





VACUNAS

Prevenir enfermedades para salvar vidas



millones de muertes
se evitan cada
año en el mundo
gracias a las
vacunas.

1930-1950 El 80% de la población mexicana es inmunizada contra la viruela.

1950

Se empieza a producir en México la vacuna BCG contra la tuberculosis.

1951

La viruela es erradicada en México.

1954

Se produce en México la vacuna DTP (difteria, tétanos y tos ferina).

Cuándo eliminamos...

EL CAMINO RECORRIDO

Sabemos, por los restos de pústulas encontrados en la momia del faraón Ramsés V, que la viruela afectaba a los seres humanos al menos desde los tiempos del antiguo Egipto. A lo largo de los siglos se dispersó por el mundo. Llegó a América con la Conquista y en las décadas subsecuentes provocó la muerte de al menos ocho millones de personas en lo que hoy es México. Aún en 1930 era la quinta causa de muerte en el país.

La viruela es una enfermedad que se contagia por las gotas de saliva, por las sábanas o por la ropa. Los primeros síntomas aparecen entre diez y catorce días después del contagio, e incluyen fiebre, diarrea, sangrado y vómito. Son características las pústulas que cubren el cuerpo, empezando por la cara y las manos y avanzando por los brazos hacia el tronco. Estas ampollas terminan formando costras que, al caer, dejan cicatrices profundas. En algunos casos, la viruela puede ocasionar ceguera. En promedio, 3 de cada 10 personas que la contraen mueren. No existe una cura para la viruela, por lo que su tratamiento se centra en el alivio de los síntomas.¹²

Sin embargo, a lo largo de los siglos se buscaron técnicas para atemperar la ferocidad del virus. La más antigua de ellas fue la variolización, práctica que consistía en introducir en el cuerpo de una persona sana –por medio de la inhalación o el contacto con una herida abierta– el contenido seco de las pústulas de una persona enferma. Esto resultaba, por lo general, en una infección leve, tras la cual el individuo inoculado quedaba a salvo del riesgo de contagiarse de la enfermedad.

Aunque entrañaba riesgos, como la transmisión de enfermedades como la sífilis y, en un 2% de los casos, la muerte, la variolización se adoptó en distintas partes del mundo, desde China e India hasta Asia central y África, para llegar a Inglaterra en el siglo XVIII. Fue ahí donde Edward Jenner hizo el descubrimiento que lo haría pasar a la historia.⁵



Jenner había observado que, durante las epidemias de viruela, las mujeres que se dedicaban a ordeñar a las vacas, y se exponían por ello a la viruela bovina, no se enfermaban. Inspirándose en la técnica de la variolización, en 1796 Jenner inoculó a un niño sano con linfa proveniente de lesiones de una mujer infectada con viruela bovina, a través de una incisión en el brazo. Tiempo después constató que, ante un nuevo brote de viruela, el niño era inmune a la enfermedad, como resultado de la inoculación. La técnica, que Jenner bautizó como vacunación, se conoció rápidamente en otros puntos de Europa.

La viruela (erradicada)

1951



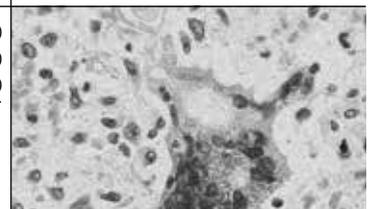
La poliomielitis

1990



El sarampión

1996



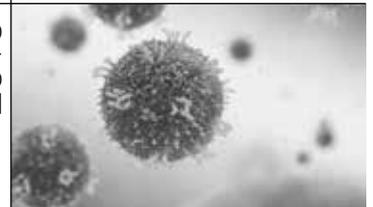
El tétanos neonatal

2010



La rubéola

2015



1963 Se instituye la vacunación obligatoria contra la poliomielitis.

1955 México es el tercer país en usar la vacuna Salk contra la poliomielitis.

1960 La vacuna Sabin, más efectiva que la Salk, se empieza a aplicar en México.

1970 Se administra la vacuna contra el sarampión en el país.

1990 Se reporta el último caso de poliomielitis en México.

En 1803, el rey Carlos IV de España encomendó al doctor Francisco Xavier de Balmis poner en marcha una campaña masiva de vacunación en América, con la técnica de inoculación descrita por Jenner. Balmis pasó por Puerto Rico y Venezuela antes de llegar a Yucatán en 1804. Su expedición diseminó la práctica de la vacunación por Oaxaca, Querétaro, Guanajuato y Guadalajara, para luego dirigirse a las Filipinas. Durante el siglo XIX, sucesivas campañas de inmunización recorrieron el territorio nacional. En 1868 el doctor Bustamante trajo de Francia el virus de la vaccinia (genéticamente cercano al de la viruela bovina), gracias al cual era posible desarrollar una vacuna que evitaba la técnica de brazo a brazo.

En los últimos años del régimen de Porfirio Díaz, la vacunación contra la viruela ya era obligatoria; este esfuerzo se interrumpió con la Revolución y sería retomado en 1926 con un decreto del presidente Calles. Entre 1930 y 1950, se administraron más de 14 millones de vacunas y se inmunizó a alrededor del 80% de la población. Y en 1952, durante su último informe de gobierno, el presidente Miguel Alemán anunciaba que la viruela había sido “dominada en su aspecto epidémico, como lo comprueba el hecho de que hace dieciséis meses no se presenta ningún caso en nuestro país”.⁴

A la mitad del siglo XX, México se convirtió en el primer país de Latinoamérica en erradicar la enfermedad, una meta que en 1980 sería alcanzada a nivel mundial. Fue el primer gran éxito de las vacunas, pero no el último. Las vacunas no han dejado de transformar el panorama epidemiológico en el mundo y en México.

