

Revisión Integrativa sobre la pertinencia de las vacunas VPH, influenza y dengue para la Salud Pública en México.

Integrative Review: Relevance of HPV, dengue and influenza vaccines for the Public Health of Mexico.

Hernández Cortés Carolina¹, Fernández Argüelles Rogelio A², Aguiar Fuentes Emma G³, Jalomo Ortiz Martha K⁴

RESUMEN

Una de las estrategias más exitosas en Salud Pública ha sido la vacunación, ésta se realiza de acuerdo a una planeación estratégica, es decir, posee ciertos objetivos dirigidos a una población, grupo etario y área geográfica determinada, cuya finalidad es la de erradicar, prevenir o mitigar enfermedades cuya magnitud y trascendencia impactan en la salud de la población, así como en los presupuestos en salud. Actualmente, se han realizado numerosas evaluaciones sobre el costo-eficacia y costo-beneficio de la vacunación por enfermedades infecciosas agudas (influenza), enfermedades infecciosas transmitidas por vectores (dengue) y enfermedades infecciosas no agudas (VPH). Si bien las metodologías y escenarios utilizados son dispares, en todos los estudios los resultados de costo-eficacia fueron muy dependientes del costo de la vacuna. Sin embargo, resulta pertinente disponer de información sobre los efectos a corto y largo plazo luego de la vacunación y más específicamente sobre la disminución de casos de cáncer cervicouterino (CaCU), así como la disminución del número de complicaciones graves y muertes evitadas por influenza y dengue.

Palabras Clave: virus del papiloma humano, virus del dengue, virus de influenza, vacuna.

ABSTRACT

Vaccination has been one of the most successful strategies in Public Health, this is done according to a strategic planning, that is, through certain objectives aimed at a population, age group and a specific geographic area, whose purpose is to eradicate, prevent or mitigate diseases whose magnitude and transcendence impact on the health of the population, as well as on health budgets. Nowadays, numerous evaluations have been carried out on the cost-effectiveness and cost-benefit of vaccination for acute infectious diseases (influenza), infectious diseases transmitted by vectors (dengue) and non-acute infectious diseases (HPV). Despite the methodologies and scenarios used are unequal, in all studies the cost-effectiveness results were very dependent on the cost of the vaccine. However, it is relevant to have information on short and long-term effects after vaccination and more specifically on the decrease of cervical cancer cases, as well as the decrease in the number of serious complications and deaths caused by influenza and dengue.

Keywords: human papilloma virus, dengue virus, influenza virus, vaccine.

1. Estudiante de la Maestría en Salud Pública, Universidad Autónoma de Nayarit.
 2. Dr.en C. Coordinador de la Maestría en Salud Pública, Universidad Autónoma de Nayarit.
 3. M.S.P. Docente de la Maestría en Salud Pública, Universidad Autónoma de Nayarit.
 4. M. en C. Docente de la Unidad Académica de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit.

Fecha de recibido: 29 de mayo Fecha de aprobado: 27 de octubre de 2017

INTRODUCCIÓN

Después de la fundación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), los programas de vacunación se globalizaron. En 1974, la OMS lanzó el Programa de Inmunización Ampliada (EPI), con el objetivo de aumentar drásticamente las tasas de vacunación entre los niños en los países en desarrollo¹. El éxito del programa EPI fue debido en parte a un sólido liderazgo de la OMS en muchos países en desarrollo, así como al apoyo financiero de comunidad internacional. El impacto de la vacunación no solo se ha limitado al mundo industrializado, se estima que alrededor de 103 millones de casos de enfermedades infecciosas seleccionadas se han evitado mediante la vacunación desde 1924².

Actualmente, con el objetivo de reducir la carga de enfermedades relacionadas con el VPH se han desarrollado e implementado vacunas compuestas por partículas similares a los virus de VPH 16, 18, 6 y 11 (tetravalente), de VPH 18 y 16 (bivalente) y más recientemente VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (nonavalente)^{3,4}. El desarrollo de la próxima generación de vacunas será cada vez más desafiante, en tanto, debido a que los organismos a los que están dirigidos tienen estructuras y ciclos de vida más complejos, poseen mecanismos de evasión o no son muy efectivas para inducir la respuesta inmune humana a través de antígenos, como por ejemplo los virus de la influenza⁵. En el caso del desarrollo de vacunas contra otras enfermedades infecciosas como es el caso del dengue, debería ser en teoría más fácil utilizando tecnologías establecidas, sin embargo, la modesta eficacia probada recientemente, enfatiza los desafíos que representa su desarrollo y seguridad comprobada⁶.

