

Desafíos del plan ampliado de inmunizaciones. Chile 2006

JORGE VERGARA C.¹, ARNOLDO QUEZADA L.²

1. Jefe Servicio de Pediatría Hospital Dr. Exequiel González Cortés.
2. Departamento de Pediatría Sur Facultad de Medicina Universidad de Chile.

ABSTRACT

Challenges of the Immunizations Extended Program (PAI). Chile 2006

The support given to infant immunization programs wishes to improve life quality and strengthen the public image of the government and its health ministry. At an international level, Chile has always been an example on public immunization, so it is necessary to examine our PAI, in terms of valency number administered in the public system *versus* private resources. In this document, a proposal by stages is made, according to costs, availability and most relevant epidemiologic data for new schemes. *First Stage:* Hepatitis B in newborns, *Haemophilus influenzae b* 4° doses and Hepatitis A in toddlers. *Second Stage:* combined vaccines with acellular Pertussis and injectable Polio vaccine. *Third Stage:* Chickenpox 1 dose and Rotavirus vaccines. *Fourth Stage:* conjugated anti pneumococcal vaccines and Human Papiloma Virus vaccine. In conclusion, the important progress on immunizations and the huge amount of resources invested worldwide show us the tendency that should be followed by our Health Ministry.

(**Key words:** vaccines, PAI, capital cost, Hepatitis, combined vaccines, immunization).

Rev Chil París e. y cols. Pediatr 2007; 78 (Supl 1): 74-84

RESUMEN

El impulso a los programas de vacunación infantil apunta a mejorar la calidad de vida de la población y a fortalecer la imagen pública del Estado y sus ministerios de salud. A nivel internacional, Chile siempre ha sido referente en vacunación pública por lo cual parece necesario revisar nuestro PAI*, específicamente en la vacunación del niño, en términos del número de valencias administradas en el sistema público, *versus* aquellas que puede recibir un menor cuya familia cuenta con más recursos económicos. En este documento se hace una propuesta por etapas, según costos, factibilidad y datos epidemiológicos más relevantes, para nuevas valencias o nuevos esquemas. Primera Etapa: Hepatitis B en el Recién Nacido, *Haemophilus influenzae b* cuarta dosis y Hepatitis A en el lactante. Segunda Etapa: Incorporación de Vacunas combinadas con *Pertussis* acelular e incorporación de vacuna con Polio Inyectable. El costo necesario para estas modificaciones sería comparable al gasto público per cápita en vacunas en el niño en países vecinos. Tercera Etapa: Varicela en una dosis y vacunas anti Rotavirus. Cuarta Etapa: Vacunas anti neumocócicas conjugadas y vacunas anti Virus Papiloma Humano. En conclusión, el avance en vacunas experimentado

Correspondencia a:
Dr. Dr. Arnoldo Quezada L.
E-mail: aquezada@med.uchile.cl

* Actualmente el MINSAL cambió la denominación PAI por PNI (Programa Nacional de Inmunización).

a nivel mundial y el enérgico traspaso de recursos que los países desarrollados y otros en vías de desarrollo hacen a su población mediante la incorporación de nuevas vacunas en sus programas preventivos, nos indica la tendencia que debería seguir nuestro Ministerio de Salud.

(**Palabras clave:** vacunas, PAI, gasto per cápita, Hepatitis, vacunas combinadas, inmunización).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (Supl 1): 74-84

Introducción

En la última década, ha tomado mayor fuerza en América Latina el impulso que cada gobierno otorga a sus programas preventivos asociados a la vacunación infantil, con un enfoque muy ligado a establecer igualdad de condiciones en la prevención de riesgos para todos los niños, independientemente de su condición socioeconómica. Estos aspectos, además del beneficio a la calidad de vida que aportan a la población, fortalecen sustancialmente la imagen pública del gobierno y sus ministerios de salud.

En ese sentido, actualmente se puede comparar a los países de la región mediante varios indicadores, sin embargo, uno muy directo corresponde a la relación entre el gasto público destinado a las valencias incluidas en el plan de vacunación con la población total que es beneficiada, lo cual nos entrega el gasto per cápita que destina dicho país en proteger a esa población de enfermedades inmunoprevenibles. Por ejemplo, para la población entre 0 y 14 años en América Latina, al comparar los Programas Ampliados de Inmunización (PAI), se destaca los fuertes avances de México, Argentina, Panamá recientemente y Uruguay, con la incorporación de las vacunas contra la Hepatitis A, Varicela, *Pertussis* acelular, Rotavirus y polio inyectable, entre otras. Por otra parte, el gasto público per cápita en vacunas en el niño, en promedio en América Latina en el año 2005 alcanzó a 1,15 USD; en Argentina a 1,90 USD; en Perú 1,21 USD y en nuestro país a 1,07 USD, destacando que dicho valor está por debajo del promedio y sólo Ecuador y Guatemala están más abajo que Chile en este indicador. Vistos estos antecedentes y considerando que Chile siempre ha sido referente en vacunación pública, parece necesario revisar nuestro PAI, específicamente en la vacunación del niño, en

términos del número de valencias administradas en el sistema público, *versus* aquellas que puede recibir un menor cuya familia cuenta con los recursos económicos para poder cumplir con las indicaciones actuales del Pediatra y mantener un adecuado traspaso de recursos a la población, en lo que se refiere a mejor calidad de vida, inversión en las personas y disminución de la disparidad.

