

Documento de posición de la OMS sobre las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b

(Sustituye el documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra Hib publicado anteriormente en el *Parte epidemiológico semanal*¹)

De conformidad con su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros sobre asuntos de política sanitaria, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas que se utilizan contra enfermedades con repercusiones en la salud pública internacional. En estos documentos, que se ocupan básicamente de la utilización de las vacunas en programas de inmunización en gran escala, se resume la información de base esencial acerca de las enfermedades y las vacunas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo. Los documentos de posición se han sometido al examen de varios expertos de dentro y fuera de la OMS, y desde abril de 2006 los examina y aprueba el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS sobre Inmunización. Los documentos de posición están destinados fundamentalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y los directores de programas de inmunización. Sin embargo, también pueden tener interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de la fabricación de vacunas, la comunidad médica y los medios de comunicación científicos.

Resumen y conclusiones

Se estima que *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) provoca por lo menos tres millones de casos de enfermedad grave al año y alrededor de 386.000 defunciones². Aunque se producen casos en todo el mundo, la carga de morbilidad debida a Hib recae sobre todo en los países con escasos recursos. Es difícil conseguir en el laboratorio la confirmación de los casos de infección presunta por Hib, en particular la neumonía, y en la vigilancia de los casos de enfermedad confirmados en el laboratorio se subestima habitualmente la carga de morbilidad total de estas enfermedades. Las manifestaciones más importantes de la infección por Hib -a saber, neumonía, meningitis y otras enfermedades invasivas- se producen fundamentalmente en los niños de <2 años, en particular en los lactantes. Las vacunas son el único instrumento de salud pública capaz de prevenir la mayor parte de los casos de enfermedad grave por Hib. Las vacunas contra Hib autorizadas en la actualidad para su uso en lactantes están formadas por fosfato de polirribosilribitol (PRP) (polisacárido capsular de Hib) conjugado con una proteína portadora. Las vacunas presentan formulaciones como antígenos aislados o como parte de una combinación de vacunas. Las vacunas contra Hib son inocuas y eficaces incluso administradas en la primera infancia; están incluidas en los programas de vacunación infantil sistemática en más de 90 países de todas las regiones del mundo. En consecuencia, las enfermedades invasivas por Hib prácticamente se han eliminado en numerosos países industrializados y su incidencia se ha reducido espectacularmente en algunas partes del mundo en desarrollo. Sin embargo, hasta el momento la inmunización contra esta enfermedad solamente ha llegado a una fracción de los niños que viven en los países de bajos ingresos.

¹ Véase el N° 10, 2006, págs. 64-68.

² Se esperaba una actualización de las estimaciones para abril de 2007, una vez completado el proceso de consulta a los países y obtenida la autorización oficial de la OMS.

Teniendo en cuenta su inocuidad y su eficacia demostradas, las vacunas conjugadas contra Hib se deberían incluir en todos los programas de vacunación sistemática de los lactantes.

La falta de datos relativos a la vigilancia local no debe retrasar la introducción de estas vacunas, sobre todo en los países cuyos datos regionales indican que hay una carga elevada de morbilidad por estas enfermedades.

En general, se administra una serie primaria de tres dosis al mismo tiempo que la serie primaria de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) (que comprende tanto la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, ésta última de células enteras, como contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, ésta acelular). La primera dosis se puede administrar a los lactantes de apenas seis semanas de edad y la segunda y tercera a intervalos de 4-8 semanas junto con la DTP. Para los niños de más de 12 meses que no han recibido la serie primaria de inmunización es suficiente una dosis única de la vacuna. La aplicación de una vacunación de recuperación contra Hib a los niños de 12-24 meses en el momento de introducir la vacuna probablemente hará disminuir con mayor rapidez la incidencia de las enfermedades por Hib. No se suele ofrecer la vacuna a los niños de más de 24 meses, debido a la limitada carga de morbilidad por Hib en los mayores de esa edad.

En muchos países industrializados, la administración de una dosis de refuerzo durante el segundo año de vida del niño ha conferido una protección adicional. Si se utiliza, la dosis de refuerzo se debe administrar a los niños que tienen de 12 a 18 meses. La necesidad y el calendario de una dosis de refuerzo de vacuna contra Hib en los países en desarrollo requieren nuevos estudios.

