

## Vacunas antitifoídicas

### Vacunas antitifoídicas: documento de posición de la OMS

De conformidad con su mandato de orientar a los Estados Miembros en cuestiones de salud pública, la OMS publica regularmente una serie de documentos actualizados sobre la posición de la OMS ante determinadas vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades relevantes desde el punto de vista de la salud pública. En estas notas, que tratan principalmente sobre el uso de las vacunas en los programas de inmunización a gran escala, se resumen los datos básicos esenciales sobre las enfermedades y las vacunas respectivas y se expone la postura actual de la OMS respecto de la utilización de éstas en el contexto mundial. Estos documentos de posición han sido revisados por un determinado número de expertos, tanto dentro como fuera de la OMS y, desde abril de 2006, son revisados y aprobados por el Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico (SAGE) de la OMS sobre inmunización. Los documentos de posición están destinados principalmente a los responsables nacionales de la salud pública y de los programas de inmunización. No obstante, también pueden revestir interés para las instituciones de financiación internacionales, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, los medios de comunicación científica y el público en general.

El presente documento de posición sobre vacunas antitifoídicas actualiza y sustituye al publicado anteriormente en el *Weekly Epidemiological Record-Relevé épidémiologique hebdomadaire*.<sup>1</sup> El SAGE aprobó esta actualización de las recomendaciones en noviembre de 2007.<sup>2</sup>

### Resumen y conclusiones

La fiebre tifoidea es una infección grave generalizada causada por la enterobacteria patógena *Salmonella enterica*, serotipo Typhi. *S. Typhi* se propaga por vía fecal-oral y puede provocar epidemias, aunque la enfermedad suele tener carácter endémico.

Los datos provenientes principalmente de Asia, África y América Latina ponen de manifiesto que en muchos países en desarrollo la fiebre tifoidea sigue siendo un problema de salud pública que afecta de manera

---

<sup>1</sup> Véase N°. 32, 2000, págs. 257-264.

<sup>2</sup> Véase N°. 1, 2008, págs. 1-15.

desproporcionada a los niños en edad escolar (de 5 a 15 años). En algunas zonas endémicas, las tasas de incidencia en los niños menores de cinco años son similares o superiores a las de los niños en edad escolar.

Según las estimaciones de la OMS, la incidencia anual de la fiebre tifoidea en el mundo es como mínimo de 21 millones de casos, de los cuales entre un 1% y un 4% tienen un desenlace mortal. Se estima que el 90% de estas defunciones se producen en Asia. La creciente multirresistencia farmacológica de *S. Typhi* reduce el número de opciones terapéuticas eficaces, aumenta los costes del tratamiento y se traduce en mayores tasas de complicaciones graves y defunciones.

Dos vacunas antitifoídicas de nueva generación han remplazado a la antigua vacuna inactivada de células enteras reactógena que se utilizaba en el pasado. Las vacunas de nueva generación —la vacuna viva Ty21a oral y la de polisacárido Vi inyectable—, cuya eficacia y seguridad han quedado demostradas en estudios clínicos a gran escala, están aprobadas internacionalmente para el ser humano a partir de los dos años de edad. Una sola dosis de la vacuna Vi inyectable confiere una protección del 70% durante al menos tres años frente a la fiebre tifoidea confirmada por hemocultivo. La vacuna viva atenuada Ty21a, disponible en forma de cápsulas y de suspensión líquida, se administra en dosis oral cada dos días. La formulación líquida está indicada a partir de los dos años de edad, y las cápsulas, a partir de los cinco. La pauta de 3-4 dosis recomendada para la vacuna líquida Ty21a proporciona una protección del 53%-78% frente a la fiebre tifoidea confirmada. Con cuatro dosis de Ty21a en cápsulas se alcanza un grado de protección similar. La necesidad de dosis de recuerdo tanto con la vacuna de polisacárido Vi como con la Ty21a no está bien definida y es probable que dependa, entre otras cosas, de la situación epidemiológica local. En muchas regiones endémicas, sin embargo, parece apropiado administrar una dosis de recuerdo de la vacuna en cuestión entre tres y siete años después de la primovacunación; la posible necesidad de dosis posteriores todavía ha de estudiarse. Se recomienda administrar una dosis de recuerdo al cabo de 1-7 años (en función de la política nacional) a las personas que, provenientes de zonas no endémicas, viajen a regiones endémicas.

En los últimos años, se ha avanzado mucho en cuanto a la accesibilidad y asequibilidad de las vacunas Vi y Ty21a. En Asia, se estimó que la administración de vacunas Vi a niños de edad escolar y preescolar (2-4 años) en los barrios pobres de las grandes ciudades, de incidencia alta, era “muy costoefficaz”, según las definiciones de la OMS. Sin embargo, no se ha

demostrado la eficacia de las vacunas Vi y Ty21a en niños menores de 2 años y ninguna de las dos está aprobada para este grupo de edad.