En este documento se hará una propuesta por etapas, según costos, factibilidad y datos epidemiológicos más relevantes, para nuevas valencias o nuevos esquemas.

Primera Etapa

- Hepatitis B en el Recién Nacido.
- *Haemophilus influenzae* b, cuarta dosis.
- Hepatitis A en el lactante.

Segunda Etapa

- Incorporación de Vacunas combinadas con *Pertussis* acelular.
- Incorporación de vacuna con Polio Inyectable.

Tercera Etapa

- Varicela en una dosis.
- Vacunas anti Rotavirus.

Cuarta Etapa

- Vacunas anti neumocócicas conjugadas.
- Vacunas anti Virus Papiloma Humano.

Primera etapa

Hepatitis B en el Recién Nacido

Al revisar la evidencia médica y proyección de la carga de enfermedad relacionada a Hepatitis B (HB) y la eficacia de las vacunas actualmente disponibles en el control de dicha situación, se pueden destacar los siguientes datos (Tabla 1).

Tabla 1. Proyección de carga de enfermedad por HB en Chile^{1,2}

Cohorte anual de RN en Chile	250 000
Prevalencia de portadores crónicos de HBsAg en Chile	0,5%
Recién nacidos (RN) por año, hijos de madres portadoras de HBsAg+	1 250
RN por año, infectados por VHB (probabilidad 10 / 20%)	150 - 300
RN por año, portadores crónicos HBsAg+ (probabilidad 70 al 90%)	105 - 270
Adultos que van a presentar enfermedad crónica del Hígado (cirrosis o cáncer)	32 - 135
Mortalidad anual (25% de portadores crónicos antes de 25 años)	26 - 92
Otros datos a considerar³	
Egresos hospitalarios por tumores malignos del hígado y vía biliar en 2001	575
Egresos hospitalarios por enfermedades crónicas del hígado en 2001	8 570
Mortalidad (20 a 64 años) por cirrosis hepática y otras crónicas del hígado en 2005	23 x 100 000
Número de muertes al año	2 500

Eficacia de los esquemas de vacunación actualmente disponibles

Con los esquemas de vacunación de HB a los 2, 4 y 6 meses se previene la enfermedad a largo plazo. Se evita la probabilidad (extremadamente baja) de contraer la enfermedad durante la infancia y la transmisión sexual en la adolescencia. Lamentablemente, de esta manera, no se previene la transmisión perinatal, al no estar incorporada la vacuna HB dentro de las primeras 12 horas de vida del recién nacido, razón por la cual, se producirían alrededor de entre 25 a 90 muertes anuales evitables, por al menos 20 a 25 años.

Esta proyección obedece a un modelo matemático simple y que resultó un argumento fundamental cuando fue incorporada la vacunación contra HB a partir del Recién Nacido en Argentina.

En conclusión, incorporar la vacuna de HB en nuestras maternidades, que ya cuentan con logística para la vacuna BCG y alta cobertura de atención profesional del parto, permitiría la erradicación de la enfermedad y la prevención de un alto número de casos de cáncer hepático, lo cual no es esperable con el esquema actual de vacunación a madres de alto riesgo. Este cambio de esquema no significa mayor costo que la implementación en maternidades

Haemophilus influenzae b (Hib), cuarta dosis

Desde hace aproximadamente cinco años,

en aquellos países que han incluido la vacuna de Hib en su programa, se ha visto resurgir la infección invasiva por Hib (Inglaterra, Holanda, Chile). Una buena explicación de esto, es la disminución de la portación nasofaríngea de Hib en el lactante por el uso de la vacuna, lo cual conlleva a una falta de refuerzo natural y a la caída de los anticuerpos vacunales durante el segundo año de vida. Como consecuencia final de esta cadena de eventos se produce el aumento de susceptibles en el grupo de niños preescolares⁴. De esta manera, los niños que no reciben la dosis de refuerzo de vacuna anti Hib durante el segundo año de vida se encuentran en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva por Hib. La dosis de refuerzo en términos prácticos correspondería a la mejor manera de mejorar la eficacia de la vacuna anti Hib^{5,6}.

En estudios clínicos realizados en Sud África y Filipinas se demostró que los niveles de anticuerpos anti PRP, bajan a los 18 meses de edad a niveles no protectivos en 33 a 26% de los niños que han recibido 3 dosis⁷.

En Chile, Cruces reportó 23 casos de enfermedad invasiva por Hib en el Hospital Padre Hurtado⁸, de los cuales 20 habían recibido 3 dosis de vacuna; 14 (61%) eran mayores de 18 meses y 18 (78%) eran mayores de 12 meses. Sumado a lo anterior, en El Vigía N° 22 del MINSAL, se informa que la tasa de incidencia de infección invasiva por Hib disminuyó de 10 x 100 000 a 2 x 100 000 entre 1996 y 2004. Sin

embargo, al analizar lo sucedido en lactantes y preescolares, el número de casos se redujo en 89% en niños entre 0 y 23 meses, mientras que entre 2 y 4 años, sólo lo hizo en 41%, lo cual corresponde a una diferencia altamente significativa, con $p < 0,0001$; $RR = 2,08$ (1,45-2,98); $OR = 2,86$ (1,73-4,76).

