durante la cual todas las personas reciben cierta vacuna, a menudo con independencia de si han sido inmunizadas previamente. Las actividades de erradicación de la polio y de eliminación del sarampión y el tétanos materno y neonatal se basan en este método, complementario a la inmunización sistemática, sea a escala nacional o exclusivamente en las zonas de alto riesgo. Por ejemplo, las campañas de vacunación de “recuperación” contra el sarampión se utilizan para llegar a los niños que puedan haber quedado sin vacunar durante el primer año de vida y los niños que tal vez no hayan desarrollado una respuesta inmune protectora cuando fueron inmunizados por primera vez. Este tipo de campañas también se ha utilizado para controlar brotes de sarampión, fiebre amarilla, difteria y meningitis meningocócica epidémica.



*Un trabajador de salud pone tinta en el dedo de un niño para confirmar que ha sido vacunado contra el sarampión durante la campaña de vacunación contra el sarampión en la Costa de Marfil en Noviembre del 2008.*

Las campañas tienen el potencial de llegar rápidamente a más niños, en particular a los que han quedado al margen de la inmunización sistemática. Además, tienden a abarcar de forma más equitativa a todos los sectores socioeconómicos de la población destinataria. Un análisis de la utilización de vacuna antisarampionosa en una campaña realizada en Kenya mostró una vacunación igual o superior al 90% en todos los quintiles socioeconómicos, frente a la inmunización sistemática, que llegó a menos personas, sólo el 60%, del quintil más pobre (34).

Recuadro 12

## Movilización en masa para ampliar el alcance de la inmunización

Mediante la movilización en masa, el método de las campañas de inmunización suele llegar a más personas que los contactos de inmunización sistemática. Las “semanas de la inmunización” en numerosos países americanos y europeos y los “días de la salud infantil” en muchos países africanos han venido utilizando técnicas de movilización de masas para garantizar en lo posible la cobertura universal.

Los días de la salud infantil, introducidos inicialmente por el UNICEF para administrar suplementos de vitamina A, ofrecen ahora un conjunto integrado de servicios preventivos que pueden incluir, según las necesidades locales, vitamina A, inmunización, comprimidos antihelmínticos, medición del crecimiento y mosquiteros tratados con insecticida. Por lo general se realizan dos veces al año y se dirigen a una gran parte de la población. Durante 2008, más de 52 países celebraron días de la salud infantil, frente a 28 países en 2005. En el mismo periodo, casi se duplicó el número de países que celebraron campañas de este tipo en África oriental y meridional, desde 10 hasta el 18, y se triplicó en África occidental y central, desde 5 hasta 16.

Las semanas de inmunización en las Américas han resultado ser particularmente eficaces para llegar a poblaciones remotas, como las que viven en localidades fronterizas aisladas donde la cobertura de inmunización es limitada. Entre las actividades que tienen lugar en estas campañas semanales se celebran debates, talleres, sesiones de capacitación, exposiciones y eventos en los medios. En Europa, las semanas de inmunización han tenido principalmente una función de movilización social. Las semanas de inmunización se organizan hoy en día en 30 países de Europa, frente a 9 en 2003; en las Américas hoy se organizan en 45 países, frente a 19 en 2003.

Todo esto requiere un sólido sistema de apoyo, que abarca desde la logística y la microplanificación hasta la debida capacitación del personal sanitario, con el respaldo de mecanismos adaptados de comunicación y de seguimiento. Se trata en gran medida de los mismos componentes que constituyen la base de cualquier sistema de atención sanitaria o cualquier otro programa de salud pública.

## La concienciación aumenta la demanda

Es preciso intensificar los esfuerzos para velar por que el público, las instancias normativas y el personal sanitario comprendan la vital importancia de la inmunización tanto para los niños como para los adultos. Se trata de una cuestión indispensable para mantener el apoyo a los programas nacionales de inmunización y para ofrecer información acerca de la introducción de nuevas vacunas y tecnologías en un programa nacional de inmunización.

En particular, los padres deben comprender por qué deben inmunizar a sus hijos. En algunos casos las madres pueden entenderlo, pero tal vez no sepan que es preciso administrarles varias dosis hasta completar el plan de vacunación. Algunas madres pueden negarse a que se inmune a sus niños por razones sociales o culturales.

Es preciso proceder a la movilización de base para inmunizar al nivel comunitario, especialmente en las zonas donde predomina el analfabetismo y apenas hay acceso a los medios de información. Los países han de asegurarse de que se utilicen métodos innovadores para llegar a esas comunidades, por ejemplo, recurriendo a redes de dirigentes comunitarios, líderes religiosos, asociaciones de mujeres y voluntarios en las aldeas. La participación activa de miembros de la comunidad para ayudar al personal sanitario, informando a la población acerca de una próxima sesión de inmunización, ayudando a localizar a los niños que deben recibir la siguiente dosis de vacuna y a los recién nacidos o las embarazadas, por ejemplo, es una forma de aumentar la confianza y la motivación de la comunidad para que solicite servicios de inmunización, y de hacerla participar plenamente en calidad de asociada y no de mera receptora de vacunas.

La generación de demanda en las comunidades, no obstante, es sólo una de las caras de la moneda. El sistema sanitario, y en particular los agentes de salud encargados de vacunar a los miembros de la comunidad, también deben ser

capaces de atender esa demanda de manera fiable. Unos resultados mediocres o el fallo en la prestación de servicios por problemas de transporte, escasez de personal, insuficiencia de suministros o interrupciones de la cadena de frío pueden llevar a una pérdida de confianza y a la caída de la demanda de servicios de inmunización.

A pesar de los ya antiguos esfuerzos de la comunidad internacional, particularmente del UNICEF, para concienciar a la población acerca de la vacunación y generar la demanda correspondiente, muchas comunidades aún no solicitan activamente servicios de inmunización. La baja demanda persiste debido a que no se comprenden bien los beneficios de las vacunas, a errores sobre la inocuidad de las vacunas, a una percepción de incomodidad o de dificultad para acceder a los servicios, y a una baja prioridad de la inmunización, y todo esto sucede especialmente entre las poblaciones más necesitadas.

Hasta ahora, el mensaje fundamental ha sido relativamente sencillo: *Las enfermedades son una amenaza. Hay que vacunarse para prevenirlas.* Pero en el caso de algunas de las vacunas más nuevas, la situación es más compleja. Las vacunas antirrotavirus y neumocócica, por ejemplo, sólo previenen una parte del total de casos de diarrea y de neumonía, respectivamente, porque no todas las causas de diarrea y neumonía pueden prevenirse con vacunas. De todos modos, aunque el mensaje no sea tan sencillo, la inmunización contra estas enfermedades crea una oportunidad de promover activamente la prevención y el tratamiento de la diarrea y la neumonía, que en conjunto son responsables de más del 36% de las muertes entre menores de cinco años. Esas actividades incluyen la promoción de la lactancia materna temprana y exclusiva, el acceso a la gestión de casos en la comunidad, los suplementos de zinc, la reducción de la malnutrición, el lavado de manos con jabón y el control de factores de riesgo ambiental como el agua y el saneamiento (en el caso de la diarrea) y la contaminación del aire de los interiores de las viviendas (en el caso de la neumonía).



## Recuadro 13

## Cómo llegar a las comunidades

En un esfuerzo por incrementar la demanda de inmunización entre los miembros de la comunidad, el UNICEF ha definido algunos métodos básicos de comunicación para ayudar al personal sanitario y a los oficiales locales de salud pública a ofrecer información acerca de las vacunas.

- Mejorar la calidad de la prestación de servicios de administración de vacunas antes de intentar convencer a los miembros de la comunidad de la necesidad de utilizarlas.
- Adaptar los servicios de inmunización a la cultura local de forma que los miembros de la comunidad puedan confiar en ellos.
- Hacer participar a los dirigentes locales como promotores de la inmunización, especialmente los dirigentes tradicionales y religiosos, que normalmente gozan de gran credibilidad y tienen muchos seguidores entre los miembros de la comunidad.
- Definir estrategias para llegar a las mujeres: son las cuidadoras primarias de los niños pequeños, pero en general tienen menos acceso a los medios de información y con frecuencia topan con obstáculos para acceder a los servicios de salud.
- Hacer hincapié en que las enfermedades constituyen una amenaza, pero que esa amenaza puede reducirse mediante la vacunación, así como mediante hábitos básicos como la lactancia materna.
- Explicar la forma de acceder a los servicios de inmunización locales.
- Hacer participar a las comunidades marginadas o insuficientemente atendidas, que a menudo padecen mayores cargas de morbilidad que otros sectores de la población.
- Evaluar el impacto de la estrategia de comunicación en las tasas de cobertura vacunal y en las actividades encaminadas a mejorar el conocimiento de los servicios de inmunización y la confianza en ellos.

## Vigilancia y seguimiento: dos funciones esenciales del sistema de salud

Además de su papel fundamental en la planificación y el seguimiento de programas, el establecimiento de prioridades y la movilización y asignación de recursos, un sistema eficaz de vigilancia de las enfermedades proporciona la información indispensable que se necesita para orientar un programa de inmunización. Ofrece los datos necesarios para seguir las tendencias de la carga de morbilidad y el impacto de los programas de lucha contra las enfermedades, así como para orientar la política de salud pública y conocer los progresos realizados hacia los objetivos mundiales.

El objetivo de la GIVS de vacunar al 90% de los niños en el nivel nacional y al 80% en cada distrito de aquí a 2010 (véase el capítulo 1) y otros métodos asociados, como la estrategia “Llegar a todos los distritos”, que se apoyan en gran medida en el uso de datos para orientar las intervenciones estratégicas, han puesto de manifiesto la necesidad de fortalecer la vigilancia y el seguimiento sistemáticos en todos los niveles.

A lo largo del último decenio se ha avanzado en el establecimiento o en la mejora de sistemas regionales, nacionales y mundiales para la vigilancia de enfermedades prevenibles con vacunas. Un buen ejemplo de sistema de vigilancia singular y con excelentes resultados es la red mundial de vigilancia de la poliomielitis, que permite la detección rápida de casos de polio en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo. En muchos de esos países, donde los sistemas de vigilancia de enfermedades adolecen de graves carencias, se han ampliado los sistemas de vigilancia de la polio para incluir la notificación de otras enfermedades prevenibles mediante vacunas como el sarampión, el tétanos neonatal y la fiebre amarilla.

Además de mejorar la vigilancia basada en casos y la respuesta a brotes de enfermedades como el sarampión y la polio, es preciso fortalecer los sistemas de vigilancia de otras enfermedades prevenibles con vacunas. La disponibilidad de nuevas vacunas para combatir enfermedades como el Hib, la enfermedad meningo-

cocica, la enfermedad neumocócica y la diarrea por rotavirus ofrece la posibilidad de reducir en gran medida la morbilidad y la mortalidad entre los niños. Es indispensable disponer de sistemas de vigilancia eficaces para orientar la adopción de decisiones en la introducción de nuevas vacunas, seguir el impacto de éstas en las pautas de morbilidad y realizar la vigilancia posterior a la comercialización para garantizar la inocuidad de todas las vacunas recién introducidas.

Los sistemas de vigilancia y seguimiento de las enfermedades también deben contar con un mecanismo de alerta temprana en caso de brotes inminentes o en curso, que ofrecen una primera línea de defensa contra la amenaza que suponen las enfermedades emergentes o pandémicas, como la gripe. El Reglamento Sanitario Internacional revisado, que entró en vigor a mediados de 2007, exige a los Estados Miembros que establezcan y mantengan las capacidades básicas de vigilancia en los niveles local, intermedio y nacional. El Reglamento estipula que los países deben ser capaces de detectar, notificar y adoptar medidas iniciales para controlar los brotes de enfermedades de importancia para la salud pública mundial. Esta información proporciona una base para promover en los niveles más altos el apoyo a la vigilancia dentro de los países, y una nueva oportunidad para establecer sinergias entre los distintos sistemas de vigilancia existentes.

En 2007, el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización respaldó el nuevo Marco Mundial para el seguimiento y la vigilancia de la inmunización. Este marco pide lo siguiente: suprimir las barreras de los sistemas de salud a la vigilancia; aumentar la capacidad de vigilancia en los niveles nacional, regional, de distrito y de centro sanitario así como en los centros centinela, cuando proceda; asegurar la calidad de los datos, y vincular la vigilancia de las enfermedades prevenibles con vacunas y el seguimiento de la inmunización a otros sistemas de vigilancia nacionales.

Las actividades de fortalecimiento de la vigilancia, el seguimiento y la evaluación de la inmunización también pueden ayudar a superar las barreras “sistémicas”,

proporcionando datos de mayor calidad que permitan mejorar la gestión del sistema de salud. Por ejemplo, los datos de vigilancia de la inmunización relativos a las tasas de cobertura y las tasas de abandono pueden utilizarse como indicadores de la equidad en el funcionamiento del sistema de salud, es decir, una medida de su capacidad para seguir prestando servicios de salud a poblaciones difíciles de alcanzar (35).

Recuadro 14

### Elementos necesarios para gestionar un buen programa nacional de inmunización

- Motivación política.
- Un liderazgo firme y eficaz y el sentido de propiedad de los programas de inmunización por parte de los países.
- Políticas, planificación, seguimiento y notificación orientados por el país.
- Un comité nacional consultivo técnico sobre inmunización eficaz que facilite la adopción de decisiones basadas en pruebas en el nivel del país.
- Una sólida adopción de decisiones sobre qué vacunas programar, basándose en datos locales, regionales y mundiales.
- Uso de los datos procedentes de la vigilancia ordinaria (cobertura de inmunización, uso y pérdidas de vacunas e incidencia de enfermedades) para la gestión de los programas.
- Capacidad para una planificación financiera eficiente, que incluya una planificación a varios años y una partida destinada a la inmunización en el presupuesto sanitario nacional, así como el conocimiento de los mecanismos de financiación internacional disponibles.
- Un organismo nacional de reglamentación funcional y eficaz.
- Personal sanitario motivado, bien adiestrado y debidamente supervisado.
- Un sistema de vigilancia para detectar, investigar y responder a los eventos adversos asociados a la inmunización.
- Infraestructura y logística para la cadena de frío.
- Un sistema de salud que funcione debidamente y facilite la prestación de servicios de inmunización a todas las comunidades.

## Optimizar el suministro de vacunas

A medida que van apareciendo nuevas vacunas (véase el capítulo 2) y se van necesitando más dosis de vacuna para inmunizar a más personas en más grupos de edad, en muchos países se han ido complicando la logística y la infraestructura necesarias para hacer llegar las vacunas de modo seguro y eficiente desde el fabricante hasta el usuario final sin que disminuya su potencia. En algunas regiones, la infraestructura de almacenamiento en frío no basta para hacer frente al enorme aumento del volumen de vacunas que se envían, que actualmente se ha visto considerablemente incrementado por el voluminoso envasado de las nuevas vacunas. Esta dificultad logística, agravada por el número creciente de vacunas, obliga a los gestores a ser capaces de mantener menores reservas, prever con exactitud la demanda, reducir el despilfarro y prevenir fallos en el funcionamiento del equipo de la cadena de frío, que puede interrumpir el suministro de vacunas y entrañar grandes pérdidas financieras.

En algunos casos, el mayor volumen de los envases empleados para las nuevas vacunas supera el espacio de almacenamiento en frío disponible en los países. Además, ello tiene importantes repercusiones en el costo y la logística del transporte internacional. Por ejemplo, el primer envío de vacuna neumocócica conjugada (679 500 dosis) a Rwanda en marzo de 2009 requería más de 40 metros cúbicos de espacio de almacenamiento en el país. Pero el volumen de envío era incluso mayor, 370 metros cúbicos. El resultado es que fue preciso fletar un avión para transportar la vacuna hasta Rwanda.

Por otro lado, el envasado y la presentación de estos nuevos productos vacunales, a menudo formulados en forma de monodosis, jeringuillas de vidrio ya preparadas y envases voluminosos, tienen repercusiones no sólo en el almacenamiento sino también en las estrategias de prestación de servicios, la eliminación de desechos y la necesidad de capacitación y supervisión de apoyo.

En 2007, la OMS y una organización no lucrativa, PATH, con apoyo de la Fundación

Bill y Melinda Gates, lanzaron Optimize, una iniciativa mundial para ayudar a los países a gestionar la creciente complejidad de la logística de la inmunización. Optimize se propone aprovechar los avances tecnológicos y científicos para ayudar a orientar la obtención de nuevos productos y garantizar la máxima eficiencia y inocuidad sobre el terreno.

Los países llevan 30 años utilizando el mismo sistema, la cadena de frío, para almacenar y transportar vacunas con seguridad desde los fabricantes hasta los usuarios. Ese sistema mantiene las vacunas a temperaturas controladas a lo largo de todo el proceso. Mientras las vacunas podían comprarse a bajo costo y en grandes cantidades, el sistema funcionó, a pesar de las elevadas tasas de pérdida (más del 50% en el caso de ciertas vacunas) y los altos costos de mantenimiento.

Hoy en día, la llegada de vacunas nuevas y más costosas al mercado ha hecho cambiar el panorama. Además, las innovaciones tecnológicas que protegen a estas vacunas y reducen las pérdidas, como los viales monodosis y las jeringuillas ya cargadas de vacuna, exigen un espacio considerablemente mayor en los camiones y los refrigeradores, lo que supone una presión añadida para el sistema. No obstante, se han producido mejoras en otros aspectos: algunas de las nuevas vacunas son termoestables, y la incorporación de un indicador en los viales, una pequeña etiqueta que indica si han estado expuestos al calor, puede hacer que estas vacunas prescindan por completo de la cadena de frío.



*Vacunas antitetánicas con monitores de viales de vacunas, siendo empacadas en los establecimientos de un compañía de vacunas en Bandung, Indonesia.*

Optimize trabaja directamente con los fabricantes y los países para determinar problemas y ensayar soluciones que puedan tener aplicación a escala mundial. Una posible solución podrían ser los carritos de enfriamiento pasivo que se utilizan para transportar fruta y verdura a los supermercados europeos, para transportar las vacunas en los países en desarrollo. Esos carritos no necesitan energía eléctrica, pues se cargan con placas bien aisladas que han sido previamente refrigeradas o congeladas y mantienen temperaturas frescas y constantes durante largos periodos. También son capaces de transportar volúmenes bastante mayores que las neveras portátiles tradicionales, lo que podría ayudar a reducir los costos.

En otros lugares, para hacer frente a los elevados costos de energía y la escasa fiabilidad del suministro eléctrico en los países en desarrollo, Optimize está estudiando el uso de refrigeradores solares sin baterías como medio para mejorar la fiabilidad y la eficiencia de los sistemas de refrigeración en los centros de salud y los dispensarios.

Otra iniciativa es el establecimiento de un grupo consultivo interinstitucional encargado de recomendar presentaciones y envases de vacunas para los países en

desarrollo. El Grupo consultivo sobre presentación y envasado de vacunas ofrece un foro para representantes de organismos de las Naciones Unidas, expertos que participan en la administración de vacunas en el sector público, y representantes de la industria, tanto la Federación Internacional de la Industria del Medicamento como la Red de Fabricantes de Vacunas de los Países en Desarrollo, para debatir cuestiones relacionadas con la presentación y el envasado de vacunas a fin de apoyar la elaboración de productos adaptados para ser utilizados en países en desarrollo.

El Grupo consultivo fue creado en 2007 por la Alianza GAVI para atender las peticiones de la industria relacionadas con el envasado y la presentación de la vacuna neumocócica conjugada y la vacuna contra el rotavirus. En 2008, la OMS asumió la función de convocar al Grupo, cuyo mandato fue ampliado para examinar formatos de presentación y envasado de la vacuna contra el VPH, así como para elaborar directrices más genéricas de presentación y envasado con el fin de abordar toda la gama de vacunas nuevas que se encuentran en fase de desarrollo.

## Combinar las intervenciones para conseguir mayor impacto

El enfoque de la atención primaria, como método eficiente, equitativo y costoeficaz para organizar el desarrollo de los sistemas de salud, vuelve a ocupar un lugar central. La inmunización, uno de los numerosos componentes del sistema de salud de un país, está en buenas condiciones para aprovechar esa mayor visibilidad. Ello se debe a que, en muchos países, la inmunización siempre ha formado parte integral del sistema de salud y se ha beneficiado del potencial sinérgico de éste. Se ha comprobado, por ejemplo, que en los centros de salud donde se ofrece una gama de servicios las tasas de cobertura vacunal tienden a ser más altas.

Durante años, los gestores de los programas de inmunización han instado a los agentes de salud a aprovechar todos y cada uno de los contactos de un niño con el



Figura 7

Los centros de salud más completos tienen mejor cobertura de inmunización<sup>a,b</sup>

Cobertura con tres dosis de DTP (%)

- República Democrática del Congo (380 centros de salud, 2004)
- Madagascar (534 centros de salud, 2006)
- ▲ Media ponderada de la cobertura en el quintil de cada país
- ◆ Rwanda (313 centros de salud, 1999)



<sup>a</sup> Total de 1227 centros para una población de 16 millones de personas

<sup>b</sup> La cobertura de la vacunación no se incluyó en la evaluación de los resultados generales de los centros de salud en una serie de servicios.

<sup>c</sup> Incluye la vacunación de niños no pertenecientes a la población destinatária.

Fuente: (36)

sistema de salud para comprobar su situación en materia de vacunas (y la de su madre) y vacunarle en caso necesario. A su vez, la inmunización puede favorecer la prestación de otras intervenciones sanitarias. Para personas con limitado acceso a centros de salud, es posible que un equipo de inmunización móvil o periférico sea el único contacto que tienen con el sistema de salud: ofrecer más productos (medicamentos, mosquiteros y suplementos nutricionales) o servicios (como comprobar el crecimiento

de los niños y ofrecer asesoramiento prenatal) a esas personas, que a menudo son las más desatendidas, puede tener un efecto positivo en la salud. Las campañas de inmunización también reúnen a gran número de niños y padres en un lugar concreto durante un tiempo limitado, y pueden aprovecharse para ofrecer otras intervenciones sanitarias a muchas personas con las que hasta entonces no habían tenido contacto.

---



*Niño recibiendo un mosquitero impregnado para protegerlo contra malaria durante la campaña de vacunación contra el sarampión en la Costa de Marfil en Noviembre del 2008.*

Además de los beneficios directos para la salud, la combinación de intervenciones sanitarias con fines concretos tiene otras ventajas. La prestación de un conjunto de servicios preventivos y curativos puede aumentar la confianza de la comunidad en el sistema de salud, pues se atiende un número mayor de sus demandas. Mientras tanto, una combinación de intervenciones bien planificada permite aunar recursos humanos y financieros, capacitar al personal de forma conjunta, mejorar la gestión y reducir los costos mediante mecanismos compartidos de transporte y distribución. No obstante, la experiencia ha demostrado que las plataformas que ofrecen múltiples intervenciones pueden repercutir desfavorablemente en la cobertura a menos que las intervenciones estén debidamente orientadas a un fin concreto, existan buenos sistemas de logística que aseguren que las provisiones, el suministro y la entrega funcionen correctamente, y haya suficientes recursos humanos y un buen sistema de seguimiento y evaluación.

Como ejemplos de intervenciones combinadas cabe citar los siguientes:

- Desde 2001, se han aprovechado las actividades ordinarias y complementarias de inmunización contra la polio y el sarampión para distribuir mosquiteros tratados con insecticida (que, cuando se utilizan debidamente, reducen considerablemente el paludismo).
- En 2008, las actividades integradas de inmunización complementaria contra el sarampión permitieron la distribución de más de 35 millones de dosis de vitamina A, 30 millones de dosis de medicamentos antihelmínticos y más de 5,6 millones de mosquiteros tratados con insecticida (37). Esas intervenciones, incorporadas a las campañas de inmunización antisarampionosa, pueden servir para aumentar rápidamente la demanda de vacuna, al tiempo que se dirigen a poblaciones difíciles de alcanzar con intervenciones añadidas capaces de reducir la mortalidad entre los menores de cinco años.
- La GPEI calculó que, para finales de 2006, la combinación de sus actividades de inmunización con OPV con la distribución de comprimidos de vitamina A había contribuido a evitar 1,25 millones de muertes en todo el mundo (38).
- El Programa acelerado de supervivencia y desarrollo del niño, establecido en 2002 y gestionado con apoyo del UNICEF y el Organismo Canadiense de Desarrollo Internacional (CIDA), se creó para ayudar a incrementar la prestación de un conjunto de intervenciones sanitarias básicas en distritos de 11 países africanos con elevadas tasas de mortalidad entre menores de cinco años. Según una evaluación realizada en 2008, podía conseguirse un impacto rápido en las tasas de mortalidad gracias al conjunto de intervenciones, especialmente mediante la distribución de vitamina A y mosquiteros.

## Combatir el miedo con conocimientos y pruebas objetivas

A medida que ha aumentado la cobertura vacunal y ha disminuido la incidencia de las enfermedades prevenibles con vacunas, particularmente en los países industrializados, la inmunización ha pasado a ser víctima de su propio éxito. A medida que las enfermedades que previene la inmunización se han hecho menos frecuentes y menos visibles, ha aumentado la preocupación acerca de los potenciales efectos secundarios de las vacunas.

En los países tanto en desarrollo como industrializados, la pérdida de confianza del público en una vacuna a causa de asociaciones reales o espurias con eventos adversos puede frenar o incluso interrumpir las actividades de inmunización, con consecuencias potencialmente desastrosas. Por ejemplo, un estudio británico de 1999, que adolecía de fallos científicos pero fue objeto de gran difusión (39), en el que se vinculaba la vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola con el autismo, suscitó entre los padres de muchos países una preocupación, que aún persiste en nuestros días, acerca de la inocuidad de la vacuna. Al cabo de diez años, el sarampión está regresando a varios países industrializados, entre ellos Austria, Israel, Italia, Suiza y el Reino Unido. Los CDC han notificado un número sin precedentes de casos de sarampión en los Estados Unidos durante los siete primeros meses de 2008, muchos de ellos entre niños cuyos padres habían rechazado la inmunización. Otro caso conocido al respecto es el de Nigeria, donde en 2002 y 2003 corrieron rumores de que la OPV se estaba utilizando para reducir la fecundidad de las muchachas jóvenes, lo que interrumpió la inmunización contra la polio durante 12 meses en varios estados. El resultado fue una epidemia nacional de polio que acabó extendiéndose a 20 países de África, Asia y el Oriente Medio previamente libres de la polio.

Para hacer frente a esos rumores y a los eventos adversos derivados de la inmunización se requiere un sistema eficiente de vigilancia e investigación posterior a la comercialización que pueda valorar si esos eventos se deben realmente

a las vacunas. Parte de ese sistema debería prever la comunicación de los resultados al personal sanitario, los funcionarios de salud, los padres y la población general. La comunicación ha de ser franca y no alentar temores que puedan poner en peligro futuras actividades de vacunación y reducir sus beneficios. La mayoría de los países industrializados cuentan con un sistema de vigilancia e investigación posterior a la comercialización. Los países en desarrollo están, en conjunto, avanzando en la detección y la gestión de los informes de eventos adversos. Aún hay muchos países, no obstante, que carecen de la experiencia o los recursos necesarios para investigar rumores o informes de eventos adversos derivados de la inmunización y para restablecer la confianza de la población.

En 1999, la OMS estableció un Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, formado por expertos independientes y encargado de responder de forma rápida, eficiente y científicamente rigurosa a los rumores e informes relacionados con la inocuidad de las vacunas. Entre las cuestiones de las que se ha ocupado el Comité recientemente figuran las siguientes:

- Supuestos vínculos entre la vacuna contra la hepatitis B y la esclerosis múltiple: el Comité observó que no se habían encontrado pruebas de ese vínculo;
- Supuestos vínculos entre el tiomersal, conservante de vacunas (conocido como timerosal en algunos países), y el autismo en niños: el Comité no encontró pruebas de toxicidad en niños o en adultos expuestos al tiomersal contenido en las vacunas;
- La inocuidad de las vacunas antirrotavirus recientemente autorizadas: para el Comité, los perfiles de inocuidad previos a la autorización son tranquilizadores pero se requiere una cuidadosa vigilancia poscomercialización en el nivel de los países.

Recuadro 15

### Red de Seguridad Vacunal para sitios web de calidad

“¿Puede esta nueva vacuna contra el rotavirus provocar efectos secundarios en mi bebé?”

“¿Puede una embarazada ser vacunada contra el tétanos sin que ni ella ni el feto corran el riesgo de sufrir problemas de salud?”

“¿Es segura la nueva vacuna contra el papilomavirus humano?”

Para encontrar respuestas a esas preguntas, muchas veces los particulares, los funcionarios de salud y el personal sanitario en ejercicio recurren a Internet. Hay la misma probabilidad de que los sitios web que consulten contengan información inexacta, no objetiva, errónea o injustificadamente alarmante como de que contengan información fiable. En 2003, para conseguir que la proporción de información fiable en Internet fuese mayor, la OMS, impulsada por su Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas y otros miembros de la comunidad dedicada a la salud y el desarrollo, puso en marcha un servicio de “Red de Seguridad Vacunal”, que enumera los sitios web que contienen información sobre inocuidad de las vacunas que ha sido considerada sólida y fiable por un equipo de la OMS. Para cumplir las normas exigidas, los sitios web deben, entre otras cosas, declarar quiénes son sus propietarios y patrocinadores así como sus fuentes de información y su política de protección de datos.

En marzo de 2009, la red estaba formada por 29 sitios (40).

## Progresos notables, enormes retos

Los logros de la inmunización han sido inmensos, pero también lo son las dificultades que aguardan en el camino hacia los ODM relacionados con la inmunización y los objetivos de la GIVS (en particular, el objetivo de alcanzar una cobertura de inmunización del 90% a escala nacional y de al menos el 80% en cada distrito antes de 2010 - véase el capítulo 1). Llegar a los 24 millones de niños que cada año quedan sin vacunar no será fácil. El éxito dependerá de que se utilicen mejor los datos de vigilancia y seguimiento en el nivel local para identificar y

dirigir las actividades hacia esos niños. También habrá que realizar investigaciones operacionales que ayuden a encontrar enfoques innovadores y soluciones adaptadas a las necesidades locales.

Los esfuerzos encaminados a alcanzar los objetivos mundiales se han centrado en salvar algunas de las principales barreras que frenan el aumento de la cobertura de inmunización. Entre esas barreras figuran las limitaciones que en algunos países suponen las deficiencias de los sistemas de salud, la dificultad de la administración de vacunas, el fracaso de muchos gobiernos a la hora de movilizar a las poblaciones y generar una demanda bien informada, la amenaza mundial que suponen los rumores falsos o no documentados acerca de la inocuidad de las vacunas y los déficits proyectados en materia de financiación. Se han forjado nuevas alianzas mundiales para ayudar a abordar esos y otros retos, recabando nuevos fondos para la inmunización y reuniendo a personas de los sectores público y privado y de la sociedad civil que cuentan con los conocimientos, la experiencia, la pericia técnica y el ingenio necesarios para resolver esos problemas colectivos.

Pero incluso cuando se hayan alcanzado los objetivos mundiales, el éxito se medirá respecto de un rasero más: la sostenibilidad de los logros realizados. Los sólidos cimientos que se están colocando, el fortalecimiento de los sistemas de salud y los programas de inmunización, los nuevos mecanismos mundiales de financiación a largo plazo para la inmunización (véase el capítulo 4), las nuevas y dinámicas alianzas mundiales y asociaciones públicoprivadas en pro de la salud, y las estrategias de información y comunicación más receptivas, ayudarán a asegurar que los progresos a largo plazo no se sacrifiquen en aras de la obtención de resultados a corto plazo.

