

Nuevas vacunas que podrían incluirse en el Programa de Inmunizaciones en el Perú.

AA Dr. Claudio F. Lanata de las Casas

investigador titular, Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.

Profesor adjunto, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN, Estados Unidos de Norteamérica.

A continuación, trataremos los siguientes temas:

- Qué vacunas existentes en el mercado se podrían agregar al calendario de inmunizaciones del Perú.
- Qué vacunas en desarrollo existen que tengan potencial de ser incorporadas al calendario de inmunizaciones en un futuro cercano.
- Cuál sería la visión al futuro del Programa de Inmunizaciones en el Perú.

1. Vacunas existentes que podrían agregarse al Calendario de Inmunizaciones

a. Programa de Inmunizaciones para personas mayores de 50 años de edad

El Perú viene presentando cambios importantes en su crecimiento demográfico. Según datos del Instituto Nacional de Estadística e Informativa (INEI), en un futuro cercano van a existir más personas mayores de 65 años que niños menores de 5 años en el país. No se tienen programas específicos para atender la demanda de salud que esta población va a generar al país. Y se sabe que es una población vulnerable, expuesta a muchas patologías, generando

importante carga, tanto social como económica, al Estado Peruano. Por ese motivo, se propone que se incluya a la población mayor a 50 años dentro del Programa de Inmunizaciones del país.

Si tomamos las recomendaciones que el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, para el 2019, se recomienda para las personas sanas (no en alto riesgo), mayores de 50 años, las siguientes vacunas:

- Vacuna contra el virus de la influenza estacional, sea en su presentación de virus inactivado, o en forma recombinante, administrada a toda la población en forma anual.
- Vacuna Zoster, muy eficaz, preferentemente en su presentación de virus recombinante, administrada en 2 dosis o, en su defecto, una dosis de la vacuna viva atenuada.
- Vacuna contra el neumococo. El CDC¹ recomienda iniciar con una dosis de la vacuna conjugada 13-valente (o con más serotipos cuando se la tenga disponible), seguida al año siguiente con una dosis de la vacuna polisacárida polivalente.

¹ <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.htm>

- Un refuerzo de la vacuna TD contra el tétano y la difteria, cada 10 años.
- Y para personas entre 50 y 60 años de edad, que hayan nacido después de 1957 y que no tengan historia de enfermedad previa y sin documentación de haber sido vacunadas antes, la vacuna trivérica contra el sarampión, paperas y rubeola.

Si revisamos la Norma Técnica No. 141-MINSA/2018/DGIESP que establece el Esquema Nacional de Vacunación para los años 2018-2019, vemos que para la población adulta en el Perú se ha programado las siguientes vacunas:

- Influenza estacional. Para las personas de 5 a 59 años, solo aquéllas consideradas de alto riesgo. Por ello, solamente se ha programado al 12% de la población. Para las personas de 60 a más años, se ha programado al 50% de la población, nuevamente priorizando las consideradas en alto riesgo. No existen datos sobre las coberturas nacionales de esta vacuna en estos grupos etarios.
- Vacuna contra el neumococo. Se ha programado para las personas de 60 o más años consideradas con alto riesgo, estimándose un 30% de la población. No se ha especificado qué vacuna utilizar, ni en qué orden. Y nuevamente, no hay datos sobre las coberturas con esta vacuna en este grupo etario.

No se menciona la vacuna contra el Zoster, el refuerzo contra DT, a la que habría que agregar la vacuna acelular contra pertusis, dado el resurgimiento de esta enfermedad en el país. Y no se menciona la importancia de asegurar la protección con la vacuna trivérica en esta población. Estas son vacunas existentes en el mercado que fácilmente pueden introducirse al calendario de inmunizaciones del país, programando a toda la población, no solo a los considerados en alto riesgo. Y se deberían evaluar las coberturas, como se hace con los niños menores de 5 años.

b. Inmunización a mujeres en edad fértil.

Este sería un segundo componente que se podría agregar al programa de inmunizaciones. Se sabe que las madres son el principal reservorio de Bordetella

pertusis en la nasofaringe, y la principal fuente de contagio para neonatos en los primeros 2 meses de vida, antes de que puedan ser vacunados. Por ello es importante incluir una dosis de refuerzo cada 10 años a toda mujer en edad fértil con la vacuna DTaP (difteria, tétanos y pertusis acelular). La segunda prioridad sería el uso de la vacuna contra la influenza estacional, para asegurar una buena inmunidad al momento que salgan embarazadas.

