

TEMA PEDIÁTRICO

Vacunas de niños en 2008. Posibilidades futuras

Children's vaccines in 2008. Future possibilities

Jesús Kumate

Fundación IMSS, A. C., México, D. F., México.

En ocasión del Centenario de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 2002, Sir Gustav Nossal, profesor emérito de la Universidad de Melbourne y Presidente del Grupo de Consulta Estratégica del Programa de Vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mencionó como posibles:

1. En 2005, la erradicación global de la poliomielitis.
2. En 2010, la disponibilidad de vacunas contra meningococos, neumococos, rotavirus y papilomavirus.
3. En 2015, el control mundial del sarampión y vacunas contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el paludismo y la tuberculosis.
4. En 2025, vacunas contra 20 agentes patógenos de los niños y con duración de por vida.

Al inicio del año 2008 ¿cuál es la situación respecto a las predicciones de 2002?

Solicitud de sobretiros: Dr. Jesús Kumate, Fundación IMSS, A.C., Reforma 476, mezanine poniente, Col. Juárez, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06600, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 21-04-2008.

Fecha de aprobación: 30-07-2008.

1. Persiste la circulación de poliovirus silvestres-salvajes en África Central; a partir de Nigeria se ha extendido a nueve países.
2. La peregrinación anual a la Meca en 2005 se asoció con polio paralizante en Yemen e Indonesia.
3. En el año 2006 hubo reversión a la neurovirulencia del tipo 2; desafortunadamente, la OMS no hizo del conocimiento de los países miembros durante 11 meses.
4. La guerra en Afganistán e Irak ha obstaculizado la campaña permanente, complicada por la persistencia en el subcontinente índico.

Habida cuenta de las reticencias en países islámicos para aceptar la vacuna Sabin y el “cansancio” de las poblaciones que practican los Días/Semanas Nacionales de Vacunación, es probable que la cobertura vacunal baje del nivel mínimo para mantener la inmunidad del grupo y haya oportunidad de revertir la neurovirulencia con la consiguiente aparición de parálisis por virus de vacuna Sabin.

Incluir la vacuna de Salk resolvería el problema, pero los costos son muy elevados para muchos países que reciben la Sabin gratuitamente. Una fase intermedia sería la primera dosis con

Salk para garantizar una inmunidad suficiente para no tener problemas con las siguientes dosis con vacuna Sabin.

Quedarán por resolver:

1. ¿Qué hacer con los inmunodeficientes B que fueron vacunados y eliminan virus Sabin durante 10 ó más años?
2. ¿Los recién nacidos y lactantes que reciben Sabin sin saber que la madre es VIH positiva?, ¿qué riesgo hay de mantener la eliminación viral?
3. El progreso en el saneamiento ambiental y la higiene personal han eliminado, o eliminarán, el contacto-contagio temprano que actuaban como una vacuna natural y ocasionaron los casos de polio a edades en la adolescencia cuando las parálisis son más frecuentes; un inconveniente del progreso.

Eventualmente se llegará a interrumpir la circulación de poliovirus salvajes en todos los países, los optimistas señalan el año 2010, y habrá que esperar tres años sin casos de polio para anunciar la erradicación del poliovirus en las heces.

En caso de un brote epidémico, la indicación es Sabin, pero si su producción se suspende habrá problemas logísticos, a menos que las seis oficinas regionales de la OMS mantengan siempre una reserva estratégica.

Al término de 2006, la OMS informó 1 959 casos de poliomielitis paralizante por virus silvestre; en África 1 169 casos, en Nigeria 1 099, en el Sudeste Asiático 684, en India 660, en el Mediterráneo Oriental 109, en Pakistán 40, en Afganistán 32 y en el Pacífico Occidental, 1 en Indonesia, ninguno en las Américas y en Europa.

Toxoide tetánico (T)

El "T" se obtiene mediante el tratamiento con formol de la exotoxina de *Clostridium tetani*, una pro-

teína muy inmunogénica, ofrece protección por 10 ó más años después del esquema primario de cinco dosis a los 2, 4, 6, 18 y 60 meses de edad.

Es la vacuna más efectiva, a juzgar por los resultados registrados en el ejército norteamericano en la II Guerra Mundial: de 2.4 millones de heridos en combate, la gran mayoría en tierra, hubo 12 casos (seis de ellos con esquema incompleto), por lo que hubo un fracaso por cada 400 000 vacunados heridos en combate.