Recuadro 16

### Fortalecimiento de la vigilancia poscomercialización de las vacunas recientemente autorizadas

En los últimos años ha ido creciendo la inquietud respecto de la posibilidad de que en las a veces difíciles condiciones de los países en desarrollo, la investigación de un incidente adverso tras el uso sistemático de una vacuna recientemente autorizada no se lleve a cabo con la misma rapidez o fiabilidad que en los países industrializados. Esa inquietud llevó a la OMS a establecer en 2009 la Red mundial de vigilancia poscomercialización de las vacunas recientemente autorizadas. Esta red reúne a ciertos países en desarrollo para que intercambien información acerca de eventos adversos consecutivos a la inmunización mediante un enfoque armonizado. Los países miembros aportarán datos sobre eventos adversos a una base de datos común que reside en el Centro de Seguimiento de Uppsala, centro colaborador de la OMS en Suecia. Intercambiarán información acerca de eventos adversos consecutivos a la inmunización y forjarán sólidos vínculos entre sus programas nacionales de inmunización, organismos reglamentarios y centros nacionales de farmacovigilancia. La Red difundirá datos de inocuidad entre los países miembros y, a escala más amplia, los datos se transmitirán a otros países, fabricantes de vacunas y organismos de suministro de vacunas de las Naciones Unidas.

En 2006, la OPS estableció una red de vigilancia formada por cinco países miembros (Argentina, Brasil, México, Panamá y República Bolivariana de Venezuela) que funciona de forma análoga a la red mundial.







Capítulo 4

# **Invertir en inmunización**

## Mensajes fundamentales

- La inmunización sigue siendo una de las intervenciones sanitarias más eficaces en relación con el costo, incluso con las vacunas más recientes y caras.
- Al mantener a los niños sanos, la inmunización ayuda a aumentar la esperanza de vida y el tiempo invertido en actividades productivas, con lo que contribuye a la reducción de la pobreza (ODM 1).
- Desde 2000, el gasto público en vacunas e inmunización no ha dejado de aumentar.
- Desde 2000, la parte de la asistencia al desarrollo destinada a la inmunización ha crecido cerca de un 13%.
- Desde 2005, los donantes bilaterales están utilizando mecanismos de financiación y alianzas de base amplia para apoyar al sector sanitario en conjunto.
- Las nuevas fuentes de financiación y los mecanismos de financiación innovadores están proporcionando fondos predecibles y a largo plazo para la inmunización.
- Sigue habiendo un déficit de financiación que es preciso resolver para poder alcanzar los objetivos mundiales.

Primero llegaron las vacunas: a principios de los años setenta, ya se disponía de vacunas contra unas 20 enfermedades, y en la mayoría de los países se estaban utilizando para grupos de población de alto riesgo (viajeros y militares, entre otros) o para campañas masivas ocasionales, pero no de forma rutinaria en un régimen organizado y sistemático. A mediados de ese decenio nació el Programa Ampliado de Inmunización (PAI), concebido para fijar y coordinar, a escala mundial, el uso sistemático de las vacunas en programas nacionales de inmunización y con ello proteger al mayor número posible de niños en el mundo contra seis enfermedades infecciosas (difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, poliomielitis y tuberculosis). A mediados de los años ochenta ya se tenían pruebas de que esos programas de inmunización podrían, en cuestión de unos cuantos años, proteger a millones de niños contra la enfermedad y la muerte (41). A principios de los años noventa, el UNICEF, la OMS y otros asociados impulsaron la inmunización infantil universal, lo que ayudó a incrementar la cobertura de inmunización hasta un promedio mundial cercano al 80%.

En todo este proceso, no obstante, y hasta la fecha, han ido surgiendo preguntas acerca de la economía de la inmunización. La eficacia de la inmunización es evidente, pero ¿cuánto cuesta? ¿Es eficaz en relación con el costo? ¿Y quién la financia?

Esas preguntas se están formulando con creciente insistencia a medida que se van obteniendo nuevas vacunas, se van materializando nuevas fuentes de financiación y nuevos recursos, y van fijándose nuevas metas, como los ODM y los objetivos de la GIVS (véase el capítulo 1), que reclaman grandes reducciones en la mortalidad infantil y materna y con ello intensifican la presión para aprovechar al máximo el potencial que tiene la inmunización para salvar vidas.

## ¿Cuánto cuesta la inmunización?

En el decenio de 1980, el gasto medio anual total en inmunización en los países de ingresos bajos era de US\$ 3,50-5,00 por nacido vivo. Para el año 2000, la cifra había aumentado pero sólo ligeramente, hasta unos US\$ 6,00 por nacido vivo. El apoyo de la Alianza GAVI a la inmunización, que comenzó ese año, permitió que muchos de los países más pobres del mundo fortaleciesen sus sistemas de administración sistemática de vacunas e introdujesen en sus programas de inmunización vacunas insuficientemente utilizadas, como las vacunas contra la fiebre amarilla, la hepatitis B y el Hib. Como cabía esperar, el gasto en inmunización comenzó a aumentar de nuevo.

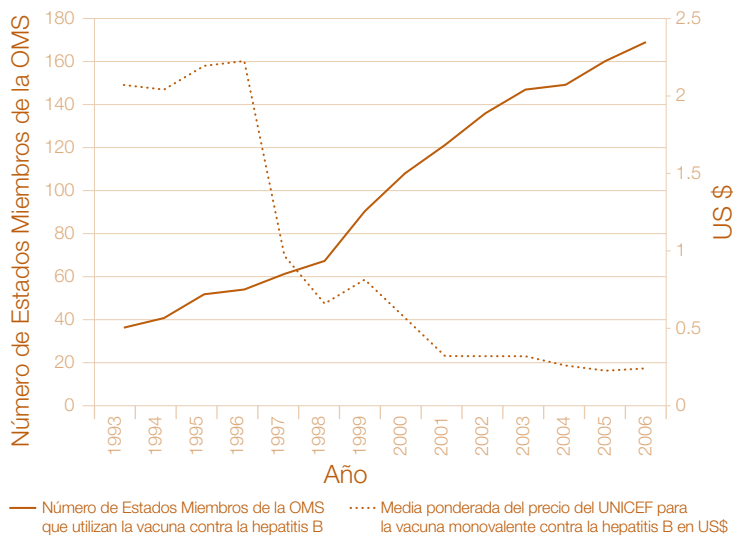
Para 2010, es probable que el costo por nacido vivo de la inmunización con las vacunas tradicionales además de las vacunas contra la hepatitis B y el Hib alcance los US\$ 18,00. Después de 2010, la ampliación de la cobertura vacunal con nuevas vacunas hasta los niveles necesarios para alcanzar los ODM y los objetivos de la GIVS seguramente superará los US\$ 30,00 por nacido vivo.

Hay varias razones que explican el aumento de los costos de la inmunización. En primer lugar, el precio de las vacunas nuevas e infrautilizadas es más alto que el de las vacunas más antiguas; su precio es de varios dólares por dosis frente a los pocos céntimos por dosis que cuestan las vacunas tradicionales. Las vacunas (y el material de inyección) son hoy en día el componente más caro de la inmunización, cuando antes lo eran los recursos humanos y las operaciones. En los años ochenta, los costos en concepto de recursos humanos y operaciones constituían la mayor parte de los costos de inmunización, mientras que el costo de las vacunas propiamente dichas sólo suponía el 15%. Hoy en día, los esfuerzos encaminados a acelerar la adopción de las vacunas más recientes por los países en desarrollo (por ejemplo, la vacuna neumocócica conjugada, la vacuna antirrotavirus y la vacuna contra el VPH) podrían hacer que la proporción del componente vacunal llegase al 60% del costo total. De todos modos, los costos de las vacunas deberían disminuir

a medida que el uso de esas vacunas más nuevas se generalice, ya que los métodos de producción se hacen más eficientes al tiempo que se expanden el mercado y la demanda y que los proveedores múltiples (incluidos fabricantes de países en desarrollo) van entrando en el mercado. El precio de la vacuna de la hepatitis B, por ejemplo, ha caído drásticamente durante el último decenio (véase la figura 8).

Figura 8

Relación entre el número de Estados Miembros de la OMS que utilizan la vacuna contra la hepatitis B y el precio medio ponderado del UNICEF para la vacuna monovalente



Fuente: OMS, basado en datos de programas recibidos de los Estados Miembros de la OMS y media ponderada del precio del UNICEF para la vacuna monovalente contra la hepatitis B

En segundo lugar, como las vacunas son sensibles a la temperatura, la expansión de los regímenes de inmunización con vacunas nuevas e infrautilizadas (en especial la vacuna neumocócica conjugada, la vacuna contra el rotavirus y la vacuna contra el VPH) aumentará la cantidad de vacunas que han de pasar por la cadena de frío. Esa mayor cantidad de vacunas ha de ser gestionada, almacenada y transportada,

y supondrá una presión considerable para las cadenas de suministro nacionales existentes. Como tal, el sistema de inmunización necesitará más inversiones para poder hacer frente a las circunstancias.

En tercer lugar, la introducción de vacunas infrautilizadas y las vacunas nuevas conlleva costos añadidos en concepto de capacitación de personal para administrarlas de manera segura y eliminar los desechos, actualización e impresión de nuevas tarjetas de inmunización, ampliación de las actividades de vigilancia y seguimiento de las enfermedades añadidas, e información a las comunidades acerca de los beneficios de las vacunas.

En cuarto lugar, llegar al 20% de niños de difícil acceso que no están recibiendo las tres dosis de DTP es cada vez más complicado y costoso, pues en muchos casos ello se debe a razones geográficas, conflictos civiles o falta de recursos de los servicios de salud (véase el capítulo 3). Además, para llegar a más niños con las vacunas, muchos países deben recurrir a servicios periféricos y actividades de inmunización complementarias, como campañas de vacunación en masa y días de la salud infantil. Esas estrategias requieren inversiones cada vez mayores en inmunización.

Para fijar el precio de esos costos de la inmunización cada vez mayores, un análisis de la OMS y el UNICEF publicado en 2008 (7) calculó cuánto costaría alcanzar los objetivos de la GIVS en 117 Estados Miembros de la OMS de ingresos bajos y medios-bajos entre 2006 y 2015. La factura total se elevaba a US\$ 76 000 millones. Para los 72 países más pobres, la cifra ascendía a US\$ 35 000 millones, lo que les permitiría proteger a más de 70 millones de niños. Esos países, no obstante, reúnen las condiciones necesarias para recibir financiación de la Alianza GAVI y han recibido apoyo para introducir vacunas infrautilizadas y nuevas, así como para fortalecer sus sistemas de inmunización.

Los 45 países restantes son aquellos cuyo INB per cápita los clasifica como países de ingresos medios-bajos según la clasificación del Banco Mundial (42). Treinta



y cinco de esos países no pueden optar a la financiación de la Alianza GAVI y afrontan dificultades cada vez mayores para financiar la introducción de vacunas infrautilizadas y nuevas. La población total de esos países se acerca a los 2000 millones de personas, entre ellas unos 30 millones de niños. En algunos de esos países, muchas personas viven con menos de US\$ 2 al día y necesitan apoyo de las autoridades nacionales y la comunidad internacional para atender sus necesidades básicas, entre ellas la inmunización. Existen varias estrategias que podrían ayudar a prestar asistencia a estos países de modo que tuvieran acceso a las vacunas nuevas e infrautilizadas, inclusive asistencia técnica en materia de vigilancia de enfermedades, evaluación, establecimiento de prioridades y adopción de decisiones; una mejor participación del sector privado en la prestación de servicios de inmunización; búsqueda de nuevas oportunidades de financiación y colaboración entre países para abordar el reto de la adquisición y la fabricación de vacunas, y la garantía de la calidad de éstas.

## ¿Merece la pena la inversión?

Las inversiones en inmunización siguen aumentando, y los esfuerzos para alcanzar los objetivos internacionalmente aceptados supondrán un considerable aumento de los costos. Para la OMS y el UNICEF, los objetivos de la GIVS son escalones imprescindibles para alcanzar el ODM 4. Llegar a esos objetivos (véase el capítulo 1) significaría proteger a los niños contra 14 enfermedades: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, polio, tuberculosis, hepatitis B, Hib, rubéola, enfermedad meningocócica, enfermedad neumocócica, diarrea por rotavirus y (en ciertas zonas) encefalitis japonesa y fiebre amarilla.

Aún así, ¿merece la pena la inversión? Si todos los países consiguen llegar al 90% de los menores de cinco años con estas vacunas, para 2015 la inmunización podría prevenir 2 millones de muertes más al año en este grupo de edad, lo que supondría una importante contribución hacia el logro del ODM 4. Esto entrañaría una importante

reducción (60-70%) respecto de 2000 del número de niños menores de cinco años que mueren por enfermedades prevenibles con vacunas.

Además, según datos recientes, la inmunización, incluso con las vacunas más caras, sigue suponiendo una buena inversión y una intervención sanitaria de demostrada costoeficacia (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49). Un ejemplo extremo es su capacidad para eliminar una enfermedad por completo del panorama de la salud pública mundial, como la viruela, o de grandes zonas del mundo, como la polio. La erradicación de la viruela costó US\$ 100 millones a lo largo de un periodo de 10 años hasta 1977. Esa inversión, según una estimación (50), lleva desde entonces ahorrando al mundo alrededor de US\$ 1300 millones al año en costos de tratamiento y prevención.

Además de contribuir de manera considerable a la mortalidad infantil, las enfermedades prevenibles con vacunas también constituyen una importante causa de enfermedad y discapacidad entre los niños tanto de países industrializados como en desarrollo. El ejemplo clásico de las vacunas que previenen graves discapacidades ha sido la prevención de la poliomielitis parálitica en cientos de miles de niños desde la llegada de la GPEI. Además, antes de que se generalizase el uso de la vacuna antisarampionosa, el sarampión era la principal causa de ceguera entre los niños en los países en desarrollo, y provocaba entre 15 000 y 60 000 casos de ceguera al año (51). Otras complicaciones del sarampión que producen graves discapacidades neurológicas son las encefalitis postinfecciosas y la panencefalitis esclerosante subaguda. También puede prevenirse mediante la inmunización la rubéola congénita, asociada con sordera, ceguera y grave retraso mental.

Entre las vacunas más nuevas, se ha demostrado que la vacuna neumocócica reduce la otitis media aguda grave, una de las enfermedades infantiles más comunes que requieren atención médica en los países industrializados. Más recientemente se ha demostrado que el uso de la vacuna neumocócica está asociado a una reducción del 39% en el número de hospitalizaciones por neumonía debida a cualquier causa (52). Una gran proporción de los niños que sobreviven a un episodio

de meningitis neumocócica quedan afectados por discapacidades a largo plazo: un estudio reciente realizado en Bangladesh demostró que cerca de la mitad de los niños padecían discapacidades neurológicas, como pérdidas auditivas y visuales, o retrasos en el desarrollo (53).

Del mismo modo, la diarrea por rotavirus es una causa común de consultas o de hospitalizaciones entre niños de los países tanto industrializados como en desarrollo. En un gran ensayo clínico realizado en 11 países de Norteamérica y Europa, se ha demostrado que el uso de la vacuna antirrotavirus reduce en un 95% el número de consultas y hospitalizaciones debidas a la diarrea por rotavirus (54). En África, por cada 100 vacunados se prevenían tres casos de diarrea grave que requerían hospitalización (55).

Así pues, mientras que sólo la repercusión en la mortalidad infantil sería argumento suficiente para utilizar las vacunas en los países en desarrollo, la reducción de la discapacidad a largo plazo entre los niños y el ahorro de costos derivado de la disminución de las visitas a dispensarios y las hospitalizaciones justifican sobradamente su uso en niños en todas partes.

La ecuación de la costoeficacia en la inmunización, no obstante, debe tener en cuenta algo más que su efecto positivo en la salud individual y comunitaria. Al mantener sanos a los niños, la inmunización alarga la esperanza de vida y el tiempo invertido en actividades productivas, con lo que contribuye a la reducción de la pobreza (ODM 1). Como concluyó recientemente un equipo de la Escuela de Salud Pública de Harvard en un estudio sobre la economía de la inmunización en los países que reciben apoyo de la Alianza GAVI, los niños sanos obtienen mejores resultados académicos y los adultos sanos son no sólo más productivos en el trabajo sino también más capaces de ocuparse de la salud y la educación de sus niños. Las familias sanas también tienen más probabilidades de ahorrar para el futuro; como suelen tener menos niños, los recursos que se invierten en ellos van más lejos, con lo que mejoran sus perspectivas en la vida (56).

## ¿Quién paga la factura y cómo?

En el análisis realizado por la OMS y el UNICEF para calcular cuánto costaría alcanzar los objetivos de la GIVS (7) no sólo se estimó el precio total, sino que se comparó éste con las estimaciones de la financiación en el futuro, y se calcularon los déficit de financiación previstos entre 2006 y 2015. Respecto de los 72 países más pobres, se espera contar con una corriente de financiación estimada de US\$ 25 000 millones para apoyar la inmunización, procedente de fuentes públicas, multilaterales y otras (incluida la Alianza GAVI). Si la factura total de la inmunización es de US\$ 35 000 millones en esos países, esto deja un mandato no financiado y un déficit de financiación de US\$ 10 000 millones. Así pues, todos los años es preciso financiar un déficit de alrededor de US\$ 1 000 millones para que se puedan alcanzar los objetivos de la GIVS y el ODM 4.

Para comprender de forma más clara quién paga la factura de la inmunización, conviene examinar cada fuente de financiación por separado.

### Gobiernos nacionales

Desde el lanzamiento del PAI en 1974, la financiación de las vacunas y la inmunización en los países en desarrollo ha sido posible en gran medida gracias al apoyo de la comunidad sanitaria mundial, inicialmente de fuentes multilaterales y bilaterales y de bancos de desarrollo internacionales. En los años setenta y ochenta, se hicieron enormes inversiones para alcanzar la meta de la inmunización infantil universal, establecida en 1990, que incluyeron importantes inversiones en material e infraestructura.

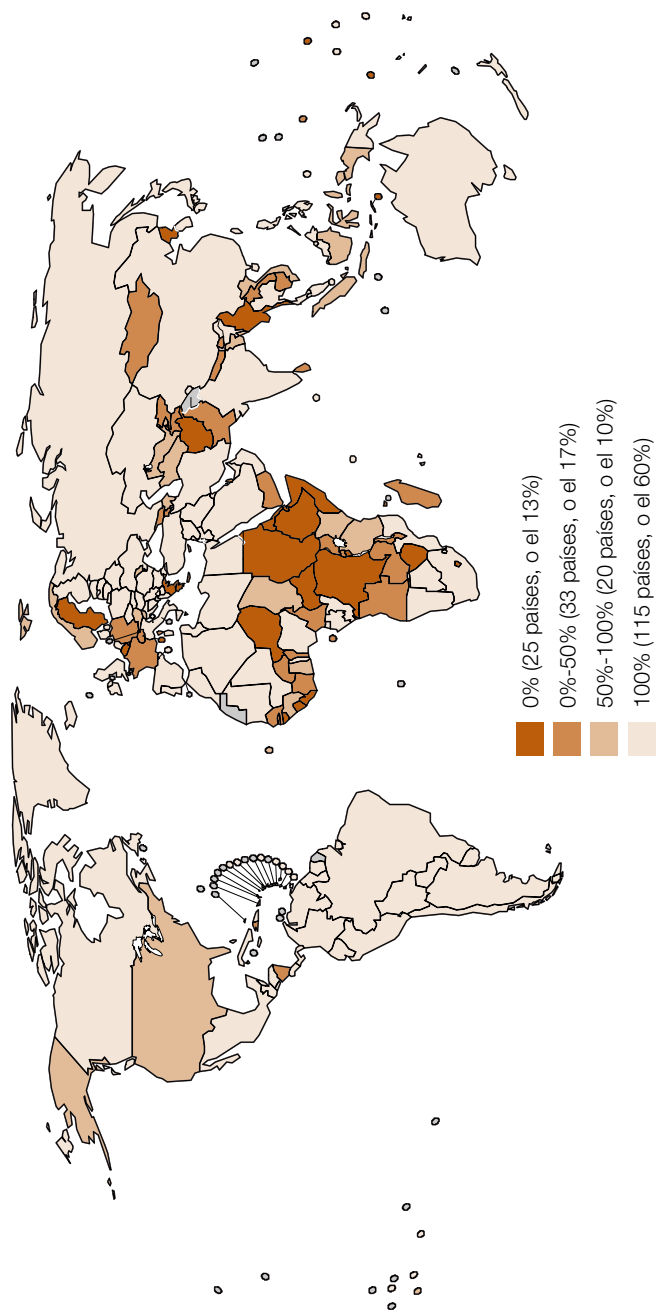
No obstante, a partir de 1990, comenzó a disminuir gradualmente la financiación de los donantes para sostener los servicios de inmunización sistemática; la mayor parte de la financiación se orientó hacia iniciativas de erradicación y control de

enfermedades. Al mismo tiempo, muchos gobiernos de países en desarrollo descuidaron la necesidad de utilizar sus propios recursos internos para pagar las vacunas y la inmunización básicas. La consecuencia fue que la inmunización empezó a dar peores resultados y la cobertura vacunal se estancó a lo largo de los años noventa.

En esta situación, cabe mencionar ciertas excepciones, como los países de las Américas que ya disponían de un mecanismo regional de financiación de vacunas. En 1979, la OPS estableció un Fondo Rotatorio para ayudar a todos los países de la región a conseguir mayor autonomía en la adquisición de vacunas para la inmunización sistemática. Se trata de un fondo mancomunado capaz de garantizar bajos precios para las vacunas mediante la firma de contratos por grandes volúmenes con los fabricantes. El mecanismo permite que los países participantes adquieran vacunas, con moneda local y con el pago diferido hasta 60 días después de la entrega. El resultado es que la mayoría de los países de las Américas son hoy en día prácticamente autosuficientes en la financiación de las vacunas y la inmunización, y que más del 90% de los costos son sufragados con cargo a los recursos de los gobiernos nacionales.

Otra parte del éxito del modelo de la OPS para financiar la inmunización fue el requisito de que los países previesen una partida independiente en el presupuesto nacional para la adquisición de vacunas. Esa partida independiente contribuyó en gran medida a incrementar la financiación pública de las vacunas y la inmunización sistemática en las Américas, pues con ello se dio visibilidad a la inmunización como elemento permanente del proceso nacional de planificación y presupuestación. Las partidas presupuestarias también facilitan el seguimiento de los recursos y permiten una mayor transparencia en el gasto. Y, lo que es más importante, indican un compromiso político a largo plazo capaz de preservar las asignaciones presupuestarias dedicadas a la inmunización durante las crisis económicas.

Figura 9  
Financiación pública de las vacunas para la inmunización sistemática, 2007



Fuente: (57, 71)

Un análisis realizado por la OMS de los indicadores de la financiación de la inmunización en 185 países, recogidos por medio de un sistema de seguimiento conjunto de la OMS y el UNICEF, confirmó que separar las compras de vacunas como partida independiente en el presupuesto sanitario nacional va asociado indefectiblemente a mayores asignaciones presupuestarias para las vacunas y la inmunización sistemática (57).

En 2007, los 193 Estados Miembros de la OMS estaban financiando en promedio un 71% de sus costos de vacunas (33% en los países de ingresos bajos y medios-bajos). De ellos, el 86% de los países informaron de que disponían de una partida destinada a las vacunas en sus presupuestos sanitarios nacionales (75% de los 117 países de ingresos bajos y medios-bajos).

A partir del análisis de costos realizados por la OMS y el UNICEF en 2008 (7), se estima que el 40% de los costos de inmunización correspondientes al periodo 2006-2015 será sufragado por los gobiernos nacionales. Otros estudios han demostrado que desde el año 2000 el gasto público en vacunas e inmunización ha estado aumentando a un ritmo constante.

### **Donantes multilaterales, bilaterales y otros**

Para que haya alguna posibilidad de alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio en 2015, la asistencia internacional al desarrollo, según una estimación ampliamente citada (58), debe duplicarse respecto de la cifra actual de US\$ 50 000 millones al año. Además, debería gastarse primordialmente en los países más pobres. Como ya se ha mencionado, la inmunización por sí sola requerirá US\$ 1000 millones al año durante el decenio 2006-2015, para ayudar a alcanzar los ODM.

Muchos gobiernos donantes han prometido aumentar su asistencia al desarrollo hasta el 0,7% de su PIB, pero pocos han cumplido esa promesa.

Desde que comenzó el apoyo de la GAVI en 2000, la financiación destinada a la inmunización procedente de fuentes multilaterales, bilaterales y otras aumentó en un 13% (cifra no ajustada en relación con la inflación), desde un promedio de US\$ 2,6 por lactante hasta US\$ 3,0 por lactante. Según las proyecciones, la financiación global procedente de donantes multilaterales, bilaterales y otras fuentes externas alcanzará un promedio de US\$ 2,7 por lactante entre 2005 y 2010, por lo que se mantiene aproximadamente en su nivel de base.

A partir de 2005, no obstante, el entorno de la financiación por donantes comenzó a cambiar. A escala mundial, los donantes bilaterales empezaron a recurrir cada vez más a la Alianza GAVI para canalizar los fondos. En el nivel de los países, se comenzó a abandonar la prestación de apoyo directo a proyectos o intervenciones individuales para utilizar cada vez más mecanismos de financiación de base amplia, o alianzas, con el fin de apoyar al sector sanitario en conjunto.

### **La Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis**

Además de los mecanismos más amplios de financiación de la inmunización, se



han creado varias alianzas entre los sectores público y privado para alcanzar determinados objetivos en materia de inmunización. Se trata de actividades con fines concretos que contribuyen considerablemente a objetivos de inmunización más amplios, contribución que a menudo pasa desapercibida. Un ejemplo impresionante es el amplio impacto que ha tenido la inversión a nivel mundial en la Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Poliomiélitis (GPEI), una alianza públicoprivada lanzada en 1988 y encabezada por la OMS, la Asociación Rotaria internacional, los CDC y el UNICEF.

Desde 1988, se han invertido en la Iniciativa más de US\$ 6000 millones de recursos internacionales, además de una cantidad que se estima equivalente en forma de aportaciones en especie en el plano nacional. Una parte importante de esos fondos se asignaron al fortalecimiento de la inmunización sistemática y de los sistemas de salud, así como al avance hacia los objetivos de la GIVS (véase el capítulo 1). Alrededor del 50% del presupuesto anual de la GPEI se invierte en actividades de inmunización complementarias contra la polio, como la adquisición de vacunas y el transporte del personal encargado de la vacunación. El 50% restante se utiliza para la capacitación de personal sanitario, la microplanificación en el nivel de distrito, la renovación de sistemas de cadena de frío para vacunas y el aumento de la capacidad técnica de las redes de vigilancia y seguimiento de las enfermedades prevenibles con vacunas.

La GPEI se financia cada vez más por medio de mecanismos innovadores. Además del apoyo sostenido de los donantes tradicionales, esos mecanismos incluyen nuevas alianzas de financiación entre la Asociación Rotaria Internacional y la Fundación Bill y Melinda Gates; una contribución única realizada en 2007 por el Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización y una asignación presupuestaria del grupo de países del G8, que incluye no sólo ayuda al desarrollo sino también recursos internos.

Otro mecanismo de financiación es la Sociedad de Inversión para la Polio, lanzada en

2003 por el Banco Mundial, la Fundación Bill y Melinda Gates, la Asociación Rotaria Internacional y la Fundación de las Naciones Unidas. Entraña el uso de créditos en condiciones favorables a largo plazo concedidos por la Asociación Internacional de Fomento, entidad del Banco Mundial, para que los países adquieran vacuna antipoliomielítica oral. Cuando concluye el programa de erradicación de la polio del país receptor, la Sociedad de Inversión para la Polio reasume los créditos, que en la práctica se convierten en donaciones, utilizando un fondo rotatorio establecido por la Fundación Bill y Melinda Gates, la Asociación Rotaria Internacional y la Fundación de las Naciones Unidas. A principios de 2009, dos países, Nigeria y el Pakistán, estaban utilizando este mecanismo de financiación.

### La Alianza GAVI

La Alianza GAVI es una alianza sanitaria públicoprivada de ámbito mundial formada por gobiernos de países industrializados y en desarrollo, organizaciones internacionales (UNICEF, OMS y Banco Mundial), fundaciones (en particular, la Fundación Bill y Melinda Gates), organizaciones no gubernamentales, fabricantes de vacunas de países industrializados y en desarrollo, la sociedad civil e instituciones de salud pública y de investigación. Todos sus miembros han suscrito la misión declarada de la Alianza de salvar vidas de niños y proteger la salud de la población mejorando el acceso a la inmunización en los países pobres.

La Alianza GAVI presta apoyo a todos los países que cumplen ciertos requisitos, primordialmente para vacunas e inmunización, pero también para fortalecer los sistemas de salud y la labor de las organizaciones de la sociedad civil, así como para garantizar la inocuidad de la inmunización. Para poder recibir apoyo de la Alianza, los países deben tener un INB per cápita inferior a US\$ 1000. También deben tener un plan amplio de inmunización a varios años, con el correspondiente cálculo de costos. Hasta 2005, 75 países reunían las condiciones exigidas para recibir apoyo de la GAVI. En 2003, el número de países bajó a 72, debido a los cambios en el INB per cápita.

A finales de 2008, la Alianza GAVI había recibido un total acumulado de US\$ 3800 millones en efectivo y promesas de donantes de los sectores público y privado (incluidos US\$ 1200 millones por la venta de bonos del Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización), y había desembolsado US\$ 2700 millones a los países receptores. La Alianza estima que de aquí a 2015 habrá un déficit de financiación de hasta US\$ 3000 millones, respecto del total estimado de US\$ 8100 millones que se necesitan.

Durante su primera fase, entre 2000 y 2005, la Alianza GAVI se centró en las vacunas contra la hepatitis B y el Hib, especialmente las utilizadas en combinación con la vacuna DTP. La Alianza también dio prioridad a la vacuna contra la fiebre amarilla en las zonas expuestas a esta enfermedad. Las vacunas que apoya la GAVI, recomendadas por la OMS por su inocuidad, su costoeficacia y sus grandes beneficios para la salud pública, habían estado hasta entonces prácticamente fuera del alcance de los países pobres. Durante la segunda fase de la Alianza, que abarca el periodo 2006-2015, el apoyo financiero se ha extendido a la vacuna contra el rotavirus y la vacuna neumocócica.

A finales de 2008, gracias al apoyo de la GAVI, se calcula que más de 192 millones de niños habían sido inmunizados contra la hepatitis B, casi 42 millones contra la enfermedad por Hib y 35,6 millones contra la fiebre amarilla. El apoyo de la Alianza para estas vacunas infrautilizadas y para la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina había evitado, según estimaciones de la Alianza y de la OMS, 3,4 millones de muertes prematuras.

En el marco del programa de apoyo de la Alianza a los servicios de inmunización, lanzado en 2000, los países reciben fondos a lo largo de dos años, la denominada "fase de inversión". En el tercer año, reciben una cantidad añadida de US\$ 20 por cada nuevo niño vacunado en relación con el año anterior. Según una evaluación realizada por la Alianza en 2007, unos 2,4 millones de niños habían sido inmunizados

con las tres dosis de DTP; esos niños no habrían sido inmunizados de no ser por el programa de la GAVI.

Para hacer frente a las inquietudes relativas a la sostenibilidad financiera, los países apoyados por la GAVI hubieron de preparar un plan específico, ahora sustituido por un plan amplio a varios años para la inmunización, con el correspondiente cálculo de costos. Un análisis de 50 de los planes de sostenibilidad financiera revela una tendencia al alza desde 2000 en las fuentes de financiación de la inmunización sistemática tanto nacionales como externas.

