

Rotavirus y Vacunas *contra el* Rotavirus

Acta del Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus

7 al 9 de julio de 2004
Ciudad de México



Agradecimientos

El Comité Organizador del Simposio desea agradecer a las siguientes organizaciones por su apoyo al Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus:

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

Emprendimiento Conjunto Aventis-MSD

GlaxoSmithKline Biologicals

Institutos Nacionales de Salud

Instituto de Vacunas Albert B. Sabin

Laboratorios de Investigación Merck

Organización Mundial de la Salud

Organización Panamericana de la Salud

Programa de Vacunas contra el Rotavirus en el Programa
para Tecnología Apropriada en Salud

Acta del Sexto
Simposio Internacional
sobre el Rotavirus

7 al 9 de julio de 2004
Ciudad de México

editado por Bernice Wuethrich

traducido pro Silvia Colla

Acta del Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus

Instituto de Vacunas Albert B. Sabin
Oficina de Programas Internacionales
1718 Connecticut Ave., N.W.
Suite 700
Washington, DC 20009
teléfono: 202-265-6515
fax: 202-785-3849
www.sabin.org

© 2005 El Instituto de Vacunas Albert B. Sabin
Derechos reservados.

No se copiará ni transmitirá de ninguna manera parte alguna de este libro, con excepción de los pasajes utilizados en las revisiones, sin el permiso por escrito de la editorial.

Primera edición 2005
Impreso y encuadernado en los Estados Unidos de América

Diseño del libro: Saunders Design

Índice

Prólogo	v
Resumen	vii
Introducción	1
Temas fundamentales del día	1
Razón por la que necesitamos una vacuna contra el rotavirus	2
Sesión I. Epidemiología y carga de la morbilidad	6
Redes regionales de vigilancia del rotavirus	6
El rotavirus en Asia	7
El rotavirus en África	8
El rotavirus en América Latina	8
Sesión II. Virología, patogenia e inmunidad	11
Diversidad del rotavirus	11
La incidencia de la diversidad en las vacunas	11
Patogenia	12
Inmunidad	12
Lactancia materna: Protección contra el rotavirus	13
Análisis	13
Sesión III. Experiencia anterior con las vacunas contra el rotavirus	14
Veinte años de experiencia con las vacunas	14
RotaShield	15
Análisis	17
Sesión IV. Resultados de las nuevas vacunas contra el rotavirus	18
RotaTeq: Antecedentes y avances realizados	18
Rotarix: Antecedentes y avances realizados	19
Análisis	20
Otras estrategias en el ámbito de las vacunas	20
—Una vacuna de virus bovinos para protección amplia	20
—Rescate de RotaShield	21
—Vacunas neonatales	22
—Alternativas a las vacunas orales de virus vivos	22
Sesión V. De las vacunas a los programas ampliados de ejecución	24
El costo es fundamental	24
Reparación del sistema descompuesto para el financiamiento de vacunas	25
Promoción y comunicaciones	26
Análisis	28

Sesión VI. Mesa redonda: Perspectivas en la introducción de vacunas—	
La función de las alianzas entre los sectores público y privado	30
Dra. Elaine Esber, Laboratorios de Investigación Merck	30
Dr. Steve Wiersma, Organización Mundial de la Salud	31
Dr. Tore Godal, Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización	32
Dr. Steve Landry, Fondo de Vacunas y Copresidente del Grupo de Trabajo Financiero de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización	33
Dr. Jean Stephenne, GlaxoSmithKline Biologicals	33
Dra. Rosario Quiroga, Viceministra de Salud de Bolivia	35
Declaración de los representantes de los ministerios de salud en las Américas	37
Lista de participantes	38

Lista de figuras

Figura 0.1: Información sobre el rotavirus	2
Figura 0.2: El estado de la salud infantil	4
Figura 1.0: Redes de vigilancia del rotavirus: Infraestructura clave en las fases previas a la comercialización y posterior a ella	7
Figura 1.1: Estudio de vigilancia hospitalaria multicéntrico en América Latina para niños menores de tres años de edad, enero a junio de 2003	8
Figure 1.2: Disease and Economic Burden of Rotavirus in Mexico— A Prospective Study of 119 Cases, March-June 2004	9
Figura 4.1: Nuevas estrategias de fiscalización	23
Figura 5.1: Información y cifras sobre el financiamiento de vacunas	24
Figura 5.2: Los grandes protagonistas en el financiamiento de vacunas	25

Lista de recuadros

Recuadro 0.1: Salud, economía y pobreza: la inmunización como una prioridad para el desarrollo	3
Recuadro 3.1: Reevaluación de la asociación entre la vacuna contra el rotavirus y la invaginación intestinal	16

Prólogo

Los organizadores del Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus reconocen los esfuerzos de los ministros de salud de los países participantes y de los expertos científicos de todo el mundo que ponen de manifiesto dedicación a la salud de los niños, en especial en relación con el problema importante de la enfermedad por rotavirus.

El rotavirus produce diarrea y vómitos graves, los cuales suscitan la deshidratación por la cual mueren 500.000 niños por año. Prácticamente, a nivel mundial, los niños contraen la infección en los primeros cinco años de vida. No obstante, 80% de las muertes ocurre en los países en desarrollo. Nuestra meta durante la reunión en México, la cual está plasmada en la presente acta, fue evaluar el avance realizado hacia vacunas inocuas, eficaces contra el rotavirus y abordar la pregunta de cómo garantizar su disponibilidad para los niños con menores recursos del mundo. Los datos recientes sobre el grado y la carga del virus en los países en desarrollo así como conocimientos sobre su biología y patología agregan puntualidad a este documento.

El simposio abordó temas apremiantes de carácter científico, social y económico a los que se enfrenta la prevención del rotavirus. Agradecemos a las organizaciones convocadoras y a las personas que ofrecieron su apoyo por hacer posible esta reunión histórica.

Comité Organizador del Simposio

Ciro A. de Quadros, MD, MPH
Instituto de Vacunas Albert B. Sabin

Roger I. Glass, MD, PhD
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

Jon K. Andrus, MD
Organización Panamericana de la Salud

José Ignacio Santos, MD
Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Duncan Steele, MD
Organización Mundial de la Salud



**Sixth International
Rotavirus
Symposium**
Mexico City, Mexico
July 7-9, 2004

**Sexto Simposio
Internacional
sobre el Rotavirus**
Ciudad de México, México
7-9 de julio de 2004



Resumen

Con **dos vacunas nuevas** próximas a finalizar los ensayos clínicos, la comunidad mundial del rotavirus se encuentra en una **coyuntura fundamental** en el esfuerzo por superar la mortalidad devastadora **ocasionada por el rotavirus.**

La introducción rápida de vacunas inocuas, eficaces y asequibles contra el rotavirus es una necesidad apremiante en los países en desarrollo, en los cuales mueren 500.000 niños por año a raíz de la enfermedad, en virtud de las estimaciones más recientes de mortalidad presentadas en el Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus.

El simposio marcó un hito en el esfuerzo realizado durante décadas para ingresar estas vacunas al mercado. Por primera vez, científicos, encargados de la formulación de políticas, economistas, expertos en salud pública y la comunidad de donantes en su conjunto abordaron las cuestiones científicas, sociales y económicas que deben resolverse para que las vacunas contra el rotavirus se tornen accesibles de manera generalizada para los niños que más las necesitan, aquellos que residen en países en desarrollo.

El rotavirus, descubierto en primer término por la Dra. Ruth Bishop en 1973, se describe como una “infección democrática” que afecta a casi todos los niños, independientemente de su nivel de riqueza o pobreza, en los primeros cinco años de vida. Sin embargo, son los niños más pobres del mundo los que seguramente morirán a raíz del rotavirus. Más del 80% de las muertes por rotavirus ocurren en países en desarrollo donde los recursos son escasos y los sistemas de atención de la salud, inadecuados. Si la comunidad mundial de la salud interrumpe prácticas anteriores y se centra en ensayos clínicos y medidas para la obtención de licencias en los países de ingresos medianos y bajos, salvará y cambiará la vida de niños demasiado enfermos y débiles crónicamente que impide incluso su asistencia a la escuela .

Con dos vacunas nuevas próximas a finalizar los ensayos clínicos, la comunidad mundial del rotavirus se encuentra en una coyuntura fundamental en el esfuerzo por superar la mortalidad devastadora ocasionada por este. La introducción exitosa, generalizada, de estas vacunas dependerá de las respuestas a tres preguntas esenciales:

- 1) **Eficacia:** ¿Serán las vacunas nuevas tan buenas para los niños en los países de ingresos más bajos como lo son para los niños en los países de ingresos altos y medianos?
- 2) **Inocuidad:** ¿Se retirarán las vacunas del mercado a raíz de unos cuantos eventos adversos?
- 3) **Costo:** ¿Se fijarán el precio y el financiamiento de las vacunas nuevas de manera que se garantice la capacidad de acceso y la sostenibilidad a largo plazo?

El costo y el financiamiento de la adquisición son algunos de los temas más críticos en la introducción de vacunas nuevas contra el rotavirus.

**Las redes de vigilancia ya han brindado
conocimientos nuevos sobre las
cargas de la morbilidad regionales y mundiales
y han contribuido a un cálculo revisado al alza de 608.000
muertes de menores de cinco años a raíz del rotavirus
en todo el mundo anualmente.**

Sin el compromiso político y financiero sostenido a nivel mundial, regional y nacional, el rotavirus continuará causando enfermedad y muerte en los niños del mundo. Se necesitan con urgencia medidas decisivas.

En una declaración firmada en el transcurso del simposio por los funcionarios de salud de 16 países de América Latina, los delegados aceptaron “continuar brindando apoyo a las inmunizaciones en la región como un bien regional común y como prioridad política impostergable” así como “facilitar la introducción de la vacuna contra el rotavirus, tan pronto se torne disponible a un precio asequible para los países en la región”.

Redes de vigilancia del rotavirus

La clave para el éxito de los programas de vacunas contra el rotavirus es la creación de sistemas regionales robustos de vigilancia para la generación de datos integrales y sistemáticos sobre la carga de la morbilidad y la previsión precisa de la demanda de vacunas. Los investigadores de Asia, África y América Latina informaron sobre el inicio y la expansión de tales redes en sus regiones. En cada región, las redes han sido catalizadoras para aprovechar y afianzar la capacidad científica local e iniciar alianzas colaborativas.

La vigilancia ya ha brindado conocimientos nuevos sobre las cargas de la morbilidad regionales y mundiales y ha contribuido a un cálculo revisado al alza de 608.000 muertes de menores de cinco años a raíz del rotavirus en todo el mundo anualmente. Ha revelado combinaciones complejas de cepas diferentes de la vacuna en regiones distintas e indicó la importancia de cepas emergentes. Esta información ya ha alertado a la comunidad de la salud pública sobre la importancia de realizar el seguimiento de la reactividad cruzada en relación con las vacunas experimentales.

Las redes de vigilancia son esenciales en conexión con las medidas para reseñar la enfermedad, desde la evaluación de la eficacia de las vacunas y la identificación de los serotipos hasta el cálculo de la carga económica de la infección. Por otra parte, tendrán suma importancia en la identificación y la evaluación rápidas de todo incidente adverso y la formulación de respuestas adecuadas por parte de la comunidad mundial de la salud. En todas estas regiones es crítico contar con vigilancia contundente tanto antes de la concesión de licencias para las vacunas como posteriormente.

Finalmente, los datos de vigilancia se usarán en las actividades de promoción y comunicación dirigidas a los gobiernos nacionales, los donantes, los trabajadores de atención de la salud y los padres de los recién

Está surgiendo un camino viable. Las alianzas entre los sectores privado y público constituyen una estrategia prometedora e innovadora a la financiación de las vacunas.

nacidos. Los datos que surjan de estas redes servirán como los datos probatorios requeridos para ayudar a las personas encargadas de tomar decisiones que se enfrentan a elecciones difíciles en la asignación de recursos limitados.

Riesgos y beneficios

A medida que se aproxima la introducción de vacunas nuevas, la comunidad mundial de la salud debe llegar al consenso en torno a temas clave, como los niveles aceptables de riesgo para complicaciones del tipo de la invaginación intestinal (bloqueo de los intestinos). En 1999, la invaginación intestinal surgió como un problema presunto en relación con la vacuna, lo cual produjo el retiro de RotaShield, la primera “vacuna antidiarreica”, del mercado estadounidense.

A partir de entonces, los investigadores han mejorado su entendimiento del riesgo real de invaginación intestinal a raíz de RotaShield. Se ha revisado ese riesgo a la baja drásticamente, de 1 en 2.500 niños vacunados a 1 en 20.000 – 40.000 casos. Esto se compara a un riesgo de muerte por rotavirus mismo de 1 en 250 para algunos de los países más pobres. Por otra parte, según se informó en el simposio, el riesgo se correlacionó claramente con la edad del niño al momento de la primera vacunación. Los niños vacunados en los primeros tres meses de vida tuvieron un riesgo tangiblemente menor de invaginación intestinal que los niños que recibieron la primera vacunación entre los 4 y los 9 meses de vida. Finalmente, esto hizo que muchos en el simposio recomendaran limitar la primera dosis de vacunación con las vacunas nuevas a lactantes menores de 90 días de vida.

Las nuevas vacunas actuales son considerablemente diferentes de RotaShield en maneras que pueden reducir más aún el riesgo de invaginación intestinal. Se han diseñado ensayos clínicos para detectar el umbral de riesgo más alto atribuido a RotaShield en primera instancia.

Si bien las de pruebas de inocuidad constituyen un aspecto esencial y normal del desarrollo de vacunas, surge la pregunta: “¿Cuál es un nivel de riesgo aceptable?” Los expertos en salud deben considerar detenidamente los riesgos y los beneficios de la vacunación contra el rotavirus que varían a la luz de las tasas radicalmente diferentes de mortalidad en los países pobres en comparación con los países ricos.

Las vacunas y el financiamiento

Cuando se celebró el simposio, dos vacunas nuevas, RotaTeq (Merck) y Rotarix (GlaxoSmithKline [GSK]) se encontraban próximas a concluir los ensayos clínicos de fase III. Otras vacunas en estudio con buenas perspectivas posiblemente, como las vacunas recombinantes de virus bovinos y de virus humanos, neonatales y parenterales, estaban en diferentes etapas de desarrollo. Independientemente de las propiedades únicas de estas vacunas, su introducción debe enmarcarse en virtud de la eficacia, la inocuidad, la capacidad de acceso y la sostenibilidad.

El costo y el financiamiento de la adquisición son algunos de los temas más críticos en la introducción de vacunas nuevas contra el rotavirus. Si bien todos concuerdan que las vacunas deben ser accesibles, es bajo el nivel de acuerdo sobre lo que eso significa. En América Latina, por ejemplo, muchos países tienen problemas para pagar el precio de US\$ 3,86 por dosis de una vacuna combinada que protege contra difteria, tos ferina, tétano, Haemophilus influenzae b y hepatitis B. Los niños necesitan al menos tres inyecciones. Simultáneamente, las compañías farmacéuticas que invierten cientos de millones de dólares en el desarrollo de vacunas nuevas no pueden continuar con la investigación y el desarrollo si no logran el rendimiento de sus inversiones. GSK describió un sistema de fijación de precios multiestratificado (orientado a países de ingresos altos, medianos y bajos y a los sectores público y privado dentro de los países) que podría dar respuesta a algunas de las preocupaciones de los países en desarrollo. No obstante, hasta el momento no hay compromisos claros para poner la vacuna a disposición de las naciones más pobres, ni un acuerdo sobre financiamiento, a largo plazo. No solo deben comprometerse más recursos a los programas de vacunas contra el rotavirus, sino que son necesarios también compromisos financieros exigibles a largo plazo.

No obstante, está surgiendo un camino viable. Las alianzas entre los sectores privado y público constituyen una estrategia prometedora e innovadora a la financiación de las vacunas. Los protagonistas centrales de estas medidas son la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de Vacunas contra el Rotavirus (PVR), el Instituto de Vacunas Albert B. Sabin (IVS) y donantes privados. En coordinación con fabricantes farmacéuticos como GSK y Merck, la comunidad mundial de la salud está próxima a poner al alcance de los niños del mundo vacunas contra el rotavirus que se necesitan con urgencia.

El rotavirus es “una enfermedad a la que le ha llegado la hora”. El trabajo conjunto por parte de la comunidad mundial puede detenerlo.