Se ha conseguido inmunizar con una sola dosis de "T" con 150 ULf; dado que no es posible conseguir lo mismo con los componentes D y P_o, P_a, se mantiene la formulación clásica del DPT o DP_aT.

Toxoide diftérico

La exotoxina de *Corynebacterium diphtheriae* se transformó en toxoide mediante formol desde 1923, el producto es atóxico pero conserva la inmunogenicidad. La toxina ha sido cristalizada y, al transformarse en toxoide, es bien tolerada a dosis hasta de 25 U Lf en niños menores de siete años, después de esa edad el toxoide es el "d" con 2 µLf. Su aplicación en cinco dosis a los 2, 4, 6, 18 y 72 meses de edad confiere protección contra los inóculos del bacilo diftérico toxigénico en más de 95% de los vacunados. La difteria se ha reducido en más de 99.9% en los países con el régimen de cinco dosis que proveen igual o más de 0.01 u/de antitoxina en el suero de los inmunizados.

La protección incluye las formas faríngeas y neuíticas periféricas, la duración es mayor a 10 años y en los adultos, a pesar de niveles protectores en suero en menos de 30%, no hay difteria si los menores de cinco años han recibido las cinco dosis.

En 1993-1995 se registró un brote epidémico en la Federación Rusa y en las naciones independientes de la URSS con más de 156 000 casos y más de 5 000 decesos. A pesar de la potencia antigenica satisfactoria, la circulación de un biotipo *mitis* del bacilo diftérico, afectó principalmente a

la población adulta masculina; probablemente se asoció con menor cobertura vacunal en los niños después de la disolución de la URSS en 1990. El brote fue controlado con una campaña masiva de vacunación.

La protección contra la letalidad quedó demostrada desde 1947 en Inglaterra, en vacunados 0.9%, en no vacunados 6.4%. Se mantiene la aplicación del toxoide "T" o "d" con coadyuvante a base de hidróxido de aluminio.

Queda poco por mejorar al toxoide, como reducir la frecuencia de los efectos indeseables: dolor y enrojecimientos locales, febrícula o fiebre no mayor de 38° C, crisis de llanto en ocasiones de una a dos horas. Su frecuencia aumenta con el número de dosis, cabe esperar que ante la disponibilidad universal del toxoide a bajo costo o gratuito se pueda controlar, que no erradicar, la enfermedad en el siglo XXI.

Tos ferina-pertussis (P)

La vacuna de la tos ferina, un extracto antigénico de *Bordetella pertussis* en unión de los toxoides de *C. tetani* (T) y de *C. diphtheriae* (D): DPT; han controlado las tres enfermedades a las tasas más bajas en la historia de las enfermedades infecciosas. Tal condición se alcanza cuando los lactantes reciben tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de edad, una cuarta dosis a los 18-20 meses, y un segundo refuerzo a los cinco y seis años. Una variante para el tétanos es aplicar una sexta dosis durante la edad fértil, entre 14-45 años.

Los inconvenientes del componente P son enrojecimiento y dolor locales en el sitio de la aplicación, fiebre de mediana a intensa (menor de 38.2° C), crisis de llanto prolongadas por dos a tres horas, somnolencia y, en raras ocasiones, su aplicación se acompaña en los siete días siguientes de trastornos neurológicos tipo encefalitis y convulsiones.

Los efectos favorables, disminución mayor a 99.5% de la tasa de ataque y ausencia de mortalidad por tos ferina, o sus complicaciones, pla-

nearon si los efectos adversos justificaban la continuidad de su aplicación con base a la menor o muy limitada circulación ambiental de la bacteria patógena al eliminar los cuadros clínicos, aunado a la posibilidad de manejar satisfactoriamente la enfermedad con antibióticos macrólidos, *v gr.* eritromicina o azitromicina. No se tomó en cuenta la evolución epidemiológica, que informa de brotes epidémicos cada tres a cinco años a pesar de la cobertura vacunal de la población infantil en riesgo.