Vacunación contra el virus del papiloma humano

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) son un grupo de virus de ADN de doble banda que pertenecen a la familia Papovaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm⁷. El 70% de cáncer cervicouterino (CaCU) y de las lesiones precancerosas de útero es causado por dos tipos de VPH, 16 y 18. El CaCU es el segundo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de las regiones menos desarrolladas; se estima que en 2012 hubo unos 445 000 casos nuevos (84% de los casos nuevos mundiales). Ese mismo año aproximadamente 270 000 mujeres murieron de CaCU; más del 85% de esas muertes se produjeron en países de ingresos bajos y medianos. El cáncer cervicouterino es común entre las edades de 30 y 45 años, por lo tanto, afecta mujeres con familias jóvenes^{8,9}.

En nuestro país, la prevalencia reportada por diferentes autores de infección por VPH fluctúa entre el 10 y el 12% y se presenta con mayor frecuencia en mujeres mayores de 25 años (54.9%) y disminuye sustancialmente en el grupo de 46 a 55 años (27.5%). De acuerdo con Globocan 2012, Brasil, México, In-

dia y China contribuyen con un 41% (216,998) del total de nuevos casos diagnosticados y con un 42% (110,186) de las muertes por cáncer cervicouterino invasivo. Los tipos de VPH más prevalentes en México en muestras obtenidas de lesiones del cuello uterino fueron el 16, 18, 58, 31 y 45, ante este panorama, la prevención primaria por medio de la vacunación se posiciona como la mejor alternativa, en donde el cáncer representa un problema de Salud Pública¹⁰.

En México, se propuso la implementación de una política focalizada en los programas de vacunación contra VPH, dirigidos a mujeres de estratos socioeconómicos bajos en poblaciones rurales y urbanas, con dificultades en el acceso a servicios de salud y a la citología cérvico vaginal (CCV); garantizar la vacunación sin mejorar el acceso a la CCV periódica y sin intervenir en los determinantes sociales de la salud, sigue siendo una tarea incompleta. Tal es el caso de Oaxaca, donde a través de un estudio se identificó que en mujeres de entre 15 y 49 años, solo el 30% se había realizado el estudio diagnóstico^{10,11}.

La vacuna contra el VPH contra el VPH es una gran estrategia de la Salud Pública para prevenir el CCU, ya que reduce la frecuencia de la infección por VPH en la población mundial. Junto con la detección, representa una herramienta poderosa para reducir la carga de CCU a nivel mundial. La vacuna es altamente eficaz contra precursores de alto grado de cánceres vulvar, vaginal y anal en mujeres. Casi el 70-80% de los cánceres de cuello uterino se atribuyen al VPH 16 y 18 en diferentes regiones del mundo¹¹.

Actualmente, las tres vacunas contra el VPH dirigidas a prevenir las infecciones persistentes del tracto genital que existen son: una vacuna bivalente (Cervarix™) dirigida a los tipos de VPH 16 y 18, una vacuna tetravalente (Gardasil™) dirigida contra el VPH 16 y 18 y VPH 6 y 11 (que causan verrugas genitales) y una vacuna contra el VPH (Gardasil 9™) dirigida a los tipos del VPH 31, 33, 45, 52 y 58 además de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Estas vacunas fueron inicialmente evaluadas mediante ensayos clínicos aleatorizados en regímenes de tres dosis administradas durante un período de 6 meses⁸. En E.E.U.U., las vacunas (Gardasil® y Cervarix®) fueron aprobadas por la Food and Drug Administration en 2006 y 2009, respectivamente⁴. A fines de 2014, la vacuna contra el VPH de nueve componentes (Gardasil9) fue autorizada y en febrero de 2015 fue recomendada para su uso por el Comité Asesor sobre la Práctica de Inmunización. La vacuna se basa en el mismo sistema de producción que la tetravalente y de manera similar contiene cepas para los tipos VPH 6 / 11/16 y 18 (más adyuvante de aluminio) y también contiene los tipos de VPH 31,33,45,52 y 58, que son los siguientes cinco tipos más comúnmente detectados en CaCU. Esto significa que las mujeres vacunadas podrían ser potencialmente protegidas contra alrededor del 90% de los virus causantes de CaCU⁸.

Los programas de inmunización de la vacuna contra

el VPH actualmente recomendados incluyen dos dosis durante 6-12 meses para personas menores de 15 años y tres dosis para personas de 15 años o más o para aquellas mujeres inmunocomprometidas⁹.

Durante el seguimiento de hasta 7 años de una cantidad sustancial de mujeres que recibieron una dosis única de vacuna tetravalente contra el VPH, Sankaranarayanan et al., sugieren que una sola dosis es inmunogénica y proporciona protección contra las infecciones provocadas por el VPH 16 y 18. No obstante, la aplicación de dos y tres dosis de las vacunas contra el VPH es considerada segura^{8,12}.