En 2007, como parte de su segunda fase, la GAVI introdujo un sistema de cofinanciación según el cual los países con derecho a apoyo deben pagar una proporción paulatinamente mayor del costo de las vacunas facilitadas a través de la Alianza, de acuerdo con su INB per cápita. La finalidad es no sólo ayudar a los países en el camino hacia la sostenibilidad financiera, sino también alentarlos a basar sus decisiones sobre la introducción de vacunas en pruebas científicas sólidas acerca de la carga de morbilidad contra la que se dirige una vacuna, así como la asequibilidad y la probable costoeficacia del uso de la vacuna. Para finales de 2008, 30 países estaban utilizando el sistema de cofinanciación para sufragar la introducción de la vacuna pentavalente (DTP-hepatitis B-Hib), la vacuna antirrotavirus y la vacuna neumocócica.

### **Nuevos mecanismos de financiación**

#### **Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización**

El Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización es una institución multilateral de desarrollo creada con el fin de acelerar la disponibilidad de fondos predecibles y a largo plazo para programas de salud y de inmunización por medio de la Alianza GAVI en 70 de los países más pobres del mundo.

Lanzado en 2006 como proyecto piloto del Mecanismo Internacional de Financiación y promovido por el Gobierno del Reino Unido, el Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización fue creado como instrumento de financiación del desarrollo para ayudar a la comunidad internacional a alcanzar los ODM. Los donantes contribuyen al Mecanismo haciendo compromisos jurídicamente obligatorios a largo plazo o donaciones para apoyar las actividades de inmunización en los países pobres. A finales de 2008, siete países (Francia, Italia, Noruega, Sudáfrica, España, Suecia y el Reino Unido) habían formulado compromisos por valor de US\$ 5300 millones a lo largo de un periodo de 20 años. El Banco Mundial actúa como asesor financiero y gestor de tesorería del proyecto.

El mecanismo se apoya en esos compromisos para emitir bonos en los mercados de capitales internacionales. La venta de esos bonos proporciona efectivo que el mecanismo transfiere a la Alianza GAVI y que puede ser utilizado de inmediato para financiar los programas de ésta. La primera oferta de bonos del mecanismo, en noviembre de 2006, consiguió recaudar US\$ 1000 millones de inversores institucionales de todo el mundo. En la segunda oferta, en marzo de 2008, se obtuvieron US\$ 223 millones de inversores privados del Japón.

### **El Compromiso Anticipado de Mercado**

Concebido en 2005 por el Centro para el Desarrollo Mundial, e impulsado por cinco gobiernos donantes bilaterales, la Fundación Bill y Melinda Gates, la Alianza GAVI y el Banco Mundial, el Compromiso Anticipado de Mercado es un nuevo método de financiación de la salud pública. Su finalidad es estimular el desarrollo y la fabricación de vacunas especialmente adaptadas a los países en desarrollo.

En un Compromiso Anticipado de Mercado, los donantes comprometen fondos para garantizar el precio de las vacunas una vez que hayan sido obtenidas, creando con ello el potencial para un futuro mercado viable. No obstante, los fondos de los

donantes no se hacen efectivos hasta que las vacunas propuestas han cumplido estrictos criterios técnicos previamente acordados y los países en desarrollo las solicitan. Esos compromisos dan a los fabricantes de vacunas el incentivo para invertir las considerables sumas que se precisan para investigar y aumentar la capacidad de fabricación. Las empresas que participan en un compromiso anticipado de mercado se obligan legalmente a suministrar las vacunas a precios más bajos y sostenibles una vez agotados los fondos que han aportado los donantes para el precio fijo inicial. El resultado es que los gobiernos de los países en desarrollo son capaces de planificar y presupuestar sus programas de inmunización, con la seguridad de que las vacunas estarán disponibles en cantidad suficiente y a un precio asequible para ellos, a largo plazo.

Los Gobiernos del Canadá, Italia, Noruega, la Federación de Rusia y el Reino Unido, junto con la Fundación Bill y Melinda Gates, han comprometido US\$ 1500 millones para un compromiso anticipado de mercado piloto dirigido contra la enfermedad neumocócica. Se calcula que las vacunas neumocócicas, si se distribuyen ampliamente en los países en desarrollo, podrían salvar más de siete millones de vidas de aquí a 2030.

### Un dilema final

Si merece la pena salvar vidas de niños, y quién lo pondría en duda; si las vacunas salvan vidas, y hay claras pruebas de que lo hacen, y si el mundo cuenta con los medios necesarios para fabricar, comprar y utilizar vacunas, como es el caso, ¿por qué siguen muriendo niños a causa de enfermedades que pueden prevenirse con vacunas?

La respuesta a este dilema se encuentra tal vez en la dificultad de escoger entre prioridades que compiten entre sí. Normalmente las decisiones son tomadas por los gobiernos. Entre 2006 y 2015, se estima que alrededor del 40% del total de los fondos destinados a la inmunización sistemática procede de fondos de los

gobiernos nacionales. A medida que evolucione la actual crisis económica, será importante que los gobiernos sostengan y, cuando sea posible, aumenten esas inversiones en inmunización.

Para un gobierno que se enfrenta a otras prioridades, la elección no es fácil. Las vacunas no prevendrán todas las enfermedades ni todas las muertes de niños. Pero sí pueden prevenir gran parte del innecesario sufrimiento que provocan las enfermedades infecciosas, lo que es suficiente para crear un espacio en el que las familias puedan ocuparse de otras cosas que no sean la mera supervivencia.

La buena noticia es que se está invirtiendo más en inmunización, y las proyecciones de futuro indican que la financiación va a aumentar. Hoy en día, más que nunca, los gobiernos cuentan con un número de asociados sin precedentes dispuestos a sufragar las vacunas y la inmunización. Aún así, las previsiones indican que la financiación futura procedente de gobiernos y donantes no bastará para mantener los progresos ya realizados hacia los objetivos de la GIVS y los ODM. El verdadero reto, según concluía el informe del análisis de la OMS y el UNICEF (7), dependerá de la forma en que los gobiernos nacionales y la comunidad internacional en conjunto gestionen sus funciones y responsabilidades en el logro y la financiación de los objetivos de la GIVS de aquí a 2015.







Capítulo 5

# **La visión desde el futuro**

## Mensajes fundamentales

Para el decenio de 2020:

- se prevé que las muertes infantiles debidas a enfermedades infecciosas se encuentren en un mínimo sin precedentes; la polio estará erradicada y se habrá eliminado el sarampión en todos los países;
- las nuevas vacunas actuales contra la enfermedad neumocócica, el rotavirus, la enfermedad meningocócica y el papilomavirus humano habrán inspirado nuevos objetivos en materia de salud y desarrollo;
- sigue habiendo grandes expectativas en cuanto a la disponibilidad de nuevas vacunas para combatir el paludismo, la tuberculosis, el SIDA y otras enfermedades.

En el presente informe se presenta un panorama de la situación actual de las numerosas y diversas actividades relacionadas con las vacunas y la inmunización. Algunas de esas actividades están en buen camino hacia el logro de sus objetivos. Otras están retrasadas, por un motivo u otro. Pero el panorama general es de prudente optimismo, entusiasmo, energía y dedicación.

Es evidente que las vacunas y la inmunización pueden contribuir en gran medida al logro de los ODM y con ello reducir las graves desigualdades que dan lugar a diferencias aún mayores entre las poblaciones prósperas y las poblaciones pobres (capítulo 1). El mundo de las vacunas también ha fijado varios objetivos: la GVIS define los objetivos que hay que alcanzar para que la inmunización realice todo su potencial para el logro de los ODM.

La obtención de vacunas se encuentra en una fase extraordinariamente dinámica (capítulo 2): se están obteniendo vacunas más seguras y eficaces a partir de un acervo de vacunas experimentales excepcionalmente rico; se dispone de modos más eficientes de fabricar vacunas; hay más productores de vacunas en los países en desarrollo; existen mecanismos reglamentarios innovadores; hay formas más eficientes de garantizar la máxima inocuidad y eficacia de las vacunas, y existen más alianzas que aúnan las fuerzas de los sectores público y privado para acelerar la obtención de vacunas aún mejores.



*La administración de la vacuna antisarampionosa en forma de aerosol podría facilitar las actividades de vacunación, especialmente las campañas masivas.*

Para alcanzar las metas de la GIVS, es preciso que más personas se beneficien de la capacidad que tienen las vacunas para salvar vidas y prevenir enfermedades. Gran cantidad de actividades y proyectos, algunos nuevos y otros recientemente revitalizados, están trabajando para alcanzar ese objetivo (capítulo 3). Se está llegando a más personas con vacunas, incluidos nuevos grupos, como los adolescentes, las personas de edad, las mujeres fuera de la edad fecunda y los miembros de comunidades de difícil acceso, que en cierto grado han quedado desatendidos por las políticas de inmunización tradicionales, en las que el centro de atención principal han sido los lactantes y los niños pequeños.

También se han implantado nuevas estrategias para acelerar la integración de los programas de inmunización en los sistemas sanitarios de los países, y para ampliar el uso de sus programas para prestar otras intervenciones sanitarias. Cuando se combinan con otras intervenciones, por ejemplo para prevenir y tratar la neumonía

infantil, la diarrea y el paludismo, la inmunización se convierte en una fuerza impulsora de la supervivencia infantil y del logro del ODM 4.

También está cobrando forma un nuevo y ambicioso plan para crear una red mundial de vigilancia y supervisión de las enfermedades que pueden prevenirse con vacunas. Y menos recientes, pero no menos interesantes, son los logros de las grandes campañas para eliminar la carga que suponen tres enfermedades: la erradicación de la polio no está lejos, las muertes por sarampión han disminuido hasta mínimos históricos, y el tétanos materno y neonatal está en vías de ser eliminado (véase el recuadro 17).

#### Recuadro 17

### El futuro de la inmunización

¿Cómo cambiará la inmunización a lo largo de los próximos decenios?

Hoy en día, en la mayoría de los países en desarrollo, los planes de inmunización sistemática han ido más allá de las seis vacunas tradicionales de la infancia (difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, polio y tuberculosis). Se están utilizando en un número creciente de países vacunas contra la hepatitis B, el Hib, la rubéola, la enfermedad neumocócica y el rotavirus y, en las zonas donde se necesitan, vacunas contra la fiebre amarilla y la encefalitis japonesa.

A lo largo del próximo decenio, un número cada vez mayor de países en desarrollo estarán utilizando las nuevas vacunas que llegan al mercado. Algunas de ellas, como la vacuna contra el VPH, se administrarán a adolescentes; otras, como la de la gripe, a adultos. Además, las dosis de refuerzo de algunas de las vacunas tradicionales, como las vacunas contra el tétanos, la difteria y la tos ferina, se administrarán a niños mayores, adolescentes y adultos, y habrán de ser integradas en los planes de inmunización de los países en desarrollo (como ya están hoy en día en los países industrializados). En muchos países, se ofrecerán segundas dosis de la vacuna antisarampionosa mediante los programas de inmunización sistemática a los niños mayores de un año.

El problema es que, a excepción de las campañas especiales de inmunización, hay pocos conocimientos y poca experiencia acerca de cómo llegar a los grupos de edades mayores en los países en desarrollo. La inmunización basada en las escuelas

es una posibilidad, especialmente si se tiene en cuenta que la asistencia escolar está aumentando en muchos países en desarrollo.

A lo largo del próximo decenio, la administración de vacunas puede, en gran medida, haberse librado del instrumental que requiere agujas. Ya están apareciendo algunos métodos de administración sin agujas, y otros están aún en fase experimental. Entre ellos figuran vacunas formuladas en aerosoles que se aplican por vía nasal (ya disponibles para una vacuna antigripal) o pulmonar (actualmente en fase de prueba en seres humanos con una vacuna antisarampionosa, y en monos con vacunas contra el VIH y el VPH), parches cutáneos adhesivos, gotas sublinguales y comprimidos por vía oral.

Otro avance potencial es la obtención de un número creciente de vacunas termoestables. Si los viales van equipados con un indicador que señala la exposición al calor, esas vacunas pueden utilizarse sin necesidad de la cadena de frío, lo que supone un gran alivio para ésta y para la logística.

Es evidente que la financiación de todas estas actividades cuenta con una base más sólida que un decenio atrás (capítulo 4). Los innovadores mecanismos de movilización y canalización de fondos de los donantes han generado nuevos incentivos entre casi todos los agentes del mundo de las vacunas y la inmunización, desde la industria hasta los ministerios de salud. Los donantes, tanto multilaterales como bilaterales, han aumentado sus aportaciones y actualmente financian cerca de la quinta parte de los costos de la inmunización en todo el mundo. Los gobiernos, incluso los de algunos de los países más pobres, están gastando más en vacunas e inmunización. En cierta medida, todo el ámbito de las vacunas y la inmunización se ve hoy impulsado por una corriente de nuevos fondos sin precedentes. Por muy arduo que sea el camino hacia el futuro en algunos lugares, el panorama actual de las vacunas y la inmunización claramente señala hacia el progreso.

En los últimos años del presente decenio, el mundo se enfrenta a una enorme crisis financiera y económica que plantea la pregunta siguiente: ¿cuánto tiempo puede seguir funcionando el motor que impulsa el progreso en el ámbito de las vacunas? Un examen de las fuerzas que mueven ese motor puede darnos algunas pistas.

El hecho de contar con más fondos procedentes de más fuentes es claramente una fuerza impulsora para todas las esferas de trabajo en materia de vacunas e inmunización. Los efectos de esos fondos han sido raras veces tan visibles como ahora. Según un informe, desde el año 2000 se ha duplicado la asistencia para la salud (59). A principios de 2009, con el mundo financiero en plena turbulencia, el efectivo escasea. Difieren las opiniones acerca del impacto que puede tener la crisis económica en la futura asistencia de los donantes para la salud. Los más optimistas siguen manteniendo la esperanza de que los ODM constituirán un polo de atracción lo bastante fuerte en la comunidad de donantes como para contar con una financiación predecible y sostenible; que el actual dinamismo en el mundo de las vacunas y los logros cada vez mayores a la hora de salvar vidas motivarán a los donantes para que mantengan la inmunización entre sus grandes prioridades, y los animará a preservar e incluso incrementar el apoyo financiero más allá del hito de 2015 con el fin de alcanzar los ODM.

Cada vez más, las alianzas se están convirtiendo en importantes motores del desarrollo y la difusión de las vacunas. La Alianza GAVI, una alianza sanitaria públicoprivada de ámbito mundial, es un ejemplo perfecto de esa tendencia. Sus asociados abarcan prácticamente todo el espectro de las actividades en materia de vacunas e inmunización: fundaciones privadas y gobiernos de países industrializados; la industria, tanto en países en desarrollo como en países industrializados; organizaciones de la sociedad civil, y organizaciones internacionales que trabajan por la salud y el desarrollo (la OMS, el UNICEF, el Banco Mundial y otros). Tal vez los asociados más importantes sean los países en desarrollo, cuyos gobiernos son los responsables de seleccionar y utilizar las vacunas disponibles. Los esfuerzos hoy en curso, que deberían dar frutos en el futuro, se están haciendo para ayudar a esos gobiernos a adoptar decisiones acerca de las vacunas y la inmunización, decisiones que deben tomarse basándose en pruebas científicas sólidas. A largo plazo, la asunción por los gobiernos de los programas nacionales de inmunización, incluidas las políticas orientadas por los países, así como las estrategias, la supervisión y la presentación de informes, deberían garantizar la sostenibilidad de las inversiones

que se están haciendo hoy en día en este campo.

Otra fuerza que probablemente orientará el futuro desarrollo de las vacunas y amplíe la cobertura de inmunización es la demanda de vacunas y servicios de inmunización por parte de la población. A lo largo de los dos próximos decenios esa demanda aumentará. Por un lado, es probable que aparezcan más vacunas contra más enfermedades, lo que aumentará la popularidad de la inmunización. Por otro lado, es probable que más personas tengan acceso a más educación y conozca mejor los beneficios de la inmunización. Probablemente, habrá una demanda más clara de esos beneficios. La demanda en los países en desarrollo será seguramente tan fuerte como lo es hoy en los países industrializados. Sin embargo, también es probable que la creciente conciencia acerca de los beneficios de las vacunas vaya asociada a una mayor preocupación acerca de su inocuidad. Los productores y encargados de la reglamentación de vacunas sin duda estarán sometidos a mayores presiones para garantizar que las vacunas sean seguras, y los defensores de las vacunas habrán de combatir los rumores y aclarar las dudas con información incluso más puntual y exacta de la que brindan hoy en día.

No cabe duda de que de aquí a 2020 habrá cambiado el panorama del suministro de vacunas. A juzgar por las tendencias actuales, es probable que los países en desarrollo hayan adquirido la capacidad de fabricar sus propias vacunas de última generación que atiendan sus necesidades concretas. Y seguramente su contribución al suministro mundial de vacunas estará en condiciones de mayor igualdad con los países industrializados de lo que está hoy en día, lo que con toda probabilidad hará aumentar la competencia.

En cuanto al desarrollo de vacunas, otro factor impulsor es el progreso que se está realizando en la concepción, la adaptación y el uso de los adelantos en materia de ciencia y tecnología vacunales. ¿Proseguirán esos avances? ¿Y justificarán el establecimiento de nuevos objetivos para combatir enfermedades y muertes que pueden prevenirse con vacunas? En el decenio de 2020, los ODM deberían



haber reducido a un mínimo histórico las muertes infantiles por enfermedades infecciosas. La poliomielitis debería haber pasado a la historia y el sarampión haber sido eliminado en todos los países. El tétanos neonatal y materno ya no estaría provocando tantas víctimas entre los bebés y sus madres. Las vacunas hoy en día infrautilizadas, como las vacunas contra el Hib, la hepatitis B y la fiebre amarilla, posiblemente habrán librado al mundo de la carga letal de esas enfermedades. Sin duda, las nuevas vacunas contra la enfermedad neumocócica y meningocócica, el rotavirus y el VPH habrán inspirado nuevos objetivos más allá de los actuales objetivos internacionales en materia de salud y desarrollo. Y sin duda, la ciencia vacunal y la inventiva de la industria habrán producido vacunas sumamente eficaces para combatir el paludismo, la tuberculosis, el SIDA y otras enfermedades que hoy nos parecen imposibles de vencer.

Pero, por supuesto, es muy probable que los nuevos objetivos se enfrenten a nuevos retos. El mundo afronta actualmente las dificultades de la recesión económica y las turbulencias financieras. El cambio climático ya supone una dificultad importante y es probable que, a lo largo de los próximos decenios, altere el panorama epidemiológico en el que hoy operan las vacunas y la inmunización.

Como decía el Premio Nobel Niels Bohr, las predicciones son sumamente difíciles, especialmente cuando se trata del futuro. Lo que es otra forma de decir que el futuro encierra más preguntas que respuestas. Hay una cuestión, no obstante, sobre la que no existe duda alguna. La inmunización funciona. Ha funcionado en el pasado. Está funcionando en el presente. Y, a menos que se produzca un cambio radical en la biología humana, hay todos los motivos para pensar que la inmunización seguirá, hasta dentro de muchos años, siendo un pilar de la salud humana.



## **Parte 2:**

### **Las enfermedades y sus vacunas**

## Cólera: análisis del uso de las vacunas disponibles

A menudo considerada una de las enfermedades más devastadoras de la humanidad, el cólera ha sido durante siglos un rasgo permanente de la vida en los barrios míseros y las aldeas pobres de la India, donde vienen produciéndose brotes desde principios del siglo XIX. Se cree que los barcos procedentes de la bahía de Bengala durante una epidemia en 1817 trajeron la enfermedad a Europa en el agua de sentina contaminada con el organismo responsable, *Vibrio cholerae*. A partir de entonces, la enfermedad se propagó hacia el este por toda Europa y Asia, y hacia el oeste hasta las Américas. Desde 1817 se han producido siete grandes pandemias de cólera en zonas de Sudamérica, África, Europa y Asia (60). La séptima pandemia, que aún está en marcha, se inició en 1961 en Indonesia, para propagarse después por Asia y África y alcanzar por último América Latina a principios de 1991 (60).

*V. cholerae* se transmite por el agua y los alimentos contaminados y, al igual que la fiebre tifoidea, está asociado a la pobreza, la falta de higiene y el saneamiento deficiente. La enfermedad comienza típicamente con un ataque agudo de diarrea y vómitos copiosos, seguidos rápidamente por la deshidratación y, en ausencia de tratamiento, insuficiencia renal y la muerte (7). Alrededor del 80% de los episodios de cólera son de gravedad entre leve y moderada. El cólera suele responder a la administración rápida de sales de rehidratación oral para reemplazar los líquidos corporales perdidos. En otros tiempos, antes de la llegada de la terapia de sustitución de líquidos, hasta el 50% de las personas infectadas morían a causa de la enfermedad. Hoy en día, el riesgo de muerte a escala mundial es inferior al 3% en promedio (61).

El número de casos de cólera notificados a la OMS cada año se ha mantenido relativamente constante desde 1995, variando entre 100 000 y 300 000 casos anuales; en África se producen más del 94% del total de casos. En 2006 se notificaron a la OMS un total de 236 896 casos en 52 países; 31 de 46 países africanos padecieron un brote de cólera y comunicaron un total de 202 407 casos, con 5259 víctimas mortales (62). A escala mundial, se sabe que el número de casos de cólera es mucho mayor. La discrepancia se debe a la falta de notificación de casos por temor a sanciones injustificadas en relación con los viajes y el comercio, las limitaciones de los sistemas de vigilancia, como la falta de uniformidad en la definición de caso y la falta de un léxico normalizado (61); todo ello puede llegar a representar el 10%-20% de los casos (63). Es posible que el problema mejore tras la revisión del Reglamento Sanitario Internacional de 2005, que sustituye la notificación pública obligatoria del cólera por un mecanismo más discreto de respuesta a los brotes entre los países afectados y la OMS. En la actualidad, ningún país exige pruebas de la vacunación contra el cólera como condición para la entrada.

El agente causante del cólera fue descubierto en 1854 por el científico italiano Filippo Pasini y “redescubierto” en 1884, al parecer de forma independiente, por el microbiólogo alemán Robert Koch. En ese año, se fabricó la primera vacuna contra el cólera, que se utilizó por primera vez en España. Estaba formada por la bacteria entera inactivada y se administraba por inyección. A lo largo de los años siguientes, fueron apareciendo varias vacunas inyectables de células enteras que se utilizaron en millones de personas en varios países, incluidas la India y la Rusia. Los informes sobre la eficacia de estas primeras vacunas eran muy dispares.

En 1959 se autorizó la primera vacuna contra el cólera producida con tecnología moderna, la primera en ser objeto de un escrutinio científico fiable. Sin embargo, varios estudios correctamente diseñados realizados en Asia encontraron que la vacuna poseía una eficacia limitada y provocaba un número considerable de efectos secundarios.

La búsqueda de una vacuna más segura y eficaz produjo tres vacunas de nueva generación, de las cuales sólo una está disponible hoy en día para un uso generalizado. Esta vacuna, autorizada por primera vez en la Argentina en 1997 y designada con el código WC/rBS, está constituida por células enteras de la bacteria y un fragmento genéticamente modificado (recombinante), la subunidad B de la toxina colérica. Los ensayos sobre el terreno efectuados en Bangladesh, Mozambique y el Perú encontraron que la vacuna era eficaz y segura. Tiene sus defectos, no obstante. En primer lugar, exige la administración de dos dosis con una semana de intervalo y debe ingerirse con un líquido (una solución amortiguadora para neutralizar el ácido del estómago), dos factores que complican su uso, particularmente durante las epidemias. En segundo lugar, su capacidad de protección tarda unas semanas en desarrollarse tras la administración de la primera dosis. La protección es particularmente elevada durante los primeros seis meses tras la vacunación, pero dura hasta tres años (64). En tercer lugar, sólo es eficaz contra la cepa (serogrupo) 01 de *V. cholerae*: hasta hace poco, esta cepa era la causa más frecuente de epidemias, pero en 1992, un segundo serogrupo, el 0139, fue identificado como la causa de epidemias en Bangladesh y la India y desde entonces ha estado implicado en un número creciente de brotes en Asia.

Desde el punto de vista de la salud pública, la vacuna WC/rBS, a pesar de sus deficiencias, es la única vacuna anticolérica de nueva generación que se recomienda para el uso de viajeros a zonas endémicas, y la única que se ha utilizado en campañas de vacunación masivas. Durante el periodo 2003-2006, fue desplegada con éxito en campañas realizadas en Indonesia, Mozambique y el Sudán. Desde 2006, la OMS ha recomendado que en emergencias complejas, los gobiernos estudien la posibilidad de utilizar la vacuna anticolérica en el contexto de otras prioridades de salud pública (61, 65).

A mediados de 2008, la política de lucha contra el cólera de la OMS (61) exige, en primer lugar, la mejora de las condiciones sanitarias básicas y la higiene. Orientada por su Grupo Especial Mundial de Lucha contra el Cólera, la OMS está sopesando la mejor manera de utilizar las vacunas para complementar esas medidas básicas, particularmente en zonas como los barrios míseros en torno a las ciudades o en condiciones como las epidemias en las que esas medidas son particularmente difíciles de aplicar.

Mientras tanto, en la cartera de vacunas experimentales en fase de investigación y desarrollo hay varias nuevas vacunas prometedoras que, de materializarse, conferirían inmunidad duradera contra todas las cepas predominantes de *V. cholerae* tras la administración oral de una sola dosis, serían asequibles para los países en desarrollo y no exigirían medios de cadena de frío o no sobrecargarían los existentes.

## **Difteria: controlada mediante vacunas pero esperando para resurgir**

La difteria es una enfermedad de las vías respiratorias superiores provocada por el microorganismo *Corynebacterium diphtheriae*. La mayoría de los casos sigue un curso leve en el que se manifiestan un ligero dolor de garganta y fiebre; a menudo ni siquiera se presentan síntomas. El microorganismo, no obstante, secreta una toxina que puede provocar inflamación de la faringe, la laringe y la tráquea, y cuando se disemina por vía sanguínea o linfática, puede atacar cualquier órgano del cuerpo, incluidos el corazón (provocando miocarditis) y el sistema nervioso (provocando polineuritis) (1). En más del 10% de los casos, la enfermedad es mortal (66). Las últimas estimaciones de la OMS correspondientes a 2004 cifraron el número de muertes en todo el mundo en 5000, de las cuales 4000 se produjeron entre menores de cinco años (4). *Corynebacterium diphtheriae* también provoca una infección cutánea que supone una fuente más de transmisión, pero puede proteger en cierta medida contra la afección respiratoria.

El signo que distingue a la difteria es una membrana blancogrisácea (pseudo-membrana) que se forma sobre el tejido de la garganta. Cuando la membrana se extiende hasta la laringe puede provocar la muerte por asfixia. El médico francés Pierre Bretonneau, que en 1825 realizó con éxito la primera traqueotomía para salvar la vida de un paciente que corría peligro de asfixiarse por la correosa membrana, dio a la enfermedad el nombre de difteria (de la palabra griega para “cuero”) (1). Sin embargo, las primeras descripciones detalladas de la enfermedad datan de antiguos escritos sirios, egipcios y griegos (1). Dos mil años más tarde, en 1883, *Corynebacterium diphtheriae* fue identificado en un laboratorio alemán como agente etiológico de la enfermedad.

La difteria es sumamente contagiosa. El organismo se propaga por contacto físico directo

o por gotitas transportadas por el aire. A lo largo de la historia, devastadoras epidemias han hecho de la difteria una de las enfermedades más temidas de la infancia (67). Conocida como “la estranguladora” en España y la “enfermedad del gollete” en Italia, la difteria barrió Europa en el siglo XVII. Hacia finales del siglo siguiente, se produjo una gran epidemia en Europa que se propagó a los Estados Unidos, con una mortalidad próxima al 50% de las personas infectadas. A principios del siglo XX, la enfermedad estaba causando alrededor de 150 000 casos y 13 000 muertes al año en los Estados Unidos, principalmente entre lactantes y niños pequeños. Las epidemias de difteria siguieron devastando Europa a lo largo de los decenios siguientes: en 1943, se produjeron alrededor de un millón de casos y 50 000 muertes; se estima que al mismo tiempo cada año se estaba produciendo en los países en desarrollo un número similar de casos y muertes. (67).

Mientras tanto, en 1907, se habían iniciado los experimentos en el uso de una solución con toxina-antitoxina (TAT) para inducir una respuesta inmunitaria de protección. La justificación era que la toxina estimularía la inmunidad y la antitoxina (anticuerpos) contrarrestaría la toxicidad de la toxina y le impediría desencadenar la enfermedad en el receptor (7). A partir de 1910, varias ciudades de Europa y los Estados Unidos establecieron programas de inmunización para administrar el complejo TAT. Gracias a este tratamiento preventivo, el promedio de la tasa de mortalidad entre las personas infectadas pasó de cerca del 50% a menos del 15%.

A principios del decenio de 1920, los investigadores descubrieron que podían atenuar la toxina diftérica exponiéndola a ciertos agentes químicos o al calor sin privarla de sus propiedades de estimulación del sistema inmunitario (propiedades inmunogénicas). El producto resultante era una vacuna más segura y con menor probabilidad de provocar reacciones alérgicas que el complejo TAT. Hasta la fecha, la anatoxina ha seguido siendo, con apenas leves modificaciones, la vacuna antidiftérica estándar y una de las más seguras y eficaces del arsenal inmunológico.

En 1974, los programas nacionales de inmunización sistemática que colaboraban con el recién creado PAI de la OMS comenzaron a utilizar la anatoxina diftérica como uno de los componentes de la vacuna combinada DTP. Para 1980, el 20% de la población de lactantes estaba recibiendo la serie completa de tres dosis de DTP (41). A finales de 2007, el 81% de los lactantes del mundo estaban protegidos con tres dosis de DTP (41). Durante el mismo período, el número de casos notificados en todo el mundo cayó en más de un 95%, desde 97 774 hasta 4273 (41). Las cifras notificadas raras veces reflejan cifras reales, pero no cabe duda de que la tendencia muestra una convincente relación inversa con la cobertura vacunal.

La difteria ha dejado de ser endémica, y las altas tasas de cobertura vacunal en la mayoría de los países han eliminado casi totalmente el riesgo de epidemias.

Sin embargo, en los países donde la cobertura de la inmunización sistemática es inferior al 50%, el riesgo de epidemia sigue siendo elevado. En los años noventa se desencadenó una epidemia particularmente alarmante en países de la ex Unión de Repúblicas Soviéticas Socialistas a raíz de una caída en la cobertura vacunal. Entre otras cosas, este brote supuso una lección acerca de los riesgos a que se enfrentan los países cuando bajan la guardia en materia de vacunación.

Desde 1990 también se han producido brotes de difteria en África, el Medio Oriente, Asia y Sudamérica (41). Paradójicamente, algunos de los países afectados habían declarado tasas de cobertura vacunal relativamente altas (67). Esa paradoja sigue siendo tema de debate. Otra observación que suscita polémica es el elevado porcentaje de casos entre adultos que se dan en esas epidemias, incluso cuando la cobertura vacunal de lactantes es elevada y los adultos están recibiendo dosis de refuerzo.

Esas observaciones han llevado los países donde la difteria ha dejado de ser endémica a ampliar la protección vacunal más allá de la serie primaria de tres dosis para menores de un año con la administración de una dosis de refuerzo cada 10 años a los adultos mediante la vacuna combinada contra la difteria y el tétanos (vacuna dT, con bajo contenido de anatoxina diftérica) (67). Algunos países con elevadas tasas de cobertura vacunal entre lactantes están administrando dosis de refuerzo de anatoxina diftérica a niños de más edad, con el fin de compensar la pérdida de inmunidad natural que habrían adquirido por la exposición a la bacteria si hubiera seguido circulando. La revacunación del personal sanitario y la utilización de la vacuna combinada dT en lugar de la anatoxina tetánica por sí sola con fines profilácticos contra el tétanos tras una herida, son salvaguardias añadidas que están adoptando algunos países para reducir el riesgo de un brote de difteria (67).