En conclusión, si bien el uso de la vacuna anti Hib en nuestro país ha mostrado un nivel de eficacia importante, se requiere la incorporación de la cuarta dosis para mantener los niveles de anticuerpos en rangos protectivos a partir del segundo año de vida y controlar la infección invasiva por Hib en toda la población infantil.

Hepatitis A en el lactante

Es bien conocido que la Hepatitis A es usualmente asintomática en el lactante y que aumenta en severidad a medida que el sujeto la adquiere como adolescente o adulto. En la medida que las condiciones sanitarias mejoran, disminuye la circulación del virus lo cual determina el aumento de niños y adolescentes no expuestos susceptibles. Así, de acuerdo a los criterios de la OMS la vacunación es altamente deseable en los países en transición de endemicidad media a baja, como es el caso de Chile^{9,10}. Refuerzan este concepto los datos del MINSAL¹¹, en cuanto a la distribución por grupos de edad actualmente descrita en nuestro país para la notificación de la enfermedad y las publicaciones de Zacarías¹² sobre la seroprevalencia de anticuerpos anti HA en grupos de nivel socio económico medio-alto, con 75% de susceptibles entre 20 y 29 años y 47% de susceptibles entre 30 y 39 años.

A fines de 2003 la Sociedad Chilena de Infectología expresó públicamente su convencimiento de que la vacuna contra la Hepatitis A: *“es un excelente instrumento por su eficacia demostrada en diferentes escenarios y por su perfil de seguridad y por tanto, debiera ser incorporada a nuestro Programa Ampliado de Inmunizaciones al menor plazo abordable y en los primeros años de vida”*¹³.

A nivel internacional. Dagan publicó en 2005⁹, los resultados de la vacunación universal en Israel, en el lactante a los 18 y 24 meses. Estos datos muestran la caída en la incidencia

para la población general, de 50 x 100 000 a menos de 2,5 x 100 000, es decir, toda la población se benefició al vacunar a sólo el 3% de ella (compuesta por la cohorte de niños en su segundo año de vida). Por otra parte, la ACIP en 2006¹⁴, recomienda la incorporación al esquema rutinario de inmunizaciones del lactante, la vacuna anti HA, cambiando el antiguo concepto de vacunar sólo en los estados con incidencia mayor a 20 x 100 000. La reciente experiencia Argentina, con el uso de una dosis, que ha dado cuenta de una disminución significativa de la incidencia de brotes en colegios y los efectos en seroprevalencia serán evaluados a partir de 2007 (M. Tregnaghi, comunicación personal).

Finalmente, es de la mayor importancia considerar los resultados del estudio publicado por Valenzuela¹⁵, en que da cuenta del análisis costo/beneficio que se tendría en Chile al vacunar con dos dosis a toda una cohorte de niños a los 18 y 24 meses o 18 y 54 meses. Para dicha cohorte se infectarían 55 155 niños, de los cuales 24 105 tendrían enfermedad sintomática e infectarían a 21 579 contactos. Al vacunar se evitaría sobre 86% de casos en ambos grupos, lo cual reduciría la carga de enfermedad y los gastos inherentes para el Estado. Al hacer la proyección matemática de reducción de carga de enfermedad, el Estado estaría recuperando la inversión total en 20 años y ganando dinero de ese momento en adelante.

En conclusión, la evidencia científica es sólida a favor del uso universal de la vacuna, en términos de beneficios económicos a largo plazo y en calidad de vida en el corto plazo, considerando que:

- La endemicidad intermedia determina aumento de casos en edades mayores, con aumento de la carga de enfermedad para el país y el riesgo de casos graves.
- La vacunación del lactante determina disminución de la incidencia en todas las edades, en dos años, lo cual se lograría con medidas higiénicas en treinta años a niveles comparables.
- Las medidas de higiene ambiental disminuyen la enfermedad, pero no la erradican, y no evitan el aumento de la incidencia en ciclos cada 3 a 5 años ni previenen la aparición de brotes.

Segunda etapa

Incorporación de Vacunas combinadas con Pertussis acelular y Polio inyectable

Bordetella pertussis es el agente causal de la coqueluche, enfermedad del tracto respiratorio altamente contagiosa, de la cual se han descrito brotes desde el siglo XVI. Se estima que a nivel mundial sólo en 2001 se produjeron 285 000 muertes. La vacuna contra esta enfermedad, que se desarrolló en los años 1930 y se la combinó con DT en los 40, contiene la célula entera, es decir, la bacteria en su totalidad y es altamente inmunogénica (85-95%), pero lamentablemente muy reactiva ya que posee tanto los componentes capaces de generar inmunidad, como aquellos que producen las reacciones adversas¹⁶.

Actualmente, existe vasta experiencia publicada referente al uso de vacunas tipo *Pertussis* acelular en los países desarrollados (Europa, EE.UU., Canadá), ya sea, combinadas con 4, 5 ó 6 valencias y se sabe que la ventaja más relevante de su aplicación, en relación con las vacunas que contienen *Pertussis* a célula completa, es la disminución significativa de los efectos adversos locales y sistémicos¹⁶, como fiebre sobre 40°C, llanto persistente, convulsiones e inflamación en el sitio de la inyección. En respuesta a dicha evidencia, los fabricantes están aumentando cada año la producción de vacuna acelular en desmedro de la compuesta por célula completa¹⁷.