**El rotavirus es “una enfermedad a la que le ha
llegado la hora”.**
El trabajo conjunto por parte
de la comunidad mundial puede **detenerlo.**

Introducción

El Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus celebrado del 7 al 9 de julio de 2004 en Ciudad de México, reunió a 350 participantes en torno a un análisis de gran alcance sobre una enfermedad que es responsable por 1 de cada 20 muertes infantiles en el mundo en desarrollo, casi 5% de todas las muertes en niños menores de cinco años de edad. El Dr. Ciro de Quadros, Director de Programas Internacionales del Instituto de Vacunas Albert B. Sabin, dio la bienvenida a los participantes y puso de relieve que la reunión se celebraba en una coyuntura fundamental del esfuerzo por derrotar el rotavirus: seguramente dos nuevas vacunas que salvarán vidas estarían disponibles en el futuro cercano. Ese hecho pone de manifiesto la necesidad de abordar la capacidad de acceso a las vacunas por parte de los niños en los países en desarrollo.

Temas fundamentales del día

Los oradores que realizaron la introducción señalaron algunos acontecimientos que se abordarían en el simposio:

- Una estimación mundial nueva de la carga de la morbilidad del rotavirus: 608.400 niños mueren a raíz del rotavirus anualmente, muchos más de los 440.000 calculados anteriormente.
- Los resultados de las redes de vigilancia del rotavirus en África, Asia y América Latina, análisis económicos de la carga de la morbilidad y la eficacia en función de los costos de las nuevas vacunas;
- Una reevaluación del riesgo de invaginación intestinal (bloqueo del intestino) en conexión con RotaShield, una vacuna contra el rotavirus que se utilizó en los Estados Unidos a finales de la década de 1990.
- Avances realizados en la formación de alianzas entre los sectores público y privado necesarias para acelerar el desarrollo y la introducción de vacunas contra el rotavirus en los países pobres donde la necesidad es mayor.
- El compromiso del Ministro de Salud mexicano con la introducción de una vacuna contra el rotavirus en 2005; el primer país en América Latina que estableció un compromiso de esta tipo.

El Dr. Julio Frenk Mora, secretario de salud de México, dejó inaugurado oficialmente el simposio, y señaló que el rotavirus “es una prioridad muy, muy importante de la salud pública” para México y para las Américas. Instó a la comunidad internacional de científicos, médicos clínicos, profesionales de la salud pública, encargados de formular políticas, empresas de vacunas y miembros de la comunidad de donantes

Si los ministros de salud introdujesen una vacuna contra el rotavirus en la actualidad, en uno, dos o tres años observarían realmente una caída mensurable en las hospitalizaciones, quizá en las muertes y en las consultas clínicas. Durante su período en el poder, verán estos cambios.

—Dr. Roger Glass
*Centros para el Control y la Prevención
de Enfermedades de los Estados Unidos*

Figura 0.1

Información sobre el rotavirus

El rotavirus:

- está caracterizado por diarrea aguda grave asociada con vómitos que pueden producir la deshidratación, el choque y la muerte.
- constituye la única causa más importante de muertes por diarrea en los niños de hasta cinco años de edad.
- es un virus que cobra la vida de más de 600.000 niños todos los años; más de 80% en los países en desarrollo.
- es responsable por 75.000 hospitalizaciones y 15.000 muertes en América Latina.
- es una enfermedad que no está afectada por las mejoras en saneamiento y salud.
- es una enfermedad prevenible por vacunación.

representados en el simposio a que analizaran minuciosamente y compartieran los últimos desarrollos en la investigación y en los temas científicos en relación con la introducción de la vacuna. Compartió la propia experiencia de México con la reducción marcada de las muertes infantiles a raíz del cólera y de otras enfermedades diarreicas; todas menos aquellas muertes a raíz del rotavirus específicamente. Afirmó que “esta persistencia del rotavirus es mundial verdaderamente”. “La introducción de la vacuna contra el rotavirus es de carácter prioritario y el reconocimiento mundial de su importancia ha acelerado las actividades en torno a las vacunas”. (Véase la figura 0.1)

El Dr. Jon Kim Andrus, Jefe de la Unidad de Inmunizaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), relacionó el esfuerzo para derrotar el rotavirus a la necesidad de reducir las inequidades y, en especial, disminuir la brecha en tecnologías de vacunas entre los países; una meta con la cual está comprometida la OPS. Por ejemplo, el Fondo Rotatorio de la OPS trabaja con países en América Latina que están comprometidos decididamente con la inmunización infantil. Andrus afirmó que “hemos estado a cargo de la administración durante más de 25 años, una vez más con el propósito de reducir las inequidades y establecer un precio económico equitativo de las vacunas para todos los niños, en especial para los niños que más las necesitan”. Por otra parte, concluyó que “la OPS continuará promoviendo arduamente la introducción de la vacuna contra el rotavirus”.

El Dr. David Bloom, un economista de la Facultad de Salud Pública de Harvard, describió un contexto económico amplio dentro del cual visualizar la introducción de la vacuna contra el rotavirus. Esbozó una teoría económica en evolución que evalúa la repercusión de la salud en el desarrollo y la riqueza de una nación y la función que desempeñan las vacunas. (Véase el recuadro 0.1)

Razón por la que necesitamos una vacuna contra el rotavirus

El Dr. Roger Glass, Jefe de la Sección de Gastroenteritis Vírica de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, indicó que el rotavirus es una enfermedad democrática dado que infecta a todos los niños, tanto ricos como pobres. A nivel mundial, la cifra de niños afectados por el rotavirus supera anualmente los 100 millones; casi 2 millones son hospitalizados, 25 millones son tratados ambulatoriamente y se producen

Recuadro 0.1

Salud, economía y pobreza: la inmunización como una prioridad para el desarrollo

Dr. David Bloom, economista, Facultad de Salud Pública de Harvard

La investigación nueva revierte una antigua ecuación de la economía: mientras que la teoría económica reconoce que mayor riqueza contribuye a mejor salud, el Dr. Bloom describió la interpretación más reciente que la salud misma genera riqueza.

Bloom dijo que “esta investigación inédita revela el carácter central, la función catalítica y el énfasis que tiene la salud de la población en el proceso relacionado a través del cual aumentan los ingresos nacionales y se mitiga la pobreza y el sufrimiento humano”.

La mano de obra más sana implica más productividad, más energía, mejor salud mental, menos ausentismo y menos “presentismo” (cuando concurren a trabajar las personas sintiéndose enfermas y distraídas). Las personas más sanas tienden a invertir más en educación (dado que tienen una mejor oportunidad de recuperar el costo de sus inversiones) y la educación misma impulsa el crecimiento económico. Los niños más sanos tienen un mejor desarrollo cognitivo, seguramente asistirán a la escuela y aprovecharán más el día escolar. Las personas más sanas con ciclos de vida previstos más prolongados seguramente invertirán y ahorrarán para la jubilación. Y existen datos probatorios que las poblaciones con buena salud son imanes poderosos que atraen la inversión extranjera directa, la cual constituye otro canal más para la acumulación de capitales de un país.

Bloom explicó que “la salud de la población parece ser una variable predictiva sumamente robusta y poderosa del crecimiento económico”. Como regla general, una ganancia de 10 años en la expectativa de vida se traduce en casi un punto porcentual adicional en el crecimiento anual de los ingresos, una ganancia importante dado que la economía mundial crece 2% a 3% por año. Por otra parte, “las ganancias de diez años en la expectativa de vida son alcanzables por muchos países en desarrollo”.

Un medio fundamental de aumentar la expectativa de vida es la reducción de la tasa de mortalidad infantil a través de la vacunación contra las enfermedades de la infancia. Bloom sugirió considerar a los programas de vacunación se pueden considerar como un instrumento del crecimiento económico. En un estudio, Bloom y su colega David Canning analizaron el beneficio económico que se devengaría de la ejecución plena del programa de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI). Este procura ampliar el uso de las vacunas tradicionales de la infancia, aumentar la cobertura de las vacunas subutilizadas y contribuir al financiamiento para la introducción de vacunas previstas, como la vacuna contra el rotavirus, en 75 de los países más pobres del mundo. A fin de calcular la tasa de rendimiento de la inversión completa en este programa, Bloom convirtió las estimaciones de las muertes evitadas debido a la inmunización en aumentos en la expectativa de vida. Luego utilizó modelos económicos para traducir la expectativa de vida más alta, es decir las mejoras en el estado de salud, en crecimiento de los salarios e ingresos per cápita. Determinaron que la tasa de rentabilidad de la inversión completa en este programa sería del orden del 12% al 18%, con lo cual se equipara a la inversión en educación básica como un instrumento del crecimiento y el desarrollo económicos.

Figura 0.2

El estado de la salud infantil

Lo bueno

- La tasa de mortalidad infantil disminuyó casi 60% de 1960 a 2002.
- La cobertura de inmunización se expandió de 5% a 10% de los niños en 1974 a aproximadamente 75% de los niños en 1990.

Lo malo

- Más de 10 millones de niños de hasta 5 años de edad murieron en 2002.
- Los niños de hasta 5 años de edad conforman casi 10% de la población mundial, pero representan casi 20% de las muertes mundiales.
- Seis a siete millones de los más de 10 millones de muertes infantiles fueron prevenibles.
- Cerca del 10% de esas muertes prevenibles se debieron a la infección por rotavirus.

Lo feo

- Las disparidades en la expectativa de vida entre los países ricos y los pobres supera más de 40 años.
- Las tasas de mortalidad infantil varían por un factor mayor a 50.
- Crece la disparidad en la mortalidad infantil. En 1960, la mortalidad infantil era cinco veces más alta en los países en desarrollo en comparación con los países industrializados; en 1990, 10 veces más alta y en 2002, 13 veces más alta.

* De la presentación del Dr. David Bloom, Facultad de Salud Pública de Harvard.

aproximadamente medio millón de muertes. “Y los cálculos se revisarán al alza con el próximo orador”, afirmó Glass. (Véase la figura 0.2)

Dijo que “las enfermedades diarreicas en realidad son algunas de las más comunes entre las personas”. Una vacuna salvará vidas en los países en desarrollo, donde ocurre la mayoría de las muertes, y ahorrará hospitalizaciones, consultas médicas y costos en los países desarrollados. Por ejemplo, en los Estados Unidos, las hospitalizaciones alcanzan aproximadamente entre 60.000 y 70.000 por año a raíz del rotavirus.

Las actividades para el desarrollo de una vacuna comenzaron hace más de 20 años y, en 1998, RotaShield recibió la licencia para uso en los Estados Unidos. Glass expresó que “fue anunciada como la primera vacuna específicamente contra las enfermedades diarreicas”. Pero nueve meses después de su introducción, se identificaron 15 casos de invaginación intestinal en niños vacunados y RotaShield fue retirada voluntariamente del mercado.

Desde entonces, ha evolucionado el entendimiento científico del riesgo exacto de invaginación intestinal y se ha recalculado la evaluación inicial del riesgo de 1 en 2.500 niños vacunados a menos de 1 en 32.000. Glass describió los resultados de un nuevo estudio que la Dra. Lone Simonsen presentaría en la reunión. Determinó que el riesgo de invaginación intestinal en niños menores de 3 meses de vida se encuentra entre 1 en 30.000 y 1 en 40.000. “Y es este problema de la invaginación intestinal que aún perdura y que esperamos ansiosamente superar con una vacuna nueva”, afirmó Glass.

Si bien vacunas orales nuevas están al alcance, aún enfrentan obstáculos que deben superar. Se relacionan con preguntas sobre la eficacia (en especial para los niños en los países en desarrollo más pobres), la inocuidad y el costo.

La salud de la población **parece** ser una **variable predictiva** sumamente **robusta y poderosa** del crecimiento económico. Como regla general, una ganancia de 10 años en la expectativa de vida **se traduce** en casi un punto porcentual adicional en el crecimiento anual de los ingresos, una **ganancia importante** dado que la economía mundial crece 2% a 3% por año.

—Dr. David Bloom
Facultad de Salud Pública de Harvard

Glass preguntó: “¿Qué podemos hacer para acelerar el desarrollo y la introducción de estas vacunas?” ¿Cómo garantizamos el abastecimiento adecuado a costo asequible?” Desde la perspectiva mundial, costo asequible significa precios que permitan la introducción sostenida y el abastecimiento adecuado para los 130 millones de niños que nacen en el mundo cada año.

Glass describió el Programa de Vacunas contra el Rotavirus (PVR), iniciado por la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI, por sus siglas en inglés), que trabaja en pos de la introducción acelerada de las vacunas en el transcurso de los próximos cinco a diez años para niños en los países en desarrollo. A fin de lograr esta meta, son necesarias cuatro cosas, en opinión de Glass:

- 1) Una cantidad de vacunas orales de virus vivos que sean inocuas, eficaces y económicas;
- 2) Redes de vigilancia que evalúen la carga de la morbilidad, estudien las cepas víricas emergentes en diferentes regiones, supervisen la incidencia de las vacunas cuando se introducen, realicen el seguimiento de eventos adversos en relación con las vacunas y pronostiquen precisamente la demanda de vacunas.
- 3) Actividades decididas para la promoción y la comunicación con los ministros de finanzas y salud de manera que cuenten con la información que necesitan para introducir vacunas contra el rotavirus, y
- 4) Inventario de vacunas, constituido con el transcurso del tiempo y sobre la base de diferentes principios.

Sesión I. Epidemiología y carga de la morbilidad

Si bien el rotavirus es la causa principal de gastroenteritis grave en la infancia en el mundo, los investigadores no tienen un panorama completo del alcance real. La vigilancia hospitalaria ha sido irregular y los cálculos de la prevalencia mundial dependen de informes que suelen tener más de 15 años de antigüedad. Pero, actualmente, los investigadores en muchas partes del mundo están intensificando sus esfuerzos para obtener un panorama actualizado de la prevalencia. Algunos de los investigadores que dirigen estas actividades en América Latina, Asia, África y los Estados Unidos presentaron informes sobre sus hallazgos. Además de generar datos epidemiológicos, los investigadores en América Latina, en especial, están comenzando a evaluar los costos relacionados a la enfermedad por rotavirus. El contexto de la sesión estuvo determinado por un cálculo mundial revisado de la mortalidad por este virus.

El Dr. Umesh Parashar, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, presentó datos nuevos que sugieren que la cantidad de muertes anuales en relación con el rotavirus de niños menores de 5 años de edad alcanza 608.400 ó 39% de las muertes a raíz de la diarrea. Esto es considerablemente superior al cálculo mundial anterior de 440.000 muertes infantiles o 22% de las muertes a raíz de diarrea. Si bien las cifras nuevas se basaron en un examen riguroso de los estudios publicados a partir de 2000, el cálculo anterior utilizó estudios llevados a cabo entre 1986 y 1999, con la mayoría de los estudios que se remontan a la década de 1980. El nuevo análisis de Parashar comprendió 41 estudios, 18 de los cuales de países de ingresos bajos, y medianos, y cada uno con 100 pacientes como mínimo. Determinó que 39% de los niños con diarrea grave estaban infectados por el rotavirus. En consecuencia, Parashar calculó el número total de muertes en relación con el rotavirus en el orden de 39% del 1,56 millones de muertes infantiles anuales debido a la diarrea, o 608.400.

Sugirió varias explicaciones posibles para las tasas más altas en estudios más recientes, como el uso de mejores métodos de detección y la posibilidad de que la higiene y el saneamiento mejorados hayan reducido las diarreas bacterianas y parasitarias más que las diarreas víricas. Parashar afirmó: “En tal caso, esto destaca la necesidad de vacunas para controlar estos virus”. Independientemente de cuáles sean las razones básicas, indicó que los resultados han sido congruentes en muchos estudios y regiones.

Redes regionales de vigilancia del rotavirus

Varios de los informes de la sesión sobre las redes regionales de vigilancia del rotavirus respaldaron el cálculo mundial más alto de la mortalidad. Los investigadores han establecido recientemente estas redes en Asia, África y América Latina. Procuran determinar la carga de la morbilidad del rotavirus e identificar las cepas víricas que circulan en una zona determinada. Pero estas redes producen más que datos simplemente sobre la enfermedad. Según lo indicó el Dr. Paul Kilgore de la Red Asiática de Vigilancia del Rotavirus (RAVR), ayudan también a crear y aprovechar la capacidad científica local, formar alianzas en colaboración y preparar la base para la vigilancia adicional y la introducción de vacunas contra el rotavirus. Kilgore afirmó que “uno de los beneficios

En las dos últimas décadas, la mortalidad infantil por diarrea en el mundo disminuyó de 4,6 millones de muertes anuales estimadas a 1,56 millones. Y el interrogante es: ¿ha disminuido la mortalidad por rotavirus al mismo ritmo?