### ***Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib): mayor atención a esta enfermedad poco conocida pero mortal**

Desde mediados del siglo XX, los epidemiólogos saben que *Haemophilus influenzae* de tipo b, o Hib, provoca meningitis, neumonía y otras infecciones graves en lactantes y niños pequeños. Las estimaciones de la OMS correspondientes al año 2000 atribuyen a esta bacteria un número anual de afectados entre menores de cinco años de casi 8,1 millones de casos de enfermedad invasiva y neumonía, de los cuales 363 000<sup>1</sup> son mortales (68). El Hib también provoca infecciones inflamatorias potencialmente graves del rostro, la boca, la sangre, la epiglotis, las articulaciones, el corazón, los huesos, el peritoneo y la tráquea.

<sup>1</sup> Esta cifra refleja solamente las muertes entre niños VIH-negativos; se calcula que entre niños infectados por el VIH se producen 8000 muertes más.



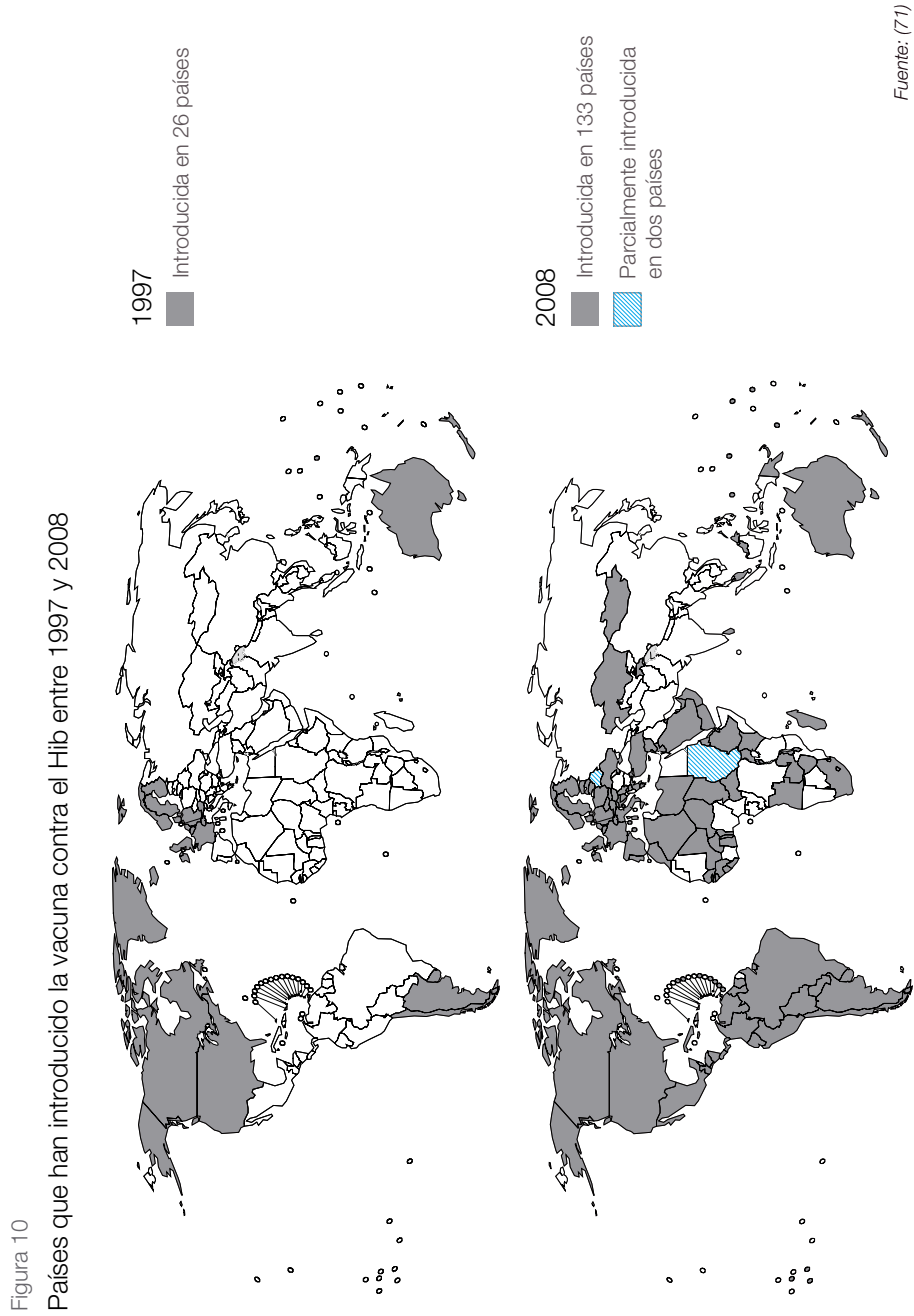
Sin embargo, más allá de los epidemiólogos y analistas de salud pública de la comunidad vacunal, aún no se reconoce de manera generalizada la carga de morbilidad debida al Hib. Una de las razones es la dificultad para detectar esta bacteria como causa común de casos de neumonía y meningitis, especialmente en los países en desarrollo. El problema se ve complicado por el hecho de que en muchos lugares del mundo, los clínicos han tratado estas enfermedades con antibióticos, enmascarando con ello el papel del Hib.

A principios de los años ochenta, los investigadores recurrieron a la tecnología de conjugación para elaborar varios productos vacunales de gran inmunogenicidad y que conferirían protección a todos los grupos de edad. El uso generalizado de esta vacuna conjugada contra el Hib permitió a varios países, tanto industrializados como en desarrollo, desterrar prácticamente la enfermedad causada por esta bacteria. Además, estudios en gran escala realizados en África y América Latina, y más recientemente también en Asia, han observado una reducción considerable de la carga de neumonía y meningitis en los países que habían utilizado la vacuna de forma generalizada. Un ensayo africano, en particular, reveló una disminución de la incidencia de la neumonía de algo más del 20% en niños de Gambia (69).

A pesar de las claras pruebas de la eficacia de la vacuna, para 1997 sólo 26 países la estaban usando de forma sistemática, lo que llevó a la OMS a recomendar su inclusión en los programas de inmunización sistemática en todos los países donde el Hib fuera una carga de salud pública reconocida y donde el costo de la vacuna no resultara prohibitivo (70). A lo largo de los años siguientes, no obstante, ambas condiciones resultaron ser factores disuasorios para la introducción del Hib en muchos países.

Tras la recomendación mundial de la OMS, y con el aumento tanto de la demanda como del suministro de la vacuna, el costo de las tres dosis de la vacuna de antígeno único contra el Hib había caído hasta unos US\$ 10, y hoy está bajando aún más. En 2000, la Alianza GAVI comenzó a prestar apoyo financiero para la adquisición de la vacuna a los 75 países que entonces cumplían los requisitos exigidos (es decir, aquellos con un INB per cápita inferior a US\$ 1000). En 2005 también nació la Iniciativa contra el Hib, un consorcio de cuatro entidades de salud pública (la OMS, la Escuela Bloomberg de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins, la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres y los CDC,) que fue creada con apoyo de la Alianza GAVI para acelerar la adopción de la vacuna contra el Hib (70).

A finales de 2008, 135 países habían adoptado la vacuna en sus programas de inmunización sistemática (figura 10) y está previsto que 25 países más lo hagan antes de finales de 2009, con lo que se llegará a un total de 160 países, o el 83% de los 193 Estados Miembros de la OMS (71).



Las vacunas contra el Hib se administran al mismo tiempo que la DTP, a menudo en vacunas combinadas que también incluyen los antígenos contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, y la hepatitis B. En los países industrializados, el calendario de vacunación de lactantes con vacunas conjugadas contra el Hib suele ir seguido de una dosis ulterior durante el segundo año de vida. En la mayoría de los otros países, la vacuna contra el Hib sólo se administra a los lactantes más pequeños. Según datos recientes de América Latina y África, la enfermedad debida al Hib puede eliminarse con un régimen de tres dosis. Actualmente, por lo tanto, no existen razones imperiosas para recomendar una dosis de refuerzo sistemática. Sin embargo, aún no se sabe si la protección que confieren las tres dosis primarias dura toda la vida o si la susceptibilidad a la infección por el Hib puede aparecer de nuevo más adelante. Para ayudar a disipar esas dudas, los países que utilizan vacunas contra el Hib deben mantener la vigilancia de la meningitis bacteriana. La detección rápida de una reaparición de la enfermedad por el Hib puede permitir dar una respuesta rápida y apropiada en materia de vacunación.

## Hepatitis A: paradojas y potencial

La hepatitis A es una enfermedad aguda provocada por un virus (VHA) que se transmite por la vía fecal-oral. Se caracteriza por ictericia, oscurecimiento de la orina, fiebre, anorexia y molestias abdominales; los síntomas están relacionados con la edad del paciente. La infección por el virus no se hace crónica. La mayoría de las personas se recuperan tras algunas semanas. Las complicaciones graves son raras, pero el riesgo de muerte aumenta con la edad, y la tasa de letalidad puede ir desde cero en niños menores de cinco años hasta un 1,5% en personas de más de 60 años.

La paradoja de la hepatitis A es que los mismos países donde la enfermedad es más prevalente son aquellos en los que tiene menos visibilidad; en los países donde la incidencia es menor, los brotes de la enfermedad resultan muy evidentes. En los países en desarrollo, el VHA infecta a más del 80% de la población antes de la adolescencia, y el 70% de los niños menores de seis años puede no presentar síntomas. En cambio, en los países industrializados, donde el saneamiento es mejor, los niños pequeños normalmente no se infectan, pero durante los brotes los niños mayores y los adultos no inmunes pueden padecer ictericia durante hasta dos meses, lo que hace que en esos países esta enfermedad sea la más notificada entre las enfermedades prevenibles con vacunas. Pero esa paradoja también define el potencial: cuando los países mejoran sus condiciones socioeconómicas, la hepatitis se hace más visible y se puede controlar la enfermedad mediante la vacunación.

En 1996 se autorizaron en los Estados Unidos vacunas inactivadas contra la hepatitis A, donde su utilización produjo una disminución espectacular del número de casos. Se han observado caídas análogas de la incidencia en otras zonas y otros países, como Israel, Italia y España.

Actualmente, la OMS recomienda que se sopesen cuidadosamente los resultados de los debidos estudios epidemiológicos y de los beneficios en relación con el costo antes de decidir políticas nacionales de inmunización contra la hepatitis A (72). En países de gran endemicidad, el VHA infecta a casi todos los niños pequeños; no provoca síntomas pero en la práctica protege a la población contra la enfermedad sintomática más adelante en la vida. En esos países no se necesitan campañas de vacunación contra la hepatitis A en gran escala. En los países de endemicidad intermedia, donde una proporción relativamente grande de la población adulta es susceptible al VHA, y donde la hepatitis supone una carga importante para la salud pública, la vacunación en gran escala durante la infancia puede considerarse un complemento a la educación sanitaria y la mejora del saneamiento. En regiones de baja endemicidad, la vacunación contra hepatitis A está indicada en las personas más expuestas a contraer la infección.

Los datos sobre el uso de la vacuna en los Estados Unidos y otros países sugieren que

la introducción universal de la vacuna contra la hepatitis A puede reducir la enfermedad a tasas de incidencia nacionales sumamente bajas, lo que aumenta las probabilidades de acabar eliminando esta enfermedad.

## Hepatitis B: la primera vacuna contra el cáncer

De los numerosos virus capaces de provocar hepatitis, el virus de la hepatitis B (VHB) es el que supone la mayor carga para la salud pública. La infección se transmite por la exposición a la sangre u otros líquidos corporales de una persona infectada, como en el contacto sexual, por una herida en la piel, o por el uso de una jeringuilla o aguja infectada y, en el caso de los lactantes, por contagio durante el parto si la madre está infectada. Las personas infectadas por el VHB son entre 50 y 100 veces más infecciosas para otras personas que las infectadas por el VIH. Además, el VHB es capaz de sobrevivir durante más de una semana en superficies ambientales contaminadas.

En la mayoría de los casos, la infección sigue un curso agudo que se prolonga entre uno y tres meses. Entre los síntomas cabe citar ictericia, malestar, anorexia, náuseas y vómitos, fiebre, dolor muscular y fatiga. Pueden ser leves o, en la mayoría de los lactantes y los niños, estar totalmente ausentes.

El efecto más temido del VHB es la infección crónica, que dura toda la vida y puede llevar a la muerte por cirrosis o cáncer de hígado (1). Hoy en día hay en el mundo más de 350 millones de personas con hepatitis B crónica, según una estimación de la OMS (73). Alrededor del 90% de los lactantes infectados durante el primer año de vida desarrollan una infección crónica, frente al 30% de los niños infectados entre uno y cuatro años, y menos del 5% de las personas infectadas en la edad adulta (1). En 2002, la cifra estimada de muertes por infección crónica debida al VHB fue de 600 000.

En 1982 se obtuvo la primera vacuna contra la hepatitis B, es decir la primera vacuna contra un cáncer humano. A lo largo del siguiente decenio, los estudios mostraron que la vacuna podría proteger a alrededor del 95% de los receptores frente a la infección por el virus. En 1992, la OMS hizo un llamamiento a todos los países para que utilizaran la vacuna en sus programas de inmunización sistemática. En los lugares donde la transmisión durante el parto es común, como es el caso de varios países en desarrollo de la Región de Asia Sudoriental de la OMS, la primera dosis de vacuna debe administrarse a los bebés en las primeras 24 horas de vida. La OMS también insta a los países a que vacunen a los adultos expuestos a la infección, como el personal sanitario que manipula sangre u otros líquidos corporales, los pacientes de diálisis, los reclusos, los usuarios de drogas por vía intravenosa, los contactos ordinarios y sexuales de las personas con infección crónica, y las personas con múltiples parejas sexuales.

La adopción de la vacuna en los programas de inmunización sistemática tardó en despegar. En 1997, fecha que había fijado la OMS para la adopción universal de la vacuna en los programas de inmunización de lactantes, sólo 62 países habían incorporado la vacuna y sólo el 14% de los niños estaban recibiendo las tres dosis (41). Entre los principales obstáculos que se oponían a una introducción más generalizada de la vacuna figuran la falta de reconocimiento de la carga que suponía la infección por el VHB y la escasez de recursos para desplegar la vacuna. A lo largo de los años siguientes, las investigaciones patrocinadas por la OMS sobre la carga de la enfermedad en los países en desarrollo fue muy importante para aumentar la concienciación acerca de la infección y sus consecuencias. La creación de la Alianza GAVI en 2000 fue fundamental para salvar los obstáculos económicos que entorpecían la introducción de la vacuna, al menos para los países más pobres del mundo. A finales de 2007, 171 de los 193 Estados Miembros de la OMS estaban utilizando la vacuna en sus programas de inmunización de lactantes.

El impacto de la vacunación en la infección aguda por el VHB resulta difícil de evaluar, pues exige una vigilancia intensa de la enfermedad aguda y la confirmación en el laboratorio. Por el contrario, el impacto de la infección crónica es más fácil de medir, gracias a los ensayos serológicos para detectar marcadores de la infección. Varios países que han alcanzado elevadas tasas de cobertura vacunal han observado una considerable reducción en la prevalencia de la infección crónica. En algunas comunidades de China, por ejemplo, que empezaron a alcanzar elevadas tasas de cobertura vacunal a finales de los años noventa, se observó en 2006 una caída del 90% en la prevalencia de la infección crónica por el VHB en niños menores de cinco años (74).

La confianza cada vez mayor en la vacunación contra la hepatitis B ha llevado a la Región del Pacífico Occidental de la OMS, donde todos los países utilizan la vacuna, a establecer una meta de control del VHB, a saber, la reducción para 2012 de la tasa media de prevalencia regional de la infección crónica por VHB a menos del 2% entre menores de cinco años. En 2008, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS recomendó encarecidamente que todas las regiones y países asociados fijasen metas para el control de la hepatitis B adaptadas a sus respectivas situaciones epidemiológicas.

El número de países que están adoptando la vacuna contra la hepatitis B y de regiones que están estableciendo metas de reducción de la enfermedad crece de forma alentadora. No obstante, el control del VHB sigue presentando dificultades. Aunque cerca del 90% de los 193 Estados Miembros de la OMS estaban utilizando la vacuna a finales de 2007, sólo la estaban recibiendo el 65% de los niños. En los países cuyo programa nacional de inmunización incluye una dosis de vacuna contra la hepatitis B en el nacimiento, puede haber zonas donde la mayoría de los partos tienen lugar en casa; en esas zonas, resulta difícil que los bebés reciban la dosis de vacuna al nacer. Se están realizando esfuerzos por sensibilizar a las madres y los proveedores de inmunización

**Recuadro 18****Control de la hepatitis B en China: reducción de las disparidades**

Cada año, 280 000 personas en China mueren por cáncer de hígado o cirrosis, lo que supone casi un tercio del total de muertes relacionadas con el VHB en todo el mundo. Incluso dentro de esta alarmante estadística existen marcadas disparidades entre las provincias ricas y pobres. En conjunto, aproximadamente el 60% de la población tiene antecedentes de infección por el VHB. Casi el 10%, es decir, 120 millones de personas, están crónicamente infectadas por el virus y expuestas a una muerte temprana por una enfermedad hepática.

En respuesta, China ha realizado importantes inversiones en la mejora de la administración de la vacuna contra la hepatitis B. La vacunación para los lactantes fue introducida en 1992, con la recomendación de que la primera dosis se administrase en las 24 primeras horas de vida. El costo de la inmunización, no obstante, suponía una barrera para las poblaciones desfavorecidas de alto riesgo. En 2002, el Ministerio de Salud hizo que la vacuna estuviese disponible para todos por conducto del programa nacional de inmunización. Ello se vio seguido en 2005 por una decisión ministerial de suprimir todas las tasas impuestas a las vacunas recomendadas para lactantes. Se calcula que esta iniciativa, un proyecto a cinco años por valor de US\$ 76 millones cofinanciado a partes iguales por el Gobierno de China y la Alianza GAVI, ha evitado más de 200 000 muertes prematuras debidas a la infección crónica por el VHB.

Para 2010, China se propone reducir las tasas de infección crónica a menos del 1% entre niños menores de cinco años. Para conseguirlo, se alienta a las mujeres a dar a luz en hospitales; todos los hospitales deben mantener una reserva suficiente de vacunas para administrar la primera dosis a todos los recién nacidos. Una organización no gubernamental muy conocida, China Hepatitis Prevention and Control, está concienciando a la población sobre la necesidad de que todos los bebés sean inmunizados contra la hepatitis B desde el nacimiento y para que se evite la discriminación contra las personas infectadas por el virus.

El resultado de esas medidas ha sido espectacular: un rápido crecimiento de la cobertura nacional con la dosis al nacer desde el 29% en 1997 hasta el 82% en 2005, y una caída de la tasa de infección crónica a lo largo del mismo periodo a menos del 2% de los niños menores de cinco años. Algunas provincias occidentales sólo llegaron a en torno al 70% de la cobertura con la dosis al nacer para 2006, lo que puede deberse la mayor proporción de partos en casa que se dan en esas zonas. Las disparidades están disminuyendo, pero aún hay que seguir trabajando para que China alcance sus metas nacionales (74).

de esas zonas respecto de la importancia de proteger a los recién nacidos con esta primera dosis. Además, en muchos países, el personal sanitario y otros grupos muy expuestos no están siendo vacunados en número suficiente. La OMS está trabajando con esos países para resolver ese problema. Un tercer problema es el riesgo sostenido de transmisión del virus por prácticas de inyección y procedimientos de transfusión sanguínea poco seguros; se han puesto en marcha actividades para reducir ese riesgo.

## **Papilomavirus humano: una segunda vacuna contra el cáncer**

Se calcula que en 2002 hubo 493 000 casos de cáncer cervicouterino y más de 274 000 muertes debidas al papilomavirus humano (VPH) (18). Más del 80% de esos casos y muertes se produjeron en países en desarrollo. A escala mundial, y en los países en desarrollo, el cáncer cervicouterino es el segundo tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres, después del cáncer de mama (75). Las tasas de incidencia más elevadas se dan en el África subsahariana y América Latina, así como en ciertas partes de Asia (solamente en la India se registra casi la cuarta parte de los casos que se producen al año en el mundo) (76). En todos los casos, el agente etiológico es el VPH.

El uso generalizado de las pruebas de detección (Papanicolau) en los países industrializados durante los años sesenta y setenta redujo la incidencia más de seis veces, hasta menos de 8 casos por 100 000 (77, 76). En la mayoría de los países en desarrollo, en cambio, el costo relativamente elevado de las pruebas de detección resultaba prohibitivo (78).

Hasta hace unos 20 años, la infección por el VPH solía considerarse una causa de verrugas relativamente inofensivas, si bien poco estéticas, en la piel y la zona genital, tanto en hombres como en mujeres. A mediados de los años ochenta, los análisis de ADN realizados por investigadores alemanes revelaron la presencia de genes del virus en células de cáncer cervicouterino tomadas de miles de mujeres. El virus era claramente una “causa necesaria” de este tipo de cáncer, es decir, que su presencia es indispensable para que el cáncer cervicouterino se desarrolle (no es, sin embargo, una “causa suficiente”: su presencia no siempre produce cáncer). Estas pruebas dieron al traste con las creencias que a lo largo de la historia habían invocado razones como los sapos, la brujería o las secreciones masculinas (esmegma) como causas del cáncer cervicouterino. Una de las causas, postulada por el médico italiano Rigoni-Stern en 1842, se acercaba a la verdad: al observar que las monjas nunca morían de cáncer cervicouterino, supuso que la actividad sexual era la responsable.

Hoy en día, se sabe que el VPH se transmite por contacto sexual, no sólo durante la penetración, sino también en el contacto sexual por la piel. Existen factores que



aumentan el riesgo de infección, como el inicio temprano de la actividad sexual, el consumo de cigarrillos, el uso prolongado de anticonceptivos orales y la coinfección por el VIH, la clamidia o el virus del herpes simplex (77). En la mayoría de los casos de infección no se observan síntomas, y en más del 90% la infección desaparece espontáneamente (1). En los casos restantes persiste, y en el 10%-12% de ellos avanza durante los 20 a 30 años siguientes hasta producir cáncer (1).

El cáncer cervicouterino no es el único tipo de cáncer que puede atribuirse al VPH, aunque es el más común: a él se debe alrededor del 90% del total de cánceres relacionados con el virus. El VPH también provoca la mayoría de los casos (alrededor del 90%) de cáncer del ano, muchos casos (40%) de cáncer de la vulva y el pene, y una pequeña proporción (12%) de cánceres en la cabeza y el cuello (1).

Existen probablemente más de 200 tipos genéticos diferentes (genotipos) del VPH (76). Se sabe que unos 106 son patógenos para el ser humano, y de ellos 13 son responsables de más del 95% de las infecciones congénitas y se consideran de alto riesgo (76). A los pocos años de iniciar la actividad sexual, más del 50% de las mujeres sexualmente activas se infectan con esos tipos de alto riesgo (76). La incidencia máxima de la infección por el VPH se da en el grupo de edad de 16 a 25 años (77, 78), aunque la incidencia máxima del cáncer relacionado con el virus se encuentra entre los 45 y los 64 años (77).

La frecuencia relativa de los genotipos de VIH de alto riesgo (siendo los tipos 16 y 18 los que provocan alrededor del 70% de las infecciones (78)) es prácticamente constante en todas las regiones del mundo (77). Los genotipos de bajo riesgo, es decir, los que raras veces están asociados con el cáncer anogenital, incluyen los tipos 6 y 11, que causan el 90% de las verrugas anogenitales y provocan una enfermedad relativamente rara pero peligrosa en la laringe, la papilomatosis respiratoria recurrente, principalmente en niños menores de cinco años.

Los trabajos encaminados a obtener una vacuna contra el VPH se iniciaron en los años ochenta. Los experimentos iniciales en los que se utilizaron virus vivos atenuados o virus completos inactivados en animales dieron resultados prometedores, pero las investigaciones rápidamente toparon con dos obstáculos. En primer lugar, resultaba difícil conseguir que el virus proliferase en las cantidades necesarias para producir una vacuna. En segundo lugar, el virus completo contiene genes que provocan cáncer (oncogenes) y podrían suponer un riesgo para los receptores de la vacuna. La solución a ambos problemas se encontró en la estructura del propio virus. El virus está recubierto por una envuelta externa (cápside) formada por unas 360 proteínas. Si se separa la cápside y se introduce en una solución química apropiada, las proteínas automáticamente se reorganizan para formar una nueva envuelta vacía que es una copia exacta de la original.

Esta cubierta artificial, conocida comúnmente como “partícula similar al virus” (VLP), no contiene genes ni ningún otro material potencialmente peligroso o infeccioso, pero en animales produce una respuesta de protección tan intensa como el virus completo. Además, es fácil de producir en grandes cantidades.

En 2006 se obtuvo una vacuna contra el VPH, la segunda contra un cáncer humano (la primera fue la vacuna contra la hepatitis B), y la siguiente se obtuvo un año después. Ambas vacunas están basadas en la tecnología de VLP. Una de ellas, una vacuna con dos antígenos o bivalente, contiene VLP que transportan dos genotipos del VPH, el 16 y el 18, que provocan alrededor del 70% de los casos de cáncer cervicouterino en la mayoría de las zonas del mundo (77). La otra vacuna, una vacuna tetravalente, tiene VLP que además de los genotipos 16 y 18 contiene los genotipos 6 y 11, causantes de alrededor del 90% de las verrugas genitales en mujeres y hombres (78). En ensayos clínicos en gran escala realizados en países industrializados y en desarrollo, ambas vacunas protegieron a más del 90% de los receptores contra la infección por el virus. Para finales de 2008, la vacuna bivalente fue autorizada en 90 países, y la tetravalente en 109 países.

A finales de 2008, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS estableció recomendaciones mundiales para la vacunación contra el VPH (79). En ellas se reconoce la importancia de la carga de morbilidad debida al virus en todo el mundo y se recomienda que la vacunación contra el VPH se incluya en los programas nacionales de inmunización donde la prevención del cáncer cervicouterino u otras enfermedades relacionadas con el virus sean una prioridad de salud pública, la introducción de la vacuna sea viable, la financiación pueda asegurarse y sea sostenible, y la costoeficacia de las estrategias de vacunación en el país o la región se hayan tenido en cuenta. La población destinataria principal deben ser las niñas antes del inicio de la actividad sexual; las edades exactas se basarán en los datos locales sobre la edad de inicio de la actividad sexual (comúnmente de 9 ó 10 a 13 años). También se recomienda que en los países donde sea viable y asequible, las adolescentes se consideren la población destinataria secundaria, siempre que ello sea eficaz en relación con el costo y no perjudique a las actividades de vacunación de las destinatarias primarias. No se recomienda la vacunación de los varones para prevenir el cáncer cervicouterino en las mujeres, pues es poco probable que resulte eficaz en relación con el costo si se alcanza una elevada cobertura en la población destinataria. El Grupo de Expertos recomienda también que, siempre que sea posible, la introducción de la vacuna esté en consonancia con un programa nacional de prevención del cáncer que incluya actividades de educación, detección y diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas. En abril de 2009, la OMS publicó un documento de posición basado en esas recomendaciones (80).

## Gripe: los científicos siguen buscando la clave

La gripe es una enfermedad respiratoria provocada por un virus (1). El nombre “influenza” procede del italiano y es la palabra que se utilizaba en el siglo XVI para denotar varias enfermedades que se creían causadas por “los cielos” o “las estrellas”. Los síntomas de la gripe suelen durar en promedio una semana, y entre ellos figuran la fiebre, el dolor de garganta, el dolor de cabeza, dolores generalizados, escalofríos, pérdida de apetito y fatiga. Del 30% al 50% de las personas infectadas tienen pocos o ningún síntoma (1). Los niños y las personas de edad son particularmente vulnerables a la infección y a la aparición de complicaciones graves, que pueden requerir hospitalización. En los Estados Unidos, se han comunicado hasta 40 000 muertes relacionadas con la gripe en las temporadas de mayor virulencia (1). A escala mundial, las infecciones gripales son responsables de una media de entre 250 000 y 500 000 muertes al año (81).

El virus de la gripe se propaga por minúsculas gotitas que se liberan al aire cuando una persona infectada tose o estornuda. Tiene preferencia por el aire frío y seco típico de la estación invernal en los climas templados. Cada año, entre el 5% y el 10% de los adultos y el 20%-30% de los niños padecen la gripe estacional (82). En los países tropicales, la enfermedad aparece con menor o ninguna estacionalidad.

La gripe también puede aparecer de manera devastadora y pandémica. Se han documentado pandemias a lo largo de toda la historia, y las más recientes ocurrieron en 1918, 1957 y 1968. En 1918, la más catastrófica que se conoce infectó a cerca de la mitad de la población mundial y provocó una cifra estimada de defunciones entre 20 millones y 50 millones (82). Puesto que las pandemias tienden a producirse aproximadamente cada 40 años, los expertos en salud pública han estado vigilando la cepa H5N1 durante los últimos años, temiendo que una nueva pandemia podría ser inminente.

Los dos tipos de virus de la gripe que son patógenos para el ser humano fueron identificados en los decenios de 1930 y 1940. Ambos tipos (A y B) son sumamente eficientes a la hora de eludir las defensas del sistema inmunitario humano. Alterando continuamente las moléculas de su superficie y convirtiéndose así en nuevas cepas de una estación a la siguiente, consiguen que la inmunidad que adquiere una población contra la infección en una temporada no sirva para protegerla en la temporada siguiente. Dicho de otro modo, el virus de la gripe dispone de un año para otro de una reserva constantemente renovada de personas vulnerables.

Este mecanismo, denominado deriva antigénica, también da a los investigadores de vacunas, mediante la Red Mundial de Vigilancia del Virus de la Gripe de la OMS, formada por 85 países, la tarea de predecir varios meses antes del inicio de la

temporada anual de gripe, qué proteínas (o antígenos) del virus deben incluirse en la vacuna antigripal para proteger a la población contra la probable nueva cepa del virus.

La primera vacuna antigripal que llegó al comercio, un producto relativamente primitivo formado por un virus gripal completo inactivado, estuvo disponible en 1945. Las vacunas antigripales formadas por virus completos aún se utilizan en algunos países, pero desde los años setenta la mayoría de los países emplean vacunas más puras con efectos secundarios más leves.

Desde 1967 se dispone de una vacuna antigripal viva atenuada. Se administra por pulverización nasal y por ello resulta más fácil de utilizar en niños, mientras que la vacuna inactivada suele administrarse por inyección intramuscular o subcutánea. La vacuna viva atenuada también estimula una respuesta inmunitaria más amplia contra nuevas cepas virales surgidas de la deriva antigénica que la vacuna inactivada (7).

Las vacunas antigripales disponibles hoy en día protegen a alrededor del 70%-90% de los receptores siempre que su composición antigénica se acerque lo suficiente a la de los virus circulantes en ese momento (82, 83). Hay pruebas de que esas vacunas son lo bastante eficaces como para reducir en un 25%-39% el número de hospitalizaciones y en un 39%-75% el número de muertes (82). Alrededor de 75 países, en su mayoría industrializados, ofrecen la vacunación contra la gripe a grupos de población de alto riesgo, como las personas de edad.

En 2003, la Asamblea Mundial de la Salud pidió a los Estados Miembros que utilizan vacunas antigripales que ofrecieran la vacunación a al menos el 50% de su población anciana antes de 2006, y al 75% antes de 2010. Es difícil obtener datos sólidos en cuanto a los progresos realizados hacia esos objetivos, especialmente de aquellos países donde casi todas las vacunas contra la gripe estacional son ofrecidas por proveedores sanitarios privados.

En febrero de 2009 se publicaron nuevas cifras sobre la capacidad mundial de producción de vacuna antigripal (84). Según esas cifras, la capacidad para producir vacuna contra la gripe estacional aumentará considerablemente entre 2009 y 2014. Del mismo modo, la capacidad de producción de vacuna contra el H5N1 ha aumentado debido a la expansión general de la capacidad, las técnicas de ahorro de antígenos y las mejoras en el rendimiento. A pesar de esas mejoras, el suministro aún no basta para atender las necesidades mundiales.