**Dada la persistencia de una carga elevada de la fiebre tifoidea y la mayor resistencia de *S. Typhi* a los antibióticos, y teniendo en cuenta la seguridad, eficacia, viabilidad y asequibilidad de las dos vacunas autorizadas (Vi y Ty21a), los países deberían considerar su uso en programas de vacunación para controlar la enfermedad endémica. En la mayoría de países, la vacunación de los grupos y poblaciones de alto riesgo será suficiente para el control de la enfermedad. En vista del potencial epidémico de la fiebre tifoidea y la eficacia de la vacunación para detener estos brotes, también se recomienda el uso de las vacunas antitifoídicas para controlar brotes epidémicos.**

**La decisión de incluir o no las vacunas antitifoídicas en los programas de vacunación debe basarse en el conocimiento de la situación epidemiológica local. Las subpoblaciones especialmente en riesgo, las tasas de incidencia por edades y la sensibilidad de las cepas de *S. Typhi* predominantes a los antimicrobianos pertinentes constituyen los datos más importantes al respecto. Sería ideal incluir un análisis de costoeficacia en el proceso de planificación.**

**Se recomienda la inmunización de los niños en edad escolar y/o preescolar en las zonas donde la fiebre tifoidea constituya un problema demostrado de salud pública en estos grupos de edad, especialmente donde predominen cepas de *S. Typhi* resistentes a antibióticos. La decisión sobre la estrategia de administración (vacunación escolar o comunitaria) depende de factores como la incidencia por edades, los subgrupos especialmente en riesgo y las tasas de escolarización, y debe corresponder a los países afectados.**

**La vacunación antitifoídica puede ofrecerse a las personas que viajen a destinos con riesgo elevado de fiebre tifoidea, especialmente a las que permanezcan durante más de un mes en zonas endémicas y/o en lugares donde predominen cepas de *S. Typhi* resistentes a antibióticos.**

**Todos los programas de vacunación contra la fiebre tifoidea deben llevarse a cabo en el marco de otros esfuerzos para controlar la enfermedad, como la educación sanitaria, la mejora de la calidad del agua y el saneamiento, así como la formación de profesionales sanitarios en el diagnóstico y tratamiento.**

## **Información general**

### **Impacto en la salud pública**

La fiebre tifoidea es causada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi, una enterobacteria extremadamente virulenta e invasiva. *S. Typhi*, que sólo afecta al ser humano, se transmite habitualmente por la ingesta de alimentos o agua contaminados con excretas de personas enfermas o portadores asintomáticos de la bacteria. Aunque la fiebre tifoidea se considera esencialmente una enfermedad endémica, se producen también epidemias, con frecuencia como resultado de fallos de los sistemas de abastecimiento de agua y saneamiento.

La mejora de las condiciones de vida y la aparición de los antibióticos a finales de los años cuarenta provocaron una drástica reducción de la morbilidad y la mortalidad por fiebre tifoidea en los países industrializados. En zonas en desarrollo de Asia, África y América Latina, sin embargo, la enfermedad continúa siendo un problema de salud pública, aunque la incidencia varía considerablemente de un país a otro y dentro de un mismo país. En 2004, la OMS estimó la morbilidad mundial de la fiebre tifoidea en 21 millones de casos anuales, con unas 216 000-600 000 defunciones al año, principalmente de niños en edad escolar o más pequeños. La mayor parte de esta morbilidad se localiza en Asia. En algunas regiones, especialmente en África, las estimaciones de la carga de fiebre tifoidea son limitadas por la insuficiencia de datos.

La fiebre tifoidea afecta de manera desproporcionada a los niños. La vigilancia prospectiva poblacional en determinados suburbios de Asia ha puesto de manifiesto que en el grupo de edad de 5 a 15 años, la incidencia anual de fiebre tifoidea confirmada por hemocultivo puede alcanzar las 180-494 personas por 100 000.<sup>3</sup> En algunas de esas zonas, los niños en edad preescolar menores de 5 años presentan incidencias similares, o incluso superiores, a las de los de edad escolar, considerados tradicionalmente como diana principal de esta enfermedad.

Se presentan complicaciones graves hasta en un 10% de los pacientes con fiebre tifoidea, especialmente en los que llevan más de dos semanas enfermos y no han recibido tratamiento adecuado. Las tasas estimadas de mortalidad por fiebre tifoidea varían entre el 1% y el 4%, siendo diez veces mayores las tasas de mortalidad infantil hasta los 4 años que las de los niños

---

<sup>3</sup> Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82(5):346-353.

de 5 años o más (4,0% frente al 0,4%).<sup>4</sup> Las tasas de mortalidad en casos no tratados pueden ascender al 10%-20%.