En 1971, con motivo de dos casos de supuesta encefalitis en lactantes vacunados con DPT, Japón, que había reducido la tos ferina de 150 000 casos y 15 000 defunciones en 1950 a menos de 1 000 casos y ninguna defunción, al interrumpir el DPT y aplicar DT pasó, en 1981, a 16 000 casos y 40 muertes por tos ferina. Decisiones semejantes en el Reino Unido, Suecia y la URSS se acompañaron de repuntes importantes con la elevación en el número de fallecimientos.

La comparación de países limítrofes con políticas de vacunación diferentes para tos ferina: Suecia y Noruega, España y Portugal, Grecia y Hungría, Canadá y Estados Unidos de Norteamérica, en los que uno mantuvo la aplicación de DPT; Noruega, Portugal, Hungría y Canadá sin repuntes epidémicos, en Suecia, España, Grecia y Canadá, tasas elevadas y defunciones. Al volver a la aplicación del componente P, se controló la situación.

El rechazo injustificado de la población al P, forzó a encontrar un inmunógeno menos agresivo; simultáneamente se encontraron una legión de componentes con propiedades reguladoras, patogénicas y toxigénicas que conservaron inmunogenicidad protectora: toxinas dermonecróticas y traqueo-bronquial, adeinilciclasa, determinante de la linfocitosis, sensibilización a la histamina, adhesión a los epitelios, ciliostasis, y fiebre. En ausencia de un indicador reproducible del efecto protector, las pruebas aceptadas son: evaluar la letalidad en el ratón de la inoculación intracere-

bral y la protección conferida por los inmunógenos potencialmente protectores. La tendencia actual es el uso de la llamada vacuna acelular y la combinación (DPT_aT), hay acuerdo sobre la inclusión de la toxina *pertussis*, fimbrias, hemoaglutinantes y pertactina, y es raro incluir cuatro, casi siempre una fimbria. La inmunogenicidad DPT_aT es menor que la DPT, y la protección es suficiente en la clínica.

Una tarea pendiente es reducir la reactogenicidad, reducir el número de dosis, evitar inyecciones intramusculares y mejorar la inmunogenicidad, por si la T, *per se*, tiene efectos de coadyuvante inmunitario, aunque queda la posibilidad de reforzarlos.

BCG

El bacilo de Calmette-Guérin, es resultado de la atenuación de una cepa de *Mycobacterium bovis*, obtenida de una mastitis bovina. El BCG fue administrado por vía bucal a niños franceses mediante un protocolo inadecuado en nuestro tiempo por ausencia de ensayo de inocuidad y falta de grupos testigos en un proceso aleatorio y ciego doble. Los resultados fueron acogidos con entusiasmo y, desde 1924, se ha utilizado en todos los países, salvo el Reino Unido, Estados Unidos de Norteamérica y Holanda. Es el inmunógeno más usado hasta la práctica de los Días Nacionales de Vacunación antipolio, se estima en 2 000 millones de dosis aplicadas por la vía bucal, intradérmica o por escarificación.

La protección conferida por el BCG, ya sea como dosis única al nacer o en las edades pediátricas ulteriores, ha sido variable, y va desde 0 a 80% en países de cuatro continentes.

Al inicio del siglo XXI se tiene acuerdo a:

1. Las protección contra las formas pulmonares primarias no es mayor a 50% con declinación progresiva hasta ser inaparente después de 15 años.

2. La vacuna protege contra las formas diseminadas, miliar y meníngea en proporciones de 80 y 60%, respectivamente.
3. No hay prueba de efecto preventivo por la aplicación de dos o más dosis respecto a la dosis única.
4. Está contraindicada en recién nacidos de madres tuberculosas con eliminación de bacilo tuberculoso (bacilíferas abiertas). La posibilidad de aplicar una mutante de BCG resistente a la isoniazida y *M. tuberculosis* sensible no es práctica.

¿Por qué las diferencias de protección en los ensayos? Se han aducido varios factores:

1. El BCG actual, durante su replicación, ha perdido 16 de 129 tramos de lecturas relacionados con antígenos T, algunos inmunodomiantes, como el ESAT-6 (blanco antigénico secretor temprano de 6 Kd) y el CFP40.
2. Los BCG aportan protección diferente, no solo entre ellos sino en uno de ellos en diferentes países, *v gr*: el inglés dio buen resultado en el Reino Unido y mucho menor en Malawi; el danés confirió protección en el Reino Unido y ninguna en la India.
3. Hay una relación directa entre latitud y grado de protección, en los países cercanos al Ecuador la inmunidad desarrollada es mucho menor que en los países europeos, en especial los nórdicos.
4. La relación inversa con el grado de exposición ambiental, previa al ensayo, con micobacterias anónimas, *v gr*; *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium ulcerans* o *Mycobacterium kansasi*, etc., se postula que esas micobacterias presentes en el suelo, el agua y el aire inducen cierto grado de inmunidad que deja poco margen de mejoría al BCG.