—Dr. Umesh Parashar

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos

Figura 1.0

Redes de vigilancia del rotavirus: Infraestructura clave en las fases previas a la comercialización y posterior a ella

Las redes de vigilancia:

- Generan datos sobre la carga de la morbilidad y pronostican la demanda de vacunas que es crítica en la fijación de precios asequibles para las vacunas.
- Esbozan la enfermedad por rotavirus:
 - Realizan el seguimiento de los serotipos y de las cepas emergentes.
 - Miden la eficacia de las vacunas y la reactividad cruzada.
 - Documentan los eventos adversos en relación con las vacunas, como la invaginación intestinal.
 - Calculan la carga económica mundial de la infección.
- Aprovechan y afianzan la capacidad científica local, instan a la formación de alianzas en colaboración y establecen la base para estudios adicionales.
- Suministran “datos probatorios” para su uso en las campañas de promoción y comunicación.
- En el futuro, servirán como un medio para vigilar la incidencia de un programa de vacunación.

centrales ... es que estamos compartiendo experiencia en la región”. “Esto reduce los costos y ayuda a aunar experiencia muy rápidamente en la región. También ha establecido una base para la capacitación y la infraestructura que se utilizará en estudios adicionales subsiguientes”. (Véase la figura 1.0)

En 1998 se creó en África la Red Africana del Rotavirus (RAR) con el propósito de fomentar la capacidad de investigación local, capacitar a científicos y técnicos de laboratorio, recabar datos de referencia e iniciar estudios de vigilancia sobre la base del protocolo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En Asia, se estableció en 1999 la RAVR, una vigilancia hospitalaria en nueve países, con normas uniformes de la OMS. En América Latina, los investigadores abocados a un estudio de la vigilancia creado para el programa de vacunas de GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) han acumulado una amplia cantidad de datos epidemiológicos, y se han completado en la región tres estudios específicos a los países.

El rotavirus en Asia

Antes del establecimiento de la RAVR, los datos sobre el rotavirus en Asia eran escasos. Por ejemplo, los datos más recientes para Indonesia se remontaban a 1983 y Viet Nam no contaba con pruebas de laboratorio para este virus. Desde el surgimiento de esta red en 1999, se han evaluado a 11.000 niños hospitalizados. Un examen de los dos primeros años de la vigilancia llevada a cabo en 36 hospitales en nueve países determinó que 45% de los casos de diarrea grave se atribuyó a rotavirus, lo cual duplica prácticamente los cálculos anteriores de casi 25%. Los resultados se basaron en informes de China, Tailandia, Indonesia, Hong Kong, Taiwán, Corea, Malasia y Viet Nam, un grupo de países que conformaban la primera vigilancia regional para el rotavirus en el mundo.

Kilgore informó que 11 de los 21 países en la región tienen ahora vigilancia en curso. Agregó que “una de las lecciones principales en todo esto ha sido que la ejecución de redes multinacionales es muy difícil. La uniformización de los métodos demanda mucha atención”. No obstante, “la RAVR ha definido la epidemiología en Asia de manera sin precedentes y estos hallazgos originales han centrado realmente la atención en el rotavirus mientras que antes básicamente no teníamos datos para mostrar”.

El rotavirus en África

El Dr. George Armah, del Instituto de Investigación Médica Noguchi en Accra, Ghana, informó sobre el trabajo de la RAR. Antes de su establecimiento, eran pocos los estudios con más de 100 pacientes publicados en África sobre el rotavirus. Manifestó que “fue desalentador también que solo cinco países en toda África habían realizado cierta genotipificación o determinación de serotipos”. En los últimos seis años, la red ha celebrado cuatro talleres sobre el rotavirus, capacitado a un grupo de técnicos de laboratorio y evaluado 14.000 muestras de heces, 3.000 de las cuales tuvieron resultados positivos para el rotavirus. En la actualidad, la red está integrada por 19 países, lo cual es un incremento a partir de los 11 países que participaron en el primer taller de capacitación.

En general, el 50% de las cepas identificadas en África son G1 mientras que G4 y G8 son las menos comunes. Las cepas G9 surgieron en Nigeria en 1998-1999, mientras que las cepas G2 y G3 se manifestaron en África Occidental en oleadas, con dos o tres años de separación. África Central Occidental y Oriental notificaron las cepas víricas más inusuales. En todo el continente se mezclaron muchas infecciones, con cepas diferentes.

La RAR ha planeado vigilancia ininterrumpida, así como algunos estudios a fin de determinar los costos en relación con el rotavirus. También está estableciendo laboratorios regionales en Ghana, Sudáfrica y Kenia.

El rotavirus en América Latina

En América Latina, investigadores en 11 países vigilan durante seis meses los niños menores de 3 años de edad hospitalizados con diarrea grave. El Dr. Miguel O’Ryan de la Universidad de Chile informó sobre el estudio, realizado para GSK antes de la ejecución de un gran ensayo clínico de una vacuna contra el rotavirus en etapa experimental. La vigilancia se efectuó entre noviembre de 2002 y mayo de 2003, con diferentes fechas de inicio y períodos de vigilancia en distintos países. De las 6.300 muestras evaluadas, 49% fueron positivas a la infección por rotavirus, con amplias diferencias estacionales entre los países, variaciones en la prevalencia de la edad, y diferentes patrones de serotipos. (Véase la figura 1.1)

Figura 1.1

Estudio de vigilancia hospitalaria multicéntrico en América Latina para niños menores de tres años de edad, enero a junio de 2003

- 11 países
- Se presentaron 8.031 niños con episodios de gastroenteritis
- 78% de los niños debieron ser hospitalizados
- Se recogieron 6.521 muestras de heces
- Tasa de detección del rotavirus de 49% (3.122 niños)
- 2 días: duración media general de la hospitalización
- 67% de las personas a cargo del cuidado afectadas financieramente por la enfermedad del niño
- Determinación del serotipo de 1.240 cepas:
 - G1 = 51%
 - G2 = 1%
 - G3 = 10%
 - G4 = 18%
 - G9 = 3%
 - Indeterminado = 17%

*De la presentación del Dr. Miguel O’Ryan, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Figure 1.2

Enfermedad y carga económica del rotavirus en México Estudio prospectivo de 119 casos, marzo a junio de 2004

- US\$ 120-603 = ingreso familiar medio mensual
- US\$ 103,50 = costos médicos directos por familia
- 32 horas de 20% a 86% del ingreso mensual = pérdida media familiar de tiempo en el trabajo
- 55% de las familias gastaron ahorros para el tratamiento
- 47% de las familias pidieron prestado dinero para pagar el tratamiento

*De la presentación del Dr. Romeo Rodríguez, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México.

El estudio evaluó los costos para los hogares en relación con el rotavirus. De los 3.122 niños RV+, 27% recibió erróneamente tratamiento con antibióticos antes de la evaluación en el centro de estudio y 77% necesitó rehidratación intravenosa. Entre las personas a cargo del cuidado de los niños enfermos, 40% informó ausentismo del trabajo pagado.

Los investigadores informaron sobre estudios nacionales en México, Brasil y Venezuela. En México, la morbilidad por diarrea descendió marcadamente en la década de 1990 después de un brote de cólera en 1991 que llevó a prácticas mejoradas de saneamiento e higiene. No obstante, a partir de 2000, ha bajado el ritmo de la disminución en las muertes por causas diarreicas. Según el estudio, los investigadores mexicanos han llegado a tres conclusiones:

- 1) El patrón epidemiológico de la enfermedad diarreica se ha modificado de causas bacterianas y parasitarias a causas víricas, principalmente el rotavirus;
- 2) El rotavirus ocurre durante todo el año, con el pico en la estación invernal; y
- 3) La carga económica de la enfermedad es más alta entre los pobres, quienes tienen mayores probabilidades de padecer complicaciones.

(Véase la figura 1.2)

En Brasil, en 1976 se detectó por primera vez el rotavirus. El Dr. Alexandre Linhares del Instituto Evandro Chagas en Belem ha revisado los resultados de los estudios desde entonces. En todo el país, las variaciones son amplias en la estacionalidad de la enfermedad, de acuerdo con la región, y las tasas de detección oscilan entre 4,5% y 66%. Los serotipos encontrados más usualmente son G1 (40%) hasta G4, pero se observaron cepas más inusuales, como G5, G8 y G10. G9 representa aproximadamente 13% a 17% de los casos.

Brasil integró también de la vigilancia multicéntrica llevada a cabo en América Latina. El estudio hospitalario se realizó en 49 sitios en la ciudad tropical de Belem, donde niños menores de 3 años de edad fueron tratados por gastroenteritis grave. El estudio de siete meses de duración determinó tasas positivas al rotavirus de 46%. Linhares informó que el Ministerio de Salud brasileño pondrá en vigencia a la brevedad una vigilancia nacional durante dos años para hospitalizaciones y muertes entre menores de 5 años de edad en cinco estados del Brasil.

La Dra. Irene Pérez-Schael de la Universidad Central de Venezuela informó sobre cinco años de vigilancia del rotavirus en el estado de Caraboba y extrapoló los resultados al resto del país. En los niños de 3 a 11 meses de edad, la tasa acumulada de rotavirus fue 59%, con los casos más graves en el grupo de 6 a 8 meses de edad.

Hemos aumentado la concientización en varios países hasta el punto en que **ahora piensan sobre la manera en que se introduciría una vacuna **si estuviese disponible.****

—Dr. Paul Kilgore
Red Asiática de Vigilancia del Rotavirus

G1 fue la cepa más común detectada (47%). El estudio advirtió sobre el efecto protector de la lactancia materna contra la infección por rotavirus. En total, Pérez-Schael calculó que 1 de cada 2.000 niños en Venezuela morirá debido al rotavirus en el primer año de vida.

También informó que de 1998 a 2004, se manifestaron 131 casos de invaginación intestinal, con 87% de los casos en niños menores de 1 año de edad y la mayoría entre 3 y 9 meses de edad. Por otra parte, la tasa de invaginación intestinal ha aumentado en los últimos tiempos. Si bien no se ha identificado ninguna causa para esta tendencia, Pérez-Schael observó que la pobreza en Venezuela creció 20% en este mismo período. El estudio no detectó un vínculo etiológico entre el rotavirus y la invaginación intestinal.

En conclusión, los presentadores estuvieron de acuerdo en la necesidad apremiante de introducir una vacuna para combatir la enfermedad por rotavirus. En todas las regiones se han puesto en marcha actividades a fin de expandir la vigilancia y formular datos para la presentación a las personas clave encargadas de la formulación de políticas. En Asia, la vigilancia se iniciará en los países que no tienen datos en la actualidad: Mongolia, Camboya, India, Sri Lanka y Laos. La RAR planea expandir los estudios de vigilancia y establecer laboratorios regionales. En América Latina, los investigadores formularán una evaluación integral de los costos económicos de la infección por rotavirus y pondrán estos datos a disposición para la toma de decisiones sobre el uso de una vacuna contra el rotavirus.

Sesión II. Virología, patogenia e inmunidad

A partir del momento que la Dra. Ruth Bishop, quien en la actualidad trabaja en el Hospital Infantil Real en Melbourne, Australia, descubrió el rotavirus en ese país en 1973, los científicos han investigado su estructura en forma de rueda, identificado sus genes y proteínas y descifrado aspectos de la respuesta inmunitaria humana a este agente patógeno. Pero aún restan misterios por dilucidar y los oradores del simposio compartieron conocimientos actuales y presentaron información inédita sobre la diversidad de las cepas del rotavirus, las sutilezas de la respuesta inmunitaria, el curso de la enfermedad y las causas posibles de la invaginación intestinal debido a la vacuna.

Diversidad del rotavirus

Los últimos estudios revelan que el rotavirus es más diverso y más adepto al cambio que lo que se consideraba antiguamente. Los primeros estudios que examinaron la diversidad de las cepas identificaron cuatro cepas importantes mundialmente: G1, G2, G3 y G4. El tipo G mismo es determinado por la configuración específica de una proteína en la superficie externa de un rotavirus conocido como VP7. Estas cepas juntas representaron más del 90% de las circulantes y los investigadores las usaron así como la base para vacunas recombinantes de primera generación que incorporaron cepas humanas y animales.

No obstante, un análisis nuevo de 66 estudios publicados, en los que se documenta la diversidad del rotavirus en seis continentes, reconoce más de 40 cepas según la combinación de las proteínas de superficie, en virtud de la información suministrada por el Dr. Jon Gentsch, microbiólogo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. El análisis muestra la manera en que se ha modificado la prevalencia de las cepas con el transcurso del tiempo y entre las regiones. Por ejemplo, en los últimos ocho años ha surgido una nueva cepa, G9, de importancia mundial, y parece ahora ser más común que G3. Las diferencias regionales son sorprendentes también: en Australia, G9 representa casi 20% de las cepas; en Brasil, G5 es la más común; en Malawi, G8 representa 50% de las cepas y G6 es importante en Hungría.

Las cepas del rotavirus están caracterizadas también por el tipo P, una proteína de superficie llamada VP4 en la cáscara exterior del virus que es otro objetivo para neutralizar anticuerpos. Hubo dos serotipos P comunes, conocidos como P8 y P4. Gentsch informó que un tercer serotipo P parece ahora ser importante mundialmente, y se asocia con una cepa del rotavirus que infecta a los recién nacidos. Los estudios notifican una prevalencia de 26% y Gentsch pronosticó que progresivamente será uno de los tres serotipos P importantes.

Finalmente, la vigilancia intensificada ha mostrado un gran nivel de redistribución entre los tipos comunes P y G. Gentsch afirmó que “en general, son más de 40 estas combinaciones y se continúa revisando al alza esta cifra con el transcurso del tiempo”.

La incidencia de la diversidad en las vacunas

A la luz de esta gran diversidad, Gentsch cuestionó si una vacuna a base de G1 o de otras cepas comunes del rotavirus suministraría suficiente protección cruzada contra algunas cepas nuevas e inusuales, como algunas con características moleculares únicas. De manera alternativa, sugirió que tal vez sea necesario formular vacunas para reflejar la prevalencia de cepas en diferentes lugares.

**En prácticamente los últimos ocho años en general,
se ha identificado el serotipo G9 como una cepa nueva
y se cree que reviste importancia mundial.**

—Dr. Jon Robert Gentsch
Centros para el Control y la Protección de Enfermedades de los Estados Unidos

Claramente, la enfermedad principal asociada con el rotavirus es la **gastroenteritis** pero estos rotavirus se asocian también etiológica o incidentalmente con **muchas otras enfermedades**

—Dr. Richard Ward
Hospital Infantil de Cincinnati

Mediante datos probatorios nuevos sobre otro tipo de rotavirus también se cuestionó la eficacia potencial de las vacunas basadas en una cepa única, las denominadas vacunas monovalentes. Con estas vacunas se supone que la respuesta inmunitaria a una cepa específica protegerá contra la exposición posterior a otras cepas del rotavirus. En realidad, un caudal importante de datos probatorios respalda ese enfoque. Pero el Dr. Guillermo Ruiz Palacios, del Instituto Nacional de Ciencia, Medicina y Nutrición de México, presentó datos probatorios que indican lo contrario. Al realizar el seguimiento de las infecciones naturales por rotavirus en México, determinó que una infección inicial por G1 o G3 protegía contra la infección subsiguiente en relación con la mayoría de las otras cepas principales, pero no todas. La excepción fue la cepa G2. Concluyó que “de esta manera, resta mucho más por aprender en cuanto a la protección y, si bien existe la protección heterotípica, no parece correlacionarse con ciertos serotipos”.

Patogenia

El Dr. Richard Ward, del Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, describió el espectro pleno de la enfermedad asociada con el rotavirus. Afirmó que si bien habitualmente produce gastroenteritis, en ocasiones inusuales se ha informado que el rotavirus causa infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, abscesos hepáticos, pancreatitis, diabetes, invaginación intestinal y atresia biliar (obstrucción de los conductos biliares que destruye el hígado).