Los estudios de vigilancia posteriores a la vacunación muestran que ha disminuido la prevalencia de VPH presente en verrugas genitales y en neoplasias cervicales intraepiteliales en poblaciones vacunadas en Austria, Australia, EE. UU., Canadá, el Reino Unido, Dinamarca, Suecia, Alemania y Nueva Zelanda¹³. Se estima también que si se logrará alcanzar una cobertura de vacunación del 60% en niñas y 40% en niños, mediante la vacunación nonavalente contra el VPH, se reduciría la incidencia de CaCU en los próximos 100 años^{14,15}. A pesar de sus altos índices de efectividad, las mujeres vacunadas pueden llegar a padecer cáncer cervicouterino por falla de la vacuna o porque éste es producido por un virus del papiloma humano de alto riesgo contra el que no se ofreció protección. Para que la vacunación antivirus del papiloma humano sea efectiva y alcance su objetivo de disminuir el número de casos de cáncer cervicouterino debe llegar, cuando menos, al 70% de la población femenina¹².

Antes de la obtención de la licencia de las vacunas contra el VPH en 2006, se anticipó que existían informes coincidentes de la vacunación contra el VPH y serias enfermedades asociadas en la adolescencia (como las condiciones autoinmunes o trastornos neurológicos). Esto efectivamente ocurrió y resultó en publicaciones e informes de casos sobre una posible reacción adversa a la vacuna contra el VPH. Sin embargo, después de 9 años transcurridos desde la obtención de la licencia, con una distribución de más de 230 millones de dosis de vacunas de VPH cuadri-valentes y bivalentes a nivel mundial y estudios analíticos de alta calidad han demostrado la seguridad de la vacuna contra el VPH, no existe asociación entre las vacunas contra el VPH y una gama de enfermedades graves, incluidas las neurológicas, enfermedades tromboembólicas y autoinmunes¹³.

La OMS ha revisado la seguridad de las vacunas contra el VPH en múltiples ocasiones y las ha evaluado como seguras en cada ocasión, en su revisión más reciente señaló el gran potencial de daño si se retiran las vacunas debido al temor en la población sobre la seguridad de la vacuna. No se han observado patrones de anormalidad fetal en mujeres inadvertidamente vacunadas durante el embarazo. La vigilancia posvacunal de rutina en muchos países han identificado reacciones en el sitio de inyección y en

menor frecuencia síntomas sistémicos. Luego de 9 años transcurridos desde la obtención de la licencia, con una distribución de más de 230 millones de dosis de vacunas de VPH cuadri-valentes y bivalentes a nivel mundial y estudios analíticos de alta calidad han demostrado la seguridad de la vacuna contra el VPH, no existe asociación entre las vacunas contra el VPH y una gama de enfermedades graves, incluidas las neurológicas, enfermedades tromboembólicas y autoinmunes¹³. Con respecto a la incidencia de efectos adversos (EA) se presentaron algún tipo de manifestaciones locales en el 76.52% de los vacunados. Los EA más comunes fueron reacciones en el sitio de inyección (dolor, induración y eritema) y reacciones alérgicas. Existen pocos casos reportados de mujeres con experiencia de aborto espontáneo que se cree que no están relacionados con la vacuna^{16,17}.

Vacunación contra el virus de la influenza

Existen tres tipos de virus de influenza, A, B y C, que pertenecen a la familia Orthomixoviridae y tienen un genoma de ARN. Los diferentes subtipos de virus de influenza se han generado por cambios en los antígenos proteicos de superficie, las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA11). Los virus tipo A se clasifican en subtipos en función de las diferentes combinaciones de las proteínas HA y NA. En la actualidad están circulando en los humanos virus de los subtipos A (H1N1) y A (H3N2). Los casos de influenza C son mucho menos frecuentes que los de influenza A o B, y es por ello que en las vacunas contra la gripe estacional solo se incluyen virus de los tipos A y B^{18,19}.

La influenza se transmite principalmente por gotitas infectadas y emitidas por la respiración; es decir, por aire, mediante tos y estornudos. Es importante señalar que algunas personas infectadas no presentarán ningún síntoma, pero pueden infectar a otros sin saberlo, incluso los pacientes que presentan síntomas de gripe pueden transmitir la infección desde un día antes de que se sientan enfermos y hasta una semana después luego de presentar los síntomas. Una nota importante sobre la capacidad que tiene la influenza para propagarse se relaciona con sus frecuentes cambios genéticos. A menudo aparecen nuevas cepas de influenza, y una infección previa con una cepa diferente no garantiza inmunidad contra una infección futura. Esta es una de las razones por la que cada año se crean nuevas versiones de la vacuna contra la influenza estacional, para así tratar de proteger contra cualquier cepa de gripe que circule durante la estación más reciente⁵.