En la búsqueda de alternativas de vacunas acelulares, con una buena relación costo/beneficio para países en desarrollo y que cuenten con la ventaja de disminuir los efectos adversos (de los cuales Chile tuvo una mala experiencia en 2005 con una vacuna DPT de célula completa) recientemente se llevó a cabo un análisis costo-beneficio en Argentina, el cual fue presentado en el Congreso Mundial de Enfermedades Infecciosas de 2005 en Varsovia¹⁸. En dicho análisis se comparó la incorporación de una vacuna pentavalente con componente acelular, *versus* el esquema actual de vacuna tetravalente con *Pertussis* de célula completa. El trabajo calculó los costos de los distintos esquemas de vacunación y rebajó de estos los costos médicos directos ocasionados por los

efectos adversos de ambos esquemas¹⁹. Los resultados del estudio, mostraron un incremento neto cercano al 10% del costo total del Programa de Vacunación del niño y 75% menos de efectos adversos en general, con los consiguientes beneficios para la población infantil y sus familias.

En conclusión, es necesario considerar la incorporación de una vacuna de nueva generación, bajo el concepto de modernización del PAI, que se encuentra al alcance real en términos de costo de acuerdo a los resultados obtenidos en Argentina y que aporta interesantes beneficios para la población, a nivel de país desarrollado.

Vacunación con Polio Inyectable

Desde la adopción en 1988 de la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud para erradicar la poliomiélitis, tres regiones se han certificado libres de la enfermedad, siendo la de América la primera en septiembre de 1994. A nivel mundial el año 2001 fue el más bajo en cuanto a casos notificados con 483, pero, desde esa fecha se ha producido un resurgimiento hasta el año 2006, con cerca de 2000 casos, siendo 85% de ellos provenientes de India y Nigeria, con el agravante del fenómeno de importación de virus polio tipo 1 detectado en más de 20 países²⁰⁻²³.

Por otro lado, en las regiones en donde no ha circulado polio salvaje por más de 10 años la utilización continua de la vacuna de polio oral (VPO) ha cobrado sus costos, con una cantidad no despreciable de casos de polio asociada a vacuna, de los cuales en Chile se notifican al menos uno al año y circulación de virus polio derivado de la vacuna. En el ambiente natural el virus tiende a recuperar sus características de neurovirulencia, provocando brotes de poliomiélitis paralítica en lugares con coberturas menores al 70% y además, portación crónica del virus polio vacunal en pacientes inmunosuprimidos²⁴⁻²⁷.

Con estos antecedentes, actualmente muchos países desarrollados utilizan la vacuna de polio inactivada (VPI), individual o combinada. En Latinoamérica, México la incluirá a partir de 2007 en su cartilla básica de vacunación, si-

guiendo el racional planteado por EE.UU. en 2000 (último caso en el hemisferio norte en 1991; libre de polio en 1994; notificación de 8 a 10 casos de polio parálitica asociada a vacuna con 130 casos en 17 años; sólo casos de polio debidos a VPO y vacuna VPI tan eficaz como VPO y más segura). Para 2006, el número de países a nivel mundial que aplican rutinariamente el esquema con VPI asciende a 26, y otros trece países lo hacen con VPI-VPO secuencial, alcanzando a 39 con cifra total actual y a 42 en el próximo año (tabla 2).

En conclusión, de acuerdo a lo anteriormente expuesto y tomando en consideración la propuesta de OMS que para un mundo libre de Polio es necesario eliminar la circulación del virus, hecho que sólo se logrará discontinuando el uso de VPO en el período de transición, se estima de la mayor relevancia evaluar al corto plazo la transición de Chile a VPI, más aún si se considera el bajísimo riesgo país de importación de polio salvaje desde países endémicos (la cual se ha presentado en países sólo con VPO y bajas coberturas) y las altas coberturas de nuestro PAI.

Tabla 2. Países que utilizan Vacuna Polio Inactivada

Alemania	Estados Unidos	Lituania*
Andorra	Finlandia	Luxemburgo
Austria	Francia	Malta
Australia	Grecia*	Mónaco
Belarus*	Holanda	Noruega
Bélgica	Hungría*	Nueva Zelanda
Bermudas*	Inglaterra	Omán
Canadá	Irlanda	Palau
Corea del Sur	Islandia	Polonia*
Croacia*	Israel*	Samoa Americana*
Dinamarca	Italia	Suecia
Eslovenia*	Jordania*	Suiza
España	Latvia*	Ukrania

* Esquemas secuenciales.

** Próximos países en incorporar VPI: Bosnia, Malasia, México.

Tercera etapa

Varicela en una dosis

Existe evidencia sólida y reproducible, basada en estudios pre y post licencia, de que la vacuna contra varicela es altamente inmunogénica, eficaz y segura.

En cuanto a sus beneficios, en lo que se refiere a indicadores de salud y calidad de vida para la población, también se cuenta con datos que respaldan la vacunación programática, obteniendo un impacto directo en el descenso del gran número de casos de manejo ambulatorio con toda la sobrecarga que significa para la familia, así como en sus complicaciones: 1) Sobreinfecciones bacterianas, neumonía y encefalitis varicetalosa que ocurren en 1 cada 20 ó 25 infectados y 2) Hospitalizaciones en 1 de cada 500 a 1 000 casos. También se debe considerar como beneficio la disminución del riesgo de mortalidad: entre 1990 y 1998 se registraron 64 muertes en Chile por Varicela, las cuales podrían haber llegado sólo a 16, si proyectáramos los datos de la vigilancia del CDC en EE.UU., después de la incorporación de la vacuna en 1996²⁸⁻³⁰.