La fiebre tifoidea por cepas de *S. Typhi* multirresistentes —es decir, resistentes a los tres antibióticos de primera línea (cloranfenicol, ampicilina y cotrimoxazol)— se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad, con tasas más altas de complicaciones y mortalidad, sobre todo en niños menores de 2 años. Además, en las infecciones por *S. Typhi* multirresistente es diez veces mayor el porcentaje de portadores asintomáticos tras el tratamiento que en los casos de la fiebre tifoidea causada por cepas sensibles.<sup>5</sup>

En la India, el costo total por caso hospitalizado por fiebre tifoidea osciló entre US\$ 129 en Calcuta y US\$ 820 en Delhi; el costo medio en 6 sitios de Asia fue de US\$ 334 (programa *Diseases of the Most Impoverished* [DOMI]).<sup>6</sup>

### **El agente patógeno y la enfermedad**

El género *Salmonella* forma parte de la familia *Enterobacteriaceae*. Las salmonelas son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, que se mueven en su mayoría mediante flagelos peritricos (antígeno H). Taxonómicamente, *S. Typhi* se conoce como *Salmonella enterica*, subespecie *enterica*, serotipo Typhi. Además del antígeno H, dos antígenos de superficie polisacáridos permiten una mejor caracterización de *S. enterica*, a saber, el antígeno somático O y el antígeno capsular Vi (virulencia). Este último se asocia a resistencia a la lisis bacteriana mediada por el sistema complemento y a resistencia a la activación del sistema complemento por vía alterna.

Una vez ingerida, *S. Typhi* puede alcanzar el sistema reticuloendotelial y multiplicarse intracelularmente dentro de los macrófagos. Tras un periodo de 5-12 días de incubación, los pacientes experimentan fatiga, cefalea, dolor abdominal y fiebre. Los adultos y los niños mayores suelen presentar estreñimiento, mientras que los niños más pequeños padecen diarrea. Las formas más graves de fiebre tifoidea pueden conllevar disfunción cerebral, delirios y choque, y ocasionalmente perforación intestinal y hemorragias.

---

<sup>4</sup> Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Archives of Diseases of Childhood*. 1996, 75(3):214-217.

<sup>5</sup> Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 83:413-422.

<sup>6</sup> Vollaard AM et al. Risk factors for typhoid and para typhoid fever in Jakarta, Indonesia. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291(21):2607-2615.

Las personas inmunodeprimidas y quienes sufren de aclorhidria son más sensibles a dosis infecciosas menores de *S. Typhi* y presentan un mayor riesgo de enfermedad grave. Aproximadamente un 1%-4% de los pacientes continúa albergando *S. Typhi* en el intestino y la vesícula biliar durante meses o años (“portadores asintomáticos”).

Debido a la habitual inespecificidad de sus síntomas, la fiebre tifoidea se confunde a menudo con la malaria, el dengue, la gripe y otras enfermedades febriles. La confirmación diagnóstica exige el aislamiento de *S. Typhi* en el laboratorio mediante hemocultivo o, en ocasiones, mediante cultivo de médula ósea, que ha demostrado ser aproximadamente un 50% más sensible que el anterior. No obstante, a la mayoría de los pacientes de los países en desarrollo, especialmente a los tratados en ámbitos extrahospitalarios, no se les realizan estas pruebas.

#### Desarrollo de farmacorresistencia

La aparición de cepas multirresistentes de *S. Typhi* en las décadas de 1970 y 1980 condujo a la generalización del uso de fluoroquinolonas como ciprofloxacina y ofloxacina en países donde la multirresistencia constituye un problema. A principios de los noventa, en Tayiquistán y Vietnam se declararon brotes de fiebre tifoidea provocados por cepas bacterianas poco sensibles a las fluoroquinolonas. En 2005 se notificó la existencia de cepas de *S. Typhi* totalmente resistentes a la ciprofloxacina, primero en Karachi (Pakistán) y más recientemente en la India.<sup>7</sup> La reciente aparición de brotes multirresistentes en varios países africanos pone de manifiesto la generalización de este tipo de cepas. El creciente problema que representan las cepas de *S. Typhi* resistentes a antibióticos es un argumento de peso para introducir una vacuna antitifoídica en zonas de alto riesgo.