En todo el mundo, la influenza causa entre 3 y 5 millones de casos de enfermedad grave (neumonía) y entre 250,000-500,000 muertes cada año. La vacunación sigue siendo la medida más efectiva para prevenir la influenza y sus complicaciones^{18,20}.

La vacunación contra influenza en México inició en 2004 con la vacunación de niños de 6 a 23 meses de edad y adultos mayores de 65 años²¹. Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la séptima causa de

mortalidad, y las enfermedades del sistema respiratorio son la cuarta causa de ingresos hospitalarios en los adultos mayores de 65 y más años de edad en México. Durante el año 2001, 200 personas de este grupo fallecieron de neumonía o sus complicaciones. En 2003, cerca de 66 000 individuos recibieron la vacunación contra influenza. Las políticas de vacunación se han elaborado en concordancia con la selección de los grupos prioritarios. El número de dosis que se compra se determina en función de la población objetivo y las recomendaciones internacionales. Los grupos se han expandido en los últimos años; de 4 millones de dosis en 2004 a aproximadamente 33 millones de dosis para la temporada 2015-2016²².

Las vacunas actuales contra la influenza recomendadas por la OMS están disponibles como formulaciones trivalente o cuadrivalentes inactivadas administrada por vía intramuscular o como una mezcla viva atenuada de cepas de influenza, administradas por vía intranasal. Las diversas dosis y formulaciones pueden o no contener ovoalbúmina o mercurio, y la elegibilidad para algunas formulaciones tiene restricción de edad. Cada año, la OMS recomienda las cepas de virus que componen la futura vacuna estacional para los hemisferios norte y sur. Durante casi 60 años, esta decisión se tomó en cooperación con los Centros Colaboradores de la OMS; los Centros Nacionales de Influenza y las redes de influenza animal, que brindan información genética y antigenética y las redes de vigilancia en todo el mundo y agrupadas por región (Red Europea de Vigilancia de la Influenza y los CDC) también fueron parte importante como fuente de información²³.

Posteriormente, la OMS es responsable de seleccionar tres cepas con más posibilidades de semejarse genéticamente a las cepas que circularán durante la siguiente temporada de gripe invernal. Para el invierno en el hemisferio norte, esta decisión se toma el mes de febrero previo. En algunos casos, se puede elegir nuevamente una de las cepas utilizadas en la vacuna del año anterior, si esa cepa siguiera circulando. A partir de ahí, puede comenzar el desarrollo y producción de la vacuna²⁴.

La región de la OPS / OMS ha seguido progresando con la vacunación contra la influenza en los últimos años. A partir de 2015, el 89% de los países en las Américas tienen políticas establecidas para la vacunación contra la influenza estacional y el 64% de países dirigen la vacunación contra influenza a mujeres embarazadas, siendo éste el grupo de mayor prioridad según la OMS y la OPS en Enfermedades Prevenibles por Vacunación²⁵.

Los componentes de la vacuna ocasionalmente pueden causar reacciones alérgicas, también llamadas reacciones de hipersensibilidad inmediata y, por lo general, se producen entre minutos y horas después de la exposición. Los síntomas van desde la urticaria hasta el angioedema y la anafilaxia (1 caso en un millón de individuos vacunados)²⁰. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor, enrojecimiento

e hinchazón en el sitio de la inyección (10-64%) con una duración de 1-2 días y efectos secundarios sistémicos como dolor de cabeza, fiebre, malestar general, y mialgia en aproximadamente 5% de los vacunados. Como las vacunas inactivadas no contienen virus vivos, no pueden causar influenza. Las vacunas de virus vivos atenuados, los efectos secundarios son raros, se presentan entre los síntomas más comunes; secreción nasal, congestión, dolor de garganta y dolor de cabeza²⁶. El síndrome de Guillain-Barré se considera el efecto secundario más peligroso debido a la vacunación contra influenza. Sin embargo, es raro, la publicación anual la tasa de notificación disminuyó de un máximo de 0.17 por 100,000 vacunados en 1994 a 0.04 en 2003¹⁹.

Existe incertidumbre en el porcentaje de muertes evitadas por vacunación contra influenza. Se estimaron simultáneamente dos escenarios (uno que asume 30% de muertes evitadas con la vacuna y otro que reduce este porcentaje a 20%)²¹.

Vacunación contra el dengue.

Las enfermedades transmitidas por vectores (ETV) son provocadas por un grupo heterogéneo de agentes virales, bacterianos y parásitos. A diferencia de muchas otras infecciones en las que se produce la transmisión directamente entre humanos, los ciclos de transmisión de ETV requieren la participación de diferentes artrópodos como mosquitos, garrapatas, pulgas y moscas que funcionan como vectores al llevar patógenos a humanos. En algunas ETV como malaria, zika o dengue, los artrópodos y los humanos son los únicos componentes de los ciclos.