Si vemos nuevamente, entre las recomendaciones del CDC² para mujeres en edad fértil norteamericanas, se mencionan las siguientes vacunas:

- Vacuna contra la influenza estacional, aplicada anualmente.
- Refuerzos con la vacuna DTaP cada 10 años.
- La vacuna trivérica a personas sin historia de enfermedad previa o sin registro de haber sido vacunadas antes.
- La vacuna contra la varicela, dos dosis para los nacidos después de 1980 y sin historia de inmunización previa.
- Una dosis de refuerzo en el caso de la vacuna contra el Papilomavirus Humano.
- Para la población considerada en alto riesgo, se recomienda las vacunas contra el neumococo (siguiendo el mismo esquema que para los mayores de edad), contra la hepatitis A, hepatitis B, contra el meningococo y contra el *Haemophylus influenzae* de tipo b.

En contraste, el Programa de Inmunizaciones del Perú ha incluido en su programación las siguientes vacunas para mujeres en edad fértil:

- Refuerzo de la vacuna DT para mujeres de 16 a 49 años que no fueron vacunadas oportunamente. Solo se ha programado al 10% de la población. No se tienen datos de la cobertura de esta vacuna.
- Hepatitis B sólo a población considerada de alto riesgo. No se ha fijado una meta.
- Vacuna contra la fiebre amarilla a personas de 5 a 59 años de edad que vivan en zonas endémicas y, que no tengan registro de vacunación previa.

²<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

Como se puede apreciar, no se ha incluido la vacuna acelular contra la pertusis, la vacuna contra la influenza estacional, la vacunación contra la varicela en personas sin enfermedad o vacunación previa, el refuerzo de la vacuna contra el papilomavirus humano, y el uso de la vacuna trivírica.

c. Vacunación de mujeres gestantes

En el calendario de inmunizaciones de 2018-2019, ya se ha introducido la vacuna DTaP a gestantes, pero sólo se ha programado al 35% de la población de gestantes. Es muy importante que esta vacuna se haga universal a toda gestante. La vacuna contra la influenza estacional se ha programado solamente al 60% de gestantes, cuando debería ser para el 100%.

Como se verá más tarde en esta presentación, la vacunación de mujeres gestantes se está considerando como una importante estrategia para la protección tanto de ellas como de sus neonatos, protegiéndolos contra varias infecciones antes de que puedan ser vacunados o adquieran inmunidad natural. Se debe reforzar este componente del programa de inmunizaciones en el país y nuevamente, evaluando las coberturas.

d. Vacunación a hombres contra el papilomavirus humano

Se ha visto que los hombres son una fuente importante de contagio con el papilomavirus humano, y con mayor razón, de existir lesiones en alguno de los infectados. En el Instituto de Investigación Nutricional se ha evaluado tanto la seguridad como la eficacia del uso de la vacuna contra el papilomavirus humano en el hombre, en Canto Grande, en el distrito San Juan de Lurigancho. En los Estados Unidos de Norteamérica se incluye esta vacuna no únicamente a escolares hombres, sino también se programa una dosis de refuerzo a hombres de 19 a 21 años. Argentina es uno de los países de la región que ya introdujo esta vacuna a escolares hombres. Perú debe considerar esta importante adición al programa de inmunizaciones.

e. Vacunas que se pueden agregar al calendario de inmunizaciones de niños

Hemos dejado para el final esta importante sección para priorizar el concepto de que el programa nacional de inmunizaciones se debe ampliar a toda la población siguiendo el ciclo de vida. A continuación, mencionaremos algunas vacunas o estrategias que se pueden agregar al calendario.

Vacuna contra la Varicela. Como ya es sabido, recién en este año se ha logrado introducir al calendario de inmunizaciones nacional la vacuna contra la varicela, programando una primera dosis a los 12 meses. Esperamos ver las coberturas con esta importante vacuna.

El Perú viene usando la vacuna pentavalente, que contiene la vacuna a células completas contra la pertusis (wP), siguiendo la recomendación emitida por la OMS en 2014, para que los países que usan vacunas wP no cambien a las vacunas con aP por estar asociadas posiblemente al resurgimiento de pertusis en el mundo³. Sin embargo, más tarde se ha visto que el resurgimiento de la pertusis está ocurriendo en todo el mundo, tanto en países que usan la vacuna aP como en los que usan la vacuna wP, como en el Perú, incluyendo la importante epidemia de 2012 y la que se vive en la actualidad. Además, cuando se decidió sustituir, a los 2 y 4 meses de edad, la vacuna oral contra la polio por la vacuna inactivada parenteral, los niños peruanos reciben a estas edades 3 inyecciones diferentes: la vacuna pentavalente, la vacuna contra el neumococo conjugada y la vacuna parenteral contra la polio, generando malestar entre las madres de estos niños. Hemos visto cómo en el centro de inmunizaciones del Hospital del Niño en Breña, por ejemplo, las madres pagan por la vacuna hexavalente, para evitar una tercera inyección de sus hijos. Y se sabe que la vacuna pentavalente se asocia con altas tasas de efectos adversos de la wP, tanto a nivel de la inyección, como a nivel sistémico, como es el síndrome de apnea súbita transitoria, que ocurre en un caso por cada 700 a 1,500 dosis, y que hemos tenido oportunidad de observar en los

³ World Health Organization. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at: www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1. Accessed on May 2019.

ensayos clínicos que hemos hecho en Canto Grande. Es por eso por lo que, siguiendo el ejemplo de México, Perú debería cambiar la vacuna pentavalente por la hexavalente, que es menos reactogénica, y disminuir de tres a dos inyecciones en niños de 2 y 4 meses de edad.