90

por ciento es la efectividad de la vacuna Salk contra la poliomielitis paralítica.

En las primeras décadas del siglo XX, “un terror estacional” llegaba a las ciudades en verano: era la poliomielitis, cuya frecuencia aumentaba en los meses cálidos. En los años 40 y 50, México y otros países sufrieron epidemias que dejaban tras de sí fallecimientos y secuelas permanentes.^{5 6}

La poliomielitis es una enfermedad causada por tres distintos tipos de poliovirus, que se contagia por el contacto con personas infectadas, por secreciones nasales y orales o por el contacto con materia fecal. En su variante más común produce molestias menores, tales como dolor de garganta, vómitos y fatiga. La variante paralítica, menos frecuente (aparece en menos del 1% de los casos), tiene complicaciones más severas, como la pérdida de reflejos, dolores musculares y parálisis flácida. Entre un 5% y un 10% de las personas enfermas con esta variante mueren cuando la parálisis involucra el sistema respiratorio. Si bien el resto de los pacientes recobra algún grado de movilidad tras la infección, dos terceras partes vivirán el resto de su vida con algún grado de discapacidad o pérdida de movilidad. Algunos desarrollan, incluso décadas después de la infección inicial, el síndrome postpoliomielítico, en el cual se acentúa la atrofia de los músculos que se vieron afectados por la infección.^{7 8}

La primera vacuna contra la poliomielitis fue desarrollada en Estados Unidos por Jonas Salk, investigador de la escuela de medicina de la universidad de Pittsburgh. Salk desarrolló una técnica para cultivar grandes cantidades de los tres tipos de poliovirus en cultivos de células de riñón de mono, que luego eran inactivados con formaldehído; Salk había ya mostrado en una vacuna contra la influenza que estos virus muertos desataban una reacción inmune sin provocar una infección.

La vacuna se probó en monos desde 1952, y en 1954 arrancó un gran estudio clínico que abarcó a más de 2 millones de niños en Estados Unidos. Para 1955, se reportaba que la vacuna era segura y tenía una efectividad del 90% en la protección contra la poliomielitis paralítica. México fue el tercer país, después de E.U. y Canadá, en usarla. A las pocas semanas de este anuncio, una delegación de la Industria Nacional Químico Farmacéutica, primera empresa de participación estatal dedicada a la fabricación de medicamentos, se reunió con el propio Salk. En ese encuentro se sentaron las bases para la producción masiva de la vacuna en México.^{9 10}

En México, la vacuna de Salk se utilizó desde 1955. Desde esa fecha y hasta 1959 se hizo un esfuerzo por adquirir millones de dosis de la misma, con las cuales se puso en marcha un programa nacional de inmunización gracias al cual se observó una disminución del 66% en el número de casos para todo el país con respecto a 1955.¹¹



1961

Se crea el Programa Nacional de Vacunación.

95.3

por ciento de los niños enfermaba de sarampión antes de los 14 años de edad.

Al mismo tiempo que Salk, Albert Sabin desarrolló una vacuna con un virus vivo atenuado, que al ser oral podía ser administrada por cualquier persona, aun si no tenía entrenamiento médico. Dado el éxito del que gozaba la vacuna de Salk, la de Sabin no se adoptó de inmediato en Estados Unidos. En 1957, el médico pudo convencer al ministerio de salud de la Unión Soviética para desarrollar estudios clínicos en aquel país. Sabin también estuvo en México, donde realizó estudios sobre la efectividad de su vacuna. También supervisó la fabricación de la vacuna, desde 1960, en el Instituto Nacional de Virología. Un decreto presidencial de 1963 instituyó aplicaciones obligatorias de esta vacuna en el nacimiento, a los 4 meses y a los 8 meses.^{12 13}



El sarampión fue una de las principales causas de enfermedad y muerte en México hasta bien entrado el siglo XX. Entre 1941 y 1971, se registraban epidemias bianuales, en los meses de invierno y primavera. Era una enfermedad común: el 45.5% de los niños enfermaban antes de los dos años de edad, 71.5% de los cuatro, y 95.3% de los 14 años; eran escasas las personas que llegaban a la edad adulta sin haber padecido la enfermedad en algún momento de su vida.^{14 15 16}

2008 Zur Hausen recibe el Nobel de medicina por establecer la causa viral del cáncer cérvico uterino.

1996

En México se registra el último caso endémico de sarampión.

2002

Inicia en el país la vacunación contra la influenza.

2012

México empieza a aplicar la vacuna contra el virus del papiloma humano.

2013

El cuadro básico de vacunación ya incluye la inmunización contra la hepatitis A.

En 1973, una persona recibía 5 vacunas que la protegían contra 7 enfermedades. Hoy, en sus primeros once años de vida recibe 16 vacunas y refuerzos que la protegen contra 14 enfermedades.