El dengue es una de las enfermedades virales de más rápida dispersión en el mundo, es transmitida por mosquitos. El número de casos de dengue notificados anualmente a la OMS aumentó de 0.4 a 1.3 millones de 1996 a 2005 y alcanzó 2.2 millones y 3.2 millones en 2010 y 2015, respectivamente. La enfermedad es común en más de 110 países, principalmente en el sureste de Asia, América Latina, África, etc. La mayoría de las personas con dengue se recuperan sin ningún problema^{27, 28}.

En México se registraron 32,100 contagios por dengue en 2014 y el costo de su atención médica se estima en 3,200 millones de pesos, equivalente a 2.5% del presupuesto total del sector salud para el próximo año. Esta vacuna puede prevenir más de 8,000 hospitalizaciones, 104 muertes anuales y generar ahorros por 1,100 millones de pesos anuales por la reducción en costos asociados a la atención médica²⁹.

La evidencia epidemiológica existente muestra que las medidas existentes de vigilancia actual y el control preventivo, no son suficientes para revertir la carga y la tendencia creciente de la enfermedad causada por la infección por virus del dengue. La tasa de incidencia del dengue aumentó alrededor de 30 veces más de 1960 a 2010. El gasto en promedio por caso de dengue (ambulatorio y hospitalizados combinados)

tiene un costo alrededor de 828 dólares, por lo que en el control de la propagación de dengue representa una carga enorme y una amenaza directa para los sistemas de salud, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos²⁷.

Algunas características del virus del dengue y la enfermedad constituyen un gran desafío para el desarrollo de una vacuna. En el caso de los flavivirus, la principal proteína inmunogénica se encuentra en la envoltura (proteína E) del virus y representa la base para el desarrollo de la mayoría de las propuestas de vacunas contra el dengue. Otro desafío importante radica en la fisiopatología del dengue hemorrágico, que está fuertemente asociado con la exposición previa al virus del dengue⁶. Una exposición secundaria es capaz de desencadenar una respuesta inmune exagerada caracterizada por la secreción de citocinas, que contribuyen al deterioro de la función endotelial y a la pérdida de plasma, esto como su característica patognomónica. Explicado esto, cualquier vacuna desarrollada contra el dengue necesita para lograr un equilibrio ser lo suficientemente protectora para prevenir la enfermedad y ser lo suficientemente segura para evitar una respuesta inmune patológica después de la dosis inicial^{6,28,29}.

Las vacunas inactivadas se producen al exponer un agente patógeno a productos químicos, calor o radiación en un proceso llamado inactivación. Estas vacunas son preferibles a las vacunas atenuadas *in vivo* debido a la ausencia de riesgos tales como la reversión de la virulencia o limitaciones en su uso en grupos de población seleccionados. Aunque en general son muy estables, a veces, el proceso de inactivación altera la estructura de los patógenos, y posiblemente la inmunogenicidad de las proteínas virales, disminuyendo su eficacia para provocar una respuesta inmune protectora. Dada la alteración causada por el proceso de la inactivación, los virus de estas vacunas no pueden replicarse, y, por lo tanto, las proteínas virales deben ser altamente inmunogénicas por sí mismas. De lo contrario, la formulación de la vacuna necesitará agregar un refuerzo o adyuvante para aumentar su inmunogenicidad. La forma inactivada de la vacuna contra el dengue es la TDENV-PIV (GlaxoSmithKline) pertenece a este grupo y se encuentra aún en desarrollo y mejoramiento³⁰.

Las vacunas recombinantes de vectores, también conocidas como vacunas químéricas, se basan en virus o microbios atenuados para introducir ADN de un agente patógeno que imita una infección natural y estimula el sistema inmune. La vacuna CYD-TDV contra el dengue es un virus vivo atenuado. Es una vacuna tetravalente químérica construida al clonar genes del DENV Pre-M y E en virus de fiebre amarilla cepa 17D Y pertenece a este grupo. Los ensayos clínicos de Fase III tienen demostrada la eficacia de la vacuna en la prevención de formas graves de dengue^{28,31}. Hasta la fecha, esta es la única vacuna aprobada existente en el mundo. Primero se otorgó su licencia en México en diciembre de 2015, y para fines de 2016, 12 países

adicionales de América Latina y el sudeste asiático también otorgaron la licencia a la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®)³². Se encontró que la vacuna fue efectiva para reducir el 60% del dengue, provee una eficacia entre el 65 -81% en la prevención del 80-90% de los casos de dengue hemorrágico en individuos de 9 a 45 años 6. El modelo dinámico de transmisión y los datos de ensayos clínicos han demostrado que la efectividad de Dengvaxia® depende principalmente del grupo de edad vacunado y la intensidad de transmisión local. Por lo tanto, la vacuna aún tiene algunas desventajas:

- 1) La tasa de reducción es baja: en ensayos clínicos, la vacuna solo redujo las posibilidades de desarrollar la enfermedad en aproximadamente un 60%.
- 2) No es efectiva para todas las edades: la vacuna solo está aprobada para su uso en personas de 9 a 45 años. De hecho, la vacuna parece ser menos efectiva en niños menores de 9 años que teóricamente necesitan más la inmunización.
- 3) Posiblemente se produzcan efectos secundarios: las personas vacunadas tienen potencialmente más probabilidades de padecer un dengue más agresivo si se ponen en contacto con algún tipo de virus del dengue más adelante en el transcurso de la vida.

Otro aspecto a considerar acerca de la eficacia de la vacuna, de acuerdo con la proporción de la población previamente infectada con dengue y el subtipo de dengue predominante, hace muy difícil la extrapolación directa de los resultados del ensayo a todas las áreas endémicas de dengue e impone la necesidad de estudios adicionales para esclarecer estas diferencias y dar recomendaciones basadas en evidencia científica más completa^{33,34}.

Poco se ha reportado sobre los riesgos potenciales de la exposición CYD-TDV durante el embarazo están aún por establecer. Si bien la influencia del estado serológico no había sido explorada, en un estudio reciente de caso-cohorte reevaluaron la eficacia y seguridad de CYD-TDV por el estado del virus dengue al inicio del estudio en tres de los ensayos de eficacia incluidos en el análisis (CYD14, CYD15 y CYD23 / 57). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las recomendaciones e investigación a profundidad sobre la seguridad en mujeres embarazadas son una alta prioridad para poder justificar su uso^{35,36}.

Una vacuna similar a Dengvaxia® será un gran avance en el control del dengue a corto plazo, pero no será un tratamiento completo a largo plazo, incluso en los escenarios más optimistas. En el estudio realizado por Hadladish et al, en Yucatán, México, sugieren que la vacunación por sí sola no puede eliminar el dengue. Estrategias diferentes de mitigación del dengue están siendo desarrolladas activamente, y a largo plazo estas pueden complementar o reemplazar a Dengvaxia®³⁷.

Teniendo en cuenta estas perspectivas, la vacuna contra el dengue es más que nunca una verdadera

necesidad para mejorar la salud de los millones de individuos que habitan en las regiones endémicas del dengue. El desarrollo y la introducción de una vacuna contra el dengue son procesos desafiantes entre los gobiernos actuales y exigentes al mismo tiempo para los sistemas de salud pública que requieren la participación de todos los actores relevantes²⁸. Como argumento teórico, es válido esperar que una vacuna sea completamente confiable, eficaz y segura, pero en la vida real, las vacunas generalmente se adoptan teniendo en cuenta un equilibrio entre los efectos positivos y los efectos adversos. Sin embargo, en referencia al desarrollo de esta nueva vacuna, los principales expertos en dengue señalan que: "La era en que la mayoría de las vacunas proporcionaban una eficacia mucho mayor del 90% ha terminado. Múltiples de las vacunas desarrolladas más recientemente solo proporcionan una eficacia parcial. Si bien las vacunas suelen estar autorizadas según la eficacia demostrada, el objetivo final de la vacunación va más allá de la eficacia".

Consideraciones para evaluar la pertinencia de las vacunas contra VPH, influenza y dengue

En Latinoamérica la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino es entre 3 y 10 veces mayor que países industrializados y el PIB es un criterio recomendado por la OMS para implementar políticas de inmunización contra VPH; sin embargo, el PIB y el presupuesto en salud son considerablemente más bajos en Latinoamérica y no hay una justificación para implementar programas de vacunación poblacional contra VPH, ante el elevado costo. Un análisis de costo-efectividad de vacuna contra VPH en México determinó que las estrategias de prevención secundaria son más costo-efectivas para mujeres adultas, con la utilización del Papanicolaou. Para que la vacunación contra VPH sea costo-efectiva, deberá tener un costo no mayor de 18 USD por dosis¹¹.

Por otro lado, resulta pertinente disponer de información sobre efectos a largo plazo luego de la vacunación contra VPH y de la disminución de casos de CaCU, ya que las estimaciones del número de mujeres que es necesario vacunar para prevenir un caso de CaCU van de 324 a 9,080 según se suponga que la protección permanezca estable o mengüe en un 3% anual. No obstante, es preciso reconocer que los valores de anticuerpos protectores que logra la vacunación son muy elevados y que no hay pruebas de que se haya producido, durante los 5 años seguimiento, un descenso de los títulos de anticuerpos protectores que haga prever una paulatina pérdida de la efectividad a largo plazo¹⁵.