Destacó que de todas las cepas del rotavirus evaluadas en ratones, se ha observado que sólo las cepas G3, de rotavirus de *Macaca mulatta* (RRV, por sus siglas en inglés), se reproducen fuera del intestino e inducen enfermedades como hepatitis y atresia biliar. RRV es la misma cepa del rotavirus que se utilizó en la vacuna de RotaShield, la cual se retiró del mercado después de que se la asociara con un riesgo levemente elevado de invaginación intestinal en los lactantes humanos. Ward concluyó que posiblemente la invaginación intestinal sea inducida por una cantidad limitada de cepas G3 que pueden infectar y reproducirse en tejidos fuera del intestino.

Inmunidad

Los estudios sobre inmunidad protectora a raíz de la infección por rotavirus o de las vacunas contra el rotavirus ayudan a los científicos a comprender la gama completa de respuestas biológicas de la protección contra la infección. Ruiz-Palacios describió las respuestas inmunitarias asociadas más estrechamente con la protección contra las infecciones subsiguientes. Señaló que, de manera contraria a la mayoría de las infecciones víricas sistémicas como parotiditis o sarampión, en la cual una infección única protege plenamente contra la reinfección futura, son necesarios varios episodios de rotavirus antes de que un niño esté protegido completamente. Con cada infección adicional por rotavirus disminuye la gravedad de los síntomas y aumenta la inmunidad. Los científicos están en condiciones de usar el nivel de anticuerpo que se encuentra en membranas mucosas, IgA, como una medida de penetración de la vacuna, es decir, para determinar si un lactante vacunado fue infectado por la cepa y desarrolló una respuesta inmunitaria.

Los investigadores aún analizan las proteínas del rotavirus que obtienen la respuesta inmunitaria humana más fuerte y si esas respuestas son homotípicas (eficaces contra solo una cepa del virus) o heterotípicas (efectivas contra más de una cepa vírica). El Dr. Harry Greenberg, de la Universidad de Stanford, analizó los conocimientos disponibles sobre la respuesta inmunitaria al rotavirus. Hizo notar que una respuesta inmunitaria dirigida al menos

a dos proteínas víricas, VP4 y VP7, produce ambas formas de inmunidad. Dijo que “el tipo de inmunidad que se tiene cuando hay protección depende del tipo de anticuerpo que se ha generado”. También facilitó nuevos datos preliminares de la Dra. Mary Estes que indican que incluso otra proteína del rotavirus, NSP4, provoca una respuesta inmunitaria en los ratones. No obstante, esto no se ha estudiado aún en los seres humanos.

Greenberg también abordó la pregunta sobre las secciones del sistema inmunitario que intervienen en la lucha contra el rotavirus y la manera en que las células inmunitarias llegan a sus blancos. Si bien las células T contribuyen a la eliminación de una infección, las células humanas B son fundamentales para superar el rotavirus. Pero a fin de atacar el virus, las células B primero deben llegar al sitio de la infección en el intestino. Greenberg describió el trabajo reciente por el que se han identificado algunas de las moléculas y los receptores que ayudan a las células B a localizar su blanco: la integrina $\alpha 4\beta 7$ y al menos dos receptores de quimioquinas, CCR9 y CCR10.

Lactancia materna: Protección contra el rotavirus

La lactancia materna ayuda a proteger contra la infección por el rotavirus, según un nuevo análisis presentado por Ruiz Palacios. En un estudio de 400 bebés, amamantados o alimentados con biberón, su equipo determinó que los beneficios de la lactancia materna cambian con la edad del niño. De los bebés amamantados menores de 6 meses de edad, la mitad estuvo completamente protegida contra la infección por rotavirus. En total, los estudios de cohortes han revelado una protección del 40% obtenida con la lactancia materna durante el primer año de vida de un bebé. La lactaderina, una proteína en la leche materna, la lactaderina, parece proteger contra la infección sintomática por rotavirus.

Análisis

Viremia. Varios miembros de la audiencia comentaron sobre las repercusiones posibles de la viremia, la presencia de virus en el torrente sanguíneo. Un trabajo inédito revela que la viremia transitoria es más común de lo que se consideraba anteriormente y que, de hecho, toda infección natural por rotavirus podría potencialmente terminar con pruebas al menos de que el virus avanza por la sangre. No obstante, los oradores hicieron alusión a que, con pocas excepciones, la viremia no significa que el virus infectará el tejido extraintestinal.

Infección extraintestinal. Otro orador comentó que si bien la cepa G3 del rotavirus de Macaca mulatta se asoció con atresia biliar (la destrucción de conductos que transportan la bilis desde el hígado) en el modelo del ratón y que RotaShield contenía el rotavirus G3 de Macaca mulatta, sería un error extrapolar los resultados en los ratones a las personas “dado que se administraron 1,2 millones de dosis de RotaShield y no se notificó ni un solo caso de atresia biliar”.

Otros señalaron que en estudios en animales con la vacuna RotaTeq cuadrivalente en fase experimental no se identificó infección extraintestinal. El mismo estudio identificó infección extraintestinal de consideración con RotaShield, tanto en ratones como en cerdos, pero nunca en la sangre.

Otras enfermedades. Cuando se le preguntó si existía una asociación causal entre la encefalitis y la meningitis y la viremia del rotavirus y, en tal caso, cuáles podrían ser las consecuencias posibles de la vacunación vírica con virus vivos, Ward respondió que muy pocos los datos probatorios revelan que una infección natural por rotavirus produce tales enfermedades. En lo que hace a las posibilidades de que alguna de estas vacunas con virus vivos se relacione con una de estas enfermedades, “no creo que exista ninguna asociación porque no estoy siquiera convencido de que los virus del tipo salvaje las estén causando ordinariamente... Finalmente, opino que los rotavirus producen diarrea aguda en situaciones normales”.

Otro sustituto de la protección es la lactancia materna, la leche materna.

—Dr. Guillermo Ruiz-Palacios
Instituto Nacional de Ciencia, Medicina y Nutrición de México

Sesión III. Experiencia anterior con las vacunas contra el rotavirus

Los científicos continúan reevaluando la historia de las vacunas contra el rotavirus incluso cuando esa historia sigue incidiendo poderosamente en las actividades actuales. La presente sesión se situó en el marco de una descripción general de la historia de la vacuna contra el rotavirus e hizo alusión al presente mediante una reevaluación del riesgo de invaginación intestinal en relación con RotaShield.

Veinte años de experiencia con las vacunas

Hace más de 20 años, el Dr. Timo Vesikari de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tampere, en Finlandia, evaluó la primera vacuna contra el rotavirus en los seres humanos.

Vesikari presentó “una visión personal de la historia” con un resumen de los pasos principales en el desarrollo de las vacunas contra el rotavirus y las lecciones aprendidas. El descubrimiento de rotavirus animales, en particular el virus de la diarrea en terneros de Nebraska (NCVD, por sus siglas en inglés), fue esencial para el desarrollo de una vacuna infantil contra el rotavirus. A finales de la década de 1970, con cepas del NCDV, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) demostraron protección cruzada contra los rotavirus humanos. RIT, una compañía belga, introdujo la vacuna bovina RIT4237. A continuación se vacunó oralmente a niños de 2 años de edad, lo cual obtuvo una respuesta de los anticuerpos en casi 70% de los sujetos.

Sin embargo, los investigadores se interesaron en los recién nacidos y se sentían alentados por un estudio australiano dirigido por la Dra. Bishop. Se demostró que los niños que padecieron infección por rotavirus neonatal estaban protegidos contra la enfermedad grave por rotavirus en un período de tres años. Un estudio de dosis única de la cepa RIT4237 en los recién nacidos reveló que la vacunación justo antes de la estación epidémica del rotavirus ofreció 100% de protección contra la enfermedad grave, si bien no incidió en la cantidad general de infecciones. En 1983, la vacunación de un grupo de niños de 8 a 11 meses de vida demostró que la inmunidad inducida por la vacuna disminuía la gravedad de la enfermedad por rotavirus y que podría haber protección cruzada entre las cepas. No obstante, al cabo de un ensayo clínico infructuoso con RIT4237 en niños de Rwanda, se publicó un artículo en *The Lancet* donde se consideraba a RIT4237 un fracaso. “Eso acabó todo, por así decirlo”, recordó Vesikari.

Otra vacuna de una cepa bovina, WC-3, ingresó en desarrollo clínico precisamente cuando se retiró RIT. Si bien suministró protección en un estudio en los Estados Unidos, no demostró protección adecuada en niños en África o en América Latina. “Este virus de la vacuna sobrevive hasta la fecha como la piedra angular de la vacuna recombinante de virus bovinos y humanos de Merck”, afirmó Vesikari. Luego, a mediados de la década de 1980, se

**Algunos de los problemas y misterios
no se han resuelto aún.
No conocemos en realidad la razón del fracaso
en África y, de hecho, en Asia.**

—Dr. Timo Vesikari

Facultad Médica de la Universidad de Tampere, Finlandia

desarrolló una vacuna contra el rotavirus de cepa de *Macaca mulatta* que contenía concentraciones más bajas del virus y dependía en gran medida de la multiplicación en el anfitrión para inducir una respuesta inmunitaria. Si bien RRV probó ser más inmunogénica que la vacuna de virus bovinos, fue por último menos protectora.

De acuerdo con Vesikari, se silenció la respuesta de la comunidad sanitaria internacional a estas vacunas potenciales. “Las condiciones eran que las vacunas antirrotavíricas debían proteger no solo contra las enfermedades severas sino contra toda enfermedad. Esto fue un argumento muy contundente y fue muy difícil defender el concepto de que la prevención de la enfermedad grave es suficiente”, agregó Vesikari.

Sin embargo, muchos principios de vacunación contra el rotavirus que conocemos en la actualidad ya estaban establecidos hace 20 años. Vesikari resumió estas lecciones:

- 1) Usar una vacuna de título alto;
- 2) Usar una solución tampón para proteger la vacuna contra el ácido gástrico; y
- 3) Evitar la administración simultánea con la vacuna oral contra la poliomielitis (VOP), dado que la VOP inhibe la captación de la vacuna contra el rotavirus.

Vesikari afirmó que “algunos de los problemas y misterios no se han resuelto aún”. “En realidad desconocemos la razón del fracaso en África y, de hecho, en Asia. Otras vacunas no se han evaluado en esas condiciones más difíciles... Aún no conocemos exactamente el mecanismo de la inmunidad protectora, en especial en cuanto a la inmunidad inducida por la vacuna. Y aún ignoramos la función de la inmunidad específica de los serotipos, qué es exactamente y su importancia”.

RotaShield

RotaShield, introducida en el mercado de los Estados Unidos en octubre de 1998, estaba compuesta de la cepa del rotavirus de *Macaca mulatta* (en representación del serotipo G3) y tres cepas recombinantes de virus de *Macaca mulatta* y humanos. En menos de un año, los epidemiólogos establecieron una relación temporal entre RotaShield y la invaginación intestinal, por lo que la vacuna se retiró del mercado.

En la sesión, Simonsen informó sobre una reevaluación inédita aún del riesgo incrementado de invaginación intestinal en relación con RotaShield. Determinó que la edad a la cual los niños recibieron la vacuna fue importante esencialmente en relación con el riesgo de invaginación intestinal. Estableció también el riesgo atribuible poblacional (RAP) de un episodio de invaginación intestinal en 40.000 vacunados, un riesgo drásticamente más bajo que el aceptado anteriormente de 1 en 10.000 (véase el recuadro 3.1).

Pero la causa biológica básica de ese riesgo elevado, independientemente de la causa real, continúa siendo desconocida, con lo cual es “difícil, sino imposible, predecir si las vacunas futuras producirán o no invaginación intestinal”, expresó el Dr. Paul Offit del Hospital Infantil de Filadelfia. Offit analizó los conocimientos actuales sobre la biología de la invaginación intestinal en relación con RotaShield. Comenzó con la presunción aceptada generalmente de que la infección natural no produce invaginación intestinal, lo cual sugiere que la vacuna RotaShield debe tener una característica que se diferencia críticamente de la infección natural. Afirmó que el problema puede ser la cepa de RRV misma, dado que RRV es la única característica de RotaShield que se diferencia de la infección natural.

RRV tiene propiedades biológicas únicas. A diferencia del rotavirus humano, se reproduce en cultivo de células ante la falta de tripsina, produce enfermedad hepática en ciertas cepas de ratones endocriados y especies cruzadas de diarrea. Aún así, se desconoce el vínculo entre estas características únicas y la invaginación intestinal. Offit sugirió que RRV en los seres humanos puede causar la liberación de una citoquina o citoquinas que incrementan la motilidad intestinal y los edemas intestinales, con lo cual los niños se enfrentan al riesgo de invaginación intestinal. “Dado que tanto RotaTeq como Rotarix contienen proteínas de superficie del rotavirus humano y no poseen ciertas características biológicas similares a RRV, me voy a aventurar y pronosticar que ninguna de las dos producirá invaginación intestinal”, concluyó.

Apartado 3.1

Reevaluación de la asociación entre la vacuna contra el rotavirus y la invaginación intestinal

Lone Simonsen, PhD, epidemióloga principal, Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos

La primera vacuna autorizada contra el rotavirus, RotaShield, se utilizó en los Estados Unidos desde octubre de 1998 hasta julio de 1999, período durante el cual 600.000 lactantes recibieron casi 1,2 millones de dosis en un calendario que incluía tres dosis. Estudios de casos y controles y de cohortes indicaron un vínculo temporal decisivo entre la primera dosis de RotaShield y la invaginación intestinal en las tres semanas siguientes. Los científicos calcularon que el riesgo atribuible poblacional en un programa con RotaShield plenamente en ejecución sería un caso excesivo de invaginación intestinal cada 10.000 dosis. Si bien RotaShield se retiró del mercado, su legado perdura. En cuanto al destino de las vacunas nuevas contra el rotavirus, Simonsen dijo que “la percepción de los riesgos es el tema clave... es necesario, en primer lugar, definir preliminarmente el nivel aceptable de riesgo de invaginación intestinal”.

Simonsen facilitó los resultados de un análisis extendido del estudio de casos y controles de los CDC que examinó primero la invaginación intestinal y RotaShield. El hallazgo más llamativo vincula la edad a la primera vacunación con el riesgo de invaginación intestinal. Si bien los niños desde el nacimiento hasta el primer mes de vida tienen tasas muy bajas de invaginación intestinal natural, la tasa aumenta bruscamente en el orden de 4 a 10 meses de vida. Del mismo modo, durante la vacunación colectiva de los lactantes de los Estados Unidos con RotaShield, la mayoría de los casos de invaginación intestinal asociados con las primeras dosis se manifestaron en niños de 4 meses de vida o mayores o aquellos que se encontraban en la categoría de vacunación de seguimiento.

De los primeros 43 casos identificados de invaginación intestinal asociados con RotaShield, sólo ocho (19%) ocurrieron entre lactantes que tenían menos de 90 días de vida; un grupo de edad que había recibido la mayoría (61%) de las primeras dosis. De este modo, la práctica de vacunación de seguimiento de los lactantes mayores que recibieron la primera dosis a los 3 a 7 meses de edad contribuyó desproporcionadamente al número de casos de invaginación intestinal asociados con RotaShield.

También fue motivo de interés el número en disminución de casos de invaginación intestinal durante el período de uso de RotaShield. Esta disminución coincidió con el hecho de que, inicialmente, 60% de las primeras dosis se administraron a lactantes mayores, mientras que hacia el final del programa, sólo 30% de las primeras dosis se administraron a lactantes mayores. En un programa de vacunas ejecutado plenamente, las vacunaciones de seguimiento se habrían eliminado por último, con lo cual disminuirían considerablemente los riesgos.

En total, Simonsen determinó que con un calendario de vacunación neonatal de dos dosis, el riesgo atribuible poblacional sería de 1 en 40.000 vacunados, un resultado congruente con los episodios graves aceptados con otras vacunas. Simonsen dijo: “Claramente los análisis de riesgos y beneficios siempre favorecen a RotaShield”.

Al considerar la introducción de vacunas nuevas contra el rotavirus, Simonsen exhortó a los investigadores a definir niveles aceptables de riesgo para la invaginación intestinal, considerar rigurosamente la carga de la morbilidad del rotavirus en las naciones pobres en comparación con las naciones ricas, y examinar la manera en que la prueba de “recolección” repercute en las evaluaciones de riesgos. Adujo que un estudio de la invaginación intestinal en sistemas de vigilancia posteriores a la concesión de licencias sería más eficaz en función de los costos que en estudios previos a la concesión de licencias.