Una enfermedad que causa morbilidad, pero rara vez es grave y no causa mortalidad directa, es la hepatitis de tipo A. Esta enfermedad es endémica en el país, y la vacuna contra la hepatitis A es muy efectiva, habiendo sido introducida en varios países de la región. Se recomienda 2 dosis, pero algunos estudios han demostrado que una sola dosis es suficiente. Se sugiere que el país considere la introducción de esta vacuna al calendario nacional.

La otra vacuna, que está disponible y que podría ser considerada para su uso en el país, es la vacuna contra la meningitis meningocócica. Sin embargo, no hay datos sobre la carga de enfermedad en la población peruana por esta causa. Se requieren estudios específicos para determinar si se justifica la introducción de esta vacuna, con comprobada eficacia y seguridad.

f. Vacunas que podrían utilizarse en zonas endémicas solamente

Vacuna Dengvaxia contra el Dengue. Esta vacuna, desarrollada por los laboratorios Sanofi Pasteur, se ha construido usando el virus de la vacuna contra fiebre amarilla para expresar en su superficie las proteínas externas de 4 serotipos del virus del dengue humano. Fue aprobada inicialmente por la Agencia Europea de Medicamentos, para luego tener licencia en muchos países del mundo, incluyendo el Perú. En el ensayo clínico final, de Fase III, llevado a cabo en varios países de América Latina⁴ (no se incluyó al Perú) y del sudeste asiático⁵, se vio que la vacuna ofreció protección contra el dengue, principalmente contra dengue severo y con aquellos casos que requerían hospitalización. Cuando se extendió el seguimiento de los participantes en estos estudios,

para evaluar la duración de la protección, así como continuar evaluando su seguridad, se vio a fines del 2017 que la vacuna tuvo alta eficacia, pero en personas que tenían evidencia serológica de haber sido infectados con el dengue antes de vacunarse (seropositivos). En los sujetos seronegativos, la vacuna no solo no ofreció ninguna protección contra el dengue, sino que además incrementó significativamente el riesgo de desarrollar un cuadro clínico de dengue severo (riesgo relativo de 3.9) y, por lo tanto, aumentar el riesgo de requerir ser hospitalizados (riesgo relativo de 1.9). No se observó un incremento de muertes asociadas a la vacuna. El Comité Independiente de Monitoreo de la Seguridad de la vacuna informó a Sanofi Pasteur de estos nuevos hallazgos, recomendando hacer un seguimiento a los sujetos seronegativos vacunados, por 10 años para asegurar un adecuado acceso a los servicios de salud, así como compensarlos por casos de dengue que hayan podido tener. Aun así, esta es la primera vacuna eficaz contra el dengue. Por ello, la Agencia Norteamericana de Control de Drogas y Alimentos (FDA, siglas en inglés), dio licencia a Dengvaxia en mayo de este año para ser utilizada en personas de 9 a 16 años que sean seropositivas al dengue, por vivir en zonas endémicas⁶. Puerto Rico ha anunciado la introducción de la vacuna, con estas condiciones.

¿Se puede o debe usar esta vacuna en el Perú?

Como sabemos, el dengue es una causa importante de morbimortalidad en zonas endémicas, como en Piura y Loreto, donde ocurre todos los años. Y existen métodos de laboratorio confiables y específicos que miden si un sujeto es seropositivo o no al dengue. Los laboratorios regionales del Ministerio de Salud podrían establecer estas técnicas para identificar a los seropositivos y ofrecerles esta vacuna, que evitaría de 1 a 4 reinfecciones con el dengue, pues no hay inmunidad cruzada entre cada serotipo. Otra posible indicación sería vacunar con una primera dosis a todo paciente dado de alta de un hospital o servicio de salud con diagnóstico confirmado de

⁴ Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al.

Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372:113e23.

⁵ Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1358e65.

⁶ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengvaxia>

dengue. Estas opciones deberían ser consideradas por el Programa Nacional de Inmunizaciones, para su uso en zonas endémicas, mientras se desarrolla una mejor vacuna.