El sarampión se transmite por vía aérea, a través de la tos o el estornudo de una persona enferma; puede sobrevivir varias horas en las superficies donde aterriza. El 90% de las personas susceptibles que se exponen al virus son contagiadas. La enfermedad se desarrolla a lo largo de tres o cuatro semanas. Los primeros síntomas son fiebre baja, tos y conjuntivitis. En su fase aguda se presentan fiebres altas y aparecen en el cuerpo manchas rojas, que se extienden desde el rostro hacia los brazos y el tronco. Se trata de una enfermedad seria, cuyas complicaciones pueden afectar especialmente a niños menores de cinco años y a adultos mayores de 30 que no han sido vacunados. 1 de cada 20 niños enfermos de sarampión puede también desarrollar neumonía, que es la causa de muerte más común relacionada con la enfermedad. Uno de cada mil niños con sarampión corre el riesgo de padecer encefalitis, que puede ocasionar sordera o discapacidad intelectual. Entre 1 y 3 de cada 1000 niños infectados muere a causa de estas complicaciones neurológicas o respiratorias.^{17 18}

En 1954, Thomas Peebles logró aislar el virus del sarampión de una muestra de sangre extraída de un joven llamado David Edmonston. A partir de esta cepa, que lleva el nombre del joven, se desarrollaron múltiples vacunas en los años siguientes. La primera licencia se otorgó en 1963, para una vacuna desarrollada por Enders a partir de la cepa Edmonston B. En los siguientes años se administraron 19 millones de dosis de esta vacuna, que fue sustituida por una versión más atenuada en 1968.

En México, la cepa Schwarz se utilizó a partir de 1970, y en 1978 sería sustituida por la Edmonston-Zagreb, que se producirá en los laboratorios del Instituto Nacional de Virología. En los años 80, investigadores clínicos desarrollaron, de la mano de Albert Sabin, un método de aplicación de la vacuna por aerosol, que demostró una efectividad similar a la de la vacuna inyectable.¹⁹

Otras vacunas se introdujeron para su uso en México en las décadas de los 50 y 60. Es el caso de la vacuna triple contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), que en Estados Unidos se empezó a utilizar en 1948 y sería producida en México desde 1954. También el de la vacuna de bacilo de Calmette y Guérin (BCG), que proporciona inmunidad contra la tuberculosis: en 1941 el Comité Nacional de Lucha contra la Tuberculosis decidió estudiar la conveniencia de introducir el BCG a México (su uso en otros países es anterior: ya en 1928 la Liga de las Naciones recomendaba adoptarlo), y en 1950 se echó a andar un laboratorio especializado en su producción –para la cual se utilizó una cepa traída del laboratorio Pasteur– y en el monitoreo de sus efectos. En 1971, ante las dudas sobre la inocuidad de la formulación de la vacuna hasta entonces empleada, empezó a usarse una nueva versión con menos riesgos.²⁰

En 1973 se puso en marcha el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) para organizar la vacunación masiva en el territorio del país. El programa contemplaba la aplicación simultánea de cinco vacunas: BCG, antipoliomielitis, DPT, antisarampión y toxoide tetánico. Para acompañar este esfuerzo permanente se realizarían fases intensivas de una semana, cuando la situación epidemiológica lo requiriera. El programa ponía un énfasis especial en la protección de los menores de entre seis meses y cuatro años de edad. El PNI se adelantó en un año al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de la OMS. En 1979 se creó la Cartilla Nacional de Vacunación, que tenía como propósito llevar un registro de las vacunas aplicadas a los niños menores de cinco años.

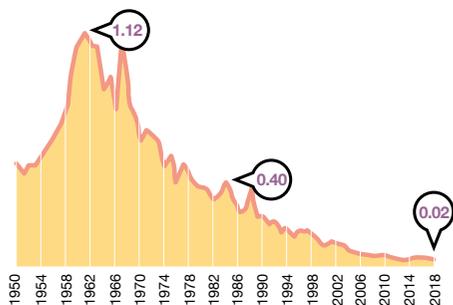
En 1986, la Organización Panamericana de la Salud hizo un exhorto para erradicar al virus causante de la polio de la región de las Américas, en respuesta al cual se establecieron los Días Nacionales de Vacunación Antipoliomielítica, que hicieron posible que la vacuna llegara incluso a las localidades más aisladas. El último caso de poliomielitis en México se registró en 1990, y para 1994 la OPS declaró la enfermedad erradicada en el continente americano. En 1990, México pasó a formar parte del reducido grupo de siete países autosuficientes en la producción de las vacunas del PAI. En 1991 se registró el último caso de difteria.^{21 22 23}

Entre 1989 y 1990, una epidemia de sarampión atacó el continente americano. En México se registraron 89,163 casos y 8,150 muertes, sobre todo entre niños menores de cinco años que vivían en zonas rurales y suburbanas y no habían sido vacunados. La primera Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación, realizada en 1990, mostró que solo el 46% de los niños de 1 a 4 años de edad había recibido un esquema de vacunación completo.²⁴

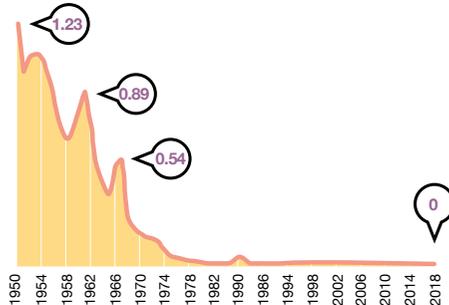
La morbilidad de algunas enfermedades prevenibles por vacunación en México bajó de 1950 hasta hoy.