Análisis

Evaluación de los riesgos y percepción. Gran parte del análisis giró en torno a la evaluación de riesgos y la percepción. Un participante preguntó: “Con el avance de con la inmunización contra el rotavirus en los Estados Unidos, calculamos que probablemente varios miles de invaginaciones intestinales tal vez ocurran de manera natural tan solo por casualidad, lo cual significa casi cinco o seis por día en los Estados Unidos... Cuando comenzamos un programa de vacunación y empezamos a acumular estos niños con episodios de invaginación intestinal por casualidad una o dos semanas después de la primera o de la segunda inmunización, ¿qué debemos hacer?”

Redes de vigilancia en la fase posterior a la concesión de la licencia. Los miembros del panel respondieron que se necesitan sistemas excelentes de vigilancia en vigencia posteriormente a la concesión de la licencia que permitan evaluar muy rápidamente los incidentes de invaginación intestinal al cabo de la vacunación. Por otra parte, la comunidad de la salud pública necesita ponerse de acuerdo en la definición de inocuidad y en un nivel aceptable de riesgo en los Estados Unidos. “La definición de inocuidad es que los beneficios superan los riesgos... Pero el ACIP (Comité Asesor de los Estados Unidos sobre Prácticas de Inmunización) se está apartando de una definición médica de inocuidad hacia una definición de carácter más legal, es decir una inocuidad absoluta en virtud de la cual no se acepta ningún evento adverso, y eso es algo muy, muy peligroso”.

La sensación predominante fue que el sistema estaba quebrado en relación con RotaShield, en parte porque el proceso de análisis e interpretación de datos estaba muy próximo a las implicaciones de política. “En algunas instancias es como si todos estuviésemos hablando al mismo tiempo y sólo nos peleamos en lugar de simplemente analizar porque son datos.”

**El mensaje para llevarse a casa este año es que...
no se puede hablar sobre el riesgo
de invaginación intestinal
sin hablar de la edad.**

—Dr. Lone Simonsen
Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos

Sesión IV. Resultados de las nuevas vacunas contra el rotavirus

Los investigadores principales de las dos vacunas experimentales contra el rotavirus más avanzadas del mundo, RotaTeq de Merck y Rotarix de GSK, presentaron los resultados de los ensayos clínicos hasta la fecha. Ambas vacunas estaban en la mitad de los ensayos clínicos de la fase III, cada una de los cuales inscribió a más de 60.000 niños. Los investigadores revelaron sus hallazgos sobre una gama amplia de otras vacunas, como vacunas neonatales, inactivadas y hexavalentes. En la sesión se revisaron también las cuestiones de fiscalización mundiales suscitadas por las nuevas vacunas.

RotaTeq: Antecedentes y avances realizados

La Dra. Penny M. Heaton, Directora de Biologics-Clinical Research en los Laboratorios de Investigación Merck, describió a RotaTeq como una vacuna oral de virus vivos atenuados administrada en tres dosis. Se trata de una vacuna recombinante de virus bovinos y humanos que contiene cinco antígenos: G1, G2, G3, G4 y P1. Con respecto a la decisión de Merck de desarrollar una vacuna polivalente, Heaton expresó: “Queríamos asegurarnos de que estábamos brindando a los niños la posibilidad de crear anticuerpos contra tantas cepas diferentes como fuera posible, tan pronto como fuera viable”. Las cinco cepas de RotaTeq representan más de 80% de las cepas que causan la gastroenteritis por rotavirus en todo el mundo.

Merck comenzó a trabajar en RotaTeq en 1991, después de obtener la licencia para la vacuna de Fred Clark y Paul Offit en el Hospital Infantil de Filadelfia y el Instituto Wistar. A partir de entonces, los ensayos clínicos han revelado que la vacuna es bien tolerada y que la eficacia es de aproximadamente 70% contra toda gastroenteritis por rotavirus y de 100% contra gastroenteritis grave por rotavirus para la primera estación de rotavirus posterior a la vacunación en los estudios de la fase II. La compañía desarrolló una solución tampón líquida inocua para la vacuna a fin de eliminar la necesidad de alimentación antes de administrar la vacuna, realizó estudios de posología y comenzó a organizar su proceso de fabricación y construir su establecimiento de fabricación. Pero los planes de la empresa para llevar adelante ensayos finales en casi 2.000 niños fueron modificados drásticamente en 1999 cuando se publicaron los informes sobre la asociación de RotaShield con la invaginación intestinal. En cambio, Merck lanzó un ensayo sobre la eficacia y la inocuidad del rotavirus (llamado REST, por sus siglas en inglés) con más de 60.000 niños que residen en los Estados Unidos y en países de Europa.

La premisa para la inocuidad en el ensayo es que RotaTeq no aumentará el riesgo de invaginación intestinal en comparación con un placebo, en el lapso de 42 días posteriores a cualquier dosis. Sin embargo, afirmó Heaton, Merck decidió inscribir solamente a niños en países que tenían los niveles más altos de atención disponibles para tratar todo caso posible de invaginación intestinal. Una Junta de Fiscalización para la Seguridad de Datos independiente supervisa todo caso posible de invaginación intestinal que surge y determina si el niño había recibido la vacuna o el placebo. Heaton advirtió: “Interrumpiremos el ensayo antes si detectamos un aumento del riesgo”.

Queríamos asegurarnos de que estábamos brindando a los niños una posibilidad de crear anticuerpos contra tantas cepas diferentes como fuera posible, tan pronto como fuera viable.

—Dra. Penny Heaton
Laboratorios de Investigación Merck

Creemos que incorporaremos al mercado una vacuna **inocua** y **eficaz primero** para aquellos que **más la necesitan**.

—*Dra. Beatrice de Vos*
GlaxoSmithKline Biologicals

Merck está evaluando también otras experiencias negativas que no revisten gravedad como fiebre, vómitos, diarrea e irritabilidad; la inocuidad de la vacuna cuando se administra con otras vacunaciones infantiles habituales; la protección que ofrece contra las cepas del rotavirus no incluidas en la formulación de la vacuna y su eficacia para reducir las hospitalizaciones y las visitas a la unidad de urgencia por rotavirus.

“Nunca podríamos probar la ausencia de riesgo antes de la concesión de la licencia... No obstante, creemos que es viable demostrar que esta vacuna es aceptable clínicamente para la concesión de la licencia y luego podemos adaptar la evaluación de la inocuidad al entorno posterior a la licencia”.

Rotarix: Antecedentes y avances realizados

La Dra. Beatrice de Vos, Directora de Desarrollos Clínicos de GSK, describió a Rotarix como una vacuna de virus vivos atenuados administrada en dos dosis y derivada de una cepa única del rotavirus humano (G1[P9]). De Vos comentó que los científicos detectaron en primer término la cepa principal de la vacuna en 1989, cuando circulaba entre lactantes en Cincinnati, Ohio. Esos lactantes parecieron estar bien protegidos contra la infección por rotavirus la estación siguiente. Además, GSK escogió una cepa G1 porque es la más prevalente en todo el mundo.

GSK evaluó la vacuna en más de 9.400 sujetos en ensayos clínicos de fase I y fase II, principalmente en los Estados Unidos, América Latina y en Europa, según la fecha escogida para los calendarios de vacunación infantil sistemática local. Durante estos primeros ensayos, no hubo una diferencia marcada entre los receptores de la vacuna y del placebo en cuanto a la incidencia de eventos adversos serios o de otros síntomas menos graves como fiebre, diarrea y vómitos. No se notificaron muertes a raíz de la vacunación.

De Vos informó que las diferentes regiones tuvieron en general niveles similares de eficacia de las vacunas, casi 73% contra toda gastroenteritis por rotavirus y hasta 90% contra rotavirus grave. Sin embargo, de Vos dijo que las tasas de captación de la vacuna (indicadas por la potencia de la respuesta inmunitaria) variaron con las diferencias en la edad a la primera vacunación. De Vos dijo que GSK está trabajando para comprender la repercusión de la edad de un niño, los efectos posibles de los anticuerpos maternos y de la lactancia materna.

Según de Vos, GSK determinó también que Rotarix tuvo buenos resultados en entornos con serotipos múltiples, como G9 en Brasil, donde la vacuna obtuvo eficacia protectora cruzada de hasta 83% contra rotavirus grave debido a serotipos que no son G1. Por otra parte, los estudios han revelado que Rotarix es eficaz cuando se administra con otras vacunas infantiles estándar y no dificultó la captación, incluso de la vacuna oral contra la poliomielitis. Además, en un ensayo en Sudáfrica se determinó que la administración simultánea de la vacuna contra el rotavirus y de la vacuna oral antipoliomielítica limitaba la captación de la vacuna antirrotavírica después de la primera dosis pero retornaba al nivel normal al cabo de la segunda dosis.

Actualmente, están en marcha los ensayos de fase III con más de 70.000 lactantes, en su mayoría en América Latina, con el propósito de validar la inocuidad y la eficacia de la vacuna así como evaluar el riesgo de invaginación intestinal u otro evento adverso grave. En Asia y África se están realizando ensayos más pequeños.

De Vos describió el “método integral” que adoptó GSK en la preparación para el ensayo clínico de fase III, el cual comprende el trabajo con investigadores locales en 11 países de América Latina a fin de recoger datos sanitarios y económicos, llevar adelante estudios de la carga de la morbilidad y realizar tanto vigilancia de cepas como vigilancia para medir la tasa de fondo en relación con la invaginación intestinal. Esa tasa se modificó según el país y la vigilancia también reveló que los niños tendían a padecer invaginación intestinal a una edad levemente menor en América

Latina que en los Estados Unidos. GSK llevó a cabo el seguimiento de la invaginación intestinal de manera de contar con una referencia contra la cual comprender los datos que recaban en el ensayo clínico de fase III.

GSK basa su evaluación de la inocuidad de la vacuna en la manifestación de invaginación intestinal durante los 31 días posteriores a cada dosis de la vacuna y una Junta de Fiscalización para la Seguridad de Datos examina el programa en su totalidad cada tres meses a fin de detectar toda señal posible de que la vacuna está desencadenando invaginación intestinal en los lactantes. Durante dos años, el estudio evaluará también el grado de protección de los niños contra el rotavirus después de la administración de la vacuna.

Si bien el estudio aún estaba en curso al momento en que se celebró el simposio, de Vos informó que la vigilancia se había completado para todos los vacunados después de la dosis 1 y para la gran mayoría, después de la dosis 2.

Un Comité Independiente de Fiscalización de Datos que supervisaba continuamente la inocuidad no detectó signo alguno de asociación de la vacuna a la invaginación intestinal. De Vos concluyó su presentación diciendo: “Creemos que incorporaremos al mercado una vacuna inocua y eficaz primero para aquellos que más la necesitan”.

Análisis

Entorno y eficacia de las vacunas. La mayoría de las preguntas abordaron temas de captación de las vacunas en diferentes circunstancias. Un participante preguntó si Merck había considerado que los niños en los países en desarrollo podrían responder de manera diferente que los niños en los países desarrollados, donde se inscribió a la mayoría de los sujetos en el ensayo clínico; mientras que otro participante preguntó si Merck poseía datos sobre la eficacia de las cepas. Heaton respondió que la mayoría de los ensayos se han realizado en zonas en las que predomina G1, de manera que los datos sobre otros serotipos son escasos. No obstante, el ensayo clínico actual a gran escala estudia la eficacia y la captación de la vacuna en diferentes regiones o entre poblaciones distintas. Por ejemplo, en la región sudoccidental de los Estados Unidos, REST ha inscripto a niños en las naciones apaches de Navajo y White Mountain. En respuesta a una pregunta sobre la interacción entre RotaTeq y la vacuna oral antipoliomielítica, Heaton dijo que Merck planeaba estudiar ello en el futuro.

Cuando se le preguntó sobre los niños que no estaban respondiendo bien a la vacuna, de Vos respondió: “Es una pregunta muy interesante pero difícil de responder”.

Los factores en estudio son la calidad de los anticuerpos maternos (la cual difiere entre las poblaciones), la lactancia materna y la posibilidad de que la infección con múltiples virus entéricos en lactantes de Sudáfrica afecta a la captación de la vacuna.

Transmisión de virus excretados. Otro participante preguntó si existían datos sobre la transmisión de virus excretados a niños no vacunados. Heaton respondió que dado que RotaTeq tiene tasas de liberación tan bajas (sólo casi 4% a 5% de los lactantes al cabo de la primera dosis y luego únicamente en cantidades muy pequeñas) fue muy difícil estudiar la transmisión. Afirmó que “llevaría más de 10.000 lactantes demostrar solamente que la tasa de transmisión fue inferior a 1%”. De Vos respondió que entre 15% y 50% de los niños vacunados liberarán el virus vivo, según la potencia de la respuesta inmunitaria individual. De acuerdo con la estabilidad genética de las cepas de la vacuna recuperadas en las heces de niños vacunados, de Vos dijo que GSK considera viable esperar para estudiar dicha transmisión en el período posterior a la concesión de la licencia.

Situación socioeconómica de los niños vacunados. Finalmente, un participante preguntó si las compañías poseen datos sobre la captación de la vacuna por parte de niños con bajo nivel socioeconómico en países en desarrollo y si se inscribieron números importantes de niños más pobres en los ensayos. Tanto de Vos como Heaton respondieron que analizarán toda tendencia en relación con la situación socioeconómica.

Otras estrategias en el ámbito de las vacunas

Una vacuna de virus bovinos para protección amplia. A comienzos de la década de 1990, junto al desarrollo de la vacuna contra el rotavirus de virus de Macaca mulatta (RRV), los científicos de los NIH estaban trabajando en una vacuna similar que incorporaba un virus bovino y tres cepas de rotavirus humano. El Dr.

Para los países en desarrollo del mundo **necesitamos** una vacuna que ofrezca **protección** contra estos serotipos inusuales 8 y 9.

—Dr. Albert Kapikian

Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos

Albert Kapikian, de los NIH, describió una propuesta para usar esa vacuna recombinante de virus bovinos y virus humanos como la base para una vacuna hexavalente que contenía seis cepas del rotavirus. Tendría como propósito suministrar la protección más amplia posible contra la infección por rotavirus.

Las pruebas clínicas a finales de la década de 1990 habían revelado que la vacuna recombinante de virus bovinos tenía una eficacia similar a RRV (más adelante comercializada como RotaShield) y menos efectos secundarios. En particular, la vacuna de virus bovinos no produjo una fiebre transitoria, de bajo grado que afectó a prácticamente un tercio de los sujetos que recibieron la RRV.

La actual vacuna tetravalente de virus bovinos comprende las cepas G1, G2, G3 y G4. Kapikian propuso agregar G8 y G9 para aumentar la protección en las zonas en que están surgiendo estas cepas más nuevas, como en India y en partes de África. Kapikian recomendó también un calendario revisado de vacunación contra el rotavirus que eliminaría posiblemente el riesgo de invaginación intestinal dado que los lactantes son más vulnerables a la invaginación intestinal a los 4 a 9 meses de edad. El calendario revisado establecería la primera dosis a la semana 0 a 4 de vida y la segunda dosis a la semana 4 a 8, sin vacunación de seguimiento en los lactantes mayores, más susceptibles.

Kapikian informó que la Oficina de Transferencia Tecnológica de los NIH había recibido las solicitudes de licencia para las vacunas contra el rotavirus de virus bovinos por parte de empresas en Estados Unidos, China, India y Brasil. Además, los NIH aprobaron recientemente la concesión futura de una licencia exclusiva para la vacuna contra el rotavirus recombinante de virus humanos y virus bovinos a una empresa estadounidense que la usará en los Estados Unidos, Canadá y Europa solamente. “Con lo cual, realmente prevemos el avance de estas vacunas”, concluyó Kapikian.