2. Vacunas en Desarrollo con potencial de ser incorporadas al Calendario de Inmunizaciones del Perú.

En esta sección se hará una rápida revisión del estado del desarrollo de nuevas vacunas que podrían introducirse en el Perú. Esta revisión está basada en la labor del Comité Asesor para el Desarrollo de Productos para Vacunas (PDVAC, siglas en inglés), de la Organización Mundial de la Salud⁷, comité del que soy miembro desde su creación en 2014.

a. Vacunas contra el dengue

Como se comentó, la vacuna Dengvaxia no es una vacuna ideal, por haberse hallado las deficiencias descritas arriba. En la actualidad hay dos vacunas en desarrollo que se encuentran evaluándose en ensayos clínicos de Fase III: La vacuna TDV contra el dengue desarrollada por el laboratorio Takeda⁸, y la vacuna TV003 desarrollada por el laboratorio brasileño Butantán, en asociación con el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica⁹. Estas dos vacunas han sido preparadas utilizando un virus del dengue atenuado, por lo que se espera que induzcan inmunidad tanto celular como humoral contra el dengue humano. Si se comprueba su eficacia y seguridad, reemplazarían a Dengvaxia.

b. Vacunas contra el virus sincicial respiratorio (RSV)

El virus RSV es una importante causa de enfermedad respiratoria aguda, principalmente en niños menores de 6 meses de edad, con significativa morbilidad y mortalidad. En estudios realizados por el IIN en cohortes de niños de San Juan de Lurigancho, como en zonas rurales de toda la provincia de San

Marcos, en Cajamarca, con vigilancia epidemiológica domiciliar por varios años, se ha podido documentar la importancia del RSV como causa de enfermedad¹⁰. También en Lima se vio la asociación con cuadros de broncoespasmo a repetición en niños pequeños. En otros países del mundo se ha determinado que los ancianos también son afectados negativamente por este virus.

Todos los prototipos de vacuna contra este virus están siendo desarrollados generando inmunidad contra la proteína F del RSV. Existen 17 candidatos a vacunas que están siendo evaluados en estudios clínicos en humanos, de los cuales solo uno, que se basa en una nanopartícula de la proteína F, desarrollada por el laboratorio Novavax, se encuentra en un ensayo clínico de Fase III en gestantes¹¹. Hay 4 vacunas en ensayos clínicos de Fase II. El resto están en ensayos clínicos de Fase I. Y hay 20 vacunas en estudios preclínicos, en animales. Además de la vacunación de gestantes, para proteger a neonatos y niños menores de 6 meses de edad, también se están evaluando estos prototipos en niños y en personas de la tercera edad. Es previsible que en un futuro cercano se cuente con esta vacuna, cuya inclusión en el calendario de inmunizaciones en el país se debería considerar.

Además de vacunas, ya se cuenta en el mercado con el uso de anticuerpos monoclonales que logran proteger a neonatos en riesgo. Y hay 3 productos similares en ensayos clínicos. Su alto costo y necesidad de inyecciones periódicas durante el período en riesgo limitan el uso masivo de esta eficaz intervención.

c. Vacunas mejoradas contra la influenza

Como se sabe, el virus de la influenza causa de 3 a 5 millones de infecciones respiratorias severas en el mundo y entre 290,000 a 650,000 muertes anuales¹². En países de alto nivel socioeconómico, la mayoría de estas muertes ocurren en personas

⁷ <https://www.who.int/immunization/research/committees/pdvac/en/>

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406729>

¹⁰ Wu A, Budge PJ, Williams J, Griffin MR, Edwards KM, Johnson M, Zhu Y, Hartinger S, Verastegui H, Gil AI, Lanata CF, Grijalva C. Incidence and Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections among Children in the Remote Highlands of Peru. PLoS ONE. 2015;10(6): e0130233

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624947>

¹² Luliano AD et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300

ancianas, donde la vacuna actual tiene una eficacia muy pobre. En países de nivel socioeconómico bajo o medio, se observa que la influenza produce casos con mayor severidad clínica, con mayor mortalidad en niños menores de 5 años (28,000 a 111,500 muertes anuales).

Se viene buscando el desarrollo de nuevas vacunas contra la influenza, principalmente contra la influenza A que es causante de la mayoría de las pandemias mundiales (generalmente de tipo H1N1, H2N2 y H3N2). La mayoría de las vacunas actuales se producen utilizando una tecnología desarrollada en los años 1940, basada en virus reproducidos en embriones en huevos, que luego son inactivados. En los mejores años no ofrece más de un 50 a 60% de eficacia. Y se tiene que reformular todos los años para adaptarla a los virus que circulan en el mundo. Ya se vienen desarrollando vacunas cultivadas en células de mamíferos o de insectos, para producir proteínas recombinantes. Está evaluándose en ensayos clínicos de Fase I una construcción del antígeno HA que determina la hemaglutinación del virus, que se espera ofrezca una inmunidad más amplia a varios tipos de virus. Igual es el uso de la proteína M2 que debería tener una protección cruzada a todos los virus de influenza. Finalmente, se vienen evaluando en ensayos clínicos nuevos constructos del antígeno HA, incluyendo nanopartículas, así como partículas parecidas a virus. Debemos esperar que en un futuro no muy lejano tengamos una vacuna que tenga mayor eficacia contra los principales tipos de virus y que dure por varios años.