Cifras en miles

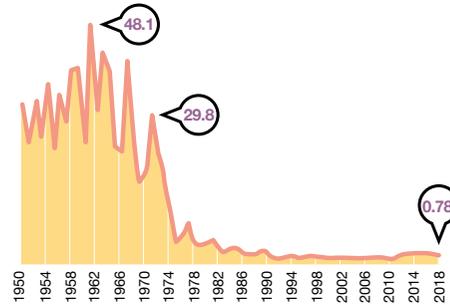
Tétanos



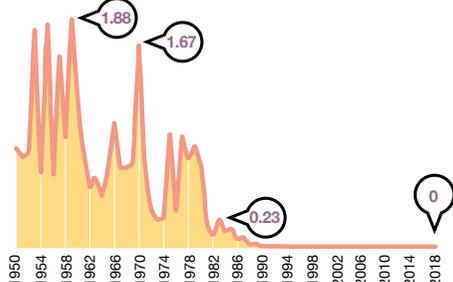
Difteria



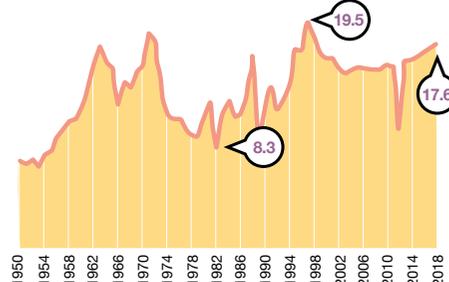
Tosferina



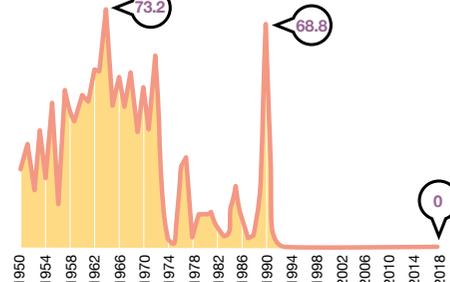
Poliomelitis



Tuberculosis



Sarampión



Fuente: Anuarios de morbilidad, Secretaría de Salud.

Como respuesta a esta crisis, en enero de 1991 se estableció el Consejo Nacional de Vacunación, con el objetivo de coordinar y promover las acciones de las instituciones de salud públicas y privadas para controlar y eliminar las enfermedades transmisibles, por medio del Programa Nacional de Vacunación. Un objetivo inmediato fue la eliminación del sarampión. El último caso endémico de la enfermedad en México se registró en 1996.²⁵

Bajo este esquema institucional, aún vigente, el cuadro de vacunación no ha dejado de ampliarse, incorporando nuevas dosis, formulaciones de vacunas ya conocidas y otras desarrolladas en tiempos más recientes: así, se han incluido las vacunas contra la rubéola y parotiditis (1998), hepatitis B y *Haemophilus Influenzae B* (1999), influenza estacional (2004), infecciones neumocócicas invasivas y rotavirus (2008) y hepatitis A (2013). Hoy, en sus primeros once años de vida una persona recibe 16 vacunas que protegen contra 14 enfermedades.²⁶

La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) se introdujo al cuadro de vacunación en 2012 y se aplica a las niñas de once años de edad. Existen más de 100 tipos del virus, que es extremadamente común y se transmite por vía sexual; los hombres y las mujeres tienen un 80% de probabilidad de contraerlo en algún punto de su vida. El virus del papiloma humano (VPH) causa casi todos los cánceres cervicales y algunos cánceres de vagina, vulva, pene, ano y orofaringe. De hecho, la infección con VPH es la causa del 5% de todos los casos de cáncer en mujeres, incluyendo cáncer del cuello del útero, vaginal, vulval, anal y orofaríngeo. En 2018, la infección con VPH fue en México la tercera causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. La detección del cáncer cérvico uterino y la vacuna contra el VPH pueden prevenir muchos de estos tipos de cáncer.^{27 28 29}

300

mil casos de cáncer cérvico uterino son prevenidos cada año en el mundo por la vacuna contra el VPH.

Para entender el origen de esta vacuna hay que volver a la primera mitad del siglo XX, cuando se demostró que algunos virus causaban ciertos tipos de cáncer. La primera evidencia de esto se encontró en animales, y fue a partir de estas observaciones que se empezó a explorar si el mecanismo se replicaba en los seres humanos.³⁰

2019

En tres países africanos se pone en marcha un programa piloto para la aplicación de una vacuna contra la malaria.

Esta hipótesis se confirmó en 1965, cuando Tony Epstein e Yvonne Barr descubrieron el virus que lleva su nombre (el Epstein-Barr), y que poco después fue identificado como causa del linfoma de Burkitt, un tipo de cáncer que afecta la médula ósea, la sangre y el sistema nervioso central. Por su parte, Blumberg y sus colegas descubrieron en 1975 el nexo entre la infección crónica con el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular, que daría pie al desarrollo de la vacuna contra la hepatitis B. En 1983 y 1984 Harald Zur Hausen demostró que los virus del papiloma humano tipo 16 y 18 causaban el cáncer cérvicouterino en humanos. Este descubrimiento lo haría merecedor del premio Nobel de medicina en 2008.