**Recuadro 19****Gripe pandémica: la amenaza del H5N1**

Entre 2003 y abril de 2009, los temores de que se produjera una pandemia de gripe, es decir una epidemia mundial, se centraron en los virus gripales pertenecientes al subtipo H5N1, que sigue circulando en aves pero también ha infectado a mamíferos, incluido el ser humano. Desde 2003, los virus H5N1 se han propagado por África, Asia, Europa y el Oriente Medio, provocando la muerte o el sacrificio de decenas de millones de aves en más de 27 países. Para mayo de 2009, el virus de la gripe aviar H5N1 había infectado a 429 personas en 16 países, según las notificaciones de casos confirmados en el laboratorio recibidas por la OMS (19). Lo que resulta particularmente preocupante acerca de este virus es su capacidad de rápida difusión geográfica, su duradera persistencia en aves y su elevada patogenicidad (más del 60% de las personas infectadas han muerto por la infección).

Se han elaborado dos vacunas contra la gripe por el H5N1. Una de ellas fue autorizada en los Estados Unidos en 2007 y se destinó a la reserva de vacunas de ese país. La Agencia Europea del Medicamento autorizó otra vacuna en 2008. Varios países, incluidos Finlandia, México, Suiza y el Reino Unido han comenzado a constituir reservas de vacuna contra el H5N1 con el fin de prepararse contra una pandemia, y varios fabricantes multinacionales han prometido aportar millones de dosis de vacuna a una potencial reserva de la OMS.

Mientras tanto, la capacidad de producción de vacuna estacional está aumentando más deprisa que la demanda anual, que actualmente es inferior a 500 millones de dosis al año, y que la actual demanda para las reservas. Si la demanda no es suficiente para utilizar este exceso de capacidad, no obstante, es probable que los fabricantes racionalicen parte de ella, lo que generaría una nueva escasez en caso de presentarse una pandemia.

Habida cuenta de todo ello, algunos países consideran que es una cuestión de seguridad sanitaria adquirir la tecnología necesaria para producir por sí mismos la vacuna antigripal. Esto llevó a la OMS a iniciar en 2007 un proyecto de transferencia de tecnología para la producción de vacuna. A finales de 2008, seis fabricantes de vacunas de países en desarrollo habían iniciado actividades de obtención de vacunas antigripales, y está previsto que se emprendan más proyectos de este tipo en 2009.

**Recuadro 20**

**Gripe pandémica: la amenaza del H1N1**

En abril de 2009 la preocupación por la gripe pandémica se extendió, además del H5N1, a una nueva cepa de virus gripal, el H1N1. Este virus, que comenzó a circular en Norteamérica, se ha propagado rápidamente por todo el mundo. A finales de mayo de 2009, se habían notificado 13 398 casos confirmados en el laboratorio en 48 países (85).

Aunque la gripe causada por el H1N1 ha sido en general leve, en el Canadá, Costa Rica, México y los Estados Unidos se han producido casos graves que han requerido hospitalización, y se ha registrado un total de 95 muertes. Aunque aún es demasiado pronto para determinar las repercusiones de la aparición del virus, se han notificado importantes brotes en ciertas comunidades y en escuelas (86).

En cuanto se conocieron los primeros casos humanos de infección por el H1N1, la OMS se puso en comunicación con la industria farmacéutica y vacunal e inició consultas con expertos de otros campos relacionados. En lo que se refiere a las vacunas, las consultas se centraron en el examen de la epidemiología de las infecciones y la carga de morbilidad asociada, las posibles opciones vacunales, la situación de la producción de vacuna estacional y la potencial capacidad de producción de una vacuna contra el H1N1, así como el momento de una posible recomendación de inicio de la producción a escala comercial de una vacuna contra el H1N1. Los Centros Colaboradores de la OMS y los laboratorios reguladores esenciales comenzaron a trabajar para obtener virus destinados a vacunas experimentales.

En el momento de redactarse el presente informe, se mantiene la comunicación regular con todos los que participan en la producción y la reglamentación de vacunas a fin de velar por que se adopten decisiones apropiadas y oportunas en cuanto a la protección contra el virus H1N1 mediante la vacunación. La considerable labor realizada por la OMS y sus asociados en los últimos años para poner en marcha procesos más rápidos de reglamentación y autorización en caso de una epidemia en gran escala o una pandemia ya está demostrando haber sido una inversión juiciosa.

## Encefalitis japonesa: un azote regional, cada vez menor pero aún presente

La encefalitis japonesa es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos de la especie *Culex*, que contraen el virus al picar a otros animales, principalmente aves acuáticas silvestres y cerdos. Como tal, es una enfermedad propia de las zonas rurales. Se ha demostrado la circulación del virus en muchas regiones de Asia dentro de las zonas tropicales y templadas. Se calcula que cada año se producen al menos 50 000 casos y 10 000 muertes, principalmente entre niños menores de 10 años (87, 4). En las zonas templadas de Asia, la enfermedad se manifiesta en forma de epidemias periódicas, mientras que en las zonas meridionales y tropicales, como partes de la India, el Nepal, Tailandia y Viet Nam, está presente de forma endémica o más permanente (88). Durante los últimos años, la vigilancia se ha intensificado en muchos países, pero sigue siendo necesario tanto determinar mejor la carga de morbilidad como ampliar la vigilancia a fin de definir las poblaciones expuestas.

Sólo alrededor de una de cada 250-500 personas infectadas acaban manifestando la enfermedad clínica (87), que resulta mortal en el 10%-30% de los casos (89). Los síntomas pueden ser relativamente leves, con fiebre, tos, náuseas, vómitos y diarrea, o graves, con inflamación de las meninges o una parálisis flácida semejante a la polio (90). Las secuelas permanentes, como los retrasos cognitivos y del lenguaje y las deficiencias motoras, forman gran parte de la carga de la enfermedad.

Las primeras vacunas contra la encefalitis japonesa se produjeron a finales de los años treinta en la Unión de Repúblicas Soviéticas Socialistas y el Japón. Estaban formadas por virus inactivados por medios químicos y tomados del cerebro de ratones infectados. Después de la segunda guerra mundial, institutos de investigación del Japón produjeron varias versiones perfeccionadas de esta vacuna de cerebro de ratón, que después se fabricaron y utilizaron en muchos países de Asia. Desde su introducción a mediados de los años cincuenta en el programa de inmunización del Japón, los casos notificados de encefalitis japonesa en este país han caído de forma espectacular.

En los años sesenta se elaboró en China una vacuna inactivada basada en virus propagados en células cultivadas, en lugar de en cerebro de ratón. Esta vacuna fue utilizada en el país entre los años setenta y noventa, y después fue sustituida por una nueva vacuna viva, basada en la cepa SA 14-14-2, que se está empleando de forma generalizada en los programas sistemáticos y en las campañas masivas para inmunizar a los niños de 1 a 15 años en varios países, entre ellos China y la India (91). En 2005, China incorporó la vacuna viva a sus programas de inmunización sistemática. La vacuna se ha convertido en el producto de uso más generalizado contra la enfermedad, y su precio es competitivo. Aún no ha sido precalificada por la OMS, pero ya hay planes para formular la solicitud.

Están en fase de elaboración varias nuevas vacunas contra esta enfermedad; algunas están cerca de la fase de autorización. Una de ellas, una vacuna viva atenuada, está formada por una combinación genéticamente manipulada de la vacuna contra la fiebre amarilla con un fragmento de la cepa SA 14-14-2 del virus de la encefalitis japonesa. Si los resultados son satisfactorios, esta denominada “vacuna quimérica” puede inducir protección a largo plazo con una sola dosis y permitir la administración simultánea de la vacuna antisarampionosa. También hay una vacuna inactivada basada en la misma cepa introducida en cultivos celulares; está a punto de ser autorizada y en principio el plan de inmunización es más sencillo que el de la vacuna de cerebro de ratón. Según las previsiones, varias vacunas contra la encefalitis japonesa estarán pronto en el mercado para emplearlas en países endémicos, y se espera la precalificación por la OMS de uno o varios productos (92).

La inmunización, junto la mejora de los niveles de vida y la creciente urbanización, ha hecho que la incidencia de la encefalitis japonesa se reduzca a un puñado de casos al año en los países asiáticos más desarrollados, como el Japón y la República de Corea (7). Los expertos advierten, no obstante, de que el virus sigue circulando en las poblaciones de cerdos de muchos de esos países, lo que indica que el riesgo de infección humana y de enfermedad sigue estando muy presente, en caso de que se abandonasen los programas de inmunización (7).

La OMS recomienda que la inmunización contra la encefalitis japonesa se integre en los programas nacionales de inmunización en todas las zonas donde la enfermedad suponga un problema de salud pública. En los países endémicos y donde la vacunación contra esta enfermedad aún no se ha incorporado al programa nacional de inmunización, la estrategia que mayor impacto tendría en la salud pública, según la OMS, sería una campaña masiva única, seguida por la incorporación de la vacuna al programa de inmunización sistemática (87).

## **Sarampión: un avance sin precedentes, pero un alto riesgo de reaparición**

El sarampión es una enfermedad vírica sumamente contagiosa que, antes del uso generalizado de la vacuna antisarampionosa, afectaba a casi todos los niños. Los grupos más expuestos a las complicaciones del sarampión son los lactantes y las personas que padecen enfermedades crónicas y deficiencias del sistema inmunitario, o malnutrición grave, incluida la carencia de vitamina A (93).

La vacunación sistemática contra el sarampión, que consiste en administrar una dosis de la vacuna a los lactantes, se inició en los países en desarrollo a mediados



de los años setenta. Desde entonces, muchos países industrializados y varios países en desarrollo han añadido una segunda dosis que se administra a los niños de entre uno y siete años de edad, según el país. Para el año 2000, el 72% de los niños del mundo estaba recibiendo al menos una dosis de vacuna (frente al 16% en 1980); el número anual de casos notificados había disminuido en un 80% (de 4,2 millones en 1980 a 853 000), y la cifra anual estimada de muertes había caído en un 70% (de 2,5 millones en 1980 a 750 000) (1). Para 2002, toda la Región de las Américas de la OMS había eliminado el sarampión, es decir, que no se registraron casos indígenas, diferentes de los casos importados, durante más de 12 meses (94).

A pesar de esos resultados, en 2000 el sarampión seguía siendo la principal causa de muerte prevenible con vacunas entre los niños, y la quinta causa de muerte por cualquier motivo en menores de cinco años (95). En respuesta a esta situación, en 2001 la Cruz Roja Estadounidense, el UNICEF, la Fundación de las Naciones Unidas, los CDC y la OMS lanzaron la Iniciativa de Lucha contra el Sarampión con el objeto de reducir la tasa de mortalidad por sarampión en África, donde se estaba produciendo cerca del 60% de las muertes por esta enfermedad (96). En 2007, el Mecanismo Internacional de Financiación de Programas de Inmunización aportó una importante cantidad de fondos para la Iniciativa por conducto de la Alianza GAVI.

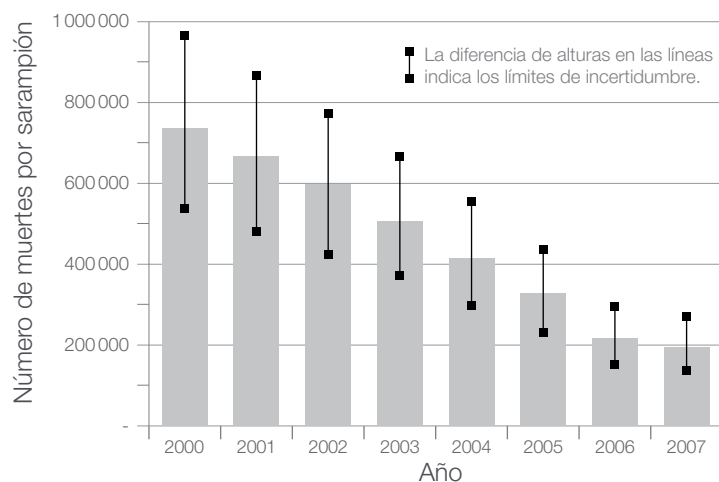
En 2004, la Iniciativa amplió su mandato a otras regiones, en particular Asia, donde el sarampión suponía una carga considerable, y seleccionó 47 países con elevada carga de morbilidad para la adopción de medidas prioritarias. La Iniciativa se proponía impulsar la cobertura con inmunización sistemática a más del 90% de los menores de un año en todos los distritos de esos países y mantener la cobertura por encima del 90%. La intención era realizar campañas masivas complementarias de forma periódica, dirigidas a todos los niños de edades comprendidas entre los nueve meses y los 14 años, con campañas de seguimiento cada dos a cuatro años para los niños de nueve meses a cinco años. Se haría mayor hincapié en la vigilancia, respaldada por laboratorios, de los nuevos casos de sarampión y el seguimiento de la cobertura vacunal.

Los esfuerzos de la Iniciativa adquirieron nuevo impulso cuando en 2003 la Asamblea Mundial de la Salud pidió a los Estados Miembros de la OMS que redujeran a la mitad, en relación con las estimaciones de 1999, las muertes por sarampión antes de finales de 2005. En 2005, la Asamblea respaldó el objetivo incluso más ambicioso de la GIVS, a saber, la reducción antes de 2010 de la mortalidad por sarampión en un 90%, respecto de las estimaciones correspondientes a 2000 (véase el capítulo 1). A finales de 2006, la Iniciativa de Lucha contra el Sarampión ya había sobrepasado el objetivo de reducir a la mitad de las muertes por sarampión antes de 2005: las estimaciones a finales de este año mostraron una caída del 60% en la mortalidad por sarampión a escala mundial desde 1999 (es decir, de 873 000 a 345 000 muertes) (96).

Para muchos observadores, el objetivo de la GIVS de reducir en un 90% la mortalidad por sarampión para 2010 en relación con las estimaciones de 2000 es factible. Las estimaciones correspondientes a 2007 muestran una tasa de cobertura vacunal mundial sin precedentes del 82%, frente al 72% en 2000; la mayor parte del aumento se debe al incremento de la cobertura en África hasta el 74%, frente al 56% (97). En especial, el número anual estimado de muertes por sarampión había caído en un 74% entre 2000 y 2007, hasta una cifra mundial de 197 000. Las regiones del Mediterráneo Oriental y África, con disminuciones de la cifra de muertes del 90% y el 89%, respectivamente, explicaron la mayor parte de la caída a escala mundial; gracias a ello el objetivo de reducción de la mortalidad fijado para 2010 se alcanzó tres años antes de lo previsto.

Figura 11

Cifra estimada de muertes por sarampión, 2000-2007



Fuente: (97)

El futuro, no obstante, presenta varios obstáculos que se oponen al logro de los objetivos de reducción de la mortalidad por sarampión:

- En 2007, aún se estaban produciendo 197 000 muertes por sarampión cada año, el 69% de ellas en la Región de Asia Sudoriental (97). La principal razón es que las campañas masivas de vacunación aún no se han iniciado en la India. Además, mientras

que la cobertura con vacunación antisarampionosa sistemática ha pasado del 61% en 2000 al 73% en 2007, es la más baja entre las seis regiones de la OMS (97).

- Se estima que en 2007 23 millones de niños menores de un año no estaban recibiendo todavía su primera dosis de vacuna antisarampionosa en las actividades de inmunización sistemática: alrededor de 15 millones (65%) de esos niños viven en ocho países muy poblados: la India (8,5 millones), Nigeria (2 millones), China (1 millón), Etiopía (1 millón), Indonesia (0,9 millones), el Pakistán (0,8 millones), la República Democrática del Congo (0,6 millones), y Bangladesh (0,5 millones).
- Para mantener el declive en la mortalidad por sarampión será preciso que todos los distritos de los 47 países con elevada carga de morbilidad estén vacunando a al menos el 90% de los niños menores de un año, y que realicen actividades complementarias y de seguimiento de la inmunización cada dos a cuatro años.
- Mirando hacia el futuro, por ahora no hay un consenso mundial sobre la eliminación o la erradicación del sarampión en todo el mundo. Cuatro de las seis regiones de la OMS han establecido metas de eliminación: las Américas (para 2010), Europa (2010), el Mediterráneo Oriental (2010) y el Pacífico Occidental (2012). Entretanto, la reducción de la mortalidad por sarampión a escala mundial sigue siendo la preocupación primordial.

## Enfermedad meningocócica: una amenaza aún mortal en África

El meningococo (*Neisseria meningitidis*) es una de las principales causas de meningitis y está permanentemente presente (endémico) en todos los países del mundo (98). También está presente, como bacteria colonizadora, en los tejidos de la nariz y la garganta de aproximadamente el 10-25% de la población mundial, a saber, los portadores sanos (1). Por razones que aún no están claras, en un pequeño número de esos portadores sanos el organismo se hace invasivo y, en la mayoría de los casos, la afección resultante es la meningitis. En el 5% a 15% de los casos, la enfermedad clínica es una neumonía o, de forma más alarmante, una grave infección sanguínea (septicemia fulminante) o una infección de las articulaciones (artritis séptica) (1). Los primeros síntomas de la enfermedad meningocócica comprenden fiebre elevada, cefalea, rigidez cervical, náuseas y vómitos.

En la era anterior a los antibióticos, el 70%-80% de los infectados morían, en general al cabo de uno o dos días. El tratamiento con antibióticos ha reducido la tasa de mortalidad entre las personas infectadas a menos del 15% (98), pero en torno al 20% de los supervivientes queda con importantes secuelas, de las cuales las más graves incluyen la

pérdida de un miembro, la epilepsia, el retraso mental o la sordera. De acuerdo con las estimaciones de la OMS, todos los años se producen en el mundo unos 500 000 casos de enfermedad meningocócica (98), que provocan 50 000 muertes.

La meningitis puede deberse a otros virus y bacterias, en particular el Hib y el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*). El meningococo, no obstante, es el único agente etiológico bacteriano de meningitis que provoca epidemias. Con la llegada de los antibióticos en el decenio de 1940, y gracias a la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos en los hospitales, las epidemias en gran escala comenzaron a remitir en los países industrializados, aunque la enfermedad siguió siendo endémica, provocando casos aislados, grupos de casos y, en algunos lugares, epidemias. En promedio, desde el año 2000 se han notificado más de 7000 casos en Europa occidental y unos 3000 en los Estados Unidos (1).

En África, a lo largo de los últimos 100 años se han estado produciendo grandes epidemias (1, 98), la mayoría de ellas en el “cinturón de la meningitis” que recorre todo el África subsahariana desde el Senegal al oeste hasta Etiopía en el este (99). En 1996 y 1997 todo el cinturón se vio arrasado por la mayor epidemia de la historia, provocando más de 250 000 casos, una cifra estimada de 25 000 víctimas mortales y discapacidad en 50 000 personas. Las grandes epidemias tienden a ser recurrentes en el cinturón de la meningitis cada 7 a 12 años, en un trasfondo de pequeñas epidemias anuales (100). Aunque esas epidemias anuales son de menor envergadura, siguen siendo lo bastante importantes como para provocar perturbaciones en los servicios de salud y perjudicar a las ya frágiles economías de los 25 países que componen el cinturón, sin mencionar las condiciones sociales de sus casi 400 millones de habitantes (100).

Los trabajos encaminados a obtener una vacuna contra el meningococo comenzaron en el decenio de 1890 (1). Las primeras vacunas meningocócicas, elaboradas entre 1900 y los años cuarenta, eran lo bastante eficaces como para suscitar una respuesta inmunitaria, pero no bastante puras como para evitar reacciones adversas en los receptores.

Los esfuerzos para obtener una vacuna deben tener en cuenta la distribución de las distintas cepas de meningococo: los investigadores han identificado 13 grupos meningocócicos diferentes, que se distinguen por la cápsula exterior de polisacáridos del organismo. Cinco de los grupos (A, B, C, Y y W-135) están asociados a la mayoría de los casos de enfermedad grave y epidemias. En general, los grupos A, B y C son responsables de la mayoría de los casos y epidemias en el mundo. El grupo A predomina en África y Asia y es la principal causa de meningitis epidémica en el África subsahariana; el grupo B aparece en muchas regiones; el grupo C predomina en América del Norte, Europa y Australia, y el grupo Y está cobrando importancia en los Estados Unidos. El

grupo W-135 ha surgido hace muy poco tiempo como causa de epidemias en África y en el Medio Oriente. La vacuna contra uno de los grupos no confiere protección cruzada contra los demás.

A mediados de los años 70, se introdujeron las primeras vacunas modernas a base de los polisacáridos que forman la cápsula que envuelve al organismo. Entre finales de los años 70 y mediados de los 80, se obtuvieron varias vacunas de este tipo, dirigidas contra uno (A, C, Y o W-135), dos (A y C) o cuatro (A, C, Y y W-13) grupos meningocócicos: sin embargo, al igual que las vacunas a base de polisacáridos obtenidas contra el Hib y el neumococo, apenas protegían a los niños menores de dos años. Otros grupos de edad quedaban protegidos pero sólo durante tres a cinco años, y las vacunas no ofrecían inmunidad de "rebaño" o colectiva, por la cual incluso las personas no vacunadas quedan protegidas. A pesar de sus defectos, las vacunas meningocócicas a base de polisacáridos se utilizaron, con diversos resultados, en campañas de vacunación preventivas sistemáticas (en China y Egipto), o en ciertos grupos de alto riesgo durante las epidemias.

Desde 1999 han aparecido cuatro vacunas conjugadas de nueva generación (véase el capítulo 2), dirigidas contra el grupo C o contra cuatro grupos (A, C, Y, W-135). Hay al menos cinco vacunas conjugadas experimentales más en las últimas fases de desarrollo.

Hasta ahora hay pocas vacunas autorizadas contra el meningococo del grupo B. Las que han estado disponibles en los últimos años han sido fabricadas específicamente contra ciertas cepas epidémicas y se han utilizado para combatir brotes en el Brasil, Chile, Cuba, Francia, Nueva Zelandia y Noruega.

En los países industrializados, particularmente en el Canadá y Australia y en países de Europa, la incidencia de la meningitis meningocócica ya estaba disminuyendo antes de la introducción de las vacunas conjugadas; el empleo de éstas ha acelerado la disminución de las tasas de morbilidad. No sucede así en los países en desarrollo, donde aún se observan elevadas tasas de enfermedad endémica, con el problema añadido de las grandes epidemias periódicas. Es muy probable que esta situación mejore, al menos en el cinturón africano de la meningitis, donde se encuentra en las últimas fases de desarrollo una vacuna conjugada nueva y de precio económico contra el grupo A, que según las previsiones podrá utilizarse en 2010 (véase el recuadro 21).

**Recuadro 21**

## **Una nueva vacuna meningocócica para combatir la meningitis en África**

Era el año 2001. Todos los ingredientes estaban listos: la convicción de que había que hacerlo y podía hacerse; los conocimientos necesarios para preparar una vacuna antimeningocócica, y la alianza internacional para elaborar una vacuna. Está previsto que en 2010 podrá disponerse de una vacuna contra el meningococo del grupo A para utilizarla en una enorme zona de África, en la que viven cerca de 500 millones de personas. Se cree que el meningococo A provoca cerca del 85% de los casos de meningitis meningocócica en África.

En 2001, la OMS y PATH, con financiación de la Fundación Bill y Melinda Gates, crearon el Proyecto Vacunas contra la Meningitis, con el solo objetivo de obtener una nueva vacuna conjugada contra el grupo A de precio asequible (101). Una empresa neerlandesa convino en fabricar polisacáridos del grupo A de calidad vacunal, y un fabricante de vacunas de la India proporcionó la proteína portadora (anatoxina tetánica) que se conjugaría con el polisacárido para crear una nueva vacuna que indujera una respuesta inmune intensa y duradera. Varios investigadores de la FDA ayudaron a resolver los obstáculos administrativos y jurídicos y transfirieron una nueva tecnología de conjugación al fabricante indio que, con apoyo del Proyecto, se ocupó del desarrollo, la expansión y la producción de la vacuna.

Esta nueva vacuna conjugada del grupo A no costará más de US\$ 0,50 por dosis y se ha demostrado que es inocua y sumamente inmunogénica en ensayos clínicos realizados en Gambia, la India, Malí y el Senegal (102, 103, 104, 105). Los responsables del proyecto esperan que sea autorizada y esté dispuesta para el uso antes de finales de 2009. Los oficiales sanitarios de los 25 países que forman el cinturón de la meningitis africano y que serán los más beneficiados por la nueva vacuna son optimistas: en una reunión celebrada en el Camerún en septiembre de 2008, los ministros de los 25 países prometieron emprender planes para introducir la vacuna en cuanto esté disponible (106).

Si todo evoluciona favorablemente, para 2015 cerca de 300 millones de personas habrán sido vacunadas en los 25 países del cinturón y, suponiendo que la inmunidad colectiva sea intensa, más de 400 millones de personas quedarán protegidas contra la muerte y las discapacidades producidas por el meningococo.

## Parotiditis: no siempre leve, aún por conquistar

Dos de las características de la parotiditis, una inflamación en torno a los oídos (parotitis, o inflamación de las glándulas salivares) e inflamación dolorosa de uno o ambos testículos (orquitis), ya fueron descritas en el siglo V a. C. por Hipócrates, fundador de la medicina. Un segundo hito fue la descripción detallada del curso de la enfermedad, inclusive su afectación ocasional del sistema nervioso central, que hizo a finales del siglo XVIII el médico escocés Robert Hamilton. El tercer hito fue el descubrimiento por patólogos estadounidenses en los años treinta de que el agente etiológico era un virus. Dos decenios más tarde, la primera vacuna contra la parotiditis ya se encontraba en fase de ensayo en seres humanos (1).

A lo largo de la historia, la parotiditis (paperas) se ha considerado en general una enfermedad relativamente benigna y de remisión espontánea que afecta principalmente a los niños de edades comprendidas entre los cinco y los nueve años. La mayoría de los casos suponen poco más que una semana o dos de síntomas parecidos a los de la gripe, con dolor de oídos y en torno a las mandíbulas. Alrededor del 20%-40% de las infecciones no produce ningún síntoma. A pesar de todo ello, la necesidad de la vacuna está firmemente justificada. Por un lado, en los días anteriores a la vacuna, la enfermedad era lo bastante discapacitante como provocar un importante absentismo tanto entre niños y adolescentes en los centros de enseñanza como de soldados en sus obligaciones militares (1). Por otro lado, las complicaciones de la enfermedad pueden ser graves, y en raras ocasiones, mortales: entre las complicaciones más temidas de las paperas se encuentran la meningitis, la encefalitis y la pancreatitis. La sordera en uno u ambos oídos figura entre las secuelas más discapacitantes. Otro argumento más es la mera prevalencia de la infección, que puede propagarse por toda una comunidad y suponer un riesgo permanente de graves complicaciones. Esta razón por sí sola justificaría la protección de la población mediante la vacunación (107).

Hoy en día existen más de 13 vacunas contra la parotiditis, todas ellas vacunas vivas atenuadas, capaces de proteger a alrededor del 80% de los receptores (1). Cada una de esas vacunas se basa en una cepa diferente del virus. Se encuentran disponibles en forma de vacuna única (monovalente) o como componente de la vacuna bivalente antisarampionosa-antiparotídica o la vacuna trivalente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR). Desde los años sesenta, la vacunación contra la parotiditis se ha utilizado primordialmente en los países industrializados, pero cada vez más también en países con economías en transición (108). Algunos países (13 a finales de 2007) administran sólo una dosis, a los 12-24 meses de edad. La mayoría (101 a finales de 2007) ofrecen una segunda dosis más adelante en la infancia, sobre todo en forma de la vacuna SPR. Con el plan de vacunación con dos dosis de SPR, la inmunización contra la parotiditis resulta sumamente costoeficaz, según análisis económicos publicados en

2004, particularmente en aquellos países donde los costos directos e indirectos son considerables. Los costos directos incluyen el tratamiento médico (principalmente en concepto de hospitalización y tratamiento de la meningitis y la encefalitis), y costos “sociales” indirectos relacionados con la menor productividad laboral de los pacientes y sus cuidadores, así como la perturbación de la asistencia escolar (107).

La OMS recomienda la vacunación antiparotídica sistemática en un régimen de dos dosis para los países que cuentan con programas eficientes de vacunación infantil, países que pueden sostener elevadas tasas de cobertura vacunal y países que consideran la parotiditis una prioridad de salud pública (108). La primera condición se basa en el hecho de que en las zonas donde la vacunación ordinaria contra la parotiditis llega a menos del 80% de los lactantes sigue habiendo suficientes niños susceptibles como para mantener la transmisión de la infección y para infectar a adolescentes y adultos jóvenes no inmunes, un grupo de población en el que es más probable que se presenten complicaciones graves que en los niños pequeños. Saber si la parotiditis puede considerarse una prioridad de salud pública es un problema para muchos países en desarrollo. La parotiditis, a pesar de los llamamientos de la OMS, aún no es una enfermedad de notificación obligatoria en la mayoría de los países. La mayoría de los casos suelen seguir un curso leve, por lo que escapan a la atención oficial. El resultado es que se cree que el número de casos notificados refleja menos del 10% de la verdadera incidencia de la enfermedad. Con esfuerzos activos de vigilancia el problema podría resolverse en cierta medida, pero muchos países carecen de la motivación y los recursos necesarios para aplicarlos a una enfermedad que tradicionalmente se ha considerado de escasa importancia para la salud pública frente a otras enfermedades graves más visibles, como el paludismo, la neumonía o el sarampión.

A finales de 2007, 114 países estaban administrando la vacuna antiparotídica, frente a 104 países a finales de 2002. En prácticamente todos los países donde se ha implantado la vacunación sistemática contra esta enfermedad, la incidencia de la parotiditis se ha reducido a niveles insignificantes (1). La eficacia de la vacunación ha sido tan espectacular que varios países, entre ellos Finlandia, Suecia y los Estados Unidos, han fijado objetivos de eliminación de la enfermedad. Varios factores, no obstante, sugieren que la vacunación aún debe mantenerse durante cierto tiempo antes de que la eliminación pueda lograrse y sostenerse.

- Desde los años ochenta han seguido produciéndose brotes de parotiditis incluso en los países que han alcanzado elevadas tasas de cobertura con la vacunación sistemática. Los brotes importantes más recientes han tenido lugar en el Reino Unido entre 2004 y 2005 (107), en los Estados Unidos en 2006 (109), y en la República de Moldova entre 2007 y 2008 (110). Los tres brotes afectaron a adolescentes o adultos jóvenes. En dos de ellos, la mayoría de los casos se produjeron en personas



que supuestamente habían recibido dos dosis de la vacuna SPR. Esto sugiere que la inmunidad conferida por la vacuna, que se creía duraba al menos 15 años, puede comenzar a desvanecerse mucho antes. Una respuesta de primera línea a los brotes de parotiditis es la vacunación masiva de toda la población expuesta. Una segunda opción que están estudiando algunos países que utilizan el régimen de dos dosis es añadir una tercera dosis, al menos para controlar los brotes. La pregunta, entonces, es si la lucha contra la parotiditis seguiría siendo eficaz en relación con el costo. La elaboración de una vacuna con una eficacia protectora más duradera es otra posibilidad, pero sólo podrá alcanzarse a mucho más largo plazo.

- Todas las vacunas antiparotídicas disponibles a escala internacional por conducto del sistema de adquisición de vacunas de las Naciones Unidas ocasionalmente producen parotitis (1%-2% de los receptores) y, muy ocasionalmente, meningitis viral (aséptica), normalmente benigna (107). El riesgo de meningitis aséptica tras la vacunación contra la parotiditis varía ampliamente según la cepa vacunal, el fabricante, el grado de sensibilización y vigilancia del personal sanitario y la intensidad de la vigilancia (margen: 1: 11 000 receptores a menos de 1: 100 000 receptores (108)).