La eficacia de la vacunación contra influenza está cuestionada en sí por múltiples variables, entre las principales causas encontramos: la rápida aparición de subtipos antigenicamente únicos, lo que continúa desafiando el ritmo actual de diagnóstico, selección de prototipos y distribución de vacunas, la eficacia de alrededor del 30-60%, la inmunidad preexistente

determina el nivel de protección contra cepas novedosas y depende de la presencia de anticuerpos de reacción cruzada circulantes sin mencionar los efectos supuestamente atribuibles a esta vacuna⁵.

Finalmente, el continuo aumento de la morbilidad relacionada con el virus del dengue y la mortalidad asociada plantea una grave amenaza para la Salud Pública mundial y que ha ejercido presión sobre los presupuestos nacionales de salud especialmente donde el dengue es endémico. La eficacia de la vacuna es cuestionada, ya que existen cuatro tipos de dengue genéticamente distintos virus (DENV 1-4), todos causantes de infección severa por dengue^{38,39}. Durham P. Et al, en su estudio de Fase II-b sobre la eficacia de la vacuna contra el dengue demostró que la vacuna no mostró evidencia de protección contra DENV-2⁴⁰. Por tanto es menester realizar estudios de seroprevalencia para conocer los tipos de virus del dengue de mayor prevalencia en cada región antes de realizar la vacunación contra el dengue.

REFERENCIAS

1. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Manual de vacunación [Internet]. Ciudad de México: Talleres Gráficos de México; 2017. 446 p. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%C3%A7%C3%A1n/censia/documentos/manual-de-vacunacion-edicion-2017>
2. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2014;369(1645):1-9. Disponible en: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2013.0433>
3. Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Rey-Ares L, Klein K, et al. Costo-efectividad de la vacuna tetravalente contra VPH en Argentina, a partir de un modelo dinámico de transmisión. *Salud Pública Mex.* 2015;57:6:504-13.
4. Sánchez L, Lechuga A LE. Beneficios y riesgos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79:12:803-7.
5. Wong T, Ross TM. Steps toward a Universal Influenza Vaccine: Research Models and Comparison of Current Approaches. En: Baddour MM, editor. *Steps Forwards in Diagnosing and Controlling Influenza* [Internet]. IntechOpen; 2016. p. 87-118. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/steps-forwards-in-diagnosing-and-controlling-influenza/steps-toward-a-universal-influenza-vaccine-research-models-and-comparison-of-current-approaches>
6. Betancourt-Cravioto M, Falcón-Lezama JA, Tapia-Conyer R. Roadmap for the Introduction of a New Dengue Vaccine. En: Marcia S, editor. *Dengue - Immunopathology and Control Strategies*. 2017. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/dengue-immunopathology-and-control-strategies/roadmap-for-the-introduction-of-a-new-dengue-vaccine>
7. Negrín. JGS. Virus del Papiloma humano. *Rev*