El hallazgo permitió desarrollar una vacuna. Los primeros intentos los hizo Ian Frazer en los años 90. Aunque no fueron exitosos, sirvieron de inspiración para Douglas Lowy y John Schiller, quienes consiguieron desarrollar una vacuna que protege contra cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18). La FDA autorizó esta vacuna en 2006 en Estados Unidos, luego de que las pruebas clínicas demostraran que prevenía entre el 90% y el 100% de las infecciones de VPH 16 y 18. Esta vacuna, junto con una formulación que protege solo contra los tipos 16 y 18, son usadas en México.^{31 32}

Un estudio realizado en Australia, que fue uno de los primeros países en adoptar el uso de la vacuna, mostró que a cinco años de su introducción, la proporción de mujeres menores de 21 años que eran diagnosticadas con lesiones que pueden evolucionar hacia cáncer cayó en un 93%. En 2012, se estimaba que el uso de estas vacunas prevenía más de 300,000 casos de cáncer cérvicouterino cada año a nivel mundial. En México, se estima que hay 13,960 casos de cáncer del cuello del útero cada año, los cuales podrían evitarse gracias a la vacuna contra el VPH.^{33 34}

350

mil millones de dólares:
costos por enfermedad
evitados de 2001 a
2020 gracias a un
cuadro de diez vacunas.

EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

Las vacunas son una de las mayores historias de éxito de la medicina y han transformado de manera contundente el panorama de la salud a nivel global. La OMS estima que entre 2 y 3 millones de muertes se evitan cada año gracias a ellas en el mundo. A nivel global se salvan 178.28 millones de años de vida anuales y 43.57 millones de AVAD (Años de vida ajustados por discapacidad, una medida que expresa el tiempo que una persona vive con discapacidad) anuales como consecuencia de la erradicación y el control de la viruela, la polio, el sarampión y el tétanos. Un estudio realizado en 73 países estimó que la aplicación de un cuadro de diez vacunas de 2001 a 2020 habrá evitado alrededor de 350 mil millones de dólares en costos de enfermedad.^{35 36 37}

La esperanza de vida a nivel mundial pasó de 45.7 años en 1950 a 71.7 años en el presente; en México, pasó de 47.3 a 75.1. Las vacunas, al prevenir enfermedades que afectaban sobre todo a niños y frenar la expansión de epidemias devastadoras, han sido decisivas para este incremento.³⁸

Un balance del impacto que ha tenido la vacunación masiva en nuestro país a lo largo de 70 años de historia será por fuerza incompleto, pero hay hitos indudables. En 1950 la tos ferina, el sarampión y la viruela se encontraban entre las 13 primeras causas de muerte en niños, y aun en 1990 las dos primeras ocupaban posiciones importantes. Hoy ninguna enfermedad prevenible por vacunación se encuentra entre las principales causas de muerte en México. Entre 1950 y el presente, la tasa de mortalidad infantil pasó de 129.8 muertes por cada 1000

nacimientos a 13.13 por cada 1000 nacimientos. Entre 1990 y 2010, luego de la puesta en marcha del Sistema Nacional de Vacunación, la mortalidad infantil bajó de 47.1 muertes por 1000 nacimientos a 16.8 por cada 1000. Las vacunas, nuevamente, han sido una pieza fundamental en este éxito.³⁹

70

por ciento es la reducción de las muertes por meningitis en menores de 5 años desde 1990, gracias a las vacunas.

La introducción de las vacunas contra la *Haemophilus influenzae B* y las infecciones neumocócicas contribuyó a una reducción de 70% en las muertes por meningitis en menores de 5 años desde 1990, y la incorporación de las vacunas contra la influenza, rotavirus e infecciones neumocócicas previno un estimado de 1,177 muertes por infecciones diarreicas agudas y 1,262 muertes por infecciones respiratorias agudas cada año en menores de cinco años entre 2008 y 2010. Esto representa una reducción de 34% en las muertes por esas causas en el periodo 2001-2003, previo a la introducción de dichas vacunas. De hecho, se estima que la inoculación contra el rotavirus, principal causa de diarrea severa, ha ayudado a reducir la mortalidad por diarrea en un 35%.^{40 41}

Aun frente a esta lista de éxitos, el esquema de vacunación de México enfrenta retos y carencias. Un reporte de 2018 señala varios de ellos. En primer lugar, México se ha retrasado en la adopción de nuevas vacunas: mientras el promedio de vacunas obligatorias en los países latinoamericanos es de 17, México cuenta con 16; Colombia tiene 22 y Brasil, 28. En segundo lugar, señala que el nivel de cobertura alcanzado por las distintas instituciones de salud y en las diferentes regiones del país es desigual. Y finalmente, destaca que a causa de los rezagos en el monitoreo del PNV y de la ausencia de un sistema de información sobre inmunizaciones, las tasas de cobertura reportadas son artificiales. Un estudio de 2018 documentó el deterioro del PROVAC, un sistema computarizado de registros de vacunación, que comenzó a funcionar en 1991 y fue descontinuado debido a la falta de fondos y a las discrepancias encontradas en distintos registros. Una investigación realizada en 2019 confirmó los temores de una sobreestimación de las coberturas de vacunación.^{42 43 44}

El sistema de vacunación en México tiene, pues, claras áreas de oportunidad. Pero no son estos los únicos retos que enfrenta. La renuencia de ciertos grupos a vacunarse a pesar de la disponibilidad de vacunas, según la OMS, amenaza con revertir los avances logrados en la lucha contra enfermedades prevenibles por vacunación. Y si bien los llamados movimientos antivacunas no tienen en México la fuerza que tienen en otros países, las tasas de vacunación insuficientes en algunas regiones del país las pueden convertir en un caldo de cultivo para nuevos brotes de enfermedades que se consideran ya controladas.^{45 46}

La vacunación a lo largo de la vida será cada vez más frecuente, como un medio para fomentar un envejecimiento saludable.