Rescate de RotaShield. Desde que RotaShield fue retirada voluntariamente del mercado en julio de 1999, cuando el Sistema de Notificación de Eventos Adversos por Vacunas de los Estados Unidos (VAERS, por sus siglas en inglés) identificó algunos casos de invaginación intestinal en lactantes vacunados, más de 50 publicaciones y presentaciones científicas han dado a conocer evaluaciones de la vacuna. El Dr. Leonard Ruiz, presidente y funcionario ejecutivo principal de BIOVIRx, Inc., destacó la historia científica en evolución de RotaShield y describió los planes de su empresa para comercializar la vacuna una vez más. En 1999, las proyecciones estadísticas indicaron que podrían ocurrir de 1.500 a 1.600 casos adicionales de invaginación intestinal en los Estados Unidos si la cohorte de nacimiento total fuese vacunada con RotaShield. En 2001, la proyección osciló entre 300 y 700 casos y, en 2003, un análisis nuevo indicó que el número total de casos de invaginación intestinal no se había incrementado cuando se administró la vacuna. Otros estudios han demostrado que el uso de RotaShield no siguió el horario de dosificación recomendado por el fabricante, el cual especificaba que la primera dosis se administrara a los 2 meses de vida. En cambio, casi 50% de las primeras dosis se dieron a lactantes mayores de 3 meses, durante la edad de mayor susceptibilidad a la invaginación intestinal. En consecuencia, 80% de los casos de invaginación intestinal asociados con RotaShield se manifestaron en lactantes mayores de 3 meses. Por otra parte, “RotaShield realmente representa aún la norma en eficacia clínica”, explicó Ruiz.

A la luz de estos conocimientos nuevos, BIOVIRx obtuvo la licencia para la vacuna y procura lograr las aprobaciones regulatorias y de comercialización así como un precio bajo por dosis a fin de que la vacuna esté disponible de manera generalizada. Ruiz dijo que su empresa tiene “la oportunidad de utilizar una estrategia flexible para la fijación de precios” e hizo alusión a la importancia de ofrecer una vacuna eficaz en función de los costos al mundo en desarrollo.

Durante el debate, Ruiz dijo que BIOVIRx buscará primero la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y luego planteará al Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, en los Estados Unidos, la anulación del retiro de su recomendación para RotaShield. Cuando se le preguntó sobre cómo superaría el estigma en torno a RotaShield, Ruiz reconoció que se trata de un reto serio y respondió que su estrategia será promover los documentos y los hallazgos científicos sobre RotaShield que se han producido desde 1999. También dijo que la empresa considerará llevar a cabo ensayos clínicos adicionales a fin de evaluar los efectos secundarios posibles de la vacuna aparte del riesgo de invaginación intestinal.

Vacunas neonatales. La Dra. Bishop describió el desarrollo de vacunas contra el rotavirus para los lactantes recién nacidos. Dijo que “quizá ahora necesitamos considerar la vacunación neonatal como una estrategia, en especial para superar este problema de la invaginación intestinal”. Las vacunas neonatales en estudio se basan en cepas del rotavirus que ingresan a la sala-cuna del recién nacido en los hospitales, donde se establecen. Persisten durante muchos años y, en cierto grado, son únicas. Los estudios realizados en Australia, y más recientemente en la India, han revelado que la exposición a estas cepas neonatales puede proteger contra la diarrea grave con infección futura por rotavirus. También otros datos probatorios indican que la protección se extiende a otras cepas. Por otra parte, Bishop afirmó que la infección generalizada en los recién nacidos parece reducir la prevalencia de la diarrea grave en los niños pequeños de las comunidades circundantes.

Los ensayos de fase I y fase II de una vacuna neonatal en Australia revelaron una respuesta inmunitaria de 46% en los lactantes, asociada con una eficacia protectora de 56% contra el rotavirus el invierno siguiente. Afirmó que un problema en el estudio fue que el cultivo de vacunas limitaba la potencia de la dosis. Desde entonces, se ha mejorado la inmunogenicidad y la Dra. Bishop espera llevar adelante ensayos adicionales.

Quizá ahora necesitamos considerar la vacunación neonatal como una estrategia, en especial para superar este problema de la invaginación intestinal.

—Dra. Ruth Bishop
Hospital Infantil Real de Melbourne, Australia

Alternativas a las vacunas orales de virus vivos. Si bien los científicos se han centrado principalmente en la creación de vacunas de virus vivos que puedan administrarse oralmente a fin de inducir una respuesta inmunitaria que se asemeje rigurosamente a una infección natural por rotavirus, otros investigadores están trabajando con vacunas parenterales. Estas son vacunas inyectables o inhalables y que no están previstas directamente para el sistema gastrointestinal. En lugar de usar virus vivos, las vacunas parenterales en estudio usan virus muertos, antígenos de expresión, partículas similares a virus y ADN vírico.

El Dr. Baoming Jiang, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, describió los obstáculos posibles a los que se enfrentan otras vacunas orales de virus vivos, como las dudas continuas sobre si tales vacunas serán tan buenas para los niños en los países pobres de África y Asia como para los niños en los países de ingresos medianos y más altos. Destacó que, a la luz de la experiencia con RotaShield, “unos cuantos casos de invaginación intestinal podrían liquidar rápidamente las vacunas orales”. Por otra parte, las vacunas parenterales tienen algunas ventajas: “No estamos preocupados por la invaginación intestinal o las percepciones. El costo de desarrollo es inferior ... y se pueden agregar a las vacunas parenterales existentes para formular una vacuna combinada”, afirmó. Baoming hizo alusión a datos alentadores que revelaron que las vacunas parenterales contra el rotavirus ofrecían protección contra el rotavirus en conejos, ratones y cochinitos.

Describió su trabajo con macacos en el que identificó la respuesta de los anticuerpos séricos como una

correlación clara de la protección contra la cual evaluar los efectos protectores de las vacunas parenterales contra el rotavirus. Como paso siguiente, Baoming dijo: “En realidad, necesitamos avanzar para realizar estas pruebas en los seres humanos. Se requiere una buena empresa de vacunas, como Merck o GSK, para llevar adelante este tipo de programa”.

El Dr. Osamu Nakagomi, de la Universidad de Nagasaki en el Japón, describió su trabajo para la evaluación en cochinitos recién nacidos de una vacuna con una partícula similar a un virus. La vacuna en estudio utilizó viriones purificados de una cepa G1, que fueron inactivados y luego inoculados tres veces en cochinitos. Una semana después de la inmunización final, se inocularon los cochinitos en cuestión y un grupo testigo con el rotavirus humano. En la semana posterior a la inoculación, los cochinitos inmunizados tuvieron una respuesta inmunitaria sérica y no liberaron el virus infeccioso, mientras que el grupo testigo liberó el virus. Después del ensayo, se sacrificaron todos los animales y se examinaron para determinar si hubo cambios patológicos. El grupo testigo padeció más daño en los intestinos a raíz del rotavirus que el grupo inmunizado. Nakagomi concluyó que los resultados constituyen una base alentadora sobre la cual realizar la investigación futura.

Figura 4.1

Nuevas estrategias de fiscalización

Anteriormente, se desarrollaban y usaban las vacunas primero en el mundo industrializado. Cuando llegaban más adelante a los países en desarrollo, las autoridades fiscalizadoras allí solían basar sus decisiones en las adoptadas en los países industrializados. En consecuencia, el fenómeno de la producción de vacunas dirigidas en primer término al mundo en desarrollo, como las vacunas contra el rotavirus o la malaria, genera obstáculos nuevos en el ámbito de la fiscalización. La Dra. Liliana Chocarro, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), describió iniciativas para mecanismos nuevos de fiscalización en respuesta a estas cuestiones.

Las medidas adoptadas por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (AEEM) de la Unión Europea ejemplifican estas iniciativas. De acuerdo con la antigua manera de hacer las cosas, la AEEM no concederá licencias para vacunas nuevas producidas en Europa que estén dirigidas solamente a los mercados de los países en desarrollo. De este modo, no hay una supervisión fiscalizadora clara para estos productos, en particular en los países en desarrollo, que no cuentan con la experiencia interna necesaria para evaluar las vacunas.

En respuesta a esto, la OMS y la AMEE han acordado ahora que esta última emitirá opiniones científicas que evalúen las vacunas nuevas como si estuviera concediendo una licencia para ese producto. Entonces la OMS considerará esta opinión científica válida cuando deba expedirse sobre la precalificación de una vacuna nueva que será suministrada por medio de los organismos de las Naciones Unidas.

La OMS trabajan también con los países en desarrollo con el propósito de fortalecer las autoridades de fiscalización. La Dra. Chocarro describió una red propuesta de autoridades fiscalizadoras en los países en desarrollo.

‡* Su objetivo será fortalecer los procedimientos y la experiencia de los países en desarrollo para la evaluación de las propuestas de ensayos clínicos y los datos de estos ensayos.

‡ El 17 de septiembre de 2004 nueve países y la OMS formalizaron la Red de Fiscalizadores de Vacunas para los Países en Desarrollo. Brasil, China, Cuba, India, Indonesia, Corea, Rusia, Sudáfrica y Tailandia participaron en la fundación de la red.

* De la presentación de la Dra. Liliana Chocarro, Organización Mundial de la Salud

Sesión V. De las vacunas a los programas ampliados de ejecución

El costo de llevar una vacuna del laboratorio al mercado requiere inversión considerable por parte de las empresas. Al mismo tiempo, el costo de la vacuna final es importante para los países que consideran introducir una vacuna nueva. Estas cuestiones saltaron a primera plana en la presente sesión cuando los oradores abordaron muchas preguntas críticas. ¿Cómo se establecerá el valor de las vacunas antirrotavíricas? ¿Cuánto costarán? ¿Quiénes las financiarán y cómo se introducirán? ¿Cómo se comunicará su valor? La sesión exploró las cuestiones que serán fundamentales para la utilización real de las vacunas contra el rotavirus en los programas nacionales de inmunización, desde el análisis de costo-beneficio al valor de las alianzas entre los sectores público y privado.

El costo es fundamental

La Dra. Dagna Oriana Constenla, de la Universidad Emory, hizo alusión a la pregunta sobre cómo evaluar el valor real de las vacunas contra el rotavirus. “Desde una perspectiva de la salud, la vacunación parece ser una gran inversión. No obstante, preguntó: ¿es una gran inversión desde el punto de vista económico?” Describió un estudio preliminar de la eficacia en función de los costos para la vacuna en ocho países de América Latina: Argentina, Brasil, Chile, República Dominicana, Honduras, México, Panamá y Venezuela. El estudio evaluó la carga de la morbilidad del rotavirus en esos países, los costos para la salud en relación con esta carga (si bien no se evaluó la carga social, como los costos para los hogares) y la eficacia en función de los costos de una vacuna contra el rotavirus en relación con una gama de precios de vacunas. Según la vacuna en estudio de GSK, el estudio asumió una tasa de eficacia de casi 85% en la prevención de las muertes, las hospitalizaciones y las consultas ambulatorias por rotavirus. Luego aplicó estos datos a una cohorte de nacimiento anual hipotética en cada país en el curso de cinco años.

El estudio asumió que los costos para la salud en relación con las muertes, las hospitalizaciones y las consultas ambulatorias por rotavirus para los ocho países en el curso de cinco años serían levemente inferiores a US\$ 7.000 cada 1.000 niños menores de cinco años de edad. Si se extrapola a todos los países de ingresos bajos y medianos en América Latina y el Caribe, la vacunación universal contra el rotavirus evitaría 4.100 muertes, 135.000 hospitalizaciones y 1,8 millones consultas ambulatorias, con lo cual la región se ahorraría US\$ 53 millones. (Véase la figura 5.1)

Pero, ¿Produciría la vacunación universal contra el rotavirus ahorros reales en los costos? Para ello, el costo de un curso de vacunación de dos dosis necesitaría ser inferior a US\$ 10, informó Constenla. Dijo que “si bien una intervención tal vez no ahorre dinero además de mejorar la salud, aún se puede considerar una buena inversión en salud”. Pero esto depende parcialmente del presupuesto disponible y de las prioridades de cada país, de manera que la eficacia en función de los costos misma necesita relacionarse a un contexto de toma de decisiones.

Figura 5.1

Información y cifras sobre el financiamiento de vacunas

- Los gobiernos en los países pobres gastan en promedio US\$ 6 per cápita de fondos públicos en el sistema de atención de la salud.
- De este monto, un promedio de 4% se destina a programas de inmunización.
- Los donantes invierten cerca de 4% de la asistencia oficial para el desarrollo en el sector de atención de la salud.

*De la presentación de la Dra. Ruth Levine, Centro para el Desarrollo Mundial.

Figura 5.2

Los grandes protagonistas en el financiamiento de vacunas

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF): trabaja con aproximadamente 100 países pobres en el pronóstico de la demanda de diferentes vacunas. Reúne los datos y realiza licitaciones para casi 3.000 millones de dosis anuales, que cubren algunas de las necesidades de inmunización de aproximadamente 40% de los niños del mundo, pero solo cerca de 10% de los gastos mundiales en vacunas. Las vacunas adquiridas por UNICEF son financiadas por donantes, contribuciones privadas y gobiernos de países en desarrollo.

Organización Panamericana de la Salud (OPS): suministra asistencia técnica sobre enfermedades prevenibles por vacunación a los estados miembros en las Américas mediante el trabajo minucioso con los programas nacionales de vacunas, a fin de hacer más precisas las estrategias para proteger los logros de las inmunizaciones sistemáticas, la erradicación de la poliomielitis, la erradicación del sarampión y la eliminación del tétanos neonatal, cumplir metas nuevas para la eliminación de la rubéola e introducir vacunas nuevas y subutilizadas. La OPS actúa también como un agente de compra en grandes cantidades de vacunas y jeringas para los países participantes a través de su Fondo Rotatorio del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Las vacunas adquiridas por la OPS son financiadas por los estados miembros mediante la capitalización del Fondo, en la actualidad a un nivel que se aproxima a los US\$ 30 millones.

Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (GAVI): alianza entre los sectores público y privado centrada en aumentar el acceso a vacunas de los niños en países pobres. Los socios comprenden los gobiernos nacionales, UNICEF, la OMS, el Banco Mundial, la Fundación de Bill y Melinda Gates, el sector de las vacunas, las instituciones de la salud pública y las organizaciones no gubernamentales.

Fondo para Vacunas: entidad de financiación creada en apoyo de las metas de inmunización de la GAVI; brinda apoyo financiero directamente a países de bajos ingresos a fin de fortalecer sus servicios de salud e inmunización y comprar vacunas nuevas y subutilizadas.

* Tomado de la presentación de la Dra. Ruth Levine.

Reparación del sistema descompuesto para el financiamiento de vacunas

De la presentación de Constenla y otros, al menos algo quedó en claro. “Sin el flujo de dinero, las vacunas en las cuales están trabajando tan arduamente no salvarán vidas”, expresó la Dra. Ruth Levine del Centro para el Desarrollo Mundial en Washington, DC. Levine revisó los principales protagonistas en el sistema actual de financiación de vacunas, los retos y los problemas en ese sistema y los últimos acontecimientos en la financiación de vacunas más nuevas en los países más pobres. Comentó que la reforma más importante del sistema mundial de financiación de vacunas sería el cambio de compromisos financieros a corto plazo a compromisos aplicables a largo plazo para la compra de vacunas en los países en desarrollo. (Véase la figura 5.2)

Uno de los problemas endémicos de la antigua manera de hacer las cosas es el pronóstico deficiente de la demanda para vacunas específicas. Levine dijo que “con un alto grado de incertidumbre inherente en el sistema actual... pagamos demasiado colectivamente por muchas vacunas”. Esto se debe parcialmente a cambios rápidos de diverso tipo dentro de los países en desarrollo, pero también al hecho de que los errores no tienen muchas consecuencias. Levine añadió que “si los pronósticos de la demanda son incorrectos, se inconvenientes, ciertos apuros económicos pero no consecuencias directas para las personas que tuvieron a su cargo los pronósticos”. Otro problema de envergadura es que los compromisos para la financiación generalmente son a corto plazo debido a los

Lo que suceda con respecto al rotavirus, en cuanto al ritmo con el cual se adopta el producto y el grado en el cual el sistema internacional de financiación puede suministrar seguridad a la industria... tendrá consecuencias a largo plazo para el futuro de las vacunas que beneficiarán a los países en desarrollo.

—*Dra. Ruth Levine*
Centro para el Desarrollo Mundial

sistemas de presupuestación. La excepción principal comprende subvenciones realizadas por el Fondo para Vacunas de la GAVI, las cuales suministran compromisos financieros de cinco a ocho años

La situación se complica con el precio alto, y en algunas instancias en alza, de muchas vacunas nuevas, en especial de las vacunas combinadas. Los países que han introducido las vacunas más nuevas, como contra la hepatitis B y *Haemophilus influenzae b* (Hib), descubren que la inmunización constituye una parte más grande que nunca de sus gastos en atención de la salud. Por ejemplo, a Kenia le costó prácticamente 4% de su presupuesto de salud gubernamental financiar la introducción de una vacuna combinada nueva y ampliar la cobertura con inmunizaciones sistemáticas en 2000. Esta proporción se incrementará a casi 20% de su presupuesto en 2007. En consecuencia, el reto es mantener el gasto incrementado vinculado con la introducción de vacunas nuevas.