d. Vacunas contra la tuberculosis

Se tienen datos que muestran que se vienen reduciendo las muertes por tuberculosis, aun en los infectados con el virus inmunosupresor humano (HIV), pero aún ocurren alrededor de un millón de muertes atribuibles a la tuberculosis por año en el mundo. En cuanto a la incidencia de tuberculosis, la reducción ha sido menor. Y como sabemos, se está incrementando la proporción de tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Por lo tanto, existe un importante esfuerzo en el desarrollo de nuevas

vacunas contra la TB, sabiendo la limitada protección ofrecida por la BCG en la actualidad.

Se ha dado un importante avance en el desarrollo de nuevos prototipos de vacunas contra TB que ya están en ensayos clínicos en humanos¹³. Se han preparado vacunas en virus que expresan en su superficie antígenos de TB que están en ensayos clínicos de Fase I. Están realizándose estudios de Fase II con proteínas de la superficie del *Mycobacterium tuberculosis* administradas con un adyuvante, que están dando resultados bastante prometedores¹⁴. Y, por último, ya están en Fase III nuevas cepas de *Mycobacterias*, ya sean vivas atenuadas, o administradas muertas a células completas o extractos de ellas. Es de esperar que pronto se cuente con una nueva vacuna contra la TB, que tendrá que evaluarse tanto en población no infectada como infectada, evitando que se active y produzca enfermedad, así como en población inmunocomprometida como con los infectados con el virus de inmunodeficiencia humano.

El otro importante desarrollo ha sido con vacunas terapéuticas contra TB, para administrarse en personas con enfermedad activa. Existen 7 candidatos en esta categoría de vacunas, elaborados ya sea con *Mycobacterias* muertas a células completas, o extractos de ellas, o con una o más proteínas antigénicas de TB fusionadas, a las que se les agrega un adyuvante.

Sera importante estar pendientes del desarrollo de estas iniciativas, dada la importancia de la TB para la salud pública en el país, y el incremento de cepas resistentes a múltiples drogas, para considerar en su momento incluir estas vacunas en el calendario de inmunizaciones del país.

e. Vacunas contra el *Estreptococo* Grupo B

La enfermedad causada por el *Estreptococo* grupo B ha sido reconocida por mucho tiempo, como causa importante de morbimortalidad infantil, particularmente en los neonatos. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna contra esta enfermedad tan prevalente ha sido muy lento. Es por ese motivo que la OMS ha priorizado el desarrollo de vacunas contra este agente.

¹³ <http://www.aeras.org/pages/global-portfolio>

¹⁴ Gillard P, Yang PC, Danilovits M, Su WJ, Cheng SL, Pehme L, et al. Safety and immunogenicity of the M72/AS01E candidate tuberculosis vaccine in adults with tuberculosis: a phase II randomised study. *Tuberculosis (Edinb)* (2016) 100:118–27.

La mayor morbilidad y mortalidad en fetos, neonatos y niños pequeños, se da en países en vías de desarrollo, siendo el África Sub-Sahariana y el Sudeste Asiático donde se concentra la mayoría de los casi 320,000 casos a nivel mundial estimados en niños menores de 1 año, 33,000 gestantes o mujeres en el postparto, y 57,000 fetos.

Producto de estas infecciones se estima que existen 90,000 muertes en niños menores de 1 año (la mayoría de ellas en neonatos) y 57,000 natimueertos a nivel mundial¹⁵. Pero el impacto de las infecciones por el Estreptococo Grupo B es aún mayor. No se tienen estimados muy precisos, pero de los 22 millones de gestantes colonizadas con esta bacteria, se sabe que existe un número importante de niños infectados, que no mueren pero quedan con importantes déficits de desarrollo psicomotor. Por lo que una vacuna administrada tanto a gestantes como a neonatos podría salvar muchas vidas y niños con retardo en su desarrollo psicológico y neuromotor.