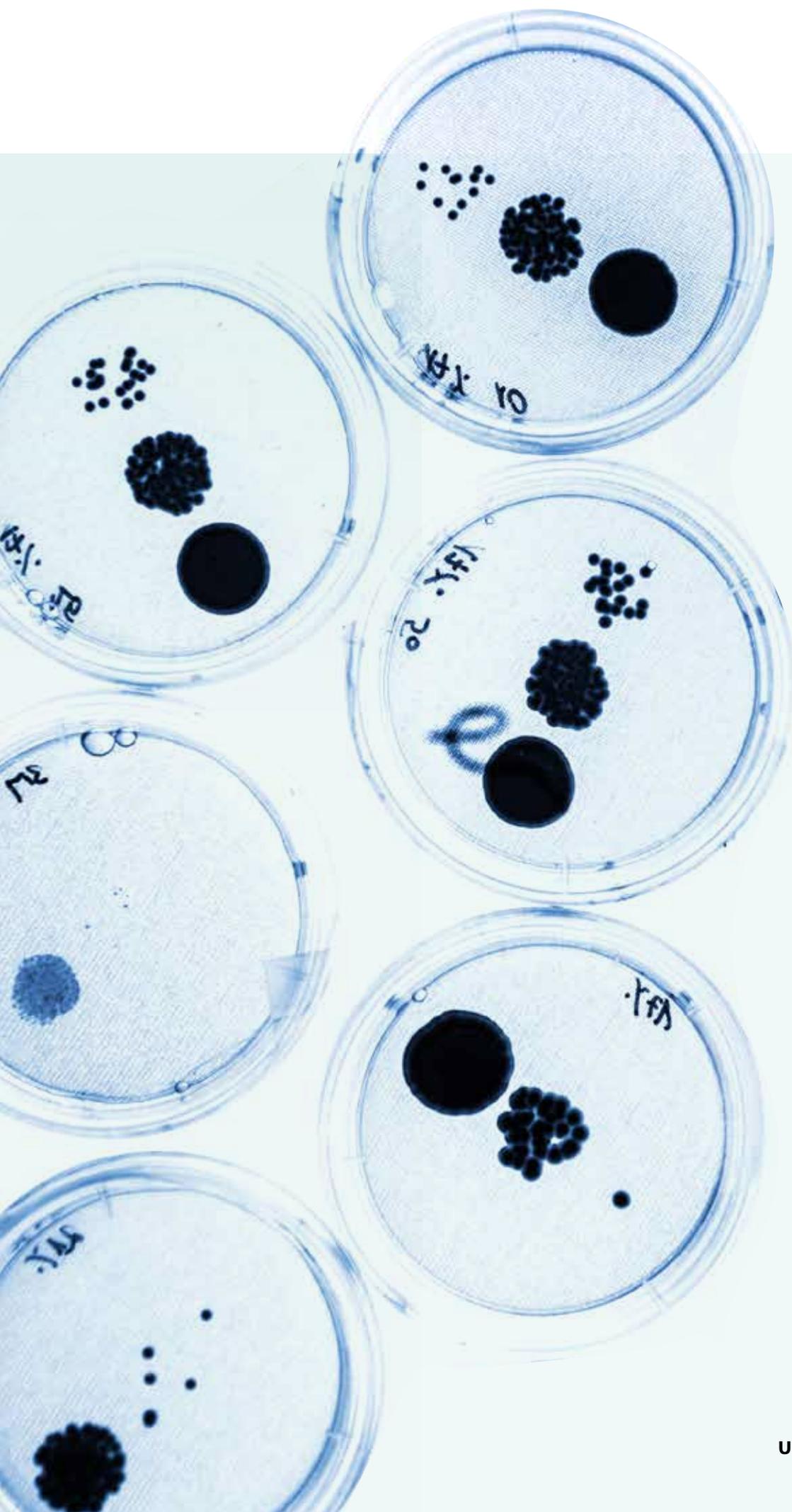
264

vacunas nuevas en desarrollo por la industria farmacéutica.

Sin embargo, los esfuerzos de innovación en este campo no se han detenido. En 2017 había en Estados Unidos 264 vacunas en distintas fases de estudios clínicos o en espera de revisión por la FDA. Algunas de estas vacunas –137 del total– buscan ampliar la protección contra enfermedades infecciosas de difícil tratamiento, como VIH, chikungunya, distintas cepas de influenza, herpes zoster, estreptococos del grupo B, norovirus, Staphylococcus aureus, zika y ébola.