#### **Respuesta inmunitaria protectora**

Normalmente, el hecho de haber padecido la fiebre tifoidea confiere inmunidad para toda la vida. La reinfección es rara, por lo menos si la primoinfección no se interrumpe mediante un tratamiento temprano con antibióticos. Se cree que la protección inmunológica contra la fiebre tifoidea requiere de las respuestas inmunitarias de mediación celular y humoral. Después de una infección natural, se detectan anticuerpos específicos tanto en el suero como en el intestino. Los estudios animales hacen pensar que, en

---

<sup>7</sup> Chau TT et al. Antimicrobial drug resistance of Salmonella enterica Serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51(12):4315-4323.

el intestino, la IgA secretora específica del antígeno O puede desempeñar una función importante. Se ha observado una actividad específica de los linfocitos T citotóxicos tras la administración oral de una vacuna viva atenuada de *S. Typhi*.

### **Vacunas antitifoídicas**

En la actualidad existen en el mercado internacional dos vacunas antitifoídicas de seguridad y eficacia demostradas, a saber, la vacuna de polisacárido Vi parenteral y la vacuna viva Ty21a oral . Ambas vienen a sustituir ahora a la antigua —y relativamente reactogénica— vacuna de células enteras inactivadas por calor-fenol o por acetona.

### **La vacuna de polisacárido Vi**

Esta vacuna subunitaria se aprobó por primera vez en 1994 en los Estados Unidos. Compuesta por el antígeno polisacárido capsular Vi purificado de la cepa Ty2 de *S. Typhi*, provoca una respuesta de IgG independiente de los linfocitos T que no se ve reforzada por dosis adicionales. La vacuna se administra por vía subcutánea o intramuscular. El valor perseguido de una dosis para el ser humano es de aproximadamente 25 µg de antígeno. La vacuna se mantiene estable durante 6 meses a 37°C y durante 2 años a 22°C. La temperatura de conservación recomendada es de 2-8°C. La vacuna Vi no provoca una respuesta inmunitaria suficiente en los niños menores de dos años.

#### Calendario de administración

La vacuna está aprobada para personas de dos o más años de edad. Se necesita sólo una dosis y confiere protección a los 7 días de la inyección. Para mantener la protección, se recomienda volver a vacunar cada tres años. La vacuna de polisacárido Vi puede coadministrarse con otras vacunas importantes para los viajeros internacionales —como las de la fiebre amarilla y la hepatitis A— y con las vacunas de los programas de inmunización sistemática de la infancia.

#### Seguridad

No se ha observado ningún evento adverso grave, sólo algunos efectos secundarios locales, tras la administración de la vacuna Vi a más de 11 000 niños en Sudáfrica, casi 7000 personas de entre 5 y 44 años en Nepal, alrededor de 130 000 sujetos de entre 3 y 50 años en China<sup>8</sup> y casi 195 000

---

<sup>8</sup> Yang HH et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An county, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *Journal of Infectious Disease*, 2001, 183(12): 1775-1780.

personas en 5 puntos de Asia. Asimismo, se ha demostrado la tolerabilidad y seguridad de esta vacuna en coadministración con las vacunas sistemáticas de la infancia. Además, se ha comprobado la seguridad de la revacunación de niños de 9-14 años dos años después de la primera dosis de Vi.

El uso de esta vacuna carece de contraindicaciones, salvo que se haya experimentado antes una reacción grave de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna. Aunque la vacuna de polisacárido Vi es segura para las personas infectadas por el VIH, la inducción de anticuerpos protectores está directamente relacionada con los niveles de linfocitos T CD4+.

### Grado y duración de la protección

La vacuna de polisacárido Vi desencadena una respuesta de anticuerpos IgG antipolisacárido Vi en el 85%-95% de los adultos y niños mayores de dos años. Como indicador serológico de la protección contra la fiebre tifoidea se ha propuesto una concentración sérica de anticuerpos anti Vi de al menos 1,0 µg/ml. En un estudio de eficacia aleatorizado, a doble ciego y controlado, en el que participaron más de 11 000 niños de Sudáfrica, la vacuna demostró una eficacia del 64% al cabo de 21 meses, que descendió al 55% a los 3 años de la vacunación; diez años después de administrada la vacuna, el 50% de los niños presentaba concentraciones protectoras de anticuerpos.<sup>9</sup> En Nepal, un estudio de eficacia aleatorizado y controlado en 6900 sujetos de entre 5 y 44 años de edad puso de manifiesto que la vacuna confería un 72% de protección a los vacunados después de 17 meses de seguimiento. Un estudio de campo aleatorizado y doble ciego en el sudoeste de China, en el que se utilizó una dosis de 30 µg de un antígeno Vi producido localmente en 131 000 personas de 5 a 30 años, puso de manifiesto una tasa de protección de la vacuna frente a la fiebre tifoidea confirmada por hemocultivo del 69% (72% en niños de edad escolar) a lo largo de un periodo de observación de 19 meses tras la vacunación. El seguimiento de esta población de estudio durante el tercer año tras la vacunación aportó pruebas clínicas de protección en, aproximadamente, el 50% de los vacunados.