Antecedentes

Epidemiología

Haemophilus influenzae, incluido *H. influenzae* tipo b, es un comensal habitual de la nasofaringe de los niños. Antes de la era de la vacunación, la mayoría de los niños no inmunes tenían la nasofaringe colonizada por Hib en algún momento, en ocasiones durante meses, aunque la tasa de colonización bacteriana variaba considerablemente con la edad y los factores socioeconómicos. La colonización nasofaríngea por esta bacteria registra un descenso enorme en las poblaciones en las que se ha alcanzado una cobertura elevada de inmunización contra Hib, debido en parte al efecto de inmunidad colectiva inducido por las vacunas conjugadas contra Hib. Sólo en una fracción mínima de quienes tienen este microorganismo en la mucosa respiratoria aparecerá posteriormente una enfermedad clínica. Sin embargo, debido a que Hib se transmite principalmente por las gotitas de las secreciones nasofaríngeas, las personas colonizadas son propagadoras importantes del microorganismo.

Las enfermedades por Hib, fundamentalmente la neumonía y la meningitis en niños pequeños, representan una preocupación importante para la salud pública en muchas partes del mundo en las que no se ha realizado todavía la vacunación contra Hib en gran escala. Cada año se producen por lo menos tres millones de casos de enfermedades graves² y unas 386.000 defunciones; la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad

debidas a Hib se registra en los países en desarrollo. La carga de morbilidad es máxima entre los lactantes de 4-18 meses, pero ocasionalmente se observan patologías debidas a Hib en lactantes de <3 meses y en niños de >5 años. En poblaciones no vacunadas, Hib es la causa principal de meningitis bacteriana no epidémica durante el primer año de vida. Incluso con un tratamiento antibiótico rápido y apropiado, fallecen del 3 al 20% de los enfermos de meningitis debida a Hib. Cuando los recursos médicos son limitados, las tasas de letalidad para la meningitis por Hib pueden ser mucho más elevadas y con frecuencia se observan secuelas neurológicas graves en los supervivientes (hasta en un 30-40%). Otras manifestaciones importantes, aunque menos frecuentes, de la infección por Hib son septicemia, artritis séptica, osteomielitis, pericarditis, celulitis y, sobre todo en los países industrializados, epiglotitis. Una enfermedad por Hib se considera invasiva cuando se detecta el agente bacteriano en los fluidos orgánicos o los tejidos que normalmente son estériles (es decir, la sangre, los líquidos cefalorraquídeo, peritoneal y pleural o el líquido de aspiración pulmonar).

Las vacunas son el único instrumento de salud pública que permite obtener con rapidez una reducción espectacular de la incidencia de las enfermedades por Hib tanto en los países industrializados como en desarrollo. Las infecciones graves debidas a Hib prácticamente han desaparecido en unos años en la mayor parte de los países en los que se ha introducido la vacunación contra ellas en el programa nacional de inmunización. El hecho de prevenir estas enfermedades mediante la vacunación ha adquirido más importancia que nunca debido a la creciente resistencia bacteriana a algunos de los antibióticos más eficaces.

El patógeno

H. influenzae es un cocobacilo Gram-negativo que afecta solamente al ser humano. Mientras que las cepas no encapsuladas de este bacilo normalmente provocan enfermedades relativamente benignas en los niños, las cepas con una cápsula de polisacáridos suelen provocar infecciones graves. De los seis tipos de cápsulas existentes, el tipo b es responsable de más del 90% de las infecciones sistémicas. Este polisacárido, un polímero de PRP, es el principal factor asociado a la virulencia. Se ha notificado la resistencia creciente de Hib a agentes antibacterianos como la ampicilina, el cotrimoxazol, el cloranfenicol y recientemente también a las cefalosporinas en muchas partes del mundo. Hasta el momento, la sustitución de la cepa bacteriana no ha constituido una característica destacada de la vacunación contra Hib en gran escala. Las observaciones -por ejemplo, del Brasil- que indicaban que la disminución de los casos de meningitis por Hib inducida por la vacuna habían quedado anulados en parte por los casos de meningitis debidos a *H. influenzae* tipo a no se han confirmado como una tendencia sostenida.