En lo referente al impacto económico de la vacunación, se debe cuantificar las consultas médicas y medicamentos que se evitan en el nivel ambulatorio, así como las hospitalizaciones y el ahorro en costos indirectos. Como marco de referencia son ya bien conocidas las cifras de EE.UU., en donde se comparó el ahorro en costos directos e indirectos de la enfermedad *versus* los costos de la vacunación universal, análisis que arrojó un beneficio de 5,4 USD ahorrados por cada 1 USD gastado en vacuna. Cifras positivas también se han obtenido en otros países como Alemania, España y Nueva Zelanda³¹⁻³². Para Chile, la Sociedad Chilena de Infectología publicó un análisis muy general en base a cifras obtenidas por Abarca, mediante las cuales se puede estimar un gasto en hospitalizaciones al año de 700 000 USD lo cual determinaría que sería más costoso para el Estado comprar la vacuna que tratar a los enfermos³³⁻³⁴. Sin embargo, para obtener proyecciones adecuadas, es necesario aplicar un modelo de estudio costo beneficio similar al discutido para Hepatitis A si quisiéramos aplicar

el criterio economicista a la decisión de incorporar o no la vacuna.

Finalmente, es conveniente mencionar la experiencia de EE.UU., con el uso de una dosis, en cuanto a que al alcanzar altas coberturas sea requerida una dosis de refuerzo, tal como fue recomendado por la ACIP en junio 2006.

En conclusión, hay suficiente evidencia que establece que la varicela representa una carga de enfermedad significativa para cualquier país y desde el punto de vista de la salud pública la implementación de un programa de vacunación universal es costo/beneficio favorable para la sociedad en general, lo cual debe ser corroborado, con los estudios adecuados en Chile.

Rotavirus

En la actualidad se encuentra bien cuantificada la carga de enfermedad por rotavirus a nivel mundial, con un apreciable número de muertes en niños menores de 5 años atribuibles a dicho agente, e importantes costos directos en salud³⁵.

Independiente del nivel de desarrollo de los países, es posible encontrar rotavirus como el primer agente causal de enteritis en la infancia, y Chile no se escapa a esta realidad, siendo los serotipos predominantes G1 y G4, además de G2 y G3 en menor cuantía³⁵.

Para 2006 y gracias al sistema de vigilancia implementado en 32 Centros Centinela distribuidos en todo el país (que cubren 105 000 niños entre 1 y 4 años) que se inició en el año 2002 con la notificación de enfermedad diarreica aguda y luego en 2004 con la identificación de rotavirus en diarrea, se puede estimar a la fecha una incidencia del 8%, lo que determina que se producirían al menos 117 000 casos anuales de diarrea por rotavirus que requieren atención médica y de los cuales unos 8 000 se deberían hospitalizar³⁶.

Las estrategias de control de la enfermedad incluyen medidas de saneamiento ambiental, que resultan poco eficaces y las nuevas vacunas, que han demostrado una eficacia sobre 95% para prevenir los casos más severos y 74% para cualquier enfermedad por rotavirus, principalmente para los serotipos G1, G2, G3 y G9, con diferencias entre una vacuna y otra. Ambas vacunas muestran en excelente perfil

de seguridad y en el caso de la vacuna monovalente derivada de cepa humana se ha publicado un estudio que muestra ausencia de interferencia con VPO³⁵.

Las conclusiones del CCI, se resumen como sigue: La carga de enfermedad por rotavirus determina costos significativos para los sistemas de salud del país. La vacuna licenciada en Chile presenta una eficacia protectora importante estimándose en 85% la reducción de hospitalizaciones y cuenta con un adecuado perfil de seguridad. Es recomendable su administración en lactante menores de 6 meses y no interfiere con VPO.

Finalmente, faltaría por determinar el análisis de costo beneficio que tendría esta vacuna al incorporarse a nuestro PAI, que sin duda sería un aporte en términos de mejoría de indicadores de morbilidad.

Cuarta etapa

Vacunas Conjugadas Anti Neumocólicas

A *Streptococcus pneumoniae* se le reconoce como importante agente etiológico de enfermedades respiratorias e invasivas en todo el orbe y en todas las edades. Si bien se pueden identificar más de 90 serotipos, sólo algunos de ellos se repiten como los más prevalentes en los lugares en que se cuenta con vigilancia seroepidemiológica.

En Chile, algunos países de América Latina, EE.UU. y Canadá se cuenta con datos acerca de la incidencia en el niño de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (EISP) y los serotipos más prevalentes. La información que dispone nuestro país en la actualidad corresponde a datos publicados por Lagos³⁷ provenientes de casos identificados en la Región Metropolitana e Inostroza en Temuco³⁸; para los primeros, se informan tasas de 60 x 100 000 entre 0 y 6 meses; 150 x 100 000 entre 6 y 12 meses; 98 x 100 000 entre 12 y 23 meses y 38 x 100 000 entre 24 y 35 meses. Por otra parte, en Temuco, entre 1994 y 2004 se observó una incidencia de 40 x 100 000 en el menor de 2 años y finalmente, en Argentina López³⁹ publica cifras sobre la importancia de la EISP, con *Streptococcus pneumoniae* como agente

más frecuente en neumonía y bacteremia y segundo en importancia en meningitis bacteriana.