La reactividad cutánea a *M. avium intracellulare*, PPD-B (bacilo Battey), es inversamente pro-

porcional a la protección por BCG, tanto en reclutas de la marina como en los enfermos de Estados Unidos de Norteamérica procedentes de estados con gradiente de latitud.

Posibilidades a futuro

Caracterizar con base al esclarecimiento del genoma de *M. tuberculosis*, cuántos son los exones implicados en la respuesta inmune o los “tramos de lectura”. De esa manera, será posible suprimir tramos de lectura innecesarios para conferir la inmunidad deseada, o incluir genes reforzadores de acciones útiles.

Los bacilos tuberculosos son englobados por los macrófagos y manejados en los lisosomas: organelos con enzimas degradantes de proteínas y ácidos nucleicos a pH ácido; *M. tuberculosis* virulento produce ureasa, una enzima que genera urea alcalinizante que neutraliza el ácido intralisosomal y protege al bacilo englobado. Si se genera un BCG sin ureasa (técnica del knockout) se destruye el bacilo. Si por ingeniería genética se agrega el gen de una lisina (enzima que produce agujeros en la membrana lisosomal), con la consecuente salida de los antígenos del BCG para su procesamiento por los MCH I y II presentadores de antígenos a los linfocitos CD8 y CD4, respectivamente, responsables de una respuesta óptima, el BCG resulta protector en modelo de ratón a infección por *M. tuberculosis* virulento.

Al BCG le faltan 130 genes de *M. tuberculosis* agrupados en 16 dominios, se han introducido 11 de los genes faltantes para aumentar la capacidad profiláctica, pero en el modelo del roedor inmunodeficiente es más agresivo. La sobreexpresión génica del antígeno Hg85, presente en el BCG, ha reforzado la protección, y en el ensayo fase I no hay reacción más agresiva.

Adición de antígenos faltantes que pudieran aumentar la inmunogenicidad y consecuentemente la protección entre los candidatos están Ag 85, el Asat 6 (antígeno secretado precozmente) en *M.*

tuberculosis, un antígeno, entre 30 diferentes, en las proteínas de BCG y *M. tuberculosis*.

Meningococos

Neisseria meningitidis es un patógeno exclusivo del hombre a través de cinco serotipos: A, B, C, W-135, Y; coloniza la nasofaringe en la mayoría de los casos como estado de portador.

En una minoría se transforma en invasor para generar cuadros de meningitis; con menor frecuencia se presenta la forma septicémica con estado de choque, problemas en la coagulación y letalidad muy elevada (30-50%).

El serotipo A es endemo-epidémico en África, desde Mali hasta Etiopía: el “cinturón meningítico”; los otros serotipos son dominantes en Europa y las Américas. En 1909-1970, ocurrió un brote epidémico en Brasil que requirió la aplicación de 70 millones de dosis de la vacuna con los polisacáridos capsulares del serotipo A, de 50 µg/dosis.

El polisacárido capsular del serotipo B es un polímero de ácido siálico, que genera auto anticuerpos por mimetismo antigénico para el vacunado sin conferir protección contra las formas invasivas. La vacuna del serotipo B es a base de las proteínas de la membrana externa.

Las vacunas de polisacáridos o proteínas externas no se incluyen en el esquema nacional de vacunación universal. La aplicación está indicada en comunidades castrenses con reclutas jóvenes, y en niños con quimioterapia.

Vacunas de polisacáridos conjugados

Los polisacáridos capsulares de algunos microbios patógenos inmunogénicos en adultos no lo son en niños menores de dos años, edad en la que son más necesarias las vacunas, tales son los casos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *N. meningitidis*, *Salmonella typhi*, y algunos hongos, entre otros.