Existen 6 candidatos a vacunas contra esta bacteria en desarrollo, de los cuales solamente 3 han iniciado estudios clínicos en humanos: dos en estudios clínicos de Fase I y uno que ha avanzado a Fase II. Han sido preparadas usando uno o más antígenos de superficie de una a múltiples cepas de la bacteria para conjugarlos con un antígeno similar al usado con la vacuna contra el neumococo, o usando la toxina del tétanos, o administradas sin adyuvantes.

f. Vacunas contra el Estreptococo Grupo A

Esta es otra enfermedad olvidada, en términos del desarrollo de vacunas, quizás por la expectativa que la penicilina y derivados sería suficiente para controlarla o eliminarla. Se sabe por muchos años que existe una importante carga de enfermedad por esta bacteria. Se estima que se producen anualmente más de 600 millones de faringitis agudas, 160 millones de impétigos y alrededor de 20 millones de celulitis agudas en el mundo. Producto

de estas infecciones se estima que existen más de 600,000 cuadros de enfermedad invasiva que ocasionan alrededor de 150,000 muertes anuales¹⁶.

Pero las infecciones contra esta bacteria producen dos importantes complicaciones: una reacción autoinmune que genera la enfermedad reumática aguda y sus complicaciones cardíacas, estimadas en más de 34 millones de casos anuales ocasionando alrededor de 300,000 muertes anuales¹⁷; y la glomerulonefritis aguda, que ocasiona la insuficiencia renal crónica, y en muchos casos termina con falla renal que requiere trasplante. Otro grupo de personas infectadas desarrollan con los años otras enfermedades crónicas que terminan en insuficiencia cardíaca congestiva y/o en accidentes cerebrovasculares. Toda esta cascada de patologías sería prevenible si tuviéramos una vacuna que evitara la infección y/o enfermedad por esta bacteria.

Solamente se conoce de 4 prototipos de vacuna en desarrollo contra Estreptococo grupo A. Sólo una ha completado un primer estudio de Fase I en humanos: es una vacuna polivalente, que cubre 30 cepas, creada en base a la proteína M de la bacteria. Hay otras dos vacunas también basadas en la proteína M de la bacteria que están por iniciar estudios de Fase I. Y finalmente, una vacuna polivalente creada a base de proteínas no-M de la bacteria. Es muy temprano para saber si alguna de estas candidatas va a tener éxito en la prevención de esta infección o enfermedad asociada.

g. Vacunas contra bacterias resistentes a los antibióticos

La OMS recientemente ha declarado prioritario el desarrollo de vacunas contra bacterias resistentes a múltiples antibióticos, dado el incremento a nivel global de morbimortalidad asociada a ellas¹⁸. Por ejemplo, se está viendo un incremento de *Klebsiellae pneumoniae* resistentes a la 3era generación de cefalosporinas en el mundo. O el incremento de sepsis neonatales con bacterias, ya sean gram

¹⁵ Seale AC et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(S2):S200-19.

¹⁶ Carapetis JR et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov;5(11):685-94.

¹⁷ Watkins DA et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):713-722.

¹⁸ <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/en/>

positivas o negativas, en países africanos o del sudeste asiático como Pakistán¹⁹.

Se ha considerado como crítico el desarrollo de vacunas contra *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a la carbapem; o cepas de *Escherichia coli* resistentes a la 3era generación de cefalosporinas. Como prioritarias, vacunas contra *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp, *Neisseria gonorrhoea* y salmonelosis. Y como de baja prioridad, vacunas contra bacterias resistentes de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y contra shigelosis²⁰. Se espera que este llamado logre estimular el desarrollo contra estas bacterias.

h. Vacunas contra el Herpes tipo 1 y 2

Las enfermedades ocasionadas por estos dos tipos de herpes han alcanzado proporciones notables a nivel mundial. El herpes es la principal causa de úlcera genital, la cual produce importantes problemas en salud reproductiva y facilita la transmisión del virus de inmunodeficiencia humano. Causa considerable morbilidad en casos de herpes neonatal. Se ha estimado que en el año 2012 existieron 417 millones de personas infectadas con el virus del herpes tipo 2²¹, y 186 millones con el virus tipo 1 a nivel mundial²².

Existen 5 vacunas contra el virus del herpes en desarrollo que han iniciado ensayos clínicos en humanos. Dos prototipos son vacunas basadas en el DNA del virus, que ya están en Fase II. Dos prototipos que utilizan subunidades del virus administradas con un adyuvante, una en Fase II por empezar su estudio de Fase III y otra, en etapa preclínica. Y finalmente, una vacuna viva atenuada que acaba de terminar su primer estudio en Fase I.

i. Vacunas contra el virus del Chikungunya

Se encuentran en desarrollo vacunas contra este virus desde 1960, por múltiples organizaciones y utilizando varias estrategias. En la actualidad hay como 20 prototipos de vacunas en etapa de desarrollo, pero sólo 6 se están evaluando en ensayos clínicos de Fase I, y sólo 2 una construida con una proteína del virus y otra, con una estructura completa del virus; pero sin material genético (partícula parecida al virus) están en ensayos clínicos de Fase II²³.

j. Vacunas contra *Neisseria gonorrhoea*

Existe mucho interés en desarrollar vacunas contra esta bacteria, particularmente ahora que se vienen aislando cepas no solo resistentes a los antibióticos comunes, pero últimamente cepas resistentes a la azitromicina y ceftriaxona, como se detectó en el Reino Unido en 2018²⁴. Se estima que existen 78 millones de infecciones nuevas por año a nivel mundial, con mayor impacto en salud materna y neonatal en países de ingresos bajos e intermedios.