Para el control de la EISP en el niño, que el año 2005 fue categorizada por la OMS entre las primeras prioridades de trabajo, actualmente se encuentra disponible la vacuna conjugada heptavalente, la cual cubre los serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, mientras que en fase de investigación existen varias alternativas, entre las cuales la 9 valente (los mismos serotipos que la 7 valente más el 1 y el 5) muestra algunos resultados alentadores⁴⁰ con reducción significativa de la EISP y de la neumonía radiológica.

Hace algunos años EE.UU., incorporó la vacuna conjugada heptavalente en su Cartilla Básica de Inmunizaciones con muy buenos resultados. Hasta la fecha se ha reportado disminución de la incidencia de EISP desde 156 x 100 000 a 33 x 100 000 en los serotipos contenidos en la vacuna y de 19,6 a 9,8 x 100 000 en los serotipos relacionados, reducción de la instalación de tubos de timpanostomía y disminución de la portación de neumococo en la nasofaringe cercana al 50%⁴¹.

Para nuestro país y de acuerdo a los estudios de identificación de serotipos en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aislados de EISP, que realiza el Instituto de Salud Pública, la cobertura global que alcanzaría la vacuna para el menor de 2 años sería algo superior al 60% y de 76% para los serotipos relacionados⁴².

En conclusión, de acuerdo a lo expuesto en relación con la menor cobertura de serotipos que la vacuna heptavalente posee en nuestro país, comparada con la descrita para países del hemisferio Norte y los costos actuales de la vacuna, el impacto en Salud Pública de su aplicación universal debería ser menor al observado en los países que la han incorporado y además podría determinar la aparición de serotipos de reemplazo⁴³. Por estas razones es discutible su inclusión actual en el PAI, la cual requiere de una evaluación más acabada, considerando la epidemiología de la EISP en regiones y los nuevos datos generados a nivel mundial sobre el fenómeno de reemplazo.

Vacunas contra el Virus Papiloma Humano

El cáncer cérvico uterino constituye la se-

gunda causa de muerte por neoplasia en la mujer y su mayor incidencia se observa en países en desarrollo, siendo la infección por virus papiloma humano (VPH) serotipos oncogénicos, el principal factor de riesgo al coaccionar con factores del ambiente y del hospedero^{44,45}. Los papiloma virus humanos son epitelio trópicos y se han descrito más de 100 serotipos capaces de infectar al ser humano, entre los cuales aquellos que infectan mucosas y genitales (alrededor de 30 serotipos distintos) se separan en: los de bajo riesgo y los de alto riesgo. Entre estos últimos se destacan por su mayor prevalencia los serotipos 16 y 18, a los cuales se asocia fuertemente con el desarrollo de cáncer cervical invasor^{44,45}.

A nivel internacional se producen alrededor de 500 000 nuevos casos al año y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer, después del cáncer de mama y el de pulmón, sin embargo, en los países en vías de desarrollo alcanza el segundo lugar, reportándose cerca de 233 000 muertes al año, de las cuales el 83% ocurren en países menos desarrollados⁴⁶.

En Chile, este tipo de cáncer ha sido materia de importantes programas de prevención desde 1966, que han permitido disminuir su incidencia y tasa de mortalidad, mostrando esta última un descenso desde 11,9 x 100 000 a 8 x 100 000 entre 1990 y 2002, a pesar de lo cual el año 2002 fallecieron 632 mujeres y se estima en base a la notificación del Sistema Público de Salud, que se producen alrededor de 1 100 casos nuevos al año, lo que determina una incidencia de 18,7 x 100 000 en mujeres mayores de 15 años⁴⁶.

Como estrategia de control de esta enfermedad se han desarrollado vacunas capaces de inducir anticuerpos neutralizantes contra la cápside viral y se ha demostrado que la presencia de estos anticuerpos ejerce un efecto de protección proporcional a su nivel plasmático. Por otra parte se ha demostrado en estudios de campo realizados en Brasil, EEUU y países nórdicos con vacuna tetravalente (que incluye serotipos 6, 11, 16 y 18) y vacuna bivalente (que incluye serotipos 16 y 18) que la eficacia de ésta en prevenir la infección y el desarrollo de lesiones malignas por VPH supera el

90%^{47,48}. Dichos resultados llevaron a la ACIP en junio de 2006 a incluir la vacuna contra el VPH en la cartilla de inmunizaciones obligatorias de EE.UU.⁴⁹.

En nuestro país aun no contamos con estadísticas acerca de los serotipos de VPH prevalentes, por lo que en este momento no es posible calcular el impacto de estas vacunas en nuestra población, además se debe considerar su alto costo y esquema en tres dosis.