La inmunogenicidad incompleta o ausente estriba, en parte, en la índole timo-dependiente, que requiere antes de los dos años que el polisacárido se acople covalente con una proteína, que en la práctica es un toxoide, ya sea tetánico o diftérico, y en otros casos las proteínas en la membrana externa de *N. meningitidis*. La conjugación toma ventaja de la aplicación previa o simultánea de la DPT como efecto coadyuvante.

En el caso de *H. influenzae* tipo b, la protección es completa, al grado de que, como causa de formas invasoras en las meninges, ha desaparecido y hay un efecto en menor grado en las neumonías.

Se tiene un efecto similar con los polisacáridos de los neumococos, aunque el número es limitante de la protección; se empieza con siete pero hay fórmulas con 12 y 14, con lo que llega a cubrir casi 90% de espectro. Queda duda sobre la intervención de serotipos, previamente menos agresivos, ante la desaparición de los serotipos otrora dominantes.

Los inconvenientes asociados a la multiplicidad serotípica y la escasa inmunogenicidad en lactantes y preescolares menores, han movido a buscar proteínas externas inmunogénicas; por ahora se tiene una proteína común a todos los neumococos en etapa experimental.

Los trabajos de Robbins han demostrado que el antígeno Vi purificado es un inmunógeno protector de *S. typhi*, los estudios de campo en Nepal y en Vietnam son demostrativos de protección contra la fiebre tifoidea a niveles muy superiores a los aceptados para las vacunas TA-B, Ty21_a y cepas con limitaciones nutricionales. En el futuro próximo será la vacuna de elección.

Las shigelosis siguen como problema sin resolver, la dosis mínima infectante puede ser tan pequeña como 200 bacterias, e implica que su control depende del agua intradomiciliaria abundante y el hábito de lavarse las manos con la frecuencia necesaria para evitar la contaminación fecal-oral. Aún en el caso de una vacuna, el problema en tiempo de paz se resuelve con agua potable y no

con vacunas. En la guerra, la vacuna es una posibilidad si estuviera disponible, y tal vez la conjugación con una proteína fuera una alternativa.

Sarampión-parotiditis-rubéola

Se trata de virus atenuados con efectos indeseables aceptables como: fiebre menor a 38.5° C, exantemas fugaces, dolores articulares, meningismo y prurito. Posteriormente, se asociaron en parejas y, finalmente, se aplicó la mezcla triple sin disminución de su efectividad protectora ni aumento en los efectos adversos.

Las vacunas de virus atenuados conllevan el peligro de la reversión a la virulencia, y la aceptación para su aplicación masiva en niños y adultos plantea siempre las relaciones costo-beneficio, costo-efectividad y el costo por año de vida saludable conseguido. En todos los casos la pregunta es: ¿se justifica poner en práctica una medida que puede causar una parálisis permanente a un niño sano (el caso de la vacuna Sabin), con accidente desmielinizante con la vacuna antirrábica antes de la actual en células diploides, una encefalitis con la vacuna del sarampión o una meningitis aséptica con la vacuna de parotiditis (cepa Urabe)?

La aceptación se basa en el mayor beneficio o en el "mal menor", v gr, si la vacuna del sarampión provoca encefalitis en un caso/millón de dosis, el sarampión natural, a libre evolución, provoca una encefalitis por cada mil casos. Aún así, se pugna por encontrar siempre una vacuna exenta de efectos adversos.

En la vacuna viral triple, los efectos indeseables, fiebre de hasta 38° C, exantema fugaz, dolores articulares (componente de rubéola/dolor), y flogosis locales en el sitio de aplicación, son efectos tolerables. Otros no lo son si hay contraindicaciones absolutas: nunca aplicar la vacuna de la rubéola a una embarazada, vacunas de virus atenuados en casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o en niños inmunosuprimidos por quimioterapia. Esta vacuna del sarampión siempre se acom-

paña de menor respuesta al PPD, y aún se discuten las observaciones de Groenlandia en los años cincuenta del siglo XX: brotes de sarampión seguidos por agravamientos de cuadros previos de tuberculosis pulmonar o aparición *de novo*.

Efectos adversos, como la panencefalitis esclerosante asociados al sarampión natural, no se ha probado a satisfacción en la vacuna del sarampión con virus atenuados.

Si hay necesidad de dosis adicionales en la vacuna triple, casi siempre por el sarampión, idealmente se debe aplicar el componente monovalente. En el caso de vacunar contra la poliomielitis a un adulto, la indicación es siempre una vacuna Salk.