### Eficacia e impacto de las vacunas Vi

El efecto poblacional de la vacunación con Vi en situaciones de endemia y epidemia se ha podido constatar en algunas provincias de China. En la ciudad de Guilin, en la provincia de Guagxi, se inició en 1995 un programa de vacunación dirigido a niños en edad escolar, estudiantes y manipuladores

---

<sup>9</sup> Keddy KH et al. Persistence of antibodies to Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccin in South African school children ten years after immunization. *Vaccine*, 1999, 17(2): 110-113.

de comida, así como a los residentes de las regiones en que se produjeron brotes de la enfermedad. En el periodo entre 1995 y 2006, se vacunó a la población repetidamente cada 3 años. La cobertura media entre los estudiantes fue de un 60%-70%, y en el resto de los grupos diana, del 80%-85%. La incidencia media prevacunación de la enfermedad, que era de 47/100 000 en la población general y 61/100 000 entre los estudiantes, disminuyó hasta situarse en 2006 en el margen de 0,2-4,5/100 000 en todos los grupos estudiados. Durante este periodo, el efecto de factores como la mejora de los servicios de abastecimiento de agua y saneamiento ha sido probablemente reducido, como demuestra el aumento de la incidencia de otra fiebre entérica causada por *S. Paratyphi A*.

Con una vacuna Vi china utilizada al inicio de un brote detectado entre estudiantes se constató una eficacia protectora del 71%, comparable a la eficacia del 73% previamente alcanzada por esta vacuna en una campaña de vacunación escolar. Igualmente, una campaña de vacunación en masa de 20 000 soldados rusos estacionados en Dushanbe, Tayikistán, durante la larga epidemia de 1996-1997 puso de manifiesto la eficacia protectora de la vacuna de polisacárido Vi entre personas muy expuestas a *S. Typhi*.<sup>10</sup>

### **La vacuna Ty21a**

Esta vacuna de administración oral, aprobada por primera vez en Europa en 1983 y en los Estados Unidos en 1989, está compuesta por bacilos *S. Typhi* vivos atenuados de la cepa Ty2 en los que se han introducido mutaciones químicas en varios genes, especialmente en los responsables de la producción de Vi. La vacuna liofilizada se presenta en dos formas: en cápsulas de cubierta entérica y en suspensión líquida. Las cápsulas de Ty21a suelen utilizarse en las personas que viajan a países en desarrollo, mientras que la suspensión líquida se usa más habitualmente en los programas de salud pública para niños de corta edad de esos países. La formulación líquida se presenta en forma de dos bolsitas, una con la vacuna y la otra con un tampón, que se disuelven en agua antes de su administración por vía oral. La protección que confiere depende en gran medida del número de dosis y su espaciado en el tiempo. Actualmente no existe ningún estudio de campo para documentar la eficacia de la vacuna Ty21a en niños menores de 3 años.

---

<sup>10</sup> Tarr PE et al. Considerations regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: potential use in an epidemic in Tajikistan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999, 61(1):163-170.

La vacuna Ty21a ha de conservarse a 2-8°C; conserva su potencia durante unos 14 días a 25°C.

## Calendario

El uso de las cápsulas está aprobado en niños de 5 años o más; la vacuna líquida puede administrarse a partir de los 2 años de edad. Ambas versiones de la vacuna se administran en días alternos. En el caso de las cápsulas se recomienda una pauta de 3 dosis (4 en Canadá y los Estados Unidos), mientras que con la formulación líquida son necesarias 3 dosis. Con una pauta de 3 dosis se alcanza la inmunidad protectora a los 7 días de administrada la última dosis. En Australia y Europa se recomienda repetir esta pauta en los habitantes de zonas endémicas cada 3 años y, para las personas de países no endémicos que viajen a regiones endémicas, cada año. En América del Norte, se recomienda administrar una dosis de recuerdo al cabo de 5 años (EE.UU.) o 7 años (Canadá) para todo el mundo, independientemente de que la fiebre tifoidea tenga carácter endémico o no en el país de residencia. La vacuna Ty21a puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, incluidas las vacunas vivas contra la poliomielitis, el cólera y la fiebre amarilla, o la vacuna triple vírica contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP).