- Ciencias Médicas. 2009;34:168-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es.
8. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmy PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32):4783-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.087>
9. LaMontagne DS, Bloem PJN, Brotherton JML, Gallagher KE, Badiane O, Ndiaye C. Progress in HPV vaccination in low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138:7-14.
10. Ochoa F. Mitos y realidades de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Gac Mex Oncol*. 2015;144:214-21.
11. Lazcano-Ponce E, Salmerón-Castro J, García-Carrancá A, Aranda-Flores C M-M V. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México. *Salud Pública Mex*. 2009;514:336-41.
12. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus. Prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30(F):123-38.
13. Gattinara GC, Bellelli E, Angelone DF, Santilli V, Nicolosi L. Adverse Events Related to Vaccination (VAEs): How to Manage the Further Doses of Immunization and Parents' Hesitancy. En: Afrin F, editor. *Vaccines*. 6th ed. InTechOpen; 2017. p. 167-81. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/vaccines/adverse-events-related-to-vaccination-vaes-how-to-manage-the-further-doses-of-immunization-and-parent>
14. Boiron L, Joura E, Laggeron N, Prager B, Uhart M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1483-5>
15. Meites E, Kempe A M LE. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) of a 2-dose schedule for human papillomavirus (HPV) vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2016;1-13. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hpv-2-dose.pdf>
16. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. *Vaccine*. 2016;34(15):1800-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.040>
17. Torrecilla A, Pedregal M, Ruiz J. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Aten Primaria*. 2011;43(1):5-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2010.05.007>
18. Organización Panamericana de la Salud. Reporte técnico de la consulta con la Secretaría de Salud de México sobre los elementos clave para la sostenibilidad para la producción de vacuna contra influenza en el país en el marco del Plan Mundial de preparación ante una pandemia. Ciudad de México; 2014. Disponible en: https://www.paho.org/mex/index.php?option=com_docman&view=document&category_slug=ops-oms-mexico&alias=1126-report-tecnico-consulta-realizada-con-secretaria-salud-mexico-sobre-elementos-clave-sostenibilidad-produccion-vacuna-contra-influenza-pais-marco-pl
19. Jamotte A, Chong CF, Manton A, Macabeo B, Toumi M. Impact of quadrivalent influenza vaccine on public health and influenza-related costs in Australia. *BMC Public Health*. 2016;16:1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3297-1>
20. Tsutsui Y, Benzion U, Shahrabani S, Din GY. A policy to promote influenza vaccination: A behavioral economic approach. *Health Policy (New York)*. 2010;97(2-3):238-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.05.008>
21. Gutierrez JP, Bertozzi SM. [Influenza vaccination in the elderly population in Mexico: economic considerations]. *Salud Pública Mex*. 2005;47(3):234-9. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v47n3/a07v47n3.pdf>
22. De-la-Hoz F, Guzman N, Gómez A, Ruiz C. Policies and processes for human papillomavirus vaccination in Latin America and the Caribbean. 2017;1-8.
23. Organización Panamericana de Salud. Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020. Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85398/1/9789243504988_sp.pdf?ua=1 Cnsitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).%5Cn-Las
24. Wang TT, Bournazos S, Ravetch J V. Immunological responses to influenza vaccination: lessons for improving vaccine efficacy. *Curr Opin Immunol*. 2018;53:124-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.co.2018.04.026>
25. Freed G, Andreae M, Cowan A, Katz S. Vaccine safety policy analysis in three European countries: the case of thimerosal. *Health Policy*. 2002;62(3):291-307. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385852>
26. Zhang X, Friedl MA, Schaaf CB. Avian Influenza [Internet]. Vol. 111, *Journal of Geophysical Research*. 2006. 225 p. Disponible en: <http://www.influenzareport.com/influenzareport.pdf>
27. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO Press, editor. Geneva, Switzerland; 2009. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31071>
28. Chen Y, Cheng H, Yang Y, Yeh M. The Regulation Requirement of Dengue Vaccines. En: Speran MAS, editor. *Dengue Immunopathology and Control*

- Strategies. IntechOpen; 2017. p. 109-23. Disponible en: www.intechopen.com/books/dengue-immunopathology-and-control-strategies/the-regulation-requirement-of-dengue-vaccines
29. Secretaría de Salud. México aprueba la primera vacuna contra el virus del dengue a nivel mundial. 2015;1-4. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/09122015.pdf>
30. Yeh M-K. The Regulation Requirement of Dengue Vaccines. En: Chen Y-C, Sperança MA, editores. Dengue - Immunopathology and Control Strategies. Rijeka: InTech; 2017. p. Ch. 7. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/67744>
31. Halstead SB. Safety issues from a Phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;5515:00-00. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1445448>
32. World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. Geneva, Switzerland; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf;jsessionid=017DF998800F1E19742FA4326E7E-3FCC?sequence=1>
33. Hernández-Ávila M, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila JE, Alpuche-Aranda CM, Rodríguez-López MH, García-García L, et al. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Pública Mex.* 2016;581:71-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879510>
34. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The risks behind Dengvaxia recommendation. *Lancet Infect Dis.* 2016;168:882-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/S1473-30991630168-2>
35. Skipetrova A, Wartel TA, Gailhardou S. Dengue vaccination during pregnancy - An overview of clinical trials data. *Vaccine.* 2018;3623:3345-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.050>
36. Deen J. The Dengue Vaccine Dilemma: Balancing the Individual and Population Risks and Benefits. *PLoS Med.* 2016;1311:1-4.
37. Hladish TJ, Pearson CAB, Chao DL, Rojas DP, Recchia GL, Gómez-Dantés H, et al. Projected Impact of Dengue Vaccination in Yucatán, Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;105:1-19.
38. Malisheni M. Clinical efficacy , Safety , and immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue vaccine (CYD- TDv) in Children : A Systematic Review with Meta-analysis. *Front Inmunol.* 2017;8(August):1-10. v
39. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine [Internet].* 2015;33(50):7112-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.022>
40. Durham DP, Ndeffo Mbah ML, Medlock J, Luz PM, Meyers LA, Paltiel AD, et al. Dengue dynamics and vaccine cost-effectiveness in Brazil. *Vaccine.* 2013;31(37):3957-61.