En un futuro próximo se tendrá una vacuna viral cuádruple que agregue el componente de la varicela zoster, y una quíntuple o pentavalente con virus atenuados de la hepatitis A.

Papilomavirus (HPV)

Los papilomavirus tienen un DNA con genoma circular de 8 kb, capaz de alterar la transcripción del DNA del hospedante y modificar el ciclo celular, producen alteraciones cromosómicas e inhiben la apoptosis. El resultado es aumento en el riesgo oncogénico con expresiones clínicas de verrugas, condilomas, neoplasia en vulva y vagina, cuello uterino y ano. La asociación de HPV siempre presente en el cáncer del cuello, es de 90% en el cáncer anal y de 40% en los cánceres vaginales y del pene. Siempre menor a 12% en las otras localizaciones.

En Pediatría, la entidad más frecuente son los papilomas laríngeos, tributarios de cirugía resectiva, y raras veces la displasia verruciforme; al inicio de la pubertad es la etapa en la que están indicadas las vacunas profilácticas actualmente disponibles.

En los virus con DNA, las posibilidades patogénicas y la incorporación al genoma del vacunando, obligan a emplear virus inactivados, proteínas

inmunogénicas o partículas semejantes a virus con el o los inmunógenos activos.

Se han aislado más de 100 serotipos, de los cuales, 40 son potencialmente oncogénicos, cinco de ellos agrupan 90% de las neoplasias, y dos llegan a producir 70% de los casos de cáncer.

La metaplasia del epitelio escamoso y el adenocarcinoma en el cuello uterino son los problemas más importantes, ya que los HPV infectan una proporción creciente de mujeres en función de la edad cronológica, de la edad de inicio en la actividad sexual, del número de compañeros sexuales en la mujer y de la comorbilidad por microbios de transmisión sexual: HVB, HVS, VIH, *Neisseria*, treponemas, clamidias y protozoarios, entre otros.

La transformación neoplásica del epitelio transicional del cuello uterino en la mujer es habitualmente muy lenta, 30-40 años, la descamación celular puede alertar la progresión de la metaplasia, lo que dio origen al estudio de la citología vaginal propuesta por Papanicolaú desde los años treinta del siglo XX, cuya aplicación permitió la intervención temprana para detener las lesiones por crioterapia, conización o hysterectomía antes de su diseminación.

El cáncer del cuello uterino es una neoplasia cuya única etiología microbiana es la infección por HPV; en la capsida del virus hay dos proteínas inmunogénicas, L1 y L2; la primera es la más inmunogénica. Otras proteínas, E1-E7, efectores de la oncogenicidad, están codificados en el genoma viral y no se emplean como vacunas.

Los serotipos con mayor riesgo oncogénico, en orden descendente son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 43, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, y 82, responsables de 95% de los casos.

Las vacunas autorizadas incluyen: 6, 11, 16 y 18; con 20, 40 µ/dosis las 6 y 11 por su participación en verrugas, papilomas laríngeos y cánceres vulvar y vaginal.

La vacuna producida en levaduras se asocia con adyuvantes de aluminio o de síntesis para reforzar la

inmunogenicidad, la respuesta es de IgG; requiere de tres dosis con cinco meses de intervalo a los 11-12 años de edad en los adolescentes, e idealmente un refuerzo un año después. La vacuna es bien tolerada por vía intramuscular y se espera que confiera protección por lo menos durante cinco años.

En Estados Unidos de Norteamérica, desde 2006, el estado de Michigan la hace obligatoria a todas las niñas, y otros estados están en vías de aprobarla con las limitaciones de la autorización paterna, por ahora no es una vacuna terapéutica.

La vacuna ofrece protección de 100% para el serotipo 16, y casi igual para el 18, en los casos de adolescentes seronegativos y sin DNA aislable, *idem* si son DNA negativos y HPV seropositivos. Si son DNA positivos y seronegativos, la protección baja a 50%; si son DNA positivos y seropositivos, no hay efecto protector.

La protección se refiere a que la metaplasia en sus etapas CN 1 y 2 (*carcinoma in situ*), no ha progresado en el curso de dos años; no se puede prolongar el tiempo de estudio a etapas más avanzadas, por razones éticas, en el grupo testigo. Hay protección cruzada de menor intensidad para los serotipos 31 y 45. La limitación tipo específico de la vacuna cuadrivalente, no elimina la necesidad de la citología vaginal.