Un hallazgo muy positivo ha sido detectar que la vacuna contra el Meningococo B, actualmente comercializada por GSK como Bexsero, tiene una eficacia del 30% contra gonorrea, gracias a uno de los 4 componentes de esta vacuna, que es una vesícula de la proteína de la membrana externa del meningococo, la cual generaría una inmunidad cruzada contra un grupo de cepas de la gonorrea. Esto se demostró en Nueva Zeland²⁵, y países como Australia la están utilizando contra estas dos enfermedades. Esta vacuna podría considerarse en el Perú para población en alto riesgo.

Hay 7 prototipos de vacunas en desarrollo específicas contra la gonorrea, pero todas en Fase preclínicas.

¹⁹ Laxminarayan R et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):168-75.

²⁰ https://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/20_Srikantiah_AMR_vaccines.pdf?ua=1

²¹ Looker KJ et al. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015 Jan 21;10(1):e114989.

²² Looker KJ et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PLoS One*. 2015 Oct 28;10(10):e0140765.

²³ DeFilippis VR. Chikungunya Virus Vaccines: Platforms, Progress, and Challenges. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019 Jul 24. doi: 10.1007/82_2019_175.

²⁴ Harris SR et al. Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jul;18(7):758-768.

²⁵ Petousis-Harris H, Radcliff FJ. Exploitation of *Neisseria meningitidis* Group B OMV Vaccines Against *N. gonorrhoeae* to Inform the Development and Deployment of Effective Gonorrhoea Vaccines. *Front Immunol*. 2019 Apr 9;10:683

k. Vacunas contra las Shigelosis

Ha existido interés y esfuerzos en desarrollar vacunas contra las shigellas desde muchos años. En el pasado existió una vacuna viva atenuada, dependiente de la estreptomina, que se usó en militares de Yugoslavia y otros países, pero que, debido a su alta tasa de reacciones adversas, fue retirada del mercado.

En la actualidad hay 9 vacunas en desarrollo²⁶. Dos prototipos de bacterias vivas atenuadas están en ensayos clínicos de Fase I. Una vacuna a base de bacterias muertas también está en ensayos clínicos de Fase I. Y hay 5 vacunas producidas con subunidades de la bacteria que están en desarrollo: 3 en ensayos clínicos de Fase I, 2 en ensayos clínicos de Fase II y una, que utiliza el antígeno somático de la *Shigella sonnei* unida a la toxina del tétano como adyuvante, está evaluándose en un ensayo clínico de Fase III. Si se demuestra su eficacia, sería la primera vacuna en alcanzar dicho desarrollo después de muchos años de que se viene intentando. Y se podría usar el mismo concepto para desarrollar vacunas contra las cepas más prevalentes de los otros tipos de shigelosis.

l. Vacunas contra la Salmonella no tífica

Si bien ya se cuenta con varios tipos de vacuna contra la fiebre tifoidea en el mercado, y se están haciendo importantes esfuerzos para su uso en países endémicos. La prevalencia de tifoidea en el Perú ha descendido a proporciones muy bajas, por lo que no se justificaría el uso de estas vacunas en el país.

Sin embargo, enfermedad aguda causada por varios tipos de salmonelas no tíficas están siendo reconocidas como prevalentes en varias partes del mundo, como en África. Estudios recientes sobre la utilización de hemocultivos en niños febriles han detectado una alta prevalencia de enfermedad invasiva por salmonella no tífica, con alrededor

de un 20% de fatalidad²⁷. Adicionalmente, se está viendo que la proporción de cepas resistentes a múltiples antibióticos está aumentando. Y, por lo tanto, se está considerando como causa importante de morbimortalidad en poblaciones en riesgo, tales como personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, malaria, y con malnutrición severa. Es por este motivo que la OMS y otras organizaciones han calificado como prioritario el desarrollo de vacunas contra la salmonelosis.