El cultivo de Hib requiere condiciones especiales de transporte y crecimiento. Un tratamiento antibiótico realizado con anterioridad al muestreo bacteriológico puede desvirtuar el diagnóstico de laboratorio. Los laboratorios bien equipados para la microbiología clínica tienen las instalaciones necesarias para identificar el polisacárido capsular por medio de técnicas inmunológicas, pero éstas no están fácilmente disponibles en todo el mundo. De la misma manera, para el uso diagnóstico de los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se requiere un equipo especializado y personal calificado. En los casos de neumonía bacteriana, a menos que se pueda demostrar la bacteriemia sigue siendo un problema microbiológico

considerable el diagnóstico etiológico fidedigno, incluso con técnicas de laboratorio avanzadas como la RCP.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que Hib es responsable de una proporción de neumonía sustancialmente superior a la que se había estimado a partir de los casos confirmados en el laboratorio. De la misma manera, los datos de los estudios realizados en Bangladesh y en Indonesia han demostrado que, sobre la base de la reducción de la enfermedad tras la vacunación, hay una carga mayor de meningitis por Hib en estos países de lo que cabe suponer a partir de los estudios de medición de la carga de meningitis por Hib confirmada en el laboratorio. Es interesante observar que en un estudio aleatorio controlado doble ciego realizado en los caseríos de Lombok (Indonesia) se puso de manifiesto que la inmunización por Hib tenía poco efecto contra las neumonías documentadas por rayos X, pero tenía algún efecto contra las neumonías clínicas y un efecto considerable contra la meningitis bacteriana.

En 2004, la OMS reunió un grupo de examen sobre la carga de morbilidad por Hib en Bangladesh, Indonesia y otros países de Asia. Con la ayuda de los datos disponibles, este grupo llegó a la conclusión de que la incidencia de meningitis por Hib era superior a la que se podría haber medido mediante la vigilancia de los casos confirmados en el laboratorio; el grupo propuso asimismo una serie de recomendaciones para ayudar a determinar mejor la verdadera incidencia de las enfermedades debidas a Hib en estos países³.

Vacunas conjugadas contra Hib

Las vacunas conjugadas contra Hib son preparaciones líquidas o liofilizadas de PRP unido mediante enlace covalente a una proteína portadora. Cuando está conjugada, la proteína portadora induce una respuesta inmunitaria de linfocitos B T-dependientes contra el polisacárido. Las vacunas contra Hib disponibles actualmente para la inmunización de los lactantes se basan en la conjugación del PRP con la toxina diftérica mutante CRM 197 no tóxica (conjugación del oligosacárido PRP-CRM 197), con la anatoxina tetánica (PRP-T) o con la proteína de la membrana externa del meningococo (PRP-OMP). En Cuba se ha autorizado recientemente una vacuna contra Hib basada en un PRP sintético unido a la anatoxina tetánica. El PRP-CRM197, el PRP-T y el PRP-OMP son muy eficaces si se administra la serie completa de las inmunizaciones. Una vacuna contra Hib basada en el PRP conjugado con la anatoxina diftérica (PRP-D) fue menos inmunogénica que otras vacunas conjugadas en los niños de <18 meses y se ha retirado del mercado.

Las formulaciones disponibles comprenden la vacuna contra Hib líquida o liofilizada, monovalente o en combinación con una o varias otras vacunas, por ejemplo la DTP, la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra la poliomielitis inactivada. La composición y el contenido de los excipientes pueden variar entre las vacunas liofilizadas y líquidas, así como entre las preparaciones monodosis y multidosis.

Todas las vacunas que contienen Hib se deben conservar entre +2°C y +8°C. La vacuna líquida contra Hib no se debe congelar nunca. La vacuna liofilizada se puede congelar hasta su reconstitución, pero debido a que el disolvente más comúnmente utilizado

³ Véase el N° 18, 2004, págs. 173-175.

(DTP) no se puede congelar, también se recomienda conservar la vacuna liofilizada contra Hib entre +2°C y +8°C para evitar errores.

Las recomendaciones relativas a la producción y el control de las vacunas conjugadas contra Hib figuran en la Serie de Informes Técnicos de la OMS⁴.