A finales de 2019, estaba en marcha en tres países africanos –Kenya, Ghana y Malawi– un programa piloto para la aplicación de una vacuna contra la malaria que en fases clínicas sirvió para prevenir 4 de cada 10 casos de la enfermedad. (En 2019, en México, hubo 609 casos de malaria.) En el mismo año se aprobó en Estados Unidos una vacuna contra el dengue, aunque solo puede aplicarse a personas que ya han padecido la enfermedad anteriormente. (En 2019, en México se registraron 41,505 casos de dengue.)^{47 48 49 50}

Por otra parte, los avances en genómica han abierto una importante área de investigación en torno a vacunas terapéuticas para enfermedades y condiciones no infecciosas, como algunos tipos de cáncer. Esta clase de vacunas estimulan la capacidad del sistema inmune para identificar y destruir los antígenos presentes en células cancerosas, con lo cual puede detener el avance de los tumores e impedir que se propaguen a otras partes del cuerpo. La inmunoterapia, como también es conocida, se investiga actualmente para el tratamiento de cáncer de vejiga, cerebro, seno, riñón y leucemia, entre otros. La inmunoterapia dirigida contra la proteína PD-L1 se ha aprobado como tratamiento de primera línea, como monoterapia o terapia combinada, contra cáncer de pulmón de células no pequeñas y contra cáncer de mama.^{51 52}



También se encuentra en desarrollo una vacuna terapéutica para la enfermedad de Alzheimer, la cual busca generar anticuerpos que ataquen las proteínas beta amiloides. En el Alzheimer, estas proteínas se acumulan en placas en las sinapsis neuronales, bloqueando la transmisión de señales eléctricas entre las neuronas. Los resultados de un estudio en fase IIa, dados a conocer en enero de 2019, arrojaron que la vacuna es tolerada y que ha provocado una respuesta inmune en el 96% de los casos, aunque el número de participantes es aún pequeño para sacar conclusiones sobre su efectividad.⁵³

Las vacunas han estado, hasta ahora, dirigidas sobre todo a niños y adolescentes, como una medida de prevención contra enfermedades que históricamente se han cebado en ellos. Pero las enfermedades infecciosas no atacan solamente a los niños. La población de adultos mayores, con sistemas inmunes más débiles, es susceptible a las enfermedades infecciosas. En México, las infecciones respiratorias representan el 3.7% de las muertes en mayores de 65 años y el 1.6% de los AVISA perdidos en hombres y mujeres entre los 50 y 69 años. Por ello, conforme la innovación lleva al desarrollo de nuevas vacunas preventivas, la vacunación a lo largo de la vida será cada vez más frecuente, como un medio para fomentar un envejecimiento saludable. Esto probablemente incluirá a las vacunas terapéuticas como una opción de tratamiento para algunas de las enfermedades crónicas que mayor peso tienen en la actualidad.⁵⁴

Puede decirse, entonces, que el camino de las vacunas no está cerca de terminar. Por el contrario, aún se alargará por mucho tiempo, llegando a áreas que no podemos imaginar aún.

Expansión de la capacidad de desarrollo de vacunas en la región central de América Latina

INTRODUCCIÓN

Cuando pensamos en las áreas del mundo más vulnerables a las enfermedades infecciosas y tropicales, suelen venir a la mente las naciones de África subsahariana. Entre 2013 y 2016 el virus del ébola diezmó los países de Guinea, Liberia y Sierra Leona en África Occidental, y en 2019 resurgió en la región oriental de la República Democrática del Congo (RDC). La RDC también sufrió epidemias devastadoras de sarampión y cólera en 2019. Al mismo tiempo, las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) se han extendido en Sudán del Sur, Somalia y otros países de África Oriental.

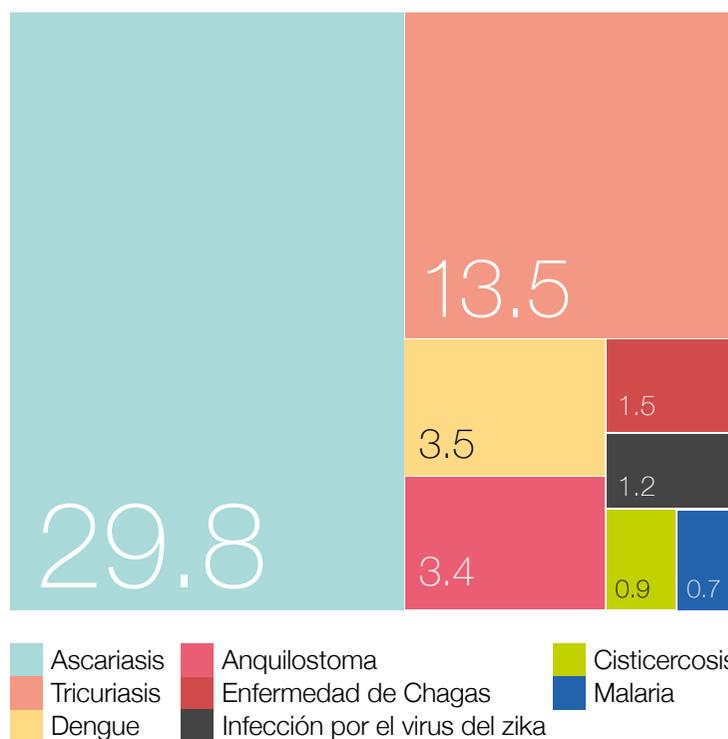
Las determinantes sociales modernas, en particular la guerra y la inestabilidad política, son grandes impulsores del aumento de las ETD en África. Sin embargo, ahora hay evidencia creciente de que similares determinantes sociales y físicas están alimentando el surgimiento o el retorno de las ETD en otros focos clave alrededor del mundo¹. Entre estas áreas frágiles se encuentra la región central de América Latina, que incluye los países mesoamericanos de México a Panamá, al igual que Colombia y Venezuela².

ZONAS PROBLEMÁTICAS DE LA REGIÓN CENTRAL DE AMÉRICA LATINA

La Tabla 1 muestra una evaluación reciente de la carga de las ETD en la región central de América Latina. Las infecciones por helmintos y las enfermedades transmitidas por vectores dominan el paisaje de las ETD. Entre las primeras, las infecciones intestinales nematoides y la cisticercosis se encuentran ampliamente extendidas, mientras que el dengue es la principal enfermedad transmitida por vectores, junto con la enfermedad de Chagas y la malaria².