En conclusión, la vacuna contra el VPH corresponde a una herramienta de alta eficacia en la prevención de una enfermedad de gran impacto en la población femenina de los países, realidad que se repite en Chile. Sin embargo, es necesario determinar la epidemiología de los serotipos de VPH de importancia en nuestro país y luego proyectar el beneficio de la vacunación universal sobre la carga de enfermedad *versus* el costo de la intervención, considerando además que los actuales programas de prevención deben seguir funcionando. Este análisis constituiría la primera etapa en la toma de decisión, que además debe considerar el bene-

ficio en calidad de vida para la población, como en cada una de las vacunas analizadas previamente.

Comentarios finales

Como se puede establecer en base a la experiencia de nuestro PAI, en términos de beneficios para la Salud Pública y la calidad de vida de la población general, cada vacuna que se incluye en los Programas constituye un aporte significativo y altamente valorado por las personas. Por otra parte, el avance en vacunas que se ha experimentado a nivel mundial y el enérgico traspaso que los países desarrollados y otros en vías de desarrollo hacen a su población mediante la incorporación de nuevas vacunas en sus programas preventivos, nos indican la tendencia que debería seguir nuestro Ministerio de Salud.

En el cuadro resumen final (tabla 3) se puede tener una visión global de lo que significa en términos monetarios los desafíos propuestos

Tabla 3. Cuadro resumen. Gasto anual para cada vacuna o dosis (en millones de USD), Sumatoria del gasto anual al ir incluyendo cada nueva vacuna (en millones de USD), Gasto anual en vacunas, per cápita, para niños de 0 a 14 años (en USD)

Vacuna	Gasto anual para cada vacuna o dosis Millones de USD	Sumatoria del gasto anual al ir incluyendo cada nueva vacuna Millones de USD	Gasto anual en vacunas, per cápita, niños de 0 a 14 años USD
Etapa I			
Hepatitis B en el Recién Nacido	0,13	4,83	1,1
Cuarta dosis de Hib	0,68	5,51	1,26
Hepatitis A (1 dosis)	1,5	7,01	1,6
Etapa II			
Pertussis acelular más polio inyectable (2 dosis)	1	8,01	1,82
Etapa III			
Varicela (1 dosis)	3	11,01	2,51
Rotavirus (2 dosis)	3	14,01	3,19
Etapa IV			
Neumocócica conjugada (3 dosis)	48	62,01	14,13
Virus Papiloma Humano (3 dosis)	60	122,01	27,8

*El costo a 2005 del PAI Completo en Chile es 4,7 millones de USD, sin considerar la vacunación anti influenza, lo cual determina un gasto de 1,07 USD para la población de 0 a 14 años (4.392.500 hbs.)

en este documento, teniendo como marco de referencia a Argentina con el indicador de gasto per cápita de 1,90 USD. Destaca que al alcanzar la etapa II nuestro Programa igualaría dicho índice y sin dejar de lado el que se incluye una vacuna de alta tecnología (DPacT-IPV-Hib), recientemente incorporada en México y que cuenta con vasta experiencia en el mundo desarrollado. Además, los costos anuales involucrados hasta la segunda etapa son comparables a cualquier Programa del Ministerio de Salud de Chile, de similar impacto en Salud Pública.

De acuerdo a lo expuesto en el presente documento, consideramos de la mayor relevancia la implementación de estas propuestas.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Antonio Banfi la revisión del documento y al Dr. Leonardo Maggi por la información técnica aportada.