En resumidas cuentas, el futuro del control mundial de la parotiditis dependerá de la rapidez y la amplitud con que las investigaciones epidemiológicas determinen la verdadera carga para la salud pública que entraña la enfermedad; con qué eficacia pueda reducirse el riesgo de brotes de parotiditis y de efectos secundarios relacionados con la vacuna y, en consecuencia, cuántos países tendrán los conocimientos y los recursos suficientes para considerar que la vacunación sistemática contra la parotiditis es una opción que merece la pena.

## **Tos ferina: demasiados niños sin vacunar, demasiadas muertes sin contabilizar**

La tos ferina, o pertusis, es una enfermedad del sistema respiratorio provocada por la bacteria *Bordetella pertussis*. El síntoma más característico es una tos que se da típicamente en espasmos que acaban en un gemido inspiratorio clásico. En niños pequeños, los únicos signos o síntomas pueden ser la interrupción de la respiración (apnea) y la coloración azul de la piel (cianosis).

Las complicaciones aparecen en el 5%-6% de los casos; las más graves, a menudo mortales, son la bronconeumonía y la encefalopatía (111). En los países industrializados aún se producen muertes por tos ferina (menos de 1 por 1000 casos (111)), pero más raramente que en los países en desarrollo (40 por 1000 casos en

menores de un año, y 10 por 1000 casos en niños de más edad (111)). Resulta difícil estimar la carga mundial de la enfermedad, habida cuenta de la escasez de datos de vigilancia disponibles. Las últimas estimaciones de la OMS sitúan el número anual de casos en todo el mundo en 2004 en cerca de 18 millones, con alrededor de 254 000 muertes, de las cuales el 90% se producen en los países en desarrollo (111, 4).

La primera vacuna contra la tos ferina utilizaba la bacteria entera inactivada como antígeno estimulador del sistema inmunitario. Apareció en 1914 y se puso a disposición del público en combinación con los antígenos contra la difteria y el tétanos (DTP) en 1948 (7). Hoy en día existen numerosas vacunas antitosferínicas de células enteras, algunas más eficaces e inocuas que otras; la variabilidad depende principalmente del método de producción (111). La OMS ha precalificado para la distribución internacional por conducto de los sistemas de adquisición de las Naciones Unidas 15 vacunas antitosferínicas seguras y eficaces, generalmente combinadas con las vacunas contra el tétanos y la difteria.

Las reacciones adversas relacionadas con las vacunas antitosferínicas de células enteras son frecuentes pero sobre todo leves y de remisión espontánea. A mediados de los años setenta, surgieron sospechas de que las vacunas de células enteras podían en muy raros casos provocar complicaciones graves, como la encefalopatía (111). Aunque ningún estudio científico ha confirmado el vínculo entre las vacunas de células enteras y la encefalopatía, las sospechas provocaron suficiente inquietud entre la población como para impulsar la búsqueda de una vacuna más purificada y supuestamente más segura.

El resultado fue una vacuna antitosferínica acelular (no de células enteras), que estuvo disponible en primer lugar en el Japón y más adelante en otros países industrializados. Hoy se dispone de varias vacunas acelulares. Los ensayos clínicos sugieren que las “mejores” vacunas de células enteras y acelulares protegen a alrededor del 85% de los receptores. Ambos tipos de vacuna son seguros, aunque la acelular parece menos reactogénica, es decir, con menos probabilidad de producir reacciones locales o fiebre en el lugar de inyección (particularmente entre los grupos de edad más avanzada) que la vacuna de células enteras.

Para finales de 2007, 46 Estados Miembros de la OMS habían pasado de la vacuna de células enteras a la vacuna acelular (41). La mayoría de esos países eran industrializados, donde la sensibilidad pública a los rumores e incluso a las leves reacciones producidas por la vacuna de células enteras ha sido mayor que en los países en desarrollo, y donde el mayor costo de la vacuna acelular respecto de la vacuna de células enteras resulta menos problemática. Otra limitación a la adopción de las vacunas acelulares en los países en desarrollo es el hecho de que aún no han sido precalificadas por la OMS (en gran medida porque hasta mediados de 2008 ningún fabricante tenía capacidad

para suministrar al mercado de los países en desarrollo). La OMS espera que la vacuna acelular precalificada esté disponible en un futuro próximo. No obstante, el uso más generalizado en los países en desarrollo dependerá de la demanda de los países y la seguridad de la financiación.

En la mayoría de los países, la vacunación contra la tos ferina consta de tres dosis iniciales de DTP (serie primaria) que se administra al menos con un mes de diferencia a los lactantes de edades comprendidas entre las seis semanas y los seis meses de edad (111). En 1980, la vacunación sistemática con tres dosis de DTP estaba llegando a alrededor del 20% de los lactantes del mundo (41). Para finales de 2007, la cifra había alcanzado el 81%. Es difícil determinar el impacto que está ejerciendo la vacunación en la carga mundial de morbilidad de la tos ferina. Sin duda, tras la vacunación generalizada durante los decenios de 1950 y 1960, el mundo industrializado observó una disminución de más del 90% en los casos y las muertes por tos ferina (111) y, ciertamente, el número de casos que se notifican anualmente a la OMS cayó en un 92%, desde unos 2 millones en 1980 hasta 162 000 a finales de 2007, disminución coherente con la tendencia al alza de la cobertura vacunal (111). Pero se estima que, por falta de una vigilancia adecuada, el número de casos notificados refleja menos del 1% de la incidencia real de la enfermedad (1).

Hay pocas dudas, no obstante, de que la vacunación está evitando casos y muertes por esta enfermedad (cerca de 38 millones de casos y 600 000 muertes en 2004, según estimaciones de la OMS (111)). No está tan clara, en cambio, su repercusión en la circulación de la bacteria causante (111). Las elevadas tasas de cobertura vacunal en algunos países industrializados no están impidiendo que se produzcan brotes periódicos entre adolescentes y adultos que siguen siendo susceptibles a la infección. Finlandia ofrece un ejemplo sorprendente de este “cambio epidemiológico”: con una cobertura vacunal cercana al 98% de la población de lactantes, la incidencia de la tos ferina entre adolescentes se duplicó en el periodo 1995-1999 (111). Otros países industrializados siguen una tendencia análoga. El problema se ve complicado por la probabilidad de que los adolescentes y los adultos estén actuando como fuente de infección para los lactantes que no han sido inmunizados en las actividades de vacunación sistemática (1).

El propósito principal de la vacunación contra la tos ferina es impedir la enfermedad grave y la muerte entre lactantes y niños pequeños. Para conseguirlo, al menos el 90% de la población de lactantes debería estar recibiendo las tres dosis primarias de DTP, según los programas. A finales de 2007, 78 (40%) de los 193 Estados Miembros de la OMS tenían una cobertura inferior al 90%, y la cifra estimada de niños parcialmente vacunados o no vacunados en el mundo era de 24 millones. La OMS recomienda también que los países que hayan alcanzado una reducción considerable en la incidencia de la tos ferina

mediante la vacunación de los lactantes administren una dosis de refuerzo a todos los niños de uno a seis años después de la primera serie.

Entre las futuras prioridades para la lucha contra la tos ferina figuran medidas para mejorar la vigilancia de la enfermedad y la consiguiente fiabilidad de la notificación de casos, particularmente en los países más gravemente afectados (a menudo los más pobres). El diagnóstico de la enfermedad es difícil y exige instalaciones de laboratorio y conocimientos teóricos y prácticos que a menudo no existen en los países más afectados. Se está investigando la posibilidad de elaborar métodos de diagnóstico que puedan utilizarse a mucha mayor escala para que la notificación de casos sea más precisa de lo que hoy en día es posible.

### **Enfermedad neumocócica: alta mortalidad por muchas cepas diferentes, grandes esperanzas en las nuevas vacunas**

La bacteria *Streptococcus pneumoniae*, también conocida como neumococo, es una de las principales causas de enfermedad grave y muerte entre menores de cinco años. Según estimaciones no publicadas de la OMS, en 2000 se produjeron 14,5 millones de episodios de enfermedad neumocócica grave y más de 800 000 muertes (de las cuales 88 000 estaban relacionadas con el VIH) entre niños de este grupo de edad. Los niños menores de cinco años, las personas inmunodeprimidas, los fumadores y las personas de edad se encuentran entre los grupos de población más expuestos a la enfermedad neumocócica. El número total de muertes anuales atribuibles a esta bacteria, incluidos adultos y niños, es de alrededor de 1,6 millones, según estimaciones de la OMS (112).

En niños, la neumonía provoca alrededor de 95% de los episodios graves y cerca del 90% de las enfermedades debidas al neumococo (otra causa importante de neumonía bacteriana es *Haemophilus influenzae* de tipo b). La meningitis es responsable menos del 1% de los casos de enfermedad neumocócica grave en niños, pero de más del 7% de las muertes provocadas por la infección neumocócica. Además, el neumococo también puede provocar septicemia y otras enfermedades invasivas como la peritonitis, la artritis y la osteomielitis.

El neumococo fue identificado por primera vez en el decenio de 1880 como la causa más común de neumonía (1). En 1911, los investigadores iniciaron en seres humanos las pruebas de una rudimentaria vacuna de células enteras, formada por el neumococo completo. A mediados de los años cuarenta habían aparecido al menos tres vacunas. Sin embargo, en pocos años fueron retiradas del mercado por falta de interés comercial: los médicos de los países industrializados preferían el tratamiento con penicilina (1).

A lo largo de los cuatro decenios siguientes, no obstante, se hizo evidente que los antibióticos no estaban incidiendo lo bastante en la reducción de la mortalidad por enfermedad neumocócica, con lo que se reavivó el interés de la salud pública en la vacunación contra la bacteria. A principios de los años sesenta aparecieron las primeras vacunas neumocócicas modernas. Se trataba de vacunas a base de polisacáridos, dirigidas contra las moléculas de la cápsula externa o envuelta del neumococo. Existen al menos 90 tipos diferentes de neumococo, cada uno con una configuración de polisacáridos capsulares diferente. Menos de 30 de esos tipos están comúnmente asociados con la enfermedad en seres humanos. En 1983, se obtuvo una vacuna que contenía 23 polisacáridos capsulares, responsables del 85%-90% de la enfermedad neumocócica grave en los países industrializados (112). No obstante, la vacuna adolecía de varios defectos, el más grave de ellos su incapacidad para inducir inmunidad protectora en niños menores de dos años, el grupo de edad más afectado por la enfermedad.

Estaba claro que se necesitaba una vacuna mejor. Los investigadores volcaron su atención en la tecnología de conjugación (véase el capítulo 2). En el año 2000 llegó al mercado una vacuna neumocócica conjugada, que protegía contra los siete tipos capsulares de la bacteria responsables del 65%-80% de los casos de enfermedad grave entre niños pequeños en los países industrializados (112). Sin embargo, esta vacuna heptavalente no contenía todos los serotipos importantes responsables de la enfermedad neumocócica grave en los países en desarrollo (1). Los ensayos clínicos realizados con vacunas conjugadas experimentales que contenían 9 u 11 de los serotipos prevalentes en los países en desarrollo protegían de forma duradera a los lactantes contra la enfermedad invasiva y la neumonía. Un ensayo realizado en Gambia mostró, además, una reducción del 16% en la mortalidad por todas las causas entre niños vacunados con la vacuna nonavalente. Aunque los fabricantes respectivos decidieron no solicitar la autorización de esas dos vacunas, otras formulaciones de la vacuna, que contienen 10 y 13 serotipos, se encuentran en las últimas fases de ensayos clínicos y probablemente estén en el mercado para 2009-2010 (113). Además, se encuentran en las primeras fases de ensayo otras vacunas experimentales, incluidas vacunas conjugadas y otras basadas en antígenos de proteína y algunas elaboradas por fabricantes emergentes.

A mediados de 2008, la vacuna conjugada heptavalente estaba en uso en más de 60 países. Está previsto que la introducción de ésta o de la vacuna más reciente en los países más pobres comience en 2009 con el apoyo de la Alianza GAVI. Un análisis (112) ha estimado que, con las actuales tasas de cobertura con DTP, las vacunas neumocócicas podrían prevenir alrededor de 262 000 muertes al año en los 72 países que pueden recibir financiación de la Alianza.

En los países que han introducido las vacunas conjugadas se ha observado una reducción considerable de la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía. Al cabo de tres años de la introducción de la vacuna conjugada en los Estados Unidos, la enfermedad neumocócica invasiva debida a los serotipos neumocócicos de la vacuna había caído en un 94% entre los niños vacunados (114). Además, se observaron reducciones inesperadamente grandes de la morbilidad en la población no vacunada, incluidas las personas de edad, de resultas de la menor transmisión de la infección por el fenómeno de “inmunidad de rebaño”. Se estimó que el total de casos prevenidos entre niños mayores y adultos por este fenómeno en los Estados Unidos fue del doble que en los grupos de edad vacunados.

La impresión de la comunidad de vacunas es decididamente optimista en cuanto al potencial de las vacunas conjugadas para mejorar la supervivencia infantil y con ello contribuir al logro del ODM 4.

La disponibilidad de dos vacunas eficaces con un gran potencial de combatir la neumonía, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre menores de cinco años, ha hecho aumentar la demanda para que se extiendan otras intervenciones de lucha contra la neumonía junto con la vacunación. En los primeros meses de 2007, la OMS y el UNICEF empezaron a sentar las bases de un Plan de Acción Mundial para la Lucha contra la Neumonía. El plan incluye el uso de vacunas pero también una mejor gestión de casos y la adopción de medidas contra la contaminación del aire en interiores, la malnutrición y otros factores que contribuyen a la carga de salud pública que entraña la neumonía (115).

El aumento de la financiación para las vacunas neumocócicas también refleja el renovado interés por esta enfermedad. Mediante un Compromiso Anticipado de Mercado (véase el capítulo 4), en febrero de 2007 cinco países industrializados y la Fundación Bill y Melinda Gates prometieron US\$ 1500 millones para acelerar la obtención e introducción de nuevas vacunas neumocócicas conjugadas. Las vacunas decavalente y 13-valente deberían proteger a incluso más niños contra la infección, particularmente en los países en desarrollo donde predominan los tipos bacterianos añadidos contra los que se dirigen esas vacunas experimentales. El resultado podría ser salvar más de siete millones de vidas de niños de aquí a 2030.

## **Poliomielitis: un final difícil**

En 1988, la poliomielitis era endémica en 125 países y paralizaba a una cifra estimada de 350 000 niños al año (cerca de 1000 casos al día) (25). En ese año, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución en la que se pedía la erradicación mundial de

la enfermedad antes del año 2000. Se estableció una alianza internacional, la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis (GPEI), para alcanzar ese objetivo.

A finales de 2007, la polio había sido erradicada en tres de las seis regiones de la OMS (las Américas, Europa y el Pacífico Occidental), pero no en todo el mundo. A finales de junio de 2009, el poliovirus salvaje seguía siendo endémico en sólo cuatro países, en los que en 2009 se notificaron 440 casos nuevos: el Afganistán (10 casos), el Pakistán (20 casos), la India (89 casos) y Nigeria (321 casos).

El fracaso a la hora de cumplir el plazo fijado se debió a varias razones. Las campañas de vacunación en masa necesarias para detener la transmisión de la polio no se pusieron en marcha debidamente en Asia y África hasta mediados de los años noventa. Expulsar la infección de las zonas urbanas densamente pobladas de Egipto y la India resultó más difícil de lo previsto. Y la vacunación no estaba llegando a suficientes niños en los grupos de población que se movían a ambos lados de la frontera entre el Afganistán y el Pakistán.

Más recientemente, en 2003, rumores mal fundados de que la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) se estaba utilizando para esterilizar a muchachas jóvenes detuvo la inmunización contra la polio durante 12 meses en al menos un estado septentrional de Nigeria, lo que desencadenó una epidemia de polio a escala nacional y la reinfección transcontinental de 20 países previamente libres de la polio en África, Asia y el Medio Oriente (116).

Una de las medidas que la GPEI adoptó para hacer frente a estos sucesos fue la introducción de pruebas de diagnóstico nuevas y más rápidas capaces de identificar en menos tiempo la cepa de poliovirus concreta que provocaba un brote o que mantenía la presencia endémica de la infección en una zona determinada. Al mismo tiempo, la GPEI aprovechó la eliminación del poliovirus salvaje de tipo 2 elaborando vacunas antipoliomielíticas monovalentes, diseñadas para dar una protección más rápida contra cada una de las dos cepas de poliovirus supervivientes. Los estudios de control de casos realizados en la India, Nigeria y el Pakistán, así como los ensayos clínicos en Egipto y la India, demostraron que, dosis por dosis, las vacunas monovalentes tenían una eficacia protectora al menos dos veces mayor que la OPV trivalente tradicional.

A principios de 2007, los participantes en la GPEI lanzaron una campaña intensificada de erradicación en la que se acompañaron esos instrumentos de diagnóstico y vacunales, además de tácticas adaptadas a los obstáculos específicos para llegar a los niños en cada una de las zonas infectadas restantes, con una intensa labor de promoción en los más altos niveles para conseguir llegar a todos los niños de todas las zonas que seguían infectadas por la polio. A finales de 2008, dos órganos asesores de la OMS, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre inmunización y el Comité Consultivo

Especial sobre la Erradicación de la Poliomielitis concluyeron que el esfuerzo intensificado en pro de la erradicación había demostrado que podían salvarse los obstáculos técnicos, financieros y operacionales que se oponían a la erradicación completa.

En el estado indio de Uttar Pradesh, la transmisión del poliovirus indígena de tipo 1 fue interrumpida durante más de 12 meses, y se elaboraron planes de contingencia para seguir atacando el problema técnico de la menor eficacia de la OPV. La supervisión directa de los dirigentes subnacionales en zonas como el Punjab en Pakistán, Bihar en la India y Jigawa en el norte de Nigeria permitió superar las dificultades operacionales que entorpecían el aumento de la cobertura con OPV hasta los niveles necesarios para detener la transmisión en cada uno de esos lugares. Además, la aplicación de nuevas directrices internacionales sobre respuestas a los brotes de polio detuvo rápidamente 45 de las 49 importaciones en países no endémicos en 2007 y 2008. Mientras tanto, los donantes de la GPEI y los países afectados demostraron que los obstáculos financieros podían salvarse y financiaron en su totalidad los US\$ 1400 millones que se necesitaban para las actividades intensificadas de erradicación de 2007 y 2008.

La Asamblea Mundial de la Salud de 2008 supuso un punto de inflexión en la erradicación de la polio. Los Estados Miembros pidieron directamente a los países donde la polio es endémica que eliminasen las barreras operacionales aún existentes para llegar a los niños de todas las zonas. Como respaldo a la resolución de la Asamblea estaba el reconocimiento de que la erradicación de la polio es un paso fundamental para alcanzar los ODM. Según la Directora General de la OMS, la Dra. Margaret Chan, completar la erradicación de la polio es indispensable para mantener la credibilidad de la Organización en la prestación de intervenciones sanitarias básicas a más del 80% de los niños del mundo y su capacidad para alcanzar los ODM.

A pesar de estos progresos, a principios de 2009 los esfuerzos por interrumpir la transmisión del poliovirus salvaje en todo el mundo toparon con considerables problemas. En África, un gran brote de polio de tipo 1 en el norte de Nigeria, donde la vacunación aún no estaba llegando a cerca del 20% de los niños, se había propagado a los países circundantes y amenazaba a toda la región. En Angola, el Chad y la República Democrática del Congo seguían activos los brotes que comenzaron entre 2003 y 2007, lo que seguía poniendo en peligro a los niños de todo el continente. El resultado fue que, a finales de febrero de 2009, once países más estaban respondiendo a brotes asociados a la importación en el África occidental y el Cuerno de África. En Asia, el estado indio de Uttar Pradesh seguía luchando por detener un nuevo brote de tipo 1 derivado de una importación a mediados de 2008 del estado vecino de Bihar. En el Afganistán y el Pakistán, la situación de seguridad estaba dificultando cada vez más el acceso a los niños en partes de ambos países, mientras que en otras zonas la supervisión y la rendición de cuentas seguían siendo débiles.



Los beneficios humanitarios y financieros que tendría la interrupción de la transmisión del poliovirus salvaje en todo el mundo, para después interrumpir el uso sistemático de las vacunas antipoliomielíticas orales, son inmensos. Los raros pero importantes riesgos asociados al uso continuado de la OPV después de la interrupción de la transmisión del poliovirus salvaje son los responsables de que sigan apareciendo casos de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna y brotes debidos a poliovirus circulantes derivados de las vacunas. La propia vacuna ha provocado brotes de polio en nueve países debido a esos poliovirus circulantes de origen vacunal, entre ellos seis que hasta entonces estaban libres de la enfermedad.

La GPEI está aplicando un programa de trabajo amplio para gestionar los riesgos a largo plazo asociados al uso a largo plazo de la OPV. Uno de los pilares fundamentales de las estrategias de gestión de los riesgos es la interrupción final del uso de la OPV en la inmunización sistemática. En 2008, la Asamblea Mundial de la Salud respaldó el concepto de la interrupción de la OPV y una estrategia de biocontención, vigilancia, constitución de reservas y respuesta a los brotes para gestionar los riesgos que puedan presentarse después de la erradicación.

La Asamblea Mundial de la Salud prestó particular atención al uso de la vacuna antipoliomielítica inactivada. Como mínimo, esa vacuna se necesitará en todos los países que almacenan reservas de poliovirus. Para otros países, que pueden percibir que los riesgos a largo plazo de la polio justifican mantener las actividades de inmunización sistemática, la vacuna inactivada será la única opción disponible, pues es la única que no genera poliovirus circulantes y puede utilizarse con seguridad en un mundo posterior a la erradicación. La GPEI está estudiando todo un conjunto de métodos para establecer estrategias “asequibles” para el uso de la vacuna inactivada a fin de alcanzar la inmunidad a un costo semejante al de la OPV.

## **Rabia: una muerte terrible que puede prevenirse con una vacuna**

En la mayoría de los casos, los primeros síntomas de la rabia en el ser humano se parecen a los de la gripe. Su aparición, no obstante, señala una muerte prácticamente inevitable e inminente. A medida que el virus comienza a infectar el sistema nervioso central, los síntomas son muy graves en la mayoría de los casos: ansiedad, confusión, espasmos, convulsiones, agitación, delirio y parálisis (1). En pocos días, se presentan el coma y la muerte por parada cardiorrespiratoria. Quizá lo más grave de todo ello es que el paciente suele permanecer consciente y se da cuenta del deterioro imparable de su organismo (1).

La enfermedad se debe a la infección por un lisavirus, que tiene forma de proyectil. En cerca de dos tercios de los casos (1), la rabia sigue un curso denominado “furioso”, marcado por espasmos agitados y violentos del cuerpo. Una forma menos llamativa, la rabia muda, se caracteriza por aletargamiento y parálisis, que se produce en alrededor de la tercera parte de los casos (1). En ambas formas, el resultado es invariablemente la muerte a los pocos días, aunque una atención médica intensiva puede retrasarla (1). Sólo se conoce un número muy reducido de personas con rabia sintomática que hayan escapado a la muerte; varios de los supervivientes quedaron marcados por lesiones neurológicas (1).

En todo el mundo, los perros son la principal fuente de infección para el ser humano. La transmisión del virus a una persona se produce principalmente por una mordedura, un arañazo o un lamido de un animal infectado (rabioso). La transmisión entre seres humanos es muy rara. El virus presente en la saliva del animal entra en el organismo e invade los nervios cercanos a la herida. Durante un periodo de incubación que dura típicamente dos meses (117), el virus viaja por los nervios periféricos hasta el cerebro; cuanto más cerca está la mordedura o el arañazo del animal infectado de la cabeza, menor distancia tiene que recorrer el virus, y menor es el periodo de incubación (1). En el cerebro, el virus se asienta en las neuronas, desapercibido para el sistema inmunitario, y allí comienza a replicarse y a desencadenar la secuencia mortal de síntomas.

Durante la incubación de la enfermedad, no existe ninguna prueba que indique si la persona mordida por un animal rabioso ha sido efectivamente infectada, ni hay modo de determinar si el animal está verdaderamente infectado a menos que se lo sacrifique y se examine su cerebro en el laboratorio. Tampoco existe ningún tratamiento eficaz para la rabia una vez iniciados los síntomas. Sin embargo, existen vacunas sumamente eficaces que, si se administran lo antes posible tras la exposición, dan al paciente unas posibilidades de supervivencia cercanas al 100%. El tratamiento posterior a la exposición comprende, además de una serie de dosis vacunales, la limpieza y la desinfección minuciosas de la herida y, en los casos de exposición grave, la administración de inmunoglobulinas antirrábicas (una solución purificada de anticuerpos antirrábicos tomados de la sangre de personas vacunadas o de caballos vacunados). Cada año, la profilaxis posterior a la exposición (principalmente la vacuna por sí sola) se utiliza en unos 10 millones de personas, sobre todo en China y la India (117). Se calcula que los niveles actuales de profilaxis posterior a la exposición previenen más de 250 000 muertes al año, principalmente en Asia y África.

Alrededor de 3300 millones de personas viven en el centenar aproximado de países en los que la rabia canina es endémica (enzoótica). Según una estimación conservadora, el número anual de muertes por rabia que se producen en Asia y África es de 55 000. Más del 60% del total de muertes anuales por rabia se producen en Asia, la mayoría en la India, y el resto sobre todo en África (118). Los perros rabiosos son responsables de

más de 98% de las muertes de seres humanos. Los niños de edades comprendidas entre 9 y los 15 años son las víctimas más comunes de mordeduras de perros. En los países industrializados y en la mayor parte de América Latina y algunos países asiáticos (por ejemplo, Tailandia), el uso generalizado de una vacuna veterinaria en perros domésticos, junto con medidas para controlar la población de perros, ha hecho que la rabia humana sea un suceso poco frecuente (117). Mantener el control de la rabia, no obstante, en países tanto industrializados como en desarrollo, está costando como mínimo más de US\$ 1000 millones al año (117).

La primera vacuna antirrábica fue elaborada hace más de un siglo por Louis Pasteur en París (1). En 1910, los Institutos Pasteur de todo el mundo ya estaban fabricando esta primera vacuna antirrábica, formada básicamente por tejido nervioso desecado tomado de conejos infectados por la rabia. Los graves problemas de inocuidad que planteaba la vacuna, además de los fracasos ocasionales, impulsaron la búsqueda de vacunas mejores.

Hasta finales de los años cincuenta (1) se obtuvieron varias vacunas, todas ellas formadas por virus de la rabia cultivado en tejido nervioso animal. Estas vacunas de tejido nervioso, que aún se utilizan en algunos países en desarrollo, tienen varios inconvenientes (119). El más grave es la aparición relativamente frecuente de reacciones alérgicas neurológicas que en ocasiones resultan mortales. Otro gran inconveniente es su limitada potencia y la consiguiente necesidad de una inyección diaria durante hasta 23 días (117). A principios de los años sesenta se obtuvo una vacuna de tercera generación en la que se utilizaba virus de la rabia cultivado en células diploides humanas (1, 117). Desde entonces, se ha obtenido una cuarta generación de vacunas cultivadas en diversas líneas celulares (por ejemplo, fibroblastos primarios de embrión de pollo, líneas celulares continuas como las células Vero), que se producen hoy en día en enormes cantidades mediante tecnología de fermentación. Las vacunas modernas de cultivo celular son mucho más potentes que las de tejido nervioso. Al no contener tejido nervioso animal, también son mucho más seguras (120).

Las vacunas de cultivo celular han sustituido hoy en día a las vacunas más antiguas de tejido nervioso en todos los países industrializados y la mayoría de los países en desarrollo. Aunque se utilizan primordialmente para la profilaxis posterior a la exposición, también se recomiendan, al menos en los países industrializados, para la inmunización “anterior a la exposición” en grupos de alto riesgo, como personal de laboratorio, veterinarios, cazadores y tramperos, manipuladores de animales y viajeros a zonas endémicas (117). Desde 1991 la OMS ha venido reiterando, cada vez con mayor insistencia, el llamamiento a todos los países para que adopten las vacunas modernas. Desde entonces, así lo han hecho 11 países asiáticos, incluida la India, y muchos países de América Latina. Pero el elevado costo de esa vacuna (en promedio US\$ 50,00 para las

cinco dosis intramusculares necesarias) supone un obstáculo tanto para los gobiernos de los países más pobres si las vacunas se ofrecen gratuitamente en los centros de tratamiento como para las personas que deben costear la vacuna por sus propios medios.

La aplicación del componente recomendado de administración de inmunoglobulinas en el régimen posterior a la exposición también supone un problema para muchos de los países más pobres, debido a su costo (en promedio US\$ 50,00 para un producto purificado derivado del caballo) y su limitada disponibilidad en todo el mundo. Actualmente, sólo una media del 1% de las personas infectadas o supuestamente infectadas por el virus de la rabia recibe inmunoglobulina.

Para aumentar el suministro de inmunoglobulina, se está alentando a los fabricantes de los países en desarrollo a producir inmunoglobulina equina purificada. Además, se está buscando una alternativa a la inmunoglobulina. Un método que parece prometedor en los estudios en animales es el uso de una combinación de al menos dos anticuerpos monoclonales, sumamente específicos, capaces neutralizar la mayoría de los virus de la rabia que circulan comúnmente.

Una forma de reducir el costo de las actuales vacunas modernas es utilizar la vía de administración intradérmica en lugar de la intramuscular, que es la que se utiliza habitualmente. La inyección intradérmica es tan eficaz y tan rápida como la intramuscular y requiere hasta un 60% menos de volumen de vacuna (177). Esta táctica se está utilizando con éxito en la India, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia. En la India, la administración de la vacuna por vía intradérmica ha hecho que el costo del régimen completo de vacunación pase de US\$ 81,00 a unos US\$ 13,00 (1).

Se ha estudiado la posibilidad de utilizar de forma sistemática la vacunación preventiva en los niños que viven en países donde hay un elevado riesgo de infección por animales rabiosos. Los estudios clínicos preliminares realizados en Tailandia y Viet Nam han mostrado que induce una intensa respuesta inmunitaria en los niños vacunados. Un análisis económico puso de manifiesto que el uso de las vacunas antes de la exposición resulta eficaz en relación con el costo en las zonas donde del 20% al 30% de los niños son mordidos por perros a lo largo de un año (1).

La erradicación mundial de la rabia no es posible, habida cuenta del gran número de especies animales que ofrecen un reservorio amplio y diverso para el virus causante de la enfermedad. La eliminación de la enfermedad que provoca en el ser humano la rabia canina ha sido conseguida en gran medida mediante la eliminación de la rabia en los perros gracias al uso de vacunas veterinarias eficaces. Para conseguir ese resultado, las tasas de cobertura con vacunación deben ser del 75% al 80%. La Fundación Bill

y Melinda Gates y la OMS están apoyando conjuntamente proyectos de lucha contra la rabia canina en algunos de los países más pobres, con el fin de demostrar la costoeficacia de los proyectos de lucha contra la rabia canina como medio para eliminar la rabia humana y con ello reducir drásticamente la necesidad de profilaxis humana posterior a la exposición.

## **Rotavirus: vacunas que pueden prevenir medio millón de muertes de niños al año**

Descubiertos en 1973, los rotavirus son la causa más común de enfermedades diarreicas graves en los niños pequeños de todo el mundo (1, 121). Estos virus infectan prácticamente a todos los menores de tres años en los países tanto industrializados como en desarrollo (1, 121). La mayoría de los episodios consisten en un ataque de diarrea acuosa, acompañada de fiebre y vómitos (1). En cerca de uno de cada 75 casos, no obstante, la infección produce una deshidratación grave y potencialmente mortal (1). A escala mundial, cada año, más de dos millones de niños son hospitalizados por infecciones debidas a rotavirus (122). Según estimaciones de la OMS respecto de 2004, cada año mueren 527 000 niños menores de cinco años por enfermedad debida a un rotavirus. Casi dos terceras partes de esas muertes se producen en apenas 11 países, y la mayoría de ellas (el 23% del total) en la India (121).