Inmunogenicidad y eficacia

Se considera que una concentración de anticuerpos contra el PRP de >0,15 µg/ml es un marcador serológico de una protección a corto plazo; las concentraciones ≥1,0 µg/ml transcurrido un mes de la conclusión de la inmunización primaria se considera que son marcadores de una inmunidad protectora a largo plazo contra las enfermedades invasivas por Hib. Aunque estos marcadores se derivan de estudios realizados con receptores de la vacuna preparada a partir del PRP capsular anteriormente disponible, las autoridades de reglamentación, por ejemplo, siguen utilizando los mismos umbrales serológicos. Sin embargo, dado que la memoria inmunológica y la avidez de los anticuerpos durante la maduración son aspectos importantes de la inmunidad inducida por las vacunas conjugadas, tal vez estos marcadores no sean tan aplicables a los receptores de vacunas conjugadas como a los de las antiguas vacunas de polisacáridos. Las vacunas conjugadas contra Hib autorizadas actualmente para la inmunización de los lactantes inducen la formación de anticuerpos protectores circulantes y memoria inmunológica en todos los grupos de edades.

La vacunación contra Hib reduce igualmente la colonización nasofaríngea por este microorganismo, lo que determina una reducción de la incidencia de la enfermedad sustancialmente superior a la que se podría atribuir a los efectos de la vacuna. Este efecto indirecto (inmunidad colectiva) se ha demostrado ampliamente en diversos estudios de la eficacia después de la introducción, en los cuales se ha registrado casi la eliminación de la enfermedad tanto en los países industrializados como en desarrollo, incluso cuando la cobertura de la vacunación era inferior a la óptima.

La duración de la protección una vez concluida la inmunización primaria contra Hib es poco conocida y es probable que varíe en función de factores como la edad en el momento de la vacunación, el grupo étnico, la competencia inmunitaria y el refuerzo natural. Sin embargo, en la mayoría de los casos la inmunización primaria confiere protección durante los años de mayor susceptibilidad a una enfermedad invasiva por Hib. Así, cinco años después de la introducción de la vacunación contra Hib en el programa de inmunización infantil de Gambia en 1997, la incidencia anual de meningitis por Hib en niños de <5 años se redujo de 60 casos/100.000 a cero. Durante el mismo periodo, la prevalencia de la colonización nasofaríngea por Hib en los niños de 1-2 años disminuyó del 12% al 0,25%. Por otra parte, la experiencia del Reino Unido durante 1999-2002, cuando se registró un aumento de las enfermedades invasivas por Hib, parece indicar que a pesar de la presencia de memoria inmunológica los lactantes vacunados pueden correr riesgo si no se les administra ninguna dosis de refuerzo durante el segundo año de vida. Sin embargo, no está claro si la situación en el Reino

⁴ *Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 897).

(Disponible en

<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/index.html>.)

Unido es aplicable a otros entornos epidemiológicos, puesto que es el único país en el que se utilizó un calendario de inmunización acelerado (dosis administradas a los dos, tres y cuatro meses), y se cambió para utilizar una vacuna contra Hib que contenía DTP con el componente de la tos ferina acelular. Además, desde 1992 el Reino Unido ha tenido una cobertura elevada de vacunación contra Hib; esto ha dado lugar a una reducción espectacular de la colonización nasofaríngea, y de esta manera se han limitado las oportunidades de refuerzo natural de los títulos de anticuerpos.

Aunque la respuesta de anticuerpos contra el PRP no se modifica por la inyección simultánea de otras vacunas en un lugar diferente, la concentración y la avidéz de los anticuerpos contra el PRP se ha reducido en las formulaciones que combinan la vacuna contra Hib y las vacunas DTP en las que el componente contra la tos ferina es una vacuna acelular. En la mayoría de los casos, la reducción observada de los anticuerpos contra el PRP es moderada y no parece tener consecuencias clínicas. Sin embargo, los informes del Reino Unido antes mencionados parecen indicar que los títulos más bajos de Hib inducidos por la vacunación primaria con una vacuna combinada que contenía un componente acelular -en lugar de un componente contra la tos ferina de células enteras- puede convertir a las personas vacunadas en más vulnerables a las infecciones invasivas por Hib, a pesar de la presencia de memoria inmunológica. En consecuencia, el programa de inmunización infantil del Reino Unido introdujo recientemente una dosis de refuerzo de la vacuna contra Hib.

La eficacia de las vacunas conjugadas contra las enfermedades invasivas por Hib se ha demostrado claramente en todas las regiones del mundo donde dichas vacunas forman parte de los programas de inmunización infantil sistemática. Con la excepción del PRP-D, las vacunas conjugadas contra Hib han funcionado bien en diversas situaciones, por ejemplo en las poblaciones amerindias de los Estados Unidos, en Chile, en Gambia y en Kenya.