Existen 15 prototipos de vacunas contra uno o más tipos de salmonelosis, pero sólo una de ellas, construida en base a una bacteria viva atenuada, se está evaluando en un ensayo clínico de Fase I.

m. Vacunas contra la malaria

Como se sabe, después de muchos años y esfuerzos, se cuenta con una vacuna aprobada para su uso comercial: la vacuna con el antígeno RTS-S contra la malaria por el plasmodio falciparo, desarrollada por el laboratorio GSK y con apoyo de muchos colaboradores, indicada para usarse en niños, pero con un bajo nivel de eficacia (alrededor del 30%)²⁸. Por este motivo, esta vacuna se está reformulando y evaluando en varias preparaciones alternativas en ensayos clínicos de Fase II, incluyendo uno de Fase IIb que va a evaluar su eficacia.

Adicionalmente, hay 7 vacunas en desarrollo, de las cuales 1 se está evaluando en ensayos clínicos de Fase I y II. Va a demorar mucho disponer de vacunas contra la malaria causada por el Plasmodio vivax, que es la más prevalente en nuestro medio, pero asociada con baja mortalidad.

3. ¿Cuál sería la visión a futuro del Programa de Inmunizaciones en el Perú?

Después de esta presentación, se podría concluir que el Programa de Inmunizaciones en el país valdría que se reformulara con los siguientes componentes:

²⁶ Mani S et al. Status of vaccine research and development for Shigella. *Vaccine*. 2016 Jun 3;34(26):2887-2894.

²⁷ Reddy EA et al. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jun;10(6):417-32.

²⁸ RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4; 386(9988): 31-45.

- El programa se debería diseñar para cubrir todas las edades de la población, con metas y programas no sólo para niños y gestantes, sino también para la población adulta y particularmente, para las personas de 60 y más años de edad, utilizando las vacunas existentes en el mercado.
- Conforme se van incrementando vacunas al mercado, evaluar en forma permanente su costo-beneficio para su incorporación al calendario nacional.
- Para ello, el programa debería hacer o estimular el desarrollo permanente de estudios de carga de enfermedad en el país, sobre enfermedades que podrían justificar la introducción de nuevas vacunas.
- Y en forma paralela, no solamente evaluar de manera periódica, con los métodos adecuados, el estado de las enfermedades inmunoprevenibles, como veremos en la siguiente presentación, que demuestren permanentemente el beneficio del uso de las vacunas en nuestro país.
- Para ello, el programa debería considerar migrar al uso del carné de vacunas digital, asociado al DNI de la persona, que permita evaluar en tiempo real, las coberturas y las áreas en donde existen personas que no están siendo vacunadas, para tomar las medidas correctivas que sean necesarias.
- Y hay que continuar con la exitosa estrategia utilizada en el pasado: cuando no existen fondos para introducir una nueva vacuna al calendario nacional, por no existir los fondos necesarios, empezar su introducción en los distritos más pobres del país. Así se hizo con la vacuna contra la *Haemophilus influenzae* de tipo B en el país, dando el beneficio inicial a la población de menores recursos económicos.

IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL PERÚ.

AA Dr. Claudio F. Lanata de las Casas en representación del AA Dr. César Cabezas

Por encargo del Dr. César Cabezas con quien coordinamos el actual simposio y que, por motivo de trabajo, no pudo estar presente el día de hoy, quisiera brevemente presentar los resultados de un trabajo reciente en donde él participó, demostrando el impacto de la introducción de la vacuna contra el virus de la Hepatitis B (HB) en la zona de Abancay, una zona endémica en el país.

Analizando los certificados de defunción de la población general, antes (1960 a 1990) y después (1991 a 2012) de la introducción de la vacuna HB en el país, se ha podido demostrar una reducción importante de muertes causadas por el hepatocarcinoma, la cirrosis y la hepatitis fulminante en la población de Abancay. La incidencia del hepatocarcinoma como causa de mortalidad bajó de 9.2 a 3.3 casos por 100,000 habitantes: la de cirrosis, de 16.0 a 6.3 por 100,000 habitantes y la de

hepatitis fulminante, de 34.8 a 1.3 por 100,000 habitantes, siendo todas estas reducciones estadísticamente muy significativas.

Cuando observó el número de muertes por estas causas en niños de 5 a 14 años, se vio que, de 10 muertes por cirrosis contabilizadas en el periodo previo, se pasó a 0 muertes luego de la introducción de la vacuna y de 83 muertes por hepatitis fulminante en el periodo previo, se bajó a 5 muertes luego de la introducción de la vacuna. Este estudio, que ha sido publicado en la revista *Vaccine* en el año 2017²⁹, demuestra claramente el beneficio de esta vacuna contra importantes causas de mortalidad en nuestro país. Estudios similares se deberían llevar a cabo demostrando el beneficio de las vacunas contra otras enfermedades inmunoprevenibles.

²⁹ Ramírez-Soto MC et al. Trends in mortality burden of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and fulminant hepatitis before and after roll-out of the first pilot vaccination program against hepatitis B in Peru: An analysis of death certificate data. *Vaccine*. 2017 Jul 5;35(31):3808-3812.