Referencias

- 1.- *Grosheide P, van Damme P*: Prevention and control of hepatitis B in the community. In: Hallauer J, Kane M, McCoy E., Meleus A., Moure C. (Editors), Communicable Diseases Series, 1. World Health Organization, Geneva 1996.
- 2.- *Ministerio de Salud*. Encuesta Nacional de Salud. MINSAL 2005. www.minsal.cl
- 3.- *Ministerio de Salud*. Estadísticas Hospitalarias 2006. www.minsal.cl
- 4.- *Spanjaard L, van den Hof S, de Melker HE, Vermeerde Bondt PE, van der Ende A, Rijkers GT*: Increase in the number of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 2738-42.
- 5.- *Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ*: *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology* 2004; 113: 163-74.
- 6.- *Kelly DF, Pollard AJ, Moxon ER*: Immunological Memory: The Role of B Cells in Long-term Protection Against Invasive Bacterial Pathogens. *JAMA* 2005; 294: 3019-23.
- 7.- Study A3R31/38 Hexavac™. Study E2I29 Pentaxim™. Protocolos no publicados: Sanofi Pasteur Files.
- 8.- *Cruces P, Donoso A, Camacho J, Llorente M*: Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infect* 2006; 23: 50-4.
- 9.- *Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al*: Incidence of Hepatitis A in Israel Following Universal Immunization of Toddlers. *JAMA*. 2005; 294: 202-10.
- 10.- *World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response*. Hepatitis A. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7. WHO/CDS/CSR/EDC/2001.12: pp.20-21. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisA_whocdscsredec2000_7.pdf
- 11.- *Ministerio de Salud*. Boletín Epidemiológico El Vigía N° 22; 9/12/2005. www.minsal.cl
- 12.- *Zacarias J, Lobos T, Silva G, Fuenzalida V*: Estudio de anticuerpos IgG de virus de Hepatitis A en una población de 20 a 49 años, pertenecientes al estrato económico medio-alto (ABC1) de la región metropolitana. *Gastro Latinoamérica* 2004; 15: 186-90.
- 13.- *Cofré J, Abarca K*: Hepatitis A Vaccine. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 243-52.
- 14.- *CDC*. ACIP. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Vaccines to prevent HA. Resolution n° 10/05-1. 2006. www.cdc.gov/nip/vcf/acip_resolutions/1005-1hepa.pdf
- 15.- *Valenzuela MT, Jacobs RJ, Arteaga O, Navarrete MS, Meyerhoff AS, Innis BL*: Cost-effectiveness of universal childhood hepatitis A vaccination in Chile. *Vaccine* 2005; 23: 4110-9.
- 16.- *World Health Organization*. Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines. 1996. WHO Technical Report Series, N° 878. Anexo 2 http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular_pertussis/WHO_TRS_878_A2.pdf
- 17.- *Markel H*: April 12, 1955 - Tommy Francis and the Salk Vaccine. *NEJM* 2005; 352: 1408-10.
- 18.- *Echegoyen C*: En: World Congress of Paediatric Infectious Diseases. Varsovia 2005.
- 19.- *Tormans G, Van Doorslaer E, van Damme P, Clara R, Schmitt HJ*: Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 395-7.
- 20.- *World Health Organization*. 1988. WHA. WHO Resolution 41.28.
- 21.- *Aylward RB*: Global health goals: lessons from the worldwide effort to eradicate poliomyelitis. *Lancet* 2003; 362: 909-14.
- 22.- *World Health Organization*. WHA. WHO. 2006 Resolution EB117. R1.
- 23.- *CDC*. Acute flaccid paralysis surveillance. *MMWR* 2004; 53: 1113-6.
- 24.- *Kew OM, Wright PF, Agol VI, et al*: Circulating Vaccine-derived polioviruses: Current state of knowledge. *Bull WHO* 2004; 82: 16-23. <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/1/en/index.html>
- 25.- *Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F, et al*: Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United State, México, Brazil and the United Kingdom. *Bull WHO* 2004; 82: 3-8.
- 26.- *Asturias EJ, Grazioso CF, Luna-Finema S, et al*: Poliovirus excretion in Guatemala adults and children with HIV infection and children with cancer. *Biologicals* 2006; 34: 109-12.

- 27.- *Rodríguez R*: Bases para la introducción de la Vacuna Pentavalente con *Pertussis* Acelular y Polio Inactivada. *Vacunación Hoy* 2006; 14: 1-3.
- 28.- *Grose C*: Varicella vaccination of children in the United States: Assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005; 33: 89-95.
- 29.- *Patel RA, Binns HJ, Shulman ST*: Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 2004; 144: 68-74.
- 30.- *Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF*: Decline in Mortality Due to Varicella after Implementation of Varicella Vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352: 450-8.
- 31.- *World Health Organization*. The Weekly Epidemiological Record. Varicella Vaccines. 1998; 73: 241-8.
- 32.- *Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, et al*: The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine* 2003; 21: 1256-67.
- 33.- *Comité Consultivo de Inmunizaciones*. Vacuna Anti Varicela en Chile. *Rev Chil Infectol* 2001; 18: 225-9.
- 34.- *Abarca K, Hirsch T, Potin M, et al*: Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago-Chile: Espectro clínico y estimación de costos directos. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 397-404.
- 35.- *Comité Consultivo de Inmunizaciones*. Declaración del CCI respecto a vacuna anti-rotavirus. *Rev Chil Infectol* 2006; 23: 124-7.
- 36.- *Ministerio de Salud*. Boletín Epidemiológico El Vigía N° 22 9/12/2005. www.minsal.cl
- 37.- *Lagos R, San Martín O, Erazo A, et al*: Epidemiología de las enfermedades invasoras causadas por *Streptococcus pneumoniae* en niños chilenos: Proyecciones clínicas y de salud pública. *Rev Chil Infectol* 2001; 18: 15-21.
- 38.- *Inostroza J*: Incidencia anual de infecciones invasivas y sitios estériles de *Streptococcus pneumoniae* durante 10 años de seguimiento en Temuco, Chile. Datos no publicados. 2006. (Clin Vaccine Immunol Submitted).
- 39.- *López E*: Proyecciones de las vacunas anti neumocócicas conjugadas en Latinoamérica. *Rev Chil Infectol* 2001; 18: 25-30.
- 40.- *Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al*: Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2005; 365: 1139-46.
- 41.- *Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al*: The Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
- 42.- *Maldonado A, Hormazabal JC, Luchsinger V, et al*: Caracterización de *Streptococcus pneumoniae* recibidos en el ISP en el período 2000-2005. XXIII Congreso Chileno de Infectología 2006 <http://www.sochinf.cl/congreso.htm>
- 43.- *Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, et al*: Decrease of Invasive Pneumococcal Infections in Children Among 8 Children's Hospitals in the United States After the Introduction of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2004; 113: 443-9.
- 44.- *Muñoz N, Bosh FX, SanJosé S, et al*: Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
- 45.- *Zur Hausen H*: Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Sem Cancer Biol* 1999; 9: 405-11.
- 46.- *Ministerio de Salud*. Guía Clínica Cáncer Cérvico Uterino. www.minsal.cl
- 47.- *Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al*: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
- 48.- *Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al*: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 y 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005; 6: 271-8.
- 49.- *CDC*. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP Meeting Minutes. June 29 - 30. 2006. www.cdc.gov/nip/acip/