## Seguridad y precauciones

La vacuna Ty21a presenta una tolerabilidad notablemente buena y tasas bajas de eventos adversos. En tres estudios de eficacia aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo que se llevaron a cabo en Chile e Indonesia en unos 325 000 escolares con las dos formulaciones de la vacuna, se hizo un seguimiento activo para evaluar la reactogenicidad. Las tasas de diarrea, vómitos, fiebre y eritema no se diferenciaron significativamente en los grupos vacunados y los de referencia.<sup>11</sup> La administración de antibacterianos y proguanil debe interrumpirse desde tres días antes hasta tres días después de administrar la vacuna Ty21a, dado que estos fármacos pueden ser nocivos para las vacunas con bacterias vivas. Es poco probable que la vacuna sea eficaz si se administra coincidiendo con un trastorno diarreico. No se sabe si la administración de esta vacuna viva atenuada a embarazadas puede resultar nociva para el feto. La vacuna Ty21a puede

---

<sup>11</sup> Levine MM. Typhoid fever vaccines. En: Plotkin A, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2004: 1057-1093.

administrarse a personas VIH-positivas asintomáticas siempre que el recuento de linfocitos T (CD4) sea superior a 200/mm<sup>3</sup>.

### Grado y duración de la protección

Transcurridos tres años tras los estudios de campo en gran escala realizados en niños de Chile, Egipto e Indonesia, la eficacia protectora de las cápsulas de Ty21a frente a la fiebre tifoidea confirmada por hemocultivo fue del 33%-67%; la eficacia correspondiente a la formulación líquida actualmente aprobada de Ty21a fue del 53%-78%. Respecto de la formulación en cápsulas, una cuarta dosis de la vacuna aumentó significativamente la eficacia protectora de la vacuna. En dos estudios realizados con escolares en Chile se demostró que las cápsulas con cubierta entérica proporcionaban una protección del 67% a los 3 años y del 62% tras 7 años, mientras que la presentación líquida confería una protección del 77% tanto al cabo de 3 años como a los 7 años de observación.

En Santiago de Chile, la vacunación a gran escala con Ty21a también parece haber conferido una protección colectiva, pues la incidencia de fiebre tifoidea dentro de un área sin vacunación descendió paulatinamente hasta cerca del 30% de la incidencia media inicial durante los 3 años de inmunización a gran escala de la ciudad.<sup>12</sup> Además, en estudios de campo aleatorizados y controlados en dicha ciudad se observó que 2 o 3 dosis de Ty21a en cápsulas con cubierta entérica confieren una protección del 42% y 56%, respectivamente, frente a la infección por *S. enterica* serotipo Paratyphi B.

### Eficacia e impacto de la vacuna Ty21a

Hasta la fecha, la vacuna Ty21a se ha utilizado principalmente para la protección de viajeros y no para el control de la fiebre tifoidea endémica en países en desarrollo. Sin embargo, los ensayos a gran escala previos a su autorización, en los que participaron casi medio millón de niños de escuelas chilenas, demuestran la viabilidad y aceptabilidad de esta vacuna. De forma similar, en un amplio estudio aleatorizado y controlado con placebo llevado a cabo en escolares de 6-7 años se demostró la eficacia y comodidad de la formulación líquida de la vacuna Ty21a.

---

<sup>12</sup> Levine MM et al. Progress in vaccines against typhoid fever. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11, supl 3: S552-S567

## **La vacuna inactivada de células enteras**

La vacuna inactivada de células enteras todavía puede adquirirse en muchos países en desarrollo. Sin embargo, dado el grado relativamente alto de reactogenicidad, esta vacuna debería reemplazarse por la vacuna de polisacárido Vi o la Ty21a. La primoinmunización con la vacuna inactivada de células enteras consiste en dos dosis subcutáneas, con cuatro semanas de diferencia; se recomienda administrar una única dosis de recuerdo cada 3 años. En estudios controlados se han alcanzado tasas de eficacia protectora de la vacuna del 51%-67%. En estudios de campo se ha asociado la vacuna inactivada de células enteras con fiebre y reacciones adversas generalizadas en el 9%-34% de los receptores y con cortas ausencias escolares o laborales en un 2%-17% de los casos. Aparte de infrecuentes reacciones anafilácticas, no se han registrado defunciones ni enfermedades crónicas incapacitantes inducidas por la vacuna.

## **Posición general de la OMS sobre las vacunas nuevas**

Las vacunas utilizadas a gran escala en el ámbito de la salud pública deben cumplir los actuales requisitos de la OMS<sup>13</sup>: ser seguras y tener un impacto significativo contra la enfermedad en cuestión en todas las poblaciones diana; si están destinadas a lactantes y niños pequeños, ser fácilmente adaptables 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 forma que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas habituales, por ejemplo, respecto de la refrigeración y la capacidad de almacenamiento, y tener precios adaptados a los diferentes mercados.

## **Posición de la OMS respecto de las vacunas antitifoídicas**

Tanto la vacuna de polisacárido Vi parenteral como la vacuna viva Ty21a oral son vacunas antitifoídicas disponibles a escala internacional y de probada seguridad, eficacia e impacto programático. La accesibilidad y asequibilidad de estas vacunas ha mejorado considerablemente en los últimos años como resultado del aumento de la capacidad de producción en

---

<sup>13</sup> *GPV policy statement on vaccine quality*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997 (disponible en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>; actualizado en enero de 2008)

los países desarrollados y en desarrollo. No obstante, no está demostrada su eficacia en niños menores de dos años, por lo que ninguna de estas vacunas está aprobada para este grupo de edad.