La eficacia de las vacunas contra Hib se suele describir como la disminución de la incidencia de enfermedades invasivas por Hib en los niños vacunados en comparación con testigos no vacunados. Mediante ensayos controlados aleatorios utilizando formulaciones diferentes en distintos grupos de población, se ha demostrado una eficacia notablemente uniforme. La eficacia observada en dichos ensayos fue del 100% en la zona septentrional de California utilizando PRP-CRM197 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 68-100%), del 95% en la población de navajos de los Estados Unidos utilizando el PRP-OMP (IC del 95%: 72-99%) y del 95% en Gambia utilizando el PRP-T (IC del 95%: 67-100%). Sólo el PRP-OMP fue muy eficaz tras la administración de una dosis única; la estimación puntual de la eficacia tras la administración de una dosis única fue del 26% para el PRP-CRM197 y del 44% para el PRP-T (ambas estadísticamente no significativas).

Dado que la etiología de la neumonía infantil es difícil de definir utilizando métodos microbiológicos, en varios estudios se ha evaluado la eficacia de la vacuna contra Hib para reducir la incidencia de neumonías diagnosticadas por medios clínicos o radiológicos, con independencia de su etiología. En los estudios en los que se utilizó la neumonía diagnosticada radiológicamente como medida del resultado tras la vacunación contra Hib se observó una reducción de alrededor del 20% de la incidencia de neumonías graves; la reducción de la incidencia de neumonías clínicas fue del orden del 4-5%.

Administración de la vacuna

Los calendarios nacionales de inmunización varían en función de la situación epidemiológica local y de consideraciones de orden programático. En general, se administra una serie primaria de tres dosis al mismo tiempo que la serie primaria de DTP. La primera dosis se puede administrar a lactantes de sólo seis semanas y la segunda y tercera dosis a intervalos de 4-8 semanas, junto con la DTP. Para los niños de 12-24 meses que no hayan recibido la serie primaria de inmunizaciones es suficiente una dosis única de la vacuna. Cuando se introduce en un país la vacuna contra Hib, la aplicación de una vacuna de recuperación a los niños de 12-24 meses probablemente dará lugar a una disminución más rápida de la incidencia de la enfermedad. La vacuna no se suele ofrecer a niños de >24 meses, debido a la limitada carga de morbilidad por Hib entre ellos. En la mayoría de los países desarrollados, se recomienda una dosis de refuerzo a los niños de 12-18 meses; en los países en desarrollo, no se ha determinado todavía la necesidad de una dosis de refuerzo ni el momento de su administración.

Si bien no se recomienda la inmunización sistemática contra las enfermedades por Hib en niños de >24 meses, los niños mayores y los adultos expuestos a un riesgo mayor de infección invasiva por Hib se deben vacunar cuando los recursos lo permitan. Entre estas personas de alto riesgo están los infectados por el VIH o quienes presentan un déficit de inmunoglobulinas, los receptores de trasplantes de células germinales, los enfermos sometidos a quimioterapia contra neoplasmas malignos y los que presentan asplenia (debido, por ejemplo, a la anemia falciforme o a una esplenectomía). Aunque en general las vacunas son menos inmunogénicas en las personas inmunodeprimidas, quienes no han sido vacunados anteriormente y presentan una de las afecciones mencionadas o una inmunodeficiencia comparable deben recibir por lo menos una dosis de vacuna conjugada contra Hib.

Las vacunas líquidas contra Hib se toman directamente del vial, mientras que las liofilizadas se deben reconstituir antes de su administración, ya sea con un disolvente o bien con otra vacuna determinada e indicada específicamente para ello por el fabricante, como la DTP. Todas las vacunas conjugadas contra Hib se administran por vía intramuscular: en los lactantes se inyectan en la cara anterolateral del muslo y en los niños de más edad en el músculo deltoide. La dosis normal es de 0,5 ml.

La vacuna contra Hib se puede administrar de manera inocua y eficaz al mismo tiempo que las vacunas habituales de los programas nacionales de inmunización. Si la vacuna contra Hib se administra por separado al mismo tiempo que otras vacunas, se debe hacer en un punto diferente. No se debe mezclar en el vial o la jeringuilla con ninguna otra vacuna, a menos que haya sido fabricada como producto combinado (como la DTP-Hib o la DTP-hepatitis B-Hib) o que las autoridades de reglamentación hayan aprobado el hecho de que la mezcla induce una respuesta inmunitaria no inferior a la que produce la inyección separada de los distintos antígenos. Los datos parecen indicar que una serie de inmunización comenzada con un tipo de vacuna conjugada contra Hib se puede completar con otra.