Surge también existe el reto de las demandas sanitarias en pugna. Por ejemplo, Kenia recibió una subvención a tres años del Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, después de la cual se prevé que el gobierno suministrará fondos sostenidos para el programa. Levine explicó: “Ustedes pueden ver que prácticamente es una competencia cabeza a cabeza entre lo que se necesitará para sostener el programa del Fondo Mundial y lo que se necesitaría para satisfacer las ambiciones del programa de inmunización”.

Levine expresó que “hay un gran impulso en este momento para crear un sistema que funcione mucho mejor para la financiación de las inmunizaciones y, a través del Fondo para Vacunas, el potencial está [allí]”. Principalmente se requiere un instrumento simple de contratación a largo plazo que sea legalmente aplicable y que se extienda durante un máximo de 10 años. El sistema debe contemplar consecuencias legales para la previsión imprecisa o el incumplimiento de la industria en la entrega de la vacuna con la cual se comprometió. El concepto de participación en el riesgo es clave para el éxito de un sistema nuevo. El sector tendría que aceptar algunas concesiones en materia de riesgo y precio por cantidad a cambio de compromisos de financiación a más largo plazo. Por su parte, los patrocinadores tendrían que aceptar algunos riesgos de precios iniciales. Los contratos, por ejemplo, requerirían la negociación de un precio por adelantado, según una trayectoria de los precios que comienza alta (de manera que las empresas puedan cubrir sus gastos en investigación y desarrollo y ser redituables) y luego disminuye hasta alcanzar un nivel más bajo con el transcurso de algunos años. Finalmente, se realizaría un esfuerzo constante para crear la demanda dentro de los países en desarrollo y aumentar la financiación general para la salud y la inmunización. Levine dijo que “es importante resaltar esa última parte una y otra vez”. A fin de sentar las bases para estos cambios, debe llevarse a cabo una actividad de promoción importante.

Promoción y comunicaciones

John Wecker describió el trabajo de promoción importante implantado por el Programa de Vacunas contra el Rotavirus (PVR). El programa es una alianza entre los sectores público y privado establecida con una subvención de US\$ 30 millones de la GAVI a fin de acelerar el desarrollo y la introducción de vacunas contra

el rotavirus que se encuentran en la última fase. Wecker comparó las metas del PVR de facilitar vacunas contra el rotavirus a los niños que más las necesitan con otras experiencias en la introducción de vacunas: “Han transcurrido casi 15 años desde el momento en que se comenzó con la comercialización de vacunas contra la hepatitis B en el mundo industrializado hasta la disponibilidad generalizada en el mundo en desarrollo, 10 años en el caso de la vacuna contra Hib”, afirmó. “Mientras esperamos con interés la introducción de vacunas nuevas contra el rotavirus, debemos hacer algo de manera diferente”.

Wecker describió tres actividades originales llevadas a cabo por el PVR. En primer término se menciona la recolección y la generación de información que ayudará a los encargados de adoptar decisiones a determinar si comprometerán recursos a la introducción de la vacuna contra el rotavirus. Los individuos que tienen facultad decisoria necesitan datos e información confiables derivados de la vigilancia sobre la carga de la morbilidad a fin de ponderar las prioridades en materia de salud. El PVR está trabajando con sus socios para recabar información sobre los costos del sistema y la eficacia en función de los costos de las vacunas. “Debemos reconocer que necesitamos establecer el costo por niño inmunizado a fin de que los gobiernos nacionales puedan adoptar decisiones comprometidas para introducir estas vacunas nuevas”, afirmó Wecker. Los costos del sistema comprenden infraestructura, educación de los agentes de atención de la salud y campañas de sensibilización de la comunidad. El PVR colabora con fabricantes de vacunas también con el propósito de llevar adelante ensayos clínicos en los países de menores recursos, generar datos sobre la eficacia de la enfermedad y la seguridad en esos entornos.

A esto le sigue la creación de un mercado estable a través del trabajo con los elementos de la demanda y la oferta en la ecuación. En lo referente a la demanda, el análisis de los datos nuevos permitirá una descripción precisa del valor de la vacuna. Según Wecker, la comunicación de ese valor creará la demanda. De igual manera, para que los donantes establezcan un compromiso financiero en respaldo de la introducción de la vacuna en los países de ingresos bajos, necesitan comprender que la inversión tendrá un rendimiento. “Ese rendimiento es la vida salvada de los niños”, expresó Wecker.

En lo referente a la oferta, el PVR colabora con los fabricantes para mejorar la correspondencia entre su capacidad de fabricación y esa demanda a fin de garantizar una oferta adecuada para todos los que deseen y necesiten las vacunas nuevas.

En tercer lugar, el PRV colaborará con una serie de países pioneros a fin de preparar la introducción de las vacunas contra el rotavirus. Luego, cuando las vacunas estén disponibles realmente, estos países estarán preparados para avanzar rápidamente. Se documentará la experiencia adquirida con el propósito de utilizarla como modelo para otros países.

Wecker comentó que se le preguntó por qué el PVR está dispuesto a arriesgar dinero y recursos cuando aún no se ha probado la viabilidad de las vacunas nuevas. Wecker respondió: “Sólo aceptando ese riesgo ahora tendremos la oportunidad de satisfacer nuestro compromiso de acelerar la disponibilidad de las vacunas en el mundo en desarrollo”. “Alguien dijo alguna vez que no se puede saltar un abismo de 20 pies en dos saltos de 10 pies. Es necesario comprometerse”.

Una vez más la comunidad mundial del rotavirus se encuentra a punto de alcanzar el éxito y la visión compartida es clara: reducir el número de niños que mueren anualmente en el mundo a raíz de la infección por rotavirus mediante el uso de estas vacunas nuevas.

—Dr. John Wecker
Programa de Vacunas contra el Rotavirus

Los encargados de adoptar decisiones no son los únicos que necesitarán comprender el valor de las vacunas contra el rotavirus. Por último, los consumidores en los países en desarrollo deberán también vacunar a sus niños. En consecuencia, la madre o el padre del niño que debe vacunarse necesita comprender el potencial de salvar vidas de las vacunas antirrotavíricas.

La Dra. Heidi Larson del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) analizó estrategias amplias para la comunicación con el consumidor en los países en desarrollo. Dijo que “tenemos que entender a quién le estamos hablando”. “No lo hicimos correctamente con la poliomielitis y ahora tenemos problemas.”

Por otra parte, expresó que el entorno mundial para las vacunas ha cambiado considerablemente el último año. Dijo que “la inmunización no es inmune a un mundo que está definido por la desconfianza creciente en prácticamente cada una de las instituciones públicas”. La confianza es un tema de gran envergadura en el ámbito de las vacunas. Surge en torno a cuestiones como el contenido de las vacunas, el fabricante y el lugar de fabricación. En este entorno, los pequeños eventos adversos se tornan grandes eventos de los medios de información nacionales. Por otra parte, “cuanto mejor es el trabajo que usted realiza en la inmunización, menos aparente es la necesidad de la vacuna”, expresó Larson.

Larson dijo que la clave para el fomento de la confianza en toda vacuna nueva es comunicar tanto como fuera posible antes de su introducción. Destacó que “junto a la comunicación de los beneficios, necesitamos expresar claramente los riesgos”. A fin de “vender” las vacunas contra el rotavirus, la comunidad de la salud pública tendrá que superar el hecho de que no se conoce acabadamente la enfermedad y su repercusión. Cuando se conozca, tal vez se conozca por problemas anteriores con RotaShield. “Pero tenemos una historia por contar”, indicó Larson. “La historia es que el rotavirus está matando a más de medio millón de niños todos los años... y que no discrimina entre ricos y pobres; todo niño en cualquier lugar puede padecerlo y causa muchas más muertes entre los pobres.”

Con respecto a la introducción de vacunas contra el rotavirus, la comunidad de la salud pública necesita comprender que los padres tienen dos interrogantes principales: ¿Es inocua para mi niño? Y ¿vale la pena correr los riesgos? Los padres necesitan entender que el rotavirus evita el tipo más grave de diarrea, pero existen otras causas también. Necesitan ver los datos probatorios que la invaginación intestinal se está investigando y abordando y que se está prestando atención a otros efectos secundarios posibles. Y necesitan saber que la vacuna no es suficiente; aún es importante contar con agua salubre y buen saneamiento.

Para concluir, Larson dijo: “La buena noticia es que tenemos oportunidades enormes en este momento”... La salud mundial y la comunidad del desarrollo en torno a la inmunización se están reactivando considerablemente. Por otra parte, una acción mundial muy importante para la supervivencia infantil gira en torno a lograr el Objetivo de Desarrollo del Milenio de reducir dos tercios las muertes infantiles. “¿Qué mejor que con una vacuna contra el rotavirus?”, preguntó Larson.

Análisis

Comunicaciones y promoción pública. Gran parte del debate hizo hincapié en preguntas sobre comunicaciones y tareas de promoción. Un participante preguntó por qué se está excluyendo a África y Asia del trabajo actual de promoción pública y de los ensayos clínicos a gran escala cuando esas son las regiones más afectadas por el rotavirus. Wecker respondió que si bien ha comenzado el proceso en África y Asia, resta mucho trabajo por hacer. En especial, una alianza entre los sectores público y privado conocida como RAPID está evaluando Rotarix en ensayos clínicos en Bangladesh y Sudáfrica, y el PVR analiza una actividad similar con la vacuna en estudio de Merck. Esta labor comprende un componente de promoción pública importante dentro de los países afectados.

Los panelistas y los miembros de la audiencia lidiaron con preguntas sobre cómo redirigir la atención de la prensa de las enfermedades que llegan a los titulares, como SRAS, con una repercusión limitada, o el evento adverso inusual a raíz de una vacuna, hacia los beneficios de las vacunas que salvan vidas. Larson indicó que se paga a los medios de información para que encuentren tensión y los eventos adversos constituyen una tensión perfecta. Afirmó que “debemos crear diferentes tipos de tensión que en realidad generen mensajes positivos”.

Los ángulos posibles comprenden personalidades, cifras y datos nuevos. Otros mencionaron que cada comunidad necesitará ponerle un rostro humano a la enfermedad, así como la importancia de diferenciar entre comunicaciones y comercialización cuando se hace alusión públicamente sobre el rotavirus. Larson comentó que la clave es impulsar las comunicaciones con investigación.

De Quadros destacó la participación intensa de la prensa en el simposio mismo: “A lo largo de toda mi carrera, nunca había asistido a una reunión con tanta concurrencia de la prensa; personas con tanta información y buena... Mi esperanza es que esto se filtre ahora a cada país porque el trabajo es a nivel nacional, en realidad.

Debate público sobre los riesgos y los beneficios de las vacunas. La lucha contra el interés especial de los medios de información en acontecimientos negativos requería algo más importante: la necesidad de un debate público sobre los riesgos y los beneficios de las vacunas y la manera en que se diferencian en entornos distintos. Por ejemplo, en Bangladesh, el rotavirus cobra la vida de 1 niño cada 250, mientras que en los Estados Unidos, aproximadamente 1 cada 100.000. Pero en ambos lugares el riesgo de un evento adverso con la vacunación puede ser de 1 en 30.000, con lo cual se generan relaciones riesgo-beneficio muy diferentes. Un participante preguntó si es posible tener relaciones riesgo-beneficio distintas para la aprobación de todo tipo de intervención sanitaria. Destacó la necesidad de un diálogo abierto para abordar dichas preguntas y combatir los temores que se estaban vertiendo productos inferiores en los países en desarrollo o que los ensayos clínicos en los países en desarrollo implican el uso de las personas pobres como conejillos de Indias. Sin este diálogo, un evento adverso futuro similar a la invaginación intestinal podría eliminar una vez más “la oportunidad de usar estas vacunas que potencialmente salvan vidas en los países en desarrollo”.

**Dentro de poco, la pregunta más crítica será:
Ahora que tenemos una vacuna, ¿cómo la usamos?**

—Dr. *Ciro de Quadros*
Instituto de Vacunas Albert B. Sabin

Sesión VI. Mesa redonda—Perspectivas en la introducción de vacunas: La función de las alianzas entre los sectores público y privado

El debate de la mesa redonda se nutrió de las perspectivas de los representantes del sector, la comunidad de donantes, la comunidad mundial de la salud y los ministros de salud en América Latina. Esta sesión, presidida por el Dr. Roberto Tapia, subsecretario de salud mexicano, y el Dr. Jon Andrus, de la OPS, sirvió como un foro para estimular el diálogo sobre los retos inherentes a la introducción de vacunas, como el tema fundamental de la capacidad financiera. Si bien cada una de las personas tuvo su propio punto de vista, todas estuvieron de acuerdo en que la formación de alianzas eficaces entre los sectores privado y público es esencial para la introducción de las vacunas contra el rotavirus en las naciones pobres, donde los niños se enfrentan a un mayor riesgo de muerte a raíz de gastroenteritis grave por rotavirus.

Para concluir la conferencia, los representantes de 16 ministerios de salud de América Latina presentaron una declaración en la que sus países se dedicaban al establecimiento de un orden de prioridades para la vacunación universal. La declaración exigió la inmunización a fin de continuar recibiendo el apoyo “con carácter político prioritario, como un bien público para la región”. (Véase la figura 6.1)

Dra. Elaine Esber, Laboratorios de Investigación Merck

La Dra Esber comentó en nombre del Dr. Adel Mahmoud, Presidente de Merck, que la “disparidad abrumadora” en las actividades mundiales en pos de las vacunas amenaza el logro de la meta de erradicar o controlar muchas enfermedades infecciosas. En los países menos desarrollados, esta disparidad se ha traducido en actividades esporádicas y contradictorias, lo cual produjo el desmoronamiento de los sistemas de atención de la salud, y dirección insuficiente.

Esber instó al consenso nacional y regional en aras de un compromiso con tres condiciones previas para programas de vacunas exitosos:

- La inmunización de la mayoría de las personas susceptibles a fin de lograr la inmunidad colectiva;
- La garantía de la sostenibilidad de las medidas de inmunización con base comunitaria, y
- El aprovechamiento de la voluntad política de los encargados de la formulación de políticas para subsanar las deficiencias de las vacunas.

Esta reunión es un hito en el capítulo del rotavirus, donde el mensaje es empecemos a hacer lo necesario para interrumpir la mortalidad por rotavirus

—Dra. Elaine Esber
Laboratorios de Investigación Merck

Esber expresó que “esta reunión marca un hito en el capítulo del rotavirus, donde el mensaje es empecemos a hacer lo necesario para interrumpir la mortalidad por rotavirus”

Las medidas para subsanar la brecha requerirán miles de millones de dólares en financiamiento, en un período de varias décadas a fin de ampliar los programas de inmunización de la OMS y el UNICEF e introducir vacunas nuevas financiadas por la GAVI. Dijo que “se necesitará voluntad política, compromisos nacionales y multinacionales”. “La seriedad de la tarea debe equipararse con la magnitud de la inversión local en salud. Los gobiernos deben colocar la prevención de enfermedades a niveles altos”.

Por su parte, Esber expresó dijo que Merck ha puesto en vigencia programas multinacionales onerosos con el propósito de abordar inquietudes de inocuidad y eficacia y que la empresa mantiene un compromiso con el abastecimiento de vacunas de alta calidad, inocuas y eficaces, a un precio asequible, para los países de ingresos bajos y medianos. Agregó que “este es un compromiso desde los niveles más altos de la dirección”. A finales de 2005, Merck planea presentar ante la FDA su vacuna, RotaTeq, y solicitar simultáneamente su registro en otros países, como México.

Esber destacó que las alianzas entre los sectores público y privado son esenciales para las actividades de cerrar la brecha de las vacunas y reducir la morbilidad y la mortalidad por rotavirus. Esber manifestó que “ninguna fuente o entidad puede hacer que esto ocurra por sí sola”.

Tenemos que comunicar, **comunicar**, comunicar.