Dada la persistencia de una carga elevada de fiebre tifoidea y la mayor resistencia de *S. Typhi* a los antibióticos, y teniendo en cuenta la seguridad, eficacia, viabilidad y asequibilidad de las dos vacunas autorizadas (Vi y Ty21a), los países deberían considerar su uso en programas de vacunación para controlar la enfermedad endémica. En la mayoría de países, la vacunación de los grupos y poblaciones de alto riesgo será suficiente para el control de la enfermedad. Si procede, debería armonizarse el uso de las vacunas antitifoídicas con las vacunaciones sistemáticas realizadas en el marco de los programas nacionales de inmunización.

Se recomienda inmunizar a los niños en edad escolar y/o preescolar en las zonas donde la fiebre tifoidea en esos grupos de edad constituya un problema relevante de salud pública, especialmente cuando haya predominio de cepas de *S. Typhi* resistentes a antibióticos. La decisión sobre la estrategia de administración (vacunación escolar o comunitaria) depende de factores como la incidencia específica por edades, los subgrupos especialmente en riesgo y las tasas de escolarización, y debe corresponder a los países afectados. Además, la elección de la vacuna Vi o la Ty21a dependerá de la capacidad del programa de inmunización local y de otros factores logísticos y culturales.

En vista del potencial epidémico de la fiebre tifoidea y de la eficacia de la vacunación para detener estos brotes, también se recomienda el uso de las vacunas antitifoídicas para controlar los brotes epidémicos. Por ejemplo, los datos recogidos en China indican que el uso sistemático de la vacuna Vi en determinadas áreas permite controlar considerablemente la enfermedad durante un periodo de 4-5 años y que esa vacuna es tan eficaz para controlar los brotes epidémicos de fiebre tifoidea como para reducir la enfermedad endémica.

La decisión de incluir o no las vacunas antitifoídicas en los programas de vacunación debería basarse en un conocimiento detallado de la situación epidemiológica local. En especial, se necesitan más datos epidemiológicos de los países africanos. Debería darse prioridad al reforzamiento de los sistemas de vigilancia, como la vigilancia en localidades “centinela” de los niños en edad preescolar (2-4 años) y escolar (5-15 años). Conocer la sensibilidad de las cepas más frecuentes de *S. Typhi* a los antimicrobianos pertinentes constituye un dato esencial. Es necesario prestar más atención al

desarrollo de pruebas diagnósticas fiables y adecuadas para los países en desarrollo.

Al considerar el uso programático de las vacunas antitifoídicas, a poder ser debería incluirse en el proceso de planificación un análisis de costoeficacia. En los barrios pobres de varias ciudades importantes de Asia, con alta incidencia de la enfermedad, se estimó que la vacunación con Vi de escolares y preescolares presentaba una “muy buena relación costo-eficacia” (el coste por AVAD [años de vida ajustados en función de la discapacidad] evitado es de US\$ 177-674) (programa DOMI), tomando sólo en consideración los costes de esta enfermedad para el sector público.

Todos los programas de vacunación contra la fiebre tifoidea deben llevarse a cabo en el marco de otros esfuerzos para controlar la enfermedad, como la educación sanitaria, la mejora de la calidad del agua y el saneamiento, así como la formación de profesionales sanitarios en el diagnóstico y tratamiento. La mejora de los sistemas de abastecimiento de agua y saneamiento y la educación higiénica son métodos eficaces para controlar la fiebre tifoidea, pero en muchos países donde la enfermedad es endémica la aplicación de esas medidas se hace lentamente.

Toda persona que viaje a regiones endémicas se arriesga a padecer fiebre tifoidea, pero el riesgo suele ser bajo en los centros turísticos y comerciales con niveles de calidad satisfactorios en lo tocante a alojamiento, saneamiento e higiene alimentaria. La vacunación antitifoídica puede ofrecerse a las personas que viajen a destinos con riesgo elevado de fiebre tifoidea, especialmente a las que permanezcan durante más de un mes en zonas endémicas y/o en lugares donde predominen las cepas de *S. Typhi* resistentes a antibióticos.