El costo de la vacuna cuadrivalente (100-150 dólares/dosis), la hace casi prohibitiva a nivel de campaña masiva gratuita, y está limitada a la medicina privada. Además del consentimiento paterno, no hay certeza que los serotipos oncogénicos puedan dejar el nicho ecológico a serotipos hasta ahora sin mucho riesgo patogénico. Se trabaja en vacunas que pueden estimular la inmunidad "T" e incluir el mayor número de serotipos al tenor de la anti-meningocócica a base de polisacáridos capsulares que incluye 23 serotipos.

VIH-SIDA

Cuando en 1983 Montagnier, en el Instituto Pasteur de París, anunció que el agente causal del

SIDA era un retrovirus, ahora denominado VIH, la directora de los NIH, Margaret Heckler, señaló que en cinco años se tendría una vacuna profiláctica. En 1988 se pidió una moratoria de cinco años adicionales, después se alargó al año 2000, en el Centenario de la OPS la predicción se retarda hasta 2015; sin embargo, en 2008 el director del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas y Alérgicas (NIAID), Anthony Fauci, por primera vez consideró la posibilidad de no contar con una vacuna en un futuro predecible.

La esperanza de 1983 semeja a la de 1908, cuando Landsteiner y Popper demostraron la etiología viral de la poliomielitis paralizante; el presidente de la Fundación Rockefeller, predijo que en dos años se contaría con una vacuna, hubo que esperar a 1955 para tener la vacuna Salk, y a 1961 para la vacuna Sabin. Si bien es cierto que la vacuna del SARS se desarrolló en un año, en general, desde el descubrimiento del germen causal a la disponibilidad de una vacuna, transcurren varias décadas o más de 60-80 años, *v gr*, paludismo, herpes simple, enfermedades de transmisión sexual (salvo la hepatitis B), y los estafilococos y estreptococos (incluyendo *Streptococcus mutans* de la caries dental).

¿Por qué a pesar de los recursos de la ingeniería genética, las manipulaciones de DNA y el conocimiento de los retrovirus, amen de los recursos económicos no escatimados, estamos tan atrasados, o los ensayos han fallado?

1. Las cepas del VIH patógenas, por tener un genoma de RNA, son muy mutables en función de los continentes, de los países, de las razas, de los individuos, en los que se aíslan virus diferentes en un enfermo a lo largo de su enfermedad, que actualmente puede ser mayor a 15 años.

2. No se dispone de modelos animales para estudiar la patogenicidad y la posible protección; los chimpancés no reproducen el cuadro clínico del SIDA, y las inoculaciones de dosis elevadas se hacen vía rectal.

3. Desconocemos cuáles son los determinantes para que algunas (muy pocas) prostitutas ejerzan su profesión durante más de 10 años sin protección y no se enfermen; en un caso se trata de la ausencia del cofactor necesario para la penetración intracelular del retrovirus.

4. La necesidad absoluta de que la vacuna aplicada nunca produzca SIDA; en el sarampión se acepta un *sarampioncito*, o la rubéola con un cuadro muy atenuado. En el VIH la posibilidad de un caso de SIDA es inaceptable. Se discute si la aplicación de vacunas experimentales en miles de reclutas tailandeses seronegativos se acompañó de advertencias claras sobre la necesidad de todas las precauciones del “sexo seguro” y ninguna confianza de que por el hecho de haber recibido una vacuna estarían protegidos. Hasta la fecha, hay registro de más de 26 vacunas; candidatos aceptados para investigar la posible protección, y los resultados, han sido 26 fracasos.

5. Si los VIH afectan y destruyen irremediablemente a los linfocitos CD4+ ¿cómo evitar que los afecte? y ¿cómo erradicar al virus después de su disminución a niveles no detectables por las técnicas más sensibles, dado que se acantona en la médula ósea y vuelve a la circulación?

Vacuna de la fiebre reumática

La participación de los estreptococos en la fiebre reumática, en casos de pielonefritis y dermatopatías, fue controlada por la administración de antibióticos o quimioterápicos efectivos: los beta lactámicos, en especial la penicilina G en distintas formas, una de las más efectivas, penicilina G-benzatina.