—Dr. Steve Wiersma
Organización Mundial de la Salud

Dr. Steve Wiersma, Organización Mundial de la Salud

El Dr. Wiersma esbozó tres cuestiones centrales de la introducción de las vacunas contra el rotavirus:

- El establecimiento de una demanda clara de vacunas a través de la determinación de la carga de la morbilidad;
- La garantía de un abastecimiento de vacunas registradas inocuas y eficaces a precios asequibles con el financiamiento disponible; y
- La formación de la capacidad en los sistemas de atención de la salud para distribuir vacunas, supervisar su uso, demostrar su incidencia y realizar el seguimiento de todo efecto secundario adverso.

El énfasis en la eficacia en función de los costos de la inmunización infantil reviste particular importancia a fin de establecer la carga de la enfermedad por rotavirus. Pero el consenso en torno a la necesidad de una vacuna contra el rotavirus “no puede ser algo impuesto desde arriba”, expresó Wiersma. “Debe sentirse a nivel popular, y recorrer los niveles superiores de la cadena de mando”, que el rotavirus es una prioridad inminente de la salud pública.

Wiersma destacó también la importancia de la comunicación eficaz en torno a la vacunación contra el rotavirus de manera que el público comprenda plenamente tanto los beneficios como las limitaciones. Expresó que “colocar un rostro a la enfermedad es un concepto sumamente importante y algo que no siempre hacemos muy bien”.

Wiersma sugirió que uno de los obstáculos más grandes a la comunicación eficaz podría ser la palabra “rotavirus” misma. “¿Debiéramos en realidad promover una vacuna antidiarreica?”, preguntó. Indicó que existe precedente de esto en otras campañas de salud pública. Por ejemplo, “en realidad, no tenemos una vacuna

La inmunización ha retornado a una posición más central en el desarrollo general.

—Dr. Tore Godal

Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización

contra la meningitis, si bien eso es lo que el público cree que tenemos. Contamos con vacunas contra algunos agentes etiológicos muy específicos para la meningitis”. La situación se asemeja a la observada con las vacunas neumocócicas y contra la hepatitis. Wiersma instó a la comunidad de la salud pública a abordar los puntos a favor y en contra de promover las vacunas contra el rotavirus a diferencia de la enfermedad diarreica.

Dr. Tore Godal, Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización

El Dr. Godal evaluó el avance de la GAVI desde su inicio hace cuatro años, los retos vigentes y los pasos que está adoptando para acelerar aún más la introducción de las vacunas contra el rotavirus en los países en desarrollo.

En la revisión de los resultados de la labor de la Alianza, el Dr. Godal comparó la experiencia de la organización con dos vacunas subutilizadas, contra la hepatitis B y contra Hib. Mientras que se han logrado “avances muy, muy considerables” con la vacuna contra la hepatitis B, los avances han sido limitados en el caso de la vacuna contra Hib. De acuerdo con la OMS, a finales de 2003, se había inmunizado contra la hepatitis B a más de 40 millones de niños en países que cuentan con el apoyo del Fondo para Vacunas.

Con respecto a la cobertura general de vacunas, en 2003 se inmunizaron 4,8 millones más de niños en comparación con 2002. Godal afirmó que, a pesar de estos avances, “tenemos un reto muy grande que no podemos poner bajo el tapete ante señales de un adelanto bueno”. En virtud de sus cuatro años de experiencia, la GAVI ha llegado a varias conclusiones en relación con la introducción de una vacuna contra el rotavirus:

- Es posible lograr un escalamiento rápido en los países pobres con ciertos productos.
- Las metas mundiales de inmunización se pueden lograr si se suministra a los países financiación no selectiva, es decir, dejando que el país decida la manera de asignar los fondos en pos de sus metas.
- Los incentivos financieros que premian el éxito pueden aumentar el acceso a las vacunas, y
- La GAVI ha obtenido experiencia “de la vida real” en la planificación para la sostenibilidad de los programas de inmunización.

Con respecto al futuro, Godal manifestó que el Directorio de la GAVI está “muy entusiasmado” en relación al avance más rápido de lo previsto de los acontecimientos en el ámbito del rotavirus. Comunicó que el directorio ejecutará dos proyectos nuevos con el propósito de acelerar la introducción de una vacuna contra el rotavirus en los países más pobres. Los dos proyectos se basan en un informe del Comité de Gestión de los Planes de Desarrollo e Introducción Acelerados (ADIP, por sus siglas en inglés). En primer término, un grupo de la GAVI explorará con GSK la viabilidad, las implicaciones técnicas, científicas y de costo, de una introducción temprana de la vacuna contra el rotavirus en los países que reúnen las condiciones. En segundo lugar, el PVR explorará oportunidades para participar en la prueba y la introducción piloto de la vacuna de GSK en entornos con niveles de ingresos bajos e infraestructura sanitaria limitada.

El Dr. Godal destacó también que los donantes principales de la GAVI han solicitado la formulación de una estrategia a largo plazo (hasta 2015) que incluirá un plan para eliminar paulatinamente la financiación a países selectivos e iniciar mecanismos nuevos de financiación para la adquisición de vacunas. Gore afirmó que la “inmunización ha retornado a una posición más central en el desarrollo general”.

Dr. Steve Landry, Fondo de Vacunas y Copresidente del Grupo de Trabajo Financiero de la GAVI

El Dr. Landry presentó los aspectos generales del Fondo para Vacunas, su estrategia inicial para la introducción rápida de vacunas y las incidencias para el rotavirus. El Fondo para Vacunas es la sección de financiación de la GAVI y está registrada como una organización de beneficencia estadounidense dedicada a suministrar acceso equitativo a las inmunizaciones de la infancia. Con las donaciones de la Fundación de Bill y Melinda Gates, otras fundaciones privadas y nueve países distintos, el Fondo para Vacunas ha recaudado US\$ 1.300 millones.

Landry explicó que “toda nuestra estrategia se basa en una presunción fundamental... que la responsabilidad financiera por último debe transferirse a los gobiernos junto a sus socios locales”. “Sin ello, la casa de naipes colapsa.”

La estrategia original de la GAVI para la introducción de vacunas nuevas y subutilizadas se basó en la idea que el apoyo del Fondo para Vacunas será catalítico, con cinco años de vacunas gratuitas, y el avance gradual de los países hacia el autofinanciamiento. La GAVI asumió también que el precio de las vacunas disminuiría y que los gobiernos y sus socios aumentarían incrementalmente el gasto en vacunas en una transición sin sobresaltos para separarse del apoyo del Fondo para Vacunas.

En realidad, los precios de las vacunas no se redujeron según lo previsto, en especial en el caso de los productos más nuevos. Si bien los gobiernos y sus socios aumentaron el gasto definitivamente, 46% en promedio, los requerimientos de recursos se duplicaron en el mismo período de tiempo. Landry destacó que la brecha de financiamiento para las vacunas se relaciona directamente con el producto que se introduce. Los productos más maduros, como por ejemplo la vacuna monovalente contra la hepatitis B, son los menos onerosos, mientras que los productos menos maduros, como la vacuna contra Hib, son los más onerosos. Landry explicó que los precios altos para las vacunas más nuevas constituyen una prima que se paga a la industria para recuperar los costos legítimos de investigación y desarrollo.

En el trazado de un rumbo a seguir, el Fondo para Vacunas ha buscado estrategias nuevas para abordar la brecha de financiamiento. En la actualidad, investiga una estrategia en la cual el Fondo continuará suministrando cinco años de vacunas gratuitas, según se planificó inicialmente, pero a lo largo de un período de 10 años. En ese tiempo, los países incorporarán gradualmente las contribuciones al precio previsual calculado del producto, en lugar del valor real más alto del mercado. La GAVI y el Fondo para Vacunas suministrarán financiamiento compensatorio. Landry afirmó que las vacunas nuevas “son bienes públicos mundiales”. “Debieran estar cubiertos por la comunidad internacional. El costo a largo plazo de las vacunas es solventado probablemente de manera más pertinente por los gobiernos y sus socios”.

El Directorio de la GAVI identificó cuatro preguntas que se deben investigar previamente a la ejecución del nuevo plan de financiamiento.

- 1) ¿Cuál será el costo anual del plan y el costo total para la GAVI y el Fondo para Vacunas?
- 2) ¿Responderá el nuevo plan a las necesidades de los países en desarrollo?
- 3) ¿Cuál será la incidencia del plan en el precio de las vacunas a corto plazo y a largo plazo?
- 4) ¿Cómo se ejecutará el plan?

“Estamos intentado aprender de la experiencia con Hib, hepatitis B y fiebre amarilla. Procuramos traducir eso en estrategias que utilizaremos en respaldo de la introducción de vacunas antirrotavíricas, neumocócicas, entre otras nuevas”, concluyó Landry.

Dr. Jean Stephenne, GlaxoSmithKline Biologicals

El Dr. Stephenne destacó que la reunión en Ciudad de México representaba el establecimiento de un modelo nuevo e innovador para la introducción de vacunas. Anteriormente, las vacunas sólo se introducían en el

Nuestra vacuna contra el rotavirus es un modelo nuevo en lo que atañe a la manera en que el sector traza su plan clínico porque hemos incorporado a los países en desarrollo desde el comienzo mismo.

—*Dr. Jean Stephenne*
GlaxoSmithKline Biologicals

mercado de las naciones pobres al cabo de 10 a 20 años de su uso en Europa y los Estados Unidos. En el caso del rotavirus, el sector de las vacunas y la comunidad científica mundial se han comprometido a acelerar la introducción de las vacunas en los países en desarrollo, donde la mortalidad es la más alta y la repercusión potencial, la más grande. Por otra parte, Stephenne expresó que “es un modelo nuevo en lo que atañe a la manera en que el sector traza su plan clínico porque hemos incorporado a los países en desarrollo desde el comienzo mismo”.

Si bien se ha criticado al sector de las vacunas en el pasado por no realizar la investigación para las vacunas destinadas a los países en desarrollo, Stephenne explicó que esto ya no es así. Además del rotavirus, se está trabajando en el desarrollo de vacunas contra el dengue, la malaria, la neumonía, la tuberculosis y el papiloma humano. Expresó que “ahora ya no se ejerce presión en el sector”. El nuevo desafío es si “encontraremos el dinero para comprar estas vacunas. ¿Obtendremos los fondos para asegurarnos de que estas vacunas estén disponibles en los países en desarrollo?”

Observó que el obstáculo de mayor envergadura a la disponibilidad de vacunas donde más se las necesita es el financiamiento y la ejecución de programas de vacunas en los países en desarrollo. Por ejemplo, la producción de una gran cantidad de vacunas necesita al menos cinco años de planificación anticipada. De este modo, GSK se ha comprometido a producir unas cuantas decenas de millones de dosis de la vacuna antirrotavírica para Europa, América Latina, los países asiáticos y los Estados Unidos. Pero no se ha comprometido a producir cientos de millones de dosis para los países más pobres porque, sin compromisos financieros, desconoce si existe un mercado en esos países.

Las cuestiones de oferta y demanda deben abordarse antes de estar en condiciones de determinar la producción y los precios y GSK debe recuperar el dinero invertido en el desarrollo de la vacuna.

Stephenne manifestó que el precio es determinado por dos conceptos simples: “El precio es una función del volumen... y nada es gratis”. Destacó que las vacunas nuevas tienen costos altos de producción y desarrollo y que el sector de las vacunas necesita un precio razonable.

Hizo alusión a dos acontecimientos importantes en la estrategia de GSK para las vacunas: pondrá en vigencia un sistema de precios de tres niveles para los países de ingresos altos, medianos y bajos, que incluirán un precio para el mercado privado incluso en los países de menos recursos y creará una red para la fabricación en todo el mundo muy parecida a la de la industria automotriz.

De acuerdo con Stephenne, deben abordarse tres cuestiones críticas para determinar el precio y la oferta:

- 1) La brecha de financiamiento en la capacidad de los países pobres para adquirir las vacunas necesarias y la prioridades para las vacunas por parte de los gobiernos nacionales;
- 2) Cuestiones de responsabilidad, y
- 3) Compromisos a largo plazo de los compradores de vacunas.

Dra. Rosario Quiroga, Viceministra de Salud de Bolivia

La Dra. Quiroga presentó una declaración de los funcionarios de salud provenientes de los 16 países en las Américas, quienes conjuntamente instaron a que las nuevas vacunas contra el rotavirus se pongan a disposición de los lactantes y que la inmunización continúe recibiendo el apoyo “con carácter político prioritario, como un bien público para la región”. Concluyó la sesión con la lectura de la declaración redactada por los representantes de los Ministerios de Salud en el Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus (véase la figura 6.1).

Con el propósito de establecer el contexto de esa declaración conjunta, la Dra. Quiroga analizó la función del sector público en América Latina para satisfacer las metas de la inmunización universal establecidas en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Mencionó que el PAI es “uno de los programas más democráticos de la salud pública”. Con una cobertura infantil de 90% en la actualidad, la región de las Américas ha asistido a la erradicación de la poliomielitis y el control del sarampión, entre otras enfermedades infantiles. El segundo objetivo del PAI fue lograr la autosuficiencia en la producción de vacunas y en el acceso a vacunas de nueva generación. El tercer objetivo fue promover la sostenibilidad financiera y técnica en los programas de vacunas, mediante la creación de estructuras institucionales, como comités científicos para la redacción de políticas de vacunas.

A pesar del avance decidido en el cumplimiento de los objetivos, aún resta mucho por hacer en la lucha contra la mortalidad infantil. Las vacunas contra el rotavirus podrían también contribuir crucialmente a cumplir en América Latina el Objetivo de Desarrollo del Milenio de reducir dos tercios la mortalidad infantil en 2015, opinó Quiroga.

Observó que los temas de equidad e inclusión social son especialmente importantes en el ámbito de las vacunas contra el rotavirus. “¿Sería acertado que solo en algunos países, como en México, se considere la introducción de la vacuna contra el rotavirus, pero no en Bolivia?” Creemos que las vacunas necesitan considerarse un bien común”. También señaló que la introducción de toda vacuna nueva en el calendario del PAI fortalece la capacitación, los recursos humanos y la comunicación.

Necesitamos promover el derecho de nuestros niños a vacunas inocuas, eficaces, asequibles y competitivas en el mercado. Nuestros países han llevado a cabo actividades importantes a fin de enfrentar estos derechos con responsabilidad.

—Dra. Rosario Quiroga
Viceministra de Salud, Bolivia

Considerando:

Que de 600.000 muertes a raíz de rotavirus anualmente,
82% ocurren en los países en desarrollo,

Acuerdan:

Continuar con el apoyo a las inmunizaciones
en la región como un bien común regional y como
una prioridad política impostergable ...

Declaración

de los representantes de los ministerios de salud en las Américas

Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus
Ciudad de México, México
7 al 9 de julio de 2004

Considerando:

- Que el rotavirus es una de las causas más frecuentes de gastroenteritis grave en el mundo, que produce diarrea aguda principalmente entre niños de 3 a 35 meses de vida;
- Que de 600.000 muertes a raíz de rotavirus anualmente, 82% ocurren en los países en desarrollo,
- Que el tratamiento del rotavirus es oneroso y tiene una incidencia económica importante en América Latina, donde causa un promedio de 15.000 muertes y 75.000 hospitalizaciones por año;
- Que dos vacunas con buenas perspectivas ingresarán pronto al mercado;
- Que las vacunas contra el rotavirus reducirán la mortalidad por este virus 60% o más mediante la inclusión en los calendarios nacionales de inmunización en nuestra región;
- Que esta tecnología nueva se pondrá al alcance de lactantes con el propósito de evitar las enfermedades prevenibles por vacunación.

Acuerdan:

- Continuar con el apoyo a las inmunizaciones en la región como un bien común regional y como una prioridad política impostergable;
- Demostrar los logros en la salud pública como resultado de la vacunación universal;
- Buscar mecanismos dentro de los procesos presupuestarios nacionales para la negociación con los funcionarios de más alto nivel, a fin de garantizar la sostenibilidad de los programas actuales de vacunación y la introducción de vacunas nuevas;
- Exhortan a la OPS y el Fondo Rotatorio a la adquisición de vacunas a fin de colaborar con organismos bilaterales y multilaterales, la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización y los fabricantes de vacunas en aras de facilitar la introducción de la vacuna contra el rotavirus, tan pronto como se torne disponible, a precio asequible para los países en la región.

‡Argentina, Bolivia, Brasil, Ecuador, Guatemala, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Paraguay, San Vicente, Surinam, Trinidad y Tobago, y Venezuela.

*Presentado por la Dra. Rosario Quiroga, Viceministra de Salud de Bolivia.