Los trabajos para obtener una vacuna encaminada a prevenir la enfermedad por rotavirus comenzaron a principios de los años ochenta y culminaron en agosto de 1998 con la autorización en los Estados Unidos de la primera vacuna, llamada Rotashield™. Nueve meses más tarde, cuando más de 600 000 niños habían recibido la vacuna, el fabricante la retiró del mercado, pues se habían producido varios casos de vólvulo intestinal (obstrucción grave provocada por invaginación del intestino), supuestamente asociados a la administración de la vacuna. La comunidad vacunal se mostró desolada. En 2000, expresando la opinión de muchos expertos en vacunas del momento, el Dr. Ciro de Quadros, a la sazón Director de la División de Vacunas e Inmunización de la OPS, manifestó que llevaría al menos un decenio obtener nuevas vacunas antirrotavirus. En realidad, sólo se tardaron seis años: a finales de 2006, habían aparecido en el mercado dos vacunas de nueva generación fabricadas por multinacionales. Entretanto, otros productores de vacunas, incluidos algunos de países en desarrollo (en particular China, la India e Indonesia), habían estado trabajando en varias vacunas experimentales, de las cuales a mediados de 2008 al menos seis se encontraban en las fases más avanzadas del proceso de investigación y desarrollo.

Antes de recibir la aprobación reglamentaria para utilizarlas en seres humanos, las dos nuevas vacunas tuvieron que demostrar en estudios de mucho mayor alcance no

sólo su eficacia sino, lo que es más importante habida cuenta de los resultados de la primera vacuna, su inocuidad. En los ensayos realizados en países industrializados y en desarrollo, en cada uno de los cuales participaron más de 60 000 personas, las nuevas vacunas protegían al 85%-98% de los lactantes vacunados contra la forma grave de la enfermedad por rotavirus (123, 124, 125). Se encontró que ambas vacunas eran seguras, y actualmente han sido precalificadas por la OMS (123, 124, 125).

El optimismo en relación con estas nuevas vacunas se ve no obstante amortiguado por la necesidad de realizar más ensayos en gran escala, particularmente en los países en desarrollo más pobres, antes de que puedan aplicarse de manera universal. Ambas son vacunas vivas de administración oral y pueden resultar menos eficaces en los países en desarrollo donde la mortalidad infantil es mayor que en los países industrializados. Ese ha sido el caso de otras vacunas vivas administradas por vía oral, como las de la poliomielitis, el cólera y la fiebre tifoidea. Varios de los ensayos están a punto de concluir en 2009 y proporcionarán los datos necesarios para que la OMS revise sus recomendaciones en relación con la introducción de esas vacunas en África y Asia.

Otra cuestión es el costo. En 2008, las nuevas vacunas costaban entre US\$ 16,00 y US\$ 17,00 por niño plenamente inmunizado cuando se adquirían a través del Fondo Rotatorio de la OPS para utilizarlas en América Latina; esa cifra suponía casi la décima parte del precio en el mercado privado en los Estados Unidos, pero aún resultaba demasiado cara para los países más pobres con mayores tasas de mortalidad por rotavirus en otras regiones. Una vacuna que se fabrica y ha sido autorizada y ampliamente utilizada en China desde 2000 se vende por unos US\$ 16,00 cada dosis en el sector privado en China (aún no se ha solicitado la precalificación de la OMS para utilizarla a escala internacional). Por supuesto, para los 72 países que reciben ayuda de la Alianza GAVI, es posible que el costo no sea una cuestión fundamental, al menos a corto plazo. Cuando pase el tiempo, los costos de mantener la vacunación contra el rotavirus pueden resultar demasiado elevados para algunos países.

## **Rubéola: eliminación de un peligro para el niño no nacido**

La rubéola fue descrita por primera vez a mediados del siglo XIX como una enfermedad leve que producía poco más que una erupción cutánea. No obstante, su capacidad para provocar defectos congénitos (cataratas, cardiopatías y sordera, por mencionar sólo tres de ellos) se hizo evidente en el decenio de 1940. No fue hasta principios de los años sesenta, durante una epidemia de rubéola en los Estados Unidos, que el mundo conoció la gama completa de anomalías congénitas que hoy se conocen como “síndrome de rubéola congénita”.

La epidemia de rubéola en los Estados Unidos provocó 12,5 millones de casos de rubéola, incluidos más de 2000 casos de inflamación cerebral (encefalitis) y 20 000 casos de síndrome congénito en recién nacidos. De estos recién nacidos, más de 8000 quedaron sordos, unos 3600 quedaron sordos y ciegos y casi 2000 padecieron retraso mental (1). Se produjeron más de 2000 muertes, así como más de 6000 abortos espontáneos y 5000 inducidos. El mundo fue consciente de la dramática realidad del síndrome congénito, y comenzó la búsqueda de una vacuna.

Para 1970 ya se disponía de varias vacunas antirrubélicas. Antes de terminar el decenio, una de ellas (basada en la cepa RA 27/3 del virus) ofrecía un elevado grado de seguridad y eficacia en la protección de los niños contra la rubéola leve o “adquirida” (1). Administrada a las mujeres en edad fecunda, la vacuna confiere entre un 95% y un 100% de protección durante al menos 15 años contra el riesgo de tener un hijo afectado por el síndrome congénito (1, 126).

Para 1996, 65 países, en los que nacieron el 12% de los bebés venidos al mundo ese año, estaban utilizando la vacuna en sus programas nacionales de inmunización (71). A finales de 2007 la vacuna se estaba utilizando a escala nacional en 125 países, en los que nacieron el 31% de los niños de todo el mundo (71).

La OMS recomienda que utilicen la vacuna todos los países donde el síndrome rubeólico congénito se considere un grave problema de salud pública. Además, allí donde sea viable desde el punto de vista logístico, deben hacerlo junto con las actividades de eliminación del sarampión (126). Vincular la lucha contra la rubéola con la iniciativa contra el sarampión tiene sentido, habida cuenta de la disponibilidad de vacunas combinadas y la compatibilidad de los dos regímenes de administración. En efecto, la mayoría de los países que utilizan la vacuna antirrubéólica la administran como parte de la vacuna SPR, administrada en dos dosis, la primera a los 12-18 meses de edad y la segunda más adelante a lo largo de la infancia. No obstante, en la mayoría de los países en desarrollo, la vacuna antirrubéólica no se ha incluido en el programa nacional de inmunización por falta de información sobre la carga que supone la rubéola, el aumento de los costos y la preocupación de que si no se puede alcanzar y mantener una cobertura elevada (superior al 80%), el riesgo de síndrome congénito puede aumentar debido a un cambio en la susceptibilidad a la rubéola en los grupos de edad más avanzada, incluidas las mujeres en edad fecunda.

La eliminación del síndrome rubeólico congénito, es decir, detener la transmisión indígena (o endémica) del virus que provoca la enfermedad, es posible. Exige una estrategia que garantice elevados niveles de inmunidad mediante la vacunación de niños, adolescentes y adultos jóvenes (tanto mujeres en edad fecunda como hombres). En los países más pobres, esta estrategia puede ser poco asequible, pero por otro

lado, atender a las personas que han padecido síndrome rubeólico congénito resulta costoso. Los estudios sobre costos y beneficios realizados en países desarrollados y en desarrollo han demostrado que cuando las tasas de cobertura superan el 80% y la vacunación antirubeólica se combina con la antisarampionosa, los beneficios de la primera superan con creces su costo (US\$ 0,60 la dosis) (127).

El uso de la vacuna antirubeólica ha eliminado el síndrome congénito en varios países (por ejemplo, Cuba, los países anglófonos del Caribe, Suecia y los Estados Unidos). El uso satisfactorio de la vacuna también ha llevado a dos regiones de la OMS, las Américas y Europa, las que tienen mayores tasas de cobertura vacunal en niños pequeños, a fijarse la meta de eliminación de la rubéola de aquí a 2010.

En cuanto a la erradicación, la rubéola, al igual que el sarampión, cumple los criterios biológicos de enfermedad erradicable: sólo los seres humanos mantienen la transmisión del virus, el diagnóstico exacto es posible y la transmisión ya ha sido interrumpida en grandes zonas geográficas (128). Y si el objetivo es erradicar dos enfermedades de una vez, disponemos de la vacuna combinada contra el sarampión y la rubéola para que la operación sea factible. Quedan dos preguntas por responder, no obstante, que señalan dos posibles obstáculos: ¿habrá suficiente voluntad política para organizar y mantener un esfuerzo de erradicación de dos enfermedades al tiempo? ¿Será posible hacer llegar y mantener una vacunación sostenida en las comunidades que carecen de acceso a servicios de salud básicos o están aisladas por conflictos? Las dificultades experimentadas en los últimos tiempos de la iniciativa de erradicación de la polio resultan instructivas a este respecto. Mientras tanto, no cabe duda de que la eliminación de la rubéola y del síndrome congénito país por país es un primer paso muy valioso, que cada vez más países están dando.

## **Tétanos neonatal y materno: victoria a la vista**

El tétanos se caracteriza por rigidez muscular y dolorosas contracciones musculares provocadas por una toxina, una de las más potentes que jamás se hayan identificado, liberada por la bacteria *Clostridium tetani*. Las esporas de esta bacteria están presentes en el suelo en todo el mundo. El ser humano se infecta cuando las esporas entran en el organismo desde la tierra o el suelo a través de una herida abierta o un arañazo. El tétanos neonatal, la forma más común de la enfermedad en los países en desarrollo, se debe primordialmente a la infección del resto de cordón umbilical en los bebés que nacen en condiciones poco higiénicas. Es particularmente prevalente entre los grupos de población más pobres y desatendidos, que apenas tienen acceso a atención médica o carecen por completo de ella. A finales de los años ochenta, se estimó que el tétanos estaba provocando más de un millón de muertes al año, de las cuales alrededor de



790 000 eran entre recién nacidos.

La prevención del tétanos es posible y barata. La vacuna a base de anatoxina tetánica es una de las más eficaces, inocuas y económicas del mercado. Su descubrimiento, desarrollo ulterior y uso inicial, al menos en los países industrializados, datan de la primera mitad del siglo XX.

En 1989, la comunidad de salud pública declaró oficialmente el objetivo de la eliminación del tétanos neonatal, que se definió como una incidencia inferior a un caso por 1000 nacidos vivos en todos los distritos. En aquel momento, 90 países aún no habían alcanzado la meta de la eliminación (129). La vacunación de las mujeres antes o durante el embarazo con al menos dos dosis de la vacuna era la principal estrategia que se utilizaría para alcanzar la meta. Los anticuerpos generados por la vacuna protegen no sólo a la madre sino también al feto y, durante hasta dos meses, al recién nacido. La vacunación se combinó con esfuerzos encaminados a aumentar la proporción de nacimientos que tenían lugar en condiciones higiénicas y a reducir las prácticas tradicionales nocivas en los partos en casa.

Para 1995, 27 de los 90 países habían eliminado el tétanos neonatal. En los 63 países restantes, la mayoría de los casos se registraban en comunidades pobres y de difícil acceso. Para acelerar las actividades de eliminación, se adoptó un “enfoque de alto riesgo” que pretendía llegar hasta a esas comunidades más expuestas. Este nuevo enfoque exigía campañas de inmunización en masa, en las que se administraban tres dosis secuenciales de vacuna a todas las mujeres de edad fecunda en las comunidades de alto riesgo. También formaba parte de la estrategia la educación acerca de la necesidad de que los partos tuvieran lugar en condiciones higiénicas.

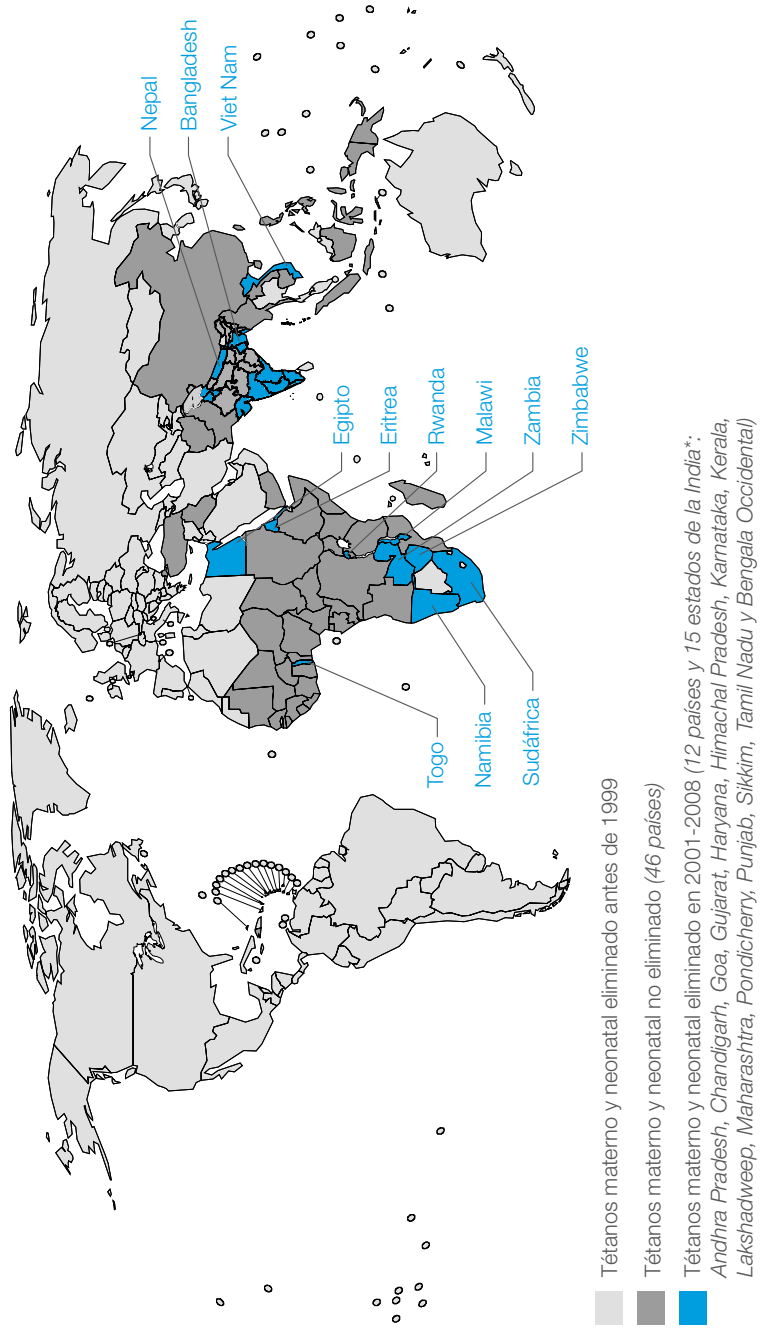
El nuevo enfoque dio buenos frutos. Para el año 2000, 135 países habían eliminado el tétanos neonatal (28) y las muertes anuales debidas a la enfermedad habían caído a una cifra estimada de 200 000, lo que supone una disminución del 75% respecto de las 790 000 muertes registradas en 1988 (28). El 90% de esas muertes se estaban produciendo en sólo 27 países, la mayoría de Asia meridional y el África subsahariana. La OMS, el UNICEF y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) decidieron lanzar un ataque más enérgico contra el tétanos, tanto neonatal como, ahora, materno. De hecho, se calcula que cada año entre 15 000 y 30 000 mujeres estaban muriendo de tétanos contraído durante el embarazo o poco después. Esta alianza para la eliminación del tétanos materno y neonatal también estableció un nuevo plazo, 2005, para lograr la eliminación; pero ese plazo resultó ser demasiado optimista. A finales de 2008, 12 de los 58 países restantes con tétanos neonatal habían conseguido eliminarlo en todos los distritos (véase la figura 12).

La alianza para la eliminación del tétanos de la madre y el recién nacido estima que, si se cuenta con fondos suficientes, para finales de 2010 solamente diez países seguirán afectados por la enfermedad y que de aquí a 2012, todos los países habrán alcanzado el objetivo final. Su confianza se basa en el impulso que han ido cobrando las actividades de eliminación del tétanos desde 2000, así como por la corriente de fondos (US\$ 160 millones) que la alianza ha recibido desde ese año, principalmente por conducto del UNICEF y de la Alianza GAVI, para financiar sus actividades.

La confianza se ve mitigada, no obstante, por las dificultades que aún hay que salvar. Una de ellas es la necesidad de financiación a lo largo del periodo 2008-2012. Otra es la falta de datos sólidos en los que basar las estimaciones acerca de la enfermedad: según las encuestas realizadas, se están notificando menos del 10% de los casos. Es evidente que la vigilancia de la enfermedad requiere mejoras importantes.

En cuanto al futuro a más largo plazo, ¿se mantendrá el impulso creado por la eliminación del tétanos neonatal y materno? *Clostridium tetani* está y siempre estará presente en la naturaleza, y sus esporas son sumamente resistentes a la destrucción. Para que las generaciones futuras vivan sin la amenaza de una reaparición catastrófica de la enfermedad, los expertos estiman que la cobertura de inmunización sistemática en todos los países debe alcanzar y mantenerse en el 80% de las mujeres en edad fértil en todos los distritos, y que al menos el 70% de los partos deben tener lugar en condiciones higiénicas. Si los países consiguen llegar a la mayor parte de la población con dosis de refuerzo en la edad escolar, la adolescencia y la juventud, no sólo se mantendría la eliminación del tétanos materno y neonatal, sino que además la protección contra la enfermedad duraría toda la vida (131). Varios países están dando pasos en esa dirección, ofreciendo vacunas antitetánicas en programas de inmunización basados en la escuela y en actividades como los días de la salud de la madre y el niño o las semanas de inmunización.

Figura 12  
Situación de la eliminación del tétanos materno y neonatal



\*La India es el único país donde la eliminación del tétanos materno y neonatal se ha validado a escala subnacional

Fuente: (130)

## Tuberculosis: a la espera de una vacuna mejor

La primera y única vacuna que se ha utilizado hasta la fecha para proteger contra la tuberculosis es la vacuna a base del *Bacilo Calmette-Guérin* (BCG), obtenida en el Instituto Pasteur de París y utilizada por primera vez en 1921. Desde los años cincuenta, cuando se inició la inmunización sistemática con BCG contra la tuberculosis en muchos países, se cree que más de 4000 millones de personas han recibido la vacuna a escala mundial (1). Para 1990, la estaban recibiendo el 81% de los recién nacidos del mundo. A finales de 2007, la cobertura con BCG había alcanzado el 89%. En Europa y América del Norte, varios países en los que la incidencia de la tuberculosis notificada había disminuido hasta menos de 25 casos por 100 000 han interrumpido la inmunización sistemática con BCG.

Esas son las buenas noticias. Hay, sin embargo, noticias algo peores: a lo largo de los dos últimos decenios, la carga de la tuberculosis ha seguido una curva ascendente que alcanzó su máximo en 2004, con 8,9 millones de casos nuevos (desde 8 millones en 1997 (1)) y aproximadamente 1,46 millones de muertes (4). La llegada del VIH/SIDA en los años ochenta, con su capacidad de reducción de la protección natural contra las infecciones latentes, incluida la tuberculosis, ha contribuido al ascenso espectacular del número de casos: a escala mundial, alrededor del 15% de los casos de tuberculosis se dan en personas aquejadas de VIH/SIDA, pero en algunos países con elevadas tasas de incidencia del VIH, la proporción puede llegar hasta el 50%-60%, como en Mozambique, Sudáfrica y Zimbabwe (132).

Por el contrario, las estimaciones de las tasas de incidencia y de mortalidad en 2007 (132) sugieren que la enfermedad puede estar al borde de un descenso. Pero, a pesar del uso mundial de la BCG a lo largo de los últimos tres o cuatro decenios, y a pesar de que desde principios de los años noventa se dispone de una estrategia terapéutica sumamente eficaz y económica, el tratamiento breve bajo observación directa (DOTS), la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La incapacidad para combatir esta enfermedad se ha calificado de “colosal fracaso de la salud pública” (1).

Para la comunidad que se dedica a las vacunas, existe gran frustración por la falta de pruebas de que la BCG proteja de manera uniforme contra la tuberculosis pulmonar. Algunos estudios han encontrado un elevado grado de protección, y otros ninguno en absoluto. En cambio, las pruebas obtenidas en varios ensayos han demostrado siempre que la BCG protege intensamente contra la tuberculosis en lactantes y niños pequeños (1). La meningitis tuberculosa y la tuberculosis diseminada (miliar), las dos formas más comunes y más graves de tuberculosis extrapulmonar, se producen en alrededor del 25% de los niños con tuberculosis y son rápidamente mortales en ausencia de

tratamiento (1). La BCG protege contra esas formas de tuberculosis en el 64%-78% de los receptores (1).

Sin embargo, no hay datos empíricos que demuestren que la elevada cobertura de una población con la vacuna BCG reduzca la incidencia de esas formas graves de tuberculosis en lactantes y niños pequeños. El problema es que la tuberculosis infantil es muy difícil de diagnosticar y a menudo pasa desapercibida. La evolución es tan rápida que el diagnóstico sólo puede intentarse en las primeras fases de la enfermedad. Pero en esa etapa, los síntomas no son específicos, las radiografías no revelan signos de la infección y las pruebas cutáneas con tuberculina dan resultado negativo en alrededor del 40% de los casos (1). La notificación incompleta y las deficiencias en el mantenimiento de registros agravan la dificultad de acopiar datos sobre la incidencia o la mortalidad.

Ante esta situación, muchas autoridades sanitarias se preguntan si la vacunación del recién nacido con BCG merece el esfuerzo y el costo. Un análisis reciente (133) sugiere que sí. La BCG cuesta US\$ 2-3 por dosis. De haberse administrado a más de 100 millones de lactantes en 194 países en 2002, la enfermedad habría prevenido más de 40 000 casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en niños menores de cinco años. El costo a escala mundial habría sido de US\$ 200 o menos por año de vida sana ganado, calculado según el método de los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). En la Región de África, la Región de Asia Sudoriental y la Región del Pacífico Occidental de la OMS, donde la incidencia de la tuberculosis y la cobertura con BCG son más elevadas, el análisis mostró que la BCG era una intervención costoeficaz contra la tuberculosis infantil grave, casi tanto como la farmacoterapia a corto plazo, y costaba US\$ 50 por cada AVAD ganado. En los pocos países industrializados donde la BCG sigue utilizándose sistemáticamente a pesar del bajo riesgo de infección, el costo por AVAD ganado se eleva a varios miles de dólares. El equipo de investigación supone que quizá sea más conveniente que esos países sustituyan la vacunación sistemática con BCG por la vacunación exclusiva de los grupos de población de alto riesgo, como el personal sanitario y otros expuestos a la infección. De hecho, ésta viene siendo desde hace tiempo la estrategia adoptada por varios países, incluidos el Reino Unido y los Países Bajos.

Para la mayoría de los expertos en tuberculosis, es evidente que se necesita una vacuna nueva y de eficacia más uniforme que proteja no sólo contra la enfermedad en la infancia sino también contra la tuberculosis pulmonar en adultos. Varias vacunas experimentales se encuentran en las primeras fases de los ensayos clínicos y están siendo sometidas a pruebas de inocuidad, poder inmunógeno e indicadores preliminares de eficacia (134, 135).

## Fiebre tifoidea: vacunas listas y en espera

La fiebre tifoidea, también conocida como fiebre entérica, es provocada por una de las bacterias más virulentas que pueden atacar el intestino humano. El microorganismo causante, *Salmonella typhi*, que comúnmente se propaga por el agua y los alimentos contaminados, prolifera en condiciones poco higiénicas, particularmente allí donde falta el agua limpia. A través del intestino, el organismo infecta el torrente sanguíneo, en algunos casos altera la función cerebral y a menudo provoca la muerte. Antes de la llegada de los antibióticos, los síntomas de la fiebre tifoidea, típicamente fiebre elevada y persistente, dolor abdominal, malestar y cefalea, solían durar varias semanas y en muchos casos culminaban en la muerte.

Hoy en día, en los países industrializados, la fiebre tifoidea ha dejado de ser un problema gracias a las mejoras de la higiene y a un abastecimiento de agua limpia. En los países en desarrollo, en cambio, sigue siendo un grave problema. En 2004, la OMS estima que la carga de morbilidad mundial por fiebre tifoidea era de 21 millones de casos anuales, que provocaban una cifra estimada de 216 000-600 000 muertes al año, principalmente entre niños en edad escolar o más pequeños. La mayor parte de esa carga la padece Asia (136). En un estudio amplio relacionado con la incidencia de la fiebre tifoidea en cinco países de Asia se informó de que la incidencia en países de gran endemicidad es semejante entre los niños de edades comprendidas entre dos y cinco años y entre los niños de edad escolar, de cinco a 15 años, y los adolescentes (137).

La fiebre tifoidea fue descubierta como enfermedad diferenciada en el decenio de 1880. En aquel momento, su influencia en los países industrializados había comenzado a disminuir gracias a las mejoras en el saneamiento. Seguían produciéndose casos, no obstante, a menudo en forma de brotes y entre grupos de población de alto riesgo, como los grupos de migrantes. La incidencia sostenida de la enfermedad y el miedo que engendraba su elevada tasa de mortalidad (del 10% al 20% de las infecciones resultaban mortales (7)) se combinaron para impulsar la búsqueda de una curación y un medio de prevención. La cura surgió en forma de medicamentos antimicrobianos, y la prevención en forma de vacunas.

Las primeras investigaciones produjeron dos vacunas a partir de la bacteria completa (células enteras). Una de ellas se obtuvo en el decenio de 1890 y la segunda en 1952. Ambas protegían a alrededor del 65% de los vacunados. No obstante, la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos que provocaban disuadieron a muchos países de utilizarlas. Esos problemas, combinados con los fracasos en el tratamiento medicamentoso, que habían aumentado espectacularmente en los años anteriores debido a una resistencia cada vez más generalizada a los antibióticos, intensificaron la búsqueda de una vacuna más eficaz.

Antes de terminar el siglo XX, habían entrado en escena dos vacunas antitifoideas de nueva generación. Una de ellas, llamada Ty21a, autorizada por primera vez en 1983, se administra en tres o cuatro dosis por vía oral (136) y está formada por una cepa viva pero genéticamente modificada de *S. typhi* (138). La segunda, denominada Vi y autorizada en 1994, se administra por inyección y consta de un polisacárido de superficie de la bacteria (138). En los ensayos clínicos y los primeros usos sobre el terreno, la duración de la eficacia de ambas vacunas presentó cierta variabilidad. Además, no se han comunicado pruebas de eficacia en niños menores de dos años. Hay un aspecto positivo, y es que ambas vacunas están autorizadas, disponibles a escala internacional y son inocuas, además de lo bastante eficaces no sólo para reducir la incidencia de la fiebre tifoidea en las zonas endémicas sino también para controlar los brotes.

Inicialmente se pensó que el precio supondría una barrera para la adopción de las vacunas en los países en desarrollo. Sin embargo, varios fabricantes de esos países actualmente están ofreciendo precios de alrededor de US\$ 0,50 para la vacuna Vi en presentaciones en viales multidosis destinados a programas de salud pública, y el principal productor de Ty21a ofrece descuentos a los países más pobres. Por otro lado, las vacunas antitifoideas han sido aceptadas por la Alianza GAVI como posibles candidatas para recibir apoyo financiero en el futuro.

En 2008, la OMS reiteró sus recomendaciones anteriores de que las nuevas vacunas se utilicen en la inmunización sistemática, acompañadas de estrategias activas para mejorar la higiene y el saneamiento, en los países o zonas, como las zonas urbanas desfavorecidas, donde la fiebre tifoidea es endémica. En la mayoría de esos países, la vacunación se limita a los grupos de población de alto riesgo, como los niños en edad escolar y preescolar, particularmente en las zonas en las que prevalecen las cepas de *S. typhi* resistentes a los antibióticos. La OMS también recomienda el uso de las nuevas vacunas para combatir los brotes (136). La elección de una u otra vacuna en un país depende de la capacidad, la logística y el contexto cultural de su programa de inmunización. Son muy pocos los países que siguen utilizando la vacuna de células enteras; los que lo hacen, según la OMS, deberían adoptar una de las vacunas de nueva generación (136).

Mientras tanto, se encuentran en proceso de investigación varias vacunas anti-tifoideas de tercera generación. Una de ellas es una vacuna Vi conjugada que protege a alrededor del 85% de los receptores, según los ensayos clínicos de las últimas fases, y parece ser eficaz en niños menores de dos años. Una segunda vacuna experimental, más atrasada en el proceso de investigación y desarrollo es, como la Ty21a, una vacuna viva atenuada, con la diferencia de que puede administrarse en una sola dosis por vía oral.

Los investigadores señalan, no obstante, que estas vacunas antitifoideas nuevas aún deberán esperar varios años antes de llegar al mercado. La acción contra el número diario de víctimas y enfermos de fiebre tifoidea en las poblaciones endémicas se necesita de forma inmediata y, aunque las actuales vacunas de nueva generación no sean perfectas, se encuentran a nuestra disposición para atender esa necesidad.

### **Varicela y herpes zoster: un solo virus capaz de instalarse para toda la vida**

La varicela es provocada por el virus varicela-zoster, miembro de la familia de los herpes virus, identificado por primera vez en 1952 (139). El mismo virus, cuando se reactiva a partir de un estado latente en células nerviosas, provoca otra enfermedad, el herpes zoster. En la mayoría de las poblaciones, la varicela es una enfermedad de la infancia y el herpes zoster se presenta en personas mayores. Sin embargo, la epidemiología de la enfermedad puede variar, especialmente en los países tropicales donde la infección y la varicela pueden producirse con mayor frecuencia en grupos de edad más avanzada. El principal síntoma de la varicela es una erupción muy pruriginosa, formada por pequeñas vesículas parecidas a ampollas. Los documentos médicos del siglo XVII describen la varicela como una forma leve de viruela (139), pero en 1767 el médico inglés William Heberden mostró que las dos enfermedades son diferentes (1).

El virus varicela zoster solamente infecta al ser humano. Se propaga entre personas por contacto directo, o bien por el aire en estornudos o toses, o cuando el virus es liberado de las vesículas de la piel. En general, la varicela es una enfermedad leve. Sin embargo, en alrededor del 10% de los casos se presentan complicaciones, que en ocasiones pueden ser graves, principalmente en adolescentes y adultos (139) (que son entre 30 y 40 veces más vulnerables que los niños a morir por esas complicaciones (139)). Las complicaciones más comunes de la varicela, que a veces ponen en peligro la vida, son las infecciones bacterianas de la piel, que pueden convertirse en lesiones graves por la propagación a zonas contiguas o distantes del cuerpo (1). Otras complicaciones pueden ser infecciones bacterianas (neumonía o infección de los huesos o la sangre), afecciones neurológicas (espasmos musculares incontrolables o inflamación cerebral) y afecciones inflamatorias (del hígado, los riñones, el corazón o los testículos) (139, 1). En embarazadas, la infección puede provocar anomalías congénitas en los miembros del feto, lesiones cerebrales o la muerte. Sin embargo, los niños que nacen de mujeres inmunes a la varicela reciben los anticuerpos de su madre y quedan protegidos contra la infección durante aproximadamente el primer mes de vida (139). La infección por sí sola induce inmunidad de por vida contra la viruela en prácticamente todas las personas cuyo sistema inmunitario funciona normalmente (139).