La vacuna contra Hib no ha estado asociada a ningún efecto adverso grave. Sin embargo, se puede producir enrojecimiento, tumefacción y dolor en el punto de inyección hasta en el 25% de las personas vacunadas. Estas reacciones suelen aparecer

en las primeras 24 horas después de la vacunación y duran de uno a tres días. Con menos frecuencia los niños pueden presentar fiebre o estar irritables durante un periodo breve. Cuando la vacuna contra Hib se administra al mismo tiempo que la DTP, la frecuencia de la fiebre o la irritabilidad, o ambas cosas, no es superior a la que se produce cuando se administra la DTP sola.

Posición general de la OMS sobre las vacunas

Las vacunas destinadas a intervenciones de salud pública en gran escala deben cumplir los requisitos de calidad vigentes de la OMS⁵; ser inocuas y tener un efecto significativo contra la enfermedad en todas las poblaciones destinatarias; cuando van destinadas a los lactantes o a los niños pequeños, adaptarse fácilmente a los calendarios y la cronología de los programas nacionales de inmunización infantil; no interferir de forma significativa con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente; estar formuladas de manera que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas normales, por ejemplo en lo referente a la refrigeración y la capacidad de almacenamiento; y venderse a precios apropiados para los distintos mercados.

Posición general de la OMS sobre las vacunas contra Hib

Teniendo en cuenta su inocuidad y su eficacia demostradas, las vacunas conjugadas contra Hib se deben introducir en todos los programas de inmunización infantil sistemática. Dado que las enfermedades graves por Hib se producen sobre todo en niños de 4 a 18 meses, la vacunación debe comenzar lo antes posible a partir de las seis semanas de edad. En los países donde la vacuna está en proceso de introducción, se debe estudiar la posibilidad de ofrecer una vacunación única a todos los niños susceptibles de recibirla con edades de ≤ 24 meses. Los efectos de los esfuerzos intensivos de inmunización serán particularmente importantes en el mundo en desarrollo, donde lo limitado de los recursos médicos agrava la carga de morbilidad por Hib. En varios estudios se ha documentado la eficacia en función de los costos de la vacunación contra Hib en los países en desarrollo. Sin embargo, el precio relativamente elevado de la vacuna sigue siendo un obstáculo importante para su introducción en los países con recursos limitados.

En algunas partes de Asia, así como en los nuevos Estados independientes (antigua Unión Soviética), la información sobre la carga de morbilidad por Hib es limitada y los datos son difíciles de interpretar. Hay numerosas razones que explican estos problemas, en particular la insuficiencia de las técnicas microbiológicas de laboratorio y del control de calidad; la falta de técnicas sencillas, rápidas y fiables para el diagnóstico etiológico de la neumonía; la elevada frecuencia de utilización de antibióticos antes de tomar muestras para el diagnóstico bacteriológico; la imposibilidad de practicar punciones lumbares; y la manipulación y el transporte de las muestras en condiciones que no son las óptimas. El descubrimiento de tasas elevadas de meningitis clínicas que se han prevenido por la vacunación contra Hib, frente a las bajas tasas de casos confirmados en el laboratorio, indica que, al menos en algunas partes del mundo, los métodos de diagnóstico pueden subestimar considerablemente la carga de morbilidad por Hib.

⁵ *Declaración de política general del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización: Declaración sobre la calidad de las vacunas*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, 1996 (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

Debido a la importancia de la evaluación de esta carga de morbilidad, es imprescindible preparar y utilizar métodos innovadores para obtener estimaciones fidedignas de la verdadera carga en dichas regiones. Sin embargo, la falta de datos locales sobre la carga de morbilidad no debe retrasar la introducción de las vacunas contra Hib, especialmente en los países donde todo indica que dicha carga de morbilidad es elevada. En estos países, los datos de zonas vecinas comparables se deben considerar prueba suficiente de la situación local.

La vigilancia de las enfermedades debidas a Hib tras la introducción de la vacuna es importante y se debe realizar no sólo en el principal grupo destinatario de la inmunización, sino también en los grupos de más edad, con objeto de documentar los efectos de la vacunación y establecer la posible necesidad de dosis adicionales de la vacuna durante el segundo año de vida.