La necesidad de su administración durante años en la profilaxis de la fiebre reumática, los inconvenientes de su administración intramuscular profunda, la posibilidad de efectos alérgicos (choque anafiláctico, entre otros), condujeron a investigar los factores protectores naturales de la inmunidad.

Se demostró que la proteína M de *Streptococcus pyogenes* produce anticuerpos protectores con inmunidad específica para los serotipos que se conocen: pero, ¿cuáles son nefritogénicos y cuáles reumatogénicos?

La solución parecía fácil, obtener proteína M pura y usarla como inmunógeno, desafortunadamente la proteína por mimetismo (coincidencia) inmunológico es común a proteínas de estructuras valvulares del corazón, de tal suerte que los anticuerpos producidos son auto-anticuerpos, como en el caso de los meningococos B.

Vacunas recientes o en fases de campo

La vacuna de rotavirus de segunda generación, que eliminó el efecto adverso de la invaginación intestinal en algunos lactantes vacunados, ha conservado la inmunogenicidad, y el cambio de vacuna Sabin a Salk ha eliminado la posible interferencia viral en dos virus atenuados.

Los ensayos de campo han demostrado efecto protector y relación inversa en las tasas de hospitalización. Queda por definir si la inversión en saneamiento y dotación de agua potable, más la higiene personal, son la solución a mediano plazo en lugar de invertir en vacunas que deben aplicarse en todos los lactantes el primer año de la vida.

La vacuna más deseada actualmente en Pediatría, después de la del SIDA, es el inmunógeno del citomegalovirus. Se trata de un virus para el que hay susceptibilidad universal, responsable de malformaciones congénitas graves, que puede occasionar el rechazo del injerto de un órgano sólido o de médula ósea, si el receptor no ha desarrollado inmunidad contra el virus mediante una infección previa. Lo anterior se hace extensivo a niños inmunodeficientes o inmunodeprimidos que no han sido infectados previamente. En los cardiópatas coronarios, canalizados por stents, la obstrucción puede ser mediada por citomegalovirus.

La vacuna disponible Towne, con virus atenuados a bajas temperaturas, confiere cierta protec-

ción, pero dista mucho de ser la vacuna que resuelva los problemas clínicos.

Las vacunas del dengue, y el virus sincicial respiratorio, son de una gran actualidad y necesidad. Las vacunas desarrolladas y aplicadas en humanos no han resuelto el fenómeno del acre-

centamiento inmunológico, en donde una segunda experiencia inmunológica infecciosa desencadenan un cuadro clínico más grave. En la actualidad se tienen ambas vacunas en fases II y III, pero no parece sean las vacunas de aplicación universal a mediano plazo.¹⁻¹⁶

Referencias

1. Chaves S, et al. Loss of vaccine induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1121-9.
2. Halstead SB. Dengue. *Lancet.* 2007; 370: 1644-652.
3. Hulid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet.* 2008; 371: 932-44.
4. Linhares A, et al. Efficacy and safety of an oral attenuated rotavirus vaccine. *Lancet.* 2008; 371: 1181-9.
5. Mc Aleer W, Hillerman MR. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature.* 1984; 307: 178-80.
6. MMWR. Mumps epidemic-United Kingdom 2004-2005. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55: 173-5.
7. Pizza M, et al. Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. *Science.* 1989; 246: 497-500.
8. Plotkin SA. Six revolutions in vaccinology. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24.
9. Plotkin SA. Vaccine: past, present and futures. *Nature Med.* 2005; 11: 55-511.
10. Popov-Kraupp T, et al. A controlled trial for evaluating two live attenuated mumps-measles vaccines (Urabe A and Jeryl Lynn-Moraten) in young children. *J Med Virol.* 1986; 18: 69-79.
11. Roush SW, et al. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA.* 2007; 298: 2155-63.
12. Runowicz CD. Molecular screening for cervical cancer: time to give up Pap. Test? *N Engl J Med.* 2007; 357: 1650-65.
13. Schneerson R, Robbins JB. Preparation, characterization and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J Exp Med.* 1980; 152: 361-76.
14. Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccinations. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 209-28.
15. Theiler M, Smith NN. The use of yellow fever vaccines by *in vitro* cultivation for humans immunizations. *J Exp Med.* 1937; 65: 787-800.
16. 2nd WHO Consultation. Update of an avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med.* 2008; 358: 261-73.