**Recuadro 22****Herpes zoster: el mismo virus, dos enfermedades distintas**

En el 10%-20% de los niños infectados por la varicela, el virus se asienta en las células nerviosas, donde permanece en estado latente durante varios decenios, hasta que una bajada de las defensas inmunitarias del huésped (de resultas del envejecimiento, una enfermedad o un tratamiento inmunosupresor) le permite despertar, comenzar a replicarse y precipitar el herpes zoster (139). Sólo en los Estados Unidos, se estima que 43 millones de personas están expuestas al herpes zoster (1).

El herpes zoster se caracteriza por una dolorosa erupción de vesículas que sigue el recorrido de los nervios infectados (139). En muchas personas de más edad, la erupción y el dolor acaban remitiendo y desaparecen por completo en pocas semanas. En cerca del 15% de los pacientes, en cambio, el dolor y la falta de sensibilidad en la zona de la erupción pueden durar semanas o meses. El dolor puede ser intenso y muy discapacitante, desde los puntos de vista tanto físico como mental (1). El prurito, que puede fluctuar entre leve e intenso, aumenta el malestar del paciente (1).

Además, entre el 8% y el 15% de las personas sufren lesiones neurológicas permanentes, problemas visuales o trastornos de la función intestinal o de la vejiga (1, 139). Las personas mayores y las personas inmunodeficientes son las más expuestas a padecer un herpes zoster. Puesto que se trata del mismo virus que provoca la varicela, las personas con herpes zoster constituyen una fuente de brotes de varicela entre niños no vacunados y otros grupos de población no inmunes.

El tratamiento con medicamentos antivirales es efectivo si se inicia al poco tiempo de la aparición del herpes zoster. Sin embargo, el diagnóstico preciso en esa fase de la infección es difícil y en la mayoría de los casos el tratamiento antiviral comienza demasiado tarde para ejercer su máximo beneficio (1).

En 2005 se autorizó una vacuna contra el herpes zoster para personas de más de 60 años de edad. Contiene al menos 14 veces la cantidad de virus que la vacuna contra la varicela (1). Su eficacia protectora, no obstante, varía con la edad del receptor, pasando desde un 64% en el grupo de edad de 60 a 69 años al 41% en el grupo de 70 a 79 años, y al 18% en el grupo de edad de 80 a 89 años (1). Algunos expertos en herpes zoster piensan que los grupos más jóvenes, como las personas de 50 años, que constituyen prácticamente el 20% de los casos de herpes zoster, podrían beneficiarse de la vacuna (1). Hay dos factores, no obstante, que operan en contra de su adopción generalizada en los países en desarrollo: el precio (cada

dosis cuesta actualmente en torno a US\$ 150 en los países industrializados), y la escasa prioridad de salud pública que se da al herpes zoster en relación con las muchas otras enfermedades graves que azotan aquellos países.

Es poco lo que se sabe acerca de la carga de la varicela en los países en desarrollo (139). No obstante, según una estimación de la incidencia de la varicela en los países industrializados realizada en 2006, la cifra mundial total es de 90 millones de casos al año (1).

El tratamiento de la varicela se basa en medicamentos antivirales, que son costosos y sólo son eficaces en las primeras fases de la infección. En general se reservan para las personas muy expuestas a la forma grave de la enfermedad. La vacunación es la única manera de proteger a comunidades y poblaciones enteras de la varicela, y posiblemente del herpes zoster. Desde mediados de los años setenta se dispone de una vacuna inocua y eficaz contra la varicela en diversas formulaciones (139). En 2005 también llegó al mercado una vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela. La vacuna monovalente (es decir, la que sólo contiene virus de la varicela) se ha administrado a millones de niños, adolescentes y adultos en muchos países (1). En los niños, una sola dosis produce anticuerpos en alrededor del 95% de los receptores y los protege contra la enfermedad (139). Además, al menos el 90% de las personas vacunadas en los tres primeros días de exposición al virus quedan protegidas contra la aparición de la enfermedad (139), y en aquellas en las que ésta se presenta después de la vacunación, los síntomas son mucho más leves que en las personas no vacunadas.

La eficacia y la costoeficacia de la vacuna han llevado a varios países industrializados de Asia, Europa y América del Norte a adoptarla en sus programas de inmunización infantil sistemática (139). En 1995, los Estados Unidos fueron el primer país que adoptó la vacuna en su programa de inmunización sistemática (1), y para 2002 se observó una caída del 74%-92% en las muertes infantiles por varicela y una caída del 88% en las hospitalizaciones debidas a la enfermedad (1). También se ha demostrado que el uso de la vacuna resulta eficaz en relación con el costo en los Estados Unidos (139). Algunos epidemiólogos opinan que la administración sistemática y generalizada de la vacuna contra la varicela a los niños podría llevar en última instancia a la desaparición prácticamente total de la enfermedad.

En general, la mayoría de los países en desarrollo padecen otras enfermedades con elevadas cargas de morbilidad y mortalidad que son más prioritarias que la varicela. Cuando

la varicela supone un importante problema socioeconómico y de salud pública, los países pueden estudiar la posibilidad de la vacunación sistemática. No obstante, los programas de inmunización deben llegar a al menos el 85%-90% de los niños, pues se cree que unas tasas de cobertura menor podrían hacer que cambiara el destinatario del virus, haciendo que el objetivo de éste pasase de los niños pequeños a niños mayores y adultos.

## **Fiebre amarilla: cómo desactivar una bomba a punto de estallar**

La fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica provocada por un virus que se trasmite a los seres humanos y otros primates por la picadura de un mosquito infectado. A los pocos días de la picadura, puede aparecer una infección subclínica, una afección inespecífica o síntomas semejantes a los de la gripe. Éstos pueden acabar provocando vómitos de sangre negruzca, uno de los dos grandes síntomas característicos de la enfermedad (1). A los pocos días, alrededor del 15% de los casos comienza a presentar hemorragias en diversas zonas del cuerpo, acompañadas por convulsiones dolorosas e insuficiencia de varios órganos, en particular el hígado, los riñones y el corazón (1). Esta fase también se ve marcada por la ictericia, el segundo síntoma característico, que tiñe la piel de un intenso color amarillo. Alrededor del 20%-50% de las personas aquejadas por la forma grave de la enfermedad mueren. Los niños y las personas mayores son los grupos más expuestos a morir de fiebre amarilla.

La fiebre amarilla constituyó un gran azote en los siglos XVIII y XIX en los asentamientos coloniales de las Américas y África occidental. El descubrimiento en 1900 de que los mosquitos eran responsables de la transmisión y de que la enfermedad podría prevenirse controlando al vector, junto con la obtención de vacunas en los años 30, han reducido tanto el temor asociado a la enfermedad como sus repercusiones médicas. En 1940, la vacunación masiva de 25 millones de personas en países francófonos de África occidental y ecuatorial llevó a la desaparición prácticamente total de la fiebre amarilla. Sin embargo, las carencias en la inmunización de las poblaciones y la urbanización trajeron consigo una vez más los elementos necesarios para el resurgimiento de la enfermedad.

Hoy en día, la fiebre amarilla sigue siendo una enfermedad endémica y epidémica que afecta a miles de personas en el África tropical (33 países) y América del Sur (11 países y territorios) (140), y supone una amenaza constante para las personas que viajan a esas regiones sin vacunarse. Cada año se producen en todo el mundo aproximadamente 200 000 casos y 30 000 muertes (141). Alrededor del 90% de los casos y las muertes tienen lugar en África, donde más de 600 millones de personas están expuestas a

la infección (141). En América del Sur, unos 60 millones de personas viven en zonas endémicas (1). Los brotes pueden afectar a las poblaciones urbanas, donde la infección se propaga entre personas a través de los mosquitos. La fiebre amarilla también se da en la selva, donde existe como enfermedad en animales (epizootia), y es propagada por mosquitos entre monos y, de manera accidental, al ser humano.

Los viajeros también están expuestos a la fiebre amarilla. Se calcula que cada año unos nueve millones de personas viajan de zonas no endémicas a zonas endémicas y que unos tres millones de ellas acuden a lugares donde hay brotes en marcha (141). Sólo el 10%-30% de los viajeros a esas "zonas de peligro" están vacunados, según una estimación (141). El Reglamento Sanitario Internacional exige que los viajeros procedentes de países endémicos o con destino a ellos lleven un certificado de vacunación en regla (1).

La fiebre amarilla no tiene tratamiento específico, y el control del vector, dirigido contra el mosquito responsable de la transmisión, tiene sus límites. Por esa razón, la vacunación es el medio más eficaz para protegerse contra la enfermedad. La vacuna 17D es sumamente eficaz y segura y ofrece un alto grado de inmunidad durante al menos 30 ó 35 años (y probablemente de por vida). La vacuna es también muy eficaz en relación con el costo, pues ofrece inmunidad a largo plazo a un lactante por una cifra estimada de US\$ 0,01 al año.

En 1988, la OMS y el UNICEF propusieron una estrategia de vacunación en dos frentes que sigue siendo el enfoque recomendado universalmente para controlar la fiebre amarilla. Está concebida para crear un alto grado de inmunidad protectora en las poblaciones expuestas, mantener ese nivel de una generación a la siguiente y, en última instancia, eliminar la fiebre amarilla como problema de salud pública. Uno de los frentes de la estrategia es la integración de la vacuna en los programas nacionales de inmunización infantil de los países expuestos a epidemias (141). El segundo es el uso de campañas de vacunación masiva para proteger a los grupos susceptibles de más edad (141) y las poblaciones amenazadas por brotes inminentes o incipientes. Además, la estrategia prevé medidas de lucha vectorial, el uso de la vacuna para combatir los brotes en curso, el fortalecimiento de la vigilancia de la enfermedad, fundamental para la detección y el control de los brotes, y el seguimiento de los programas.

La ejecución de la estrategia ha sido lenta. De los 33 países endémicos de África, 22 habían adoptado la vacuna en sus programas nacionales de inmunización a finales de 2007, desde ocho países en 2000. La Alianza GAVI prestó apoyo a los países endémicos más pobres. No obstante, según datos comunicados por la OMS y el UNICEF, la proporción de niños vacunados en los 33 países africanos apenas había llegado a un promedio del 50% a finales de 2007.

Las deficiencias en la vigilancia de la enfermedad, que han dado lugar a una enorme infravaloración de la carga de morbilidad, han sido uno de los factores claramente disuasorios en cuanto a la aplicación de las estrategias recomendadas por la OMS. Una razón es que los signos y síntomas de la fiebre amarilla se asemejan a los de otras enfermedades como el paludismo, la gripe y la fiebre tifoidea (141). Por consiguiente, la vigilancia debe estar respaldada por una red de laboratorios capaces de hacer un diagnóstico exacto (141).

Otro factor disuasorio es la inseguridad del suministro de vacuna. Los fabricantes proporcionan unos 30 millones de dosis al año (1) al mercado africano. Sin embargo, para atender la demanda de vacunas que se necesitarían para aplicar la estrategia de la OMS y el UNICEF harían falta unos 40 millones de dosis, más al menos 6 millones de dosis para hacer frente a los brotes.

A un costo de US\$ 0,71 la dosis (en el mercado de los países en desarrollo), el costo de la vacuna ha sido otro factor disuasorio para muchos países. Sin embargo, el apoyo de la Alianza GAVI ha hecho posible que los países con derecho a la ayuda de ésta adopten la vacuna.

Esos tres factores disuasorios (vigilancia, suministro de vacunas y precio) probablemente pasen a ser menos críticos, al menos para los países más pobres y más expuestos a la enfermedad, pues la Alianza GAVI ha estado apoyando la introducción de la vacuna en la inmunización sistemática de los lactantes desde 2002. Además, viene apoyando una reserva de vacuna de emergencia desde 2003. Últimamente, la GAVI ha aprobado una solicitud de la OMS, el UNICEF y otros miembros de la Iniciativa contra la Fiebre Amarilla para que se proporcionen alrededor de US\$ 100 millones para combatir la enfermedad en África. Los fondos se invertirían a lo largo de cinco años, principalmente en el suministro de vacunas para campañas de prevención en 12 países africanos endémicos dentro del mandato de la Alianza GAVI, así como para responder a brotes en cualquier país con derecho a recibir ayuda de la Alianza.

En América del Sur, la vacunación contra la fiebre amarilla lleva al menos treinta años en marcha. Hasta 1991, se llevaban a cabo campañas de vacunación masiva cada cinco años en los países endémicos de la región (1). Desde 1998, la integración de la vacuna en los programas nacionales de inmunización infantil se ha convertido en la norma (1). A finales de 2007, el promedio de la cobertura vacunal notificada había alcanzado el 86% en esos países (1). Un aspecto que preocupa en la región es el movimiento de personas no vacunadas desde las zonas costeras, donde no se practica la vacunación, a las zonas endémicas del interior. Otra es la reaparición y la propagación de la forma urbana de la enfermedad, a raíz de la reciente reinvasión del continente por el mosquito vector que vive en las zonas urbanas (1).

El África y América del Sur, la persistencia de la circulación del virus de la fiebre amarilla sigue siendo una bomba de relojería que está esperando a estallar. Los nuevos fondos que se están concediendo a los países africanos endémicos para vacunas y campañas de vacunación contra la fiebre amarilla, y los altos niveles de vigilancia y seguimiento en países de América del Sur deberían impedir que la bomba explotase. Pero aún existe la posibilidad de una pandemia. Los viajes aéreos internacionales, cada vez más frecuentes, facilitan un vector mecánico para el mosquito y el virus, y en ausencia de una inmunidad adecuada en muchas poblaciones (un solo caso de infección puede provocar un brote masivo en presencia del mosquito responsable de la transmisión de la enfermedad), la bomba podría estallar, propagando el virus mucho más allá de sus actuales zonas de distribución.



## Bibliografía

1. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*, 5<sup>th</sup> ed. Saunders, 2008.
2. *World health statistics report 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008.
3. *ChildInfo statistics by area: child survival and health*. UNICEF (<http://www.childinfo.org/mortality.html>, accessed 15 May 2009).
4. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, World Health Organization, 2008.
5. *Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and the World Bank*. Geneva, World Health Organization, 2007
6. *World population prospects: the 2006 revision*. New York, Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations Secretariat, 2007.
7. Wolfson LJ et al. Estimating the costs of achieving the WHO–UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86(1):27–39.
8. *GLVS: Global Immunization Vision and Strategy 2006–2015*. Geneva, World Health Organization & United Nations Children's Fund, 2005.
9. Progress in global measles control and mortality reduction, 2000–2007. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(49):441–448.
10. *Copenhagen Consensus 2008*. (<http://www.copenhagenconsensus.com/Default.aspx?ID=953>, accessed 15 May 2009).
11. *The Jordan report: accelerated development of vaccines*, 2007. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2007.
12. *The Initiative for Vaccine Research: strategic plan 2006–2009*. Geneva, World Health Organization, 2006.
13. Levine M et al., eds. *New generation vaccines*, 3<sup>rd</sup> ed. Marcel Dekker, 2004.
14. Serrutoa D, Rappuoli R. Post-genomic vaccine development. *FEBS Letters*, 2006, 580(12):2985–2992.
15. Whitney CG et al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(18):1737–1746.
16. Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nature Medicine*, 2005, 11(4): 1867–1875.
17. GAVI investment in rotavirus and pneumococcal vaccines. GAVI Alliance board meeting, 2006 ([http://www.gavialliance.org/resources/Rotavirus\\_Pneumo\\_Investment\\_Case\\_for\\_board\\_Nov06.pdf](http://www.gavialliance.org/resources/Rotavirus_Pneumo_Investment_Case_for_board_Nov06.pdf), accessed 12 May 2009).
18. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
19. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/ (H5N1) reported to WHO, Geneva, World Health Organization, 2009 ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_](http://www.who.int/csr/disease/avian_)



- influenza/country/cases\_table\_2009\_05\_22/en/index.html, accessed 27 May 2009).
20. Milstien JB, Kaddar M, Kieny MP. The impact of globalization on vaccine development and availability. *Health Affairs*, 2006, 25(4):1061–1069.
  21. Batson A, Whitehead P. Vaccine economics: assuring vaccines are developed for, and available in, developing countries. In: Levine MM, Kaper J, *New Generation Vaccines*, 4<sup>th</sup> ed. New York, Marcel Dekker, 2008 (in press).
  22. UNICEF Supply Division. Supplies for children – in figures. New York, UNICEF ([http://www.unicef.org/supply/files/facts\\_and\\_figures\\_2007.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/facts_and_figures_2007.pdf), accessed 12 May 2009).
  23. Procuring supplies for children. New York, UNICEF ([http://www.unicef.org/supply/index\\_vaccine\\_security.html](http://www.unicef.org/supply/index_vaccine_security.html), accessed 12 May 2009).
  24. United Nations prequalified vaccines. WHO list of vaccines for purchase by UN agencies as of May 2009. World Health Organization, 2009 ([http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/pq\\_suppliers/en/index.html](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_suppliers/en/index.html), accessed 15 May 2009).
  25. Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*, 2<sup>nd</sup> ed. New York, Oxford University Press, 2006.
  26. Wild poliovirus weekly update. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.polioeradication.org/casecount.asp>, accessed 30 June 2009).
  27. Progress towards eliminating rubella syndrome in the western hemisphere. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(44):395–400.
  28. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*, 2007, 370:1947–1959.
  29. *World health report 2006: working together for health*. Geneva, World Health Organization, 2006.
  30. *Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes*. Geneva, World Health Organization, 2007.
  31. WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage. In: *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system*. Geneva, World Health Organization, 2008.
  32. Vandelaer J, Bilous J, Nshimirimana D. Reaching Every District (RED) approach: a way to improve immunization performance. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86 (3).
  33. *Scaling up health services: challenges and choices*. WHO Technical Brief No.3, 2008.
  34. Vijayaraghavan M et al. Measles supplemental immunization activities improve measles vaccine coverage and equity: evidence from Kenya, 2002. *Health Policy*, 2007, 83(1):27–36.
  35. Bos E, Batson A. *Using immunization coverage rates for monitoring health sector performance*. Washington, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2000.
  36. *World health report 2008: primary health care now more than ever*. Geneva, World Health Organization, 2008.
  37. *Global elimination of measles. Report by the Secretariat*. Executive Board, Geneva, 16 April 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (EB125/4). ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB125/B125\\_4-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB125/B125_4-en.pdf), accessed 15 May 2009)

38. *The case for completing polio eradication*. Geneva, World Health Organization. ([http://www.polioeradication.org/content/general/TheCase\\_FINAL.pdf](http://www.polioeradication.org/content/general/TheCase_FINAL.pdf), accessed 18 May 2009).
39. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet*, 1999, 354:949–950.
40. Vaccine Safety web sites meeting credibility and content good information practices criteria. Geneva, World Health Organization, 2009 ([http://www.who.int/immunization\\_safety/safety\\_quality/approved\\_vaccine\\_safety\\_websites/en/index.html](http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/approved_vaccine_safety_websites/en/index.html), accessed 31 March 2009).
41. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system*. Geneva, World Health Organization, 2008.
42. *World Bank country classification*. The World Bank (<http://go.worldbank.org/K2CKM78CC0>, accessed 19 May 2009).
43. Gessner BD et al. Vaccine-preventable haemophilus influenza type B disease burden and cost-effectiveness of infant vaccination in Indonesia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27(5):438–43.
44. Akumu AO et al. Economic evaluation of delivering *Haemophilus influenzae* type b vaccine in routine immunization services in Kenya. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85(7):511–518.
45. Ray GT et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(6):494–501.
46. Sinha A et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet*, 2007, 369(9559):389–396.
47. Isakbaeva ET et al. Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine. *Vaccine*, 2007, 25(2):373–80.
48. Widdowson MA et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*, 2007, 119(4):684–697.
49. Goldie SJ et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, 2007, 25(33):6257–6270.
50. Barrett S. Eradication versus control: the economics of global infectious disease policies. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:683–688.
51. Semba RD, Bloem MW. Measles blindness. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(2):243–255.
52. Grijalva CG et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*, 2007, 369(9568):1179–1186.
53. Saha SK et al. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:S90–S96.
54. Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:22–33.

55. Cunliffe N et al., *Efficacy of human rotavirus vaccine RIX4414 in Africa during the first year of life*, 26th Meeting of ESPID, Brussels, Belgium, 9-13 June 2009.
56. Bloom DE, Canning D, Weston M. The value of vaccination. *World Economics*, 2005, 6(3):15–39.
57. Lydon P et al. Government financing for health and specific national budget lines: the case of vaccines and immunization. *Vaccine*, 2008, 26(51):6727–6734.
58. *The United Nations report of the High-Level Panel on Financing for Development*. The “Zedillo report”, United Nations, 2001 (A/55/1000).
59. *Global campaign for the health Millennium Development Goals. Progress report April 2008*. Norwegian Agency for Development Cooperation, 2008.
60. Tauxe RV, Mintz ED, Quick RE. Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies. *Emerging Infectious Diseases*, 1995, 1(4):141–146.
61. Cholera, 2006. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(31):273–284.
62. *Travelers' Health – Yellow Book*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2009 (<http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/cholera.aspx>, accessed 27 February 2009).
63. Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera and ETEC diarrhea. *Curr opin Immunol*, 2005, 17: 388-98.
64. Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335(8684):270–273.
65. *Oral cholera vaccine in complex emergencies: what next? WHO meeting report, December 2005, Cairo, Egypt*. Geneva, World Health Organization, 2006.
66. Pascual FB et al. Tetanus Surveillance – United States, 1998–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance summaries*, 2003, 52(3):1–8.
67. Diphtheria vaccine – WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(3):24–32.
68. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Knoll MD, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland EK, Cherian T, for the Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 2009, 374(9693):903–911.
69. Mulholland K 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(9060):1191–1197.
70. Progress introducing *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries, 2004–2008. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(7):62–67.
71. Data, statistics and graphics. WHO/IVB database for 193 WHO Member States. World Health Organization. ([http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/), accessed March 2009).
72. Hepatitis A vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2000, 75(5):38–44.
73. Kane MA. Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet*, 1996, 348: 696.

74. Cui FQ et al. Progress in Hepatitis B prevention through universal infant vaccination – China, 1997–2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, 56(18):441–445.
75. *World cancer report 2003*. Lyon, International Agency for Cancer (IARC), 2003.
76. *Report of the consultation on human papillomavirus vaccines*, WHO/IVB, Geneva, April 2005. Geneva, World Health Organization, 2005.
77. *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. Geneva, World Health Organization, 2007.
78. WHO consultation on human papillomavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2005, 80(35):299–302.
79. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2008 – conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(1/2):1–16.
80. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(15):118–131.
81. Tosh PK et al. Flu myths: dispelling the myths associated with live attenuated influenza vaccine. *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, 83(1):77–84.
82. Influenza vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2005, 80(33):279–287.
83. Jefferson TO et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (3):CD001269.
84. Authoritative new study reveals global pandemic influenza vaccine capacity. News release. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations and Oliver Wyman, Geneva and Chicago, 24 February 2009.
85. Influenza A (H1N1) - update 40. Geneva. World Health Organization, 2009 ([http://www.who.int/csr/don/2009\\_05\\_27a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_05_27a/en/index.html), accessed 27 May 2009).
86. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>, accessed 27 May 2009).
87. Japanese encephalitis vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(34/35):331–340.
88. Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8(1):95–106.
89. Vaughn DW, Hoke CH Jr. The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention. *Epidemiol Rev* 1992;14:197-221.
90. T. Solomon et al. A cohort study to assess the new WHO Japanese encephalitis surveillance standards. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86(3):178–186.
91. *Third biregional meeting on control of Japanese encephalitis. Meeting report*. Manila, World Health Organization Regional Office of the Western Pacific, 2007.
92. *2006 report of the Steering Committee on dengue and other flavivirus vaccines including minutes of the Steering Committee meeting*. Geneva, World Health Organization, 2006.

93. Measles vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2004, 79(14):130–143.
94. de Quadros CA et al. Feasibility of global measles eradication after interruption of transmission in the Americas. *Expert Review of Vaccines*, 2008, 7(3):355–62.
95. Stein CE et al. The global burden of measles in the year 2000—a model that uses country-specific indicators. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187 Suppl 1:S8–14.
96. Wolfson LJ et al. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet*, 2007, 369:191–200.
97. Dabbagh A et al. Progress in Global Measles Control and Mortality Reduction, 2000–2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(48):1303–6.
98. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2002, 77(40):331–339.
99. *Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines*, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, World Health Organization, 1998.
100. Roberts L. Infectious disease. An ill wind, bringing meningitis. *Science*, 2008, 320:1710–5.
101. Jódar L et al. Meningococcal conjugate vaccine for Africa: a model for development of new vaccines for the poorest countries. *Lancet*, 2003, 361(9372):1902–4.
102. *Eliminating serogroup A meningococcal meningitis epidemics as a public health problem in Africa. An investment case for the GAVI Alliance*. World Health Organization / UNICEF. (Draft: [http://www.who.int/immunization/sage/Meningitis\\_Investment\\_Case\\_Exec\\_summary.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Meningitis_Investment_Case_Exec_summary.pdf), accessed March 2009)
103. Kshirsagar N et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*, 2007, 25:A101–A107.
104. Sow S et al. Une étude de Phase II, randomisée, en double aveugle pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'un nouveau vaccin conjugué anti-méningococcique A chez de jeunes enfants sains résidant au sein de la ceinture africaine de la méningite. *Revue médecine tropicale*, 2007, 67: 370 (COA- 03).
105. Okoko BJ et al. A Phase II, observer-blind, randomized, controlled study to evaluate the safety, immunogenicity, and memory of a booster dose of a meningococcal A conjugate vaccine (MenAfriVac™) in healthy African children. 16<sup>th</sup> International Pathogenic Neisseria Conference 2008, 7–12 September 2008, Rotterdam (Poster P211).
106. *Yaounde declaration on elimination of meningococcal meningitis type A epidemics as a public health problem in Africa*. ([http://www.who.int/immunization/newsroom/yaounde\\_declaration.pdf](http://www.who.int/immunization/newsroom/yaounde_declaration.pdf), accessed January 2009).
107. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*, 2008, 371:932–44.
108. Mumps virus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(7):50–60.
109. Cortese MM et al. Mumps vaccine performance among university students during a mumps outbreak. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(8):1172–80.
110. Bernard H et al. Mumps outbreak ongoing since October 2007 in the Republic of Moldova. *Eurosurveillance*, 2008, 13(13):8079.

111. Pertussis vaccines – WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2005, 80(4):31–39.
112. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper, *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(12):93–104.
113. *Vaccine supply*. The Pneumococcal vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP) (<http://www.preventpneumo.org/vaccine/supply/index.cfm>, accessed May 2009)
114. Whitney C et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(18):1737–46.
115. *Global action plan for the prevention and control of pneumonia*. Geneva, World Health Organization, 2008.
116. Poliomyelitis in Nigeria and West/Central Africa. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(26):233–236.
117. Rabies vaccines position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(49/50):425–436.
118. Knobel D et al. Re-evaluating the burden of rabies in Asia and Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83(5):360–370.
119. Meslin FX, Aubert M. General considerations in the production and use of brain tissue and purified chicken-embryo rabies vaccines for human use. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory technique in rabies*, 4<sup>th</sup> ed. Geneva, World Health Organization, 1996:221–228.
120. Nicholson KG. Cell culture vaccines for human use: general considerations. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory technique in rabies*, 4<sup>th</sup> ed. Geneva, World Health Organization 1996:269–276.
121. Rotavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(32):285–296.
122. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rotavirus surveillance – worldwide, 2001–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1255–8.
123. Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.
124. Vesikari T et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007, 370:1757–63.
125. Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.
126. Rubella vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2000, 75(20):161–170.
127. Hinman AR et al. Economic analyses of rubella and rubella vaccines: a global review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80(4):264–70.
128. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome – the Americas, 2003–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(43):1176–9.

129. Neonatal tetanus, *Weekly Epidemiological Record*, 1993, 68:277–284.
130. Progress towards global MNT elimination. Geneva, World Health Organization, 2008 ([http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/MNTE\\_initiative/en/index4.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/index4.html), accessed 31 December 2008).
131. Tetanus vaccines, *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(2):197–208.
132. *Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing*. Geneva, World Health Organization, 2006.
133. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, 367:1173–80.
134. Young D, Dye C. The development and impact of tuberculosis vaccines. *Cell*, 2006, 124(4): 683-7.
135. *TB vaccines pipeline*. Working Group on New TB Vaccines. Stop TB Partnership. (<http://www.stoptb.org/retooling/assets/documents/StopTB%202008%20Vaccines%20Pipeline%20March%2008.pdf>, accessed 19 May 2009).
136. Typhoid vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(6):49–60.
137. Leon Ochiai R et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86: 260-268.
138. DeRoeck D, Jodar L, Clemens J. Putting typhoid vaccination on the global health agenda. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(11):1069-71.
139. Varicella vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 1998, 73(32):241–248.
140. Robertson SE et al. Yellow fever: a decade of reemergence. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 27:1157–62.
141. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Record*, 2003, 78(40):349–359.

## Anexo 1. Perfil mundial de la inmunización

Datos de población, en miles <sup>1</sup>								
	2007	2006	2005	2004	2003	2000	1990	1980
Población total	6'659'040	6'580'921	6'502'983	6'425'275	6'347'724	6'113'437	5'279'007	4'439'786
Nacidos vivos	135'590	134'985	134'397	133'865	133'418	132'820	136'793	123'711
Lactantes supervivientes	128'816	128'120	127'440	126'816	126'275	125'369	128'148	114'051
Población menor de 5 años	628'7210	625'407	622'797	620'980	619'905	620'422	629'747	545'390
Población menor de 15 años	1'843'756	1'841'906	1'841'380	1'842'270	1'844'242	1'846'856	1'724'575	1'566'771
Mujeres de 15 a 49 años	1'718'802	1'698'386	1'677'375	1'655'843	1'633'781	1'564'554	1'314'119	1'058'498
Número de casos notificados								
Difteria	4'273	3'978	12'735	10'069	6'781	11'625	23'864	97'774
Tos ferina	161'861	119'916	135'326	244'989	110'854	190'476	476'377	1'982'384
Fiebre amarilla	265	356	588	1'344	672	684	4'336	144
Parotiditis	407'787	643'078	619'062	654'216	334'063	544'093	-	-
Polio	1'385	2'021	2'032	1'258	784	2'971	23'366	52'795
Sarampión	280'771	373'941	601'232	509'734	680'454	852'937	1'374'083	4'211'431
Rubéola	196'506	252'340	267'366	308'219	321'180	671'286	-	-
Rubéola (síndrome congénito)	225	63	37	88	99	181	-	-
Tétanos (neonatal)	6'086	8'376	9'918	9'318	9'028	16'943	25'293	13'005
Tétanos (total)	19'867	14'646	15'980	13'772	12'857	21'242	64'378	114'248
Porcentaje vacunado de la población destinataria, por antígeno								
<i>Basado en estimaciones de la OMS y el UNICEF</i>								
<i>TT2plus y fiebre amarilla (FA) basados en la cobertura comunicada</i>								
BCG	89	88	86	84	83	81	81	16
DTP1	90	89	88	87	85	85	88	30
DTP3	81	81	79	77	75	73	75	20
HepB3	65	60	56	50	46	32	1	-
Hib3	26	22	21	20	19	14	-	-
MCV	82	81	79	77	75	72	72	16
Pol3	82	82	79	77	76	74	75	21
TT2plus	71	69	66	59	61	62	55	9
FA	51	48	42	35	31	26	4	0



La mayoría de los países tienen recomendaciones uniformes acerca de qué vacunas deben ofrecerse y a qué edades han de administrarse. En general, las vacunas se recomiendan para el grupo de menor edad expuesto a contraer la enfermedad y de cuyos miembros se sabe que responden a la inmunización sin padecer efectos adversos.

A menos que se indique lo contrario, los datos han sido facilitados por los Estados Miembros mediante el impreso conjunto OMS/UNICEF de presentación de datos y las oficinas regionales de la OMS.

<sup>1)</sup> Fuente: (6)







COIN, Live  
(Lyophilized)

ISBN 978 92 4 356386 2



9 789243 563862