Aunque las vacunas Vi y Ty21a confieren niveles de protección considerables y presentan un buen perfil de seguridad, conviene mejorar las vacunas antitifoídicas. Estas vacunas deberían ofrecer una inmunidad protectora de mayor amplitud y duración en todos los grupos de edad, incluidos los menores de 2 años, preferiblemente sin necesidad de vacunación de recuerdo. Si bien existen varias vacunas experimentales nuevas bastante prometedoras, es poco probable que lleguen al mercado en los próximos años. Mientras tanto, los países endémicos deberían estudiar la mejor manera de utilizar las vacunas Vi y Ty21a en los niños mayores de 2 años.

## **Renovación de suscripciones**

Durante más de 80 años, el *Weekly Epidemiological Record - Relevé épidémiologique hebdomadaire* ha constituido un instrumento esencial para el acopio y la difusión de datos epidemiológicos de utilidad para la vigilancia de las enfermedades a escala mundial. Se da prioridad a las enfermedades y los factores de riesgo que suponen una amenaza para la salud pública internacional.

Si desea seguir recibiendo el *Weekly Epidemiological Record- Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 2008 sin interrupción, no olvide renovar su suscripción o enviar una solicitud de suscripción. Puede hacerlo a través de su agente de ventas. Si en su país no existe un agente de ventas designado, diríjase a:

Organización Mundial de la Salud, Ediciones de la OMS, 1211 Ginebra 27, Suiza. Fax: (+41 22) 791 48 57; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int). Si ya está suscrito, incluya su número de suscriptor que figura en la etiqueta de expedición.

Para suscribirse vía internet, utilice la siguiente dirección:

<http://www.who.int/bookorders/anglais/subscription1.jsp?sesslan=1>

Las cuotas de suscripción anuales son las siguientes:

Precio ordinario

CHF 346,--/US\$ 311,00 Correo normal

CHF 355,--/US\$ 319,00 Correo urgente

Países en desarrollo

CHF 197,--/US\$ 177,00 Correo normal

CHF 206,--/US\$ 185,00 Correo urgente

Como parte de la suscripción se incluye un ejemplar de la publicación *International travel and health 2008*.

### **Páginas web de la OMS sobre enfermedades infecciosas (en inglés)**

Atención Integrada a las Enfermedades

Prevalentes de la Infancia

<http://www.who.int/chd>

Atlas mundial de enfermedades infecciosas <http://globalatlas.who.int/>

Brotos epidémicos <http://www.who.int/csr/don>

Centro mediterráneo de la OMS (Túnez) <http://wmc.who.int>

Cólera <http://www.who.int/cholera/>

Dengue (DengueNet) <http://www.who.int/denguenet>

Enfermedades desatendidas [http://www.who.int/neglected\\_diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/en/)

Esquistosomiasis <http://www.schisto.org>

Fiebre amarilla <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html>

Filariasis <http://www.filariasis.org>

Filariasis linfática [http://www.who.int/lymphatic\\_filariasis/en/](http://www.who.int/lymphatic_filariasis/en/)

Gripe <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/index.html>

Gripe aviar [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html)

Informe sobre enfermedades infecciosas <http://www.who.int/infectious-disease-report/>

*International Travel and Health* <http://www.who.int/ith>

Investigaciones sobre enfermedades tropicales <http://www.who.int/tdr>

Leishmaniasis <http://www.who.int/leishmaniasis>

Lepra <http://www.who.int/lep/>

Oficina de la OMS en Lyon <http://www.who.int/csr/labepidemiology>

Paludismo <http://www.who.int/malaria>

Parásitos intestinales <http://www.who.int/wormcontrol/>

Plan de Evaluación de Plaguicidas de la OMS (WHOPES) <http://www.who.int/whopes>

Poliomielitis

<http://www.polioeradication.org/casecount>

[.asp](#)

Programas de erradicación/eliminación <http://www.who.int/infectious-disease-news/>

Red de vigilancia de la gripe (FluNet) <http://who.int/flunet>

Red de vigilancia de la rabia (RABNET) <http://www.who.int/rabies>

Red de vigilancia de la salmonelosis <http://www.who.int/salmsurv>

Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes

Epidémicos de la OMS (GOARN) <http://www.who.int/outbreaknetwork/en/>

Reglamento Sanitario Internacional <http://www.who.int/csr/ihr/en/>

Sistemas de información geográfica <http://www.who.int/csr/mapping>

Temas de salud <http://www.who.int/topics>

Tuberculosis <http://www.who.int/tb> y

<http://www.stoptb.org>

Úlcera de Buruli <http://www.who.int/buruli>

Uso deliberado de agentes biológicos y químicos

<http://www.who.int/csr/delibepidemics/>

Vacunas <http://www.who.int/immunization/en/>

Vigilancia y Respuesta <http://www.who.int/csr/>

Viruela <http://www.who.int/csr/disease/smallpox>

*Weekly Epidemiological Record* –

*Relevé épidémiologique hebdomadaire*

[Parte epidemiológico semanal (publicación)] <http://www.who.int/wer/>