Un punto importante sobre las ETD que afectan a la región central de América Latina es que en varios lugares la prevalencia o incidencia de estas enfermedades va en aumento. Este es un dato sorprendente, ya que en las dos últimas décadas ha habido un descenso pronunciado de estas condiciones y de otras enfermedades infecciosas y enfermedades prevenibles mediante la vacunación² a lo largo de la mayor parte del hemisferio occidental. Sin embargo, como es el caso en África subsahariana, hay regiones donde una acentuada inestabilidad política se combina con otras determinantes, incluyendo el cambio climático y los desplazamientos internos de población, para producir aumentos agudos en los índices de enfermedad.

TABLA 1 Enfermedad y su prevalencia o incidencia aproximada en 2017, en millones.



Hay dos zonas en particular que sobresalen. En primer lugar está Venezuela, donde el colapso socioeconómico y la corrupción política, aunados a sequías sin precedentes y otros factores como el crecimiento de la práctica de la minería ilegal, desplazamientos internos y emigración masiva hacia Brasil, Colombia y Ecuador, han causado un aumento drástico en enfermedades transmitidas por vectores y enfermedades prevenibles por vacunas²⁻⁴. Las poblaciones indígenas se encuentran en situaciones especialmente vulnerables; un gran número ha sucumbido a estos padecimientos⁵. De manera similar, en el "Triángulo Norte" formado por El Salvador, Honduras y Guatemala, el aumento de la violencia vinculada al narcotráfico y las pandillas transnacionales ha propiciado un colapso económico, exacerbado aún más por sequías prolongadas, creando un llamado "corredor seco" de agricultura colapsada e inseguridad alimentaria². Estos factores también han confluído para promover el aumento de enfermedades desatendidas transmitidas por vectores y enfermedades prevenibles mediante la vacunación, al igual que la aparición misteriosa de insuficiencia renal aguda y crónica, un padecimiento llamada nefropatía mesoamericana².



MARIA ELENA BOTTAZZI ^{1,2}



PETER J. HOTEZ ^{1,2,3,4}



MIGUEL BETANCOURT ⁵



ROBERTO TAPIA CONYER ⁵

1 Texas Children's Hospital Center for Vaccine Development, Departamento de Pediatría y Departamento de Microbiología y Virología Molecular, National School of Tropical Medicine, Baylor College of Medicine, Houston TX, EEUU. **2** Departamento de Biología, Baylor University, Waco TX, EEUU. **3** Hagler Institute for Advanced Study en Texas A&M University, College Station TX, EEUU. **4** James A Baker III Institute of Public Policy, Rice University, Houston TX, EEUU. **5** Fundación Carlos Slim, Ciudad de México.

UN LLAMADO AL DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS

Más allá de las soluciones diplomáticas requeridas para atenuar el conflicto y restaurar los sistemas de salud, para poder combatir efectivamente el aumento de las ETD en la región central de América Latina necesitaremos también nuevas herramientas de control, incluyendo nuevas vacunas. Nos encontramos, sin embargo, lejos de tener nuevas vacunas en mano para las principales condiciones desatendidas de esta región, ya sea porque la ciencia no ha avanzado lo necesario o por barreras sociopolíticas (o una combinación de ambas). Ha habido, no obstante, cierta promesa en apuntar hacia algunas de estas enfermedades. En particular, una vacuna veterinaria para la cisticercosis porcina (teniasis) fue desarrollada por una compañía farmacéutica hindú y avanza en el proceso de registro en algunos países africanos y asiáticos ⁶. Hay evidencia adicional de que estrategias de control con vacunas para la teniasis funcionarían en Perú y presumiblemente en otros lugares ⁷. Asimismo, la primera vacuna para la infección del dengue en humanos se autorizó en México en el 2015 y después en otros países latinoamericanos y en los Estados Unidos, con la espera de que otras vacunas para el dengue estén disponibles en los siguientes años ⁸. ¿Pero dónde están las nuevas vacunas para las ETD, especialmente para las dos áreas más vulnerables de la región central de América Latina?

Resumimos en un artículo reciente los desafíos formidables para el desarrollo de vacunas para las ETD, que son las enfermedades de los más pobres ⁹. Además de los obstáculos científicos, que incluyen minar largos y complejos genomas de parásitos para seguir estrategias de vacunología inversa, una barrera fundamental es la ausencia de planes de incentivos financieros efectivos. Casi por definición, las ETD representan enfermedades de poblaciones vulnerables y empobrecidas. Por lo tanto, fuera del dengue y quizá la malaria, que son enfermedades mundiales con potencial de mercado en economías robustas de ingresos medios, aún existe la necesidad de inversión adicional para generar vacunas para las ETD. Incluso el desarrollo de mecanismos financieros de incitación, como los compromisos anticipados de mercado (AMCs por sus siglas en inglés) y los comprobantes de revisión prioritaria (PRVs por sus siglas en inglés), que fueron reconocidos con el premio Nobel en Economía en el 2019, no han sido lo suficientemente atractivos para incentivar a las multinacionales a expandir su inversión hacia al área de las ETD. Además, los mecanismos de incentivos, en los cuales se proporcionan fondos por adelantado por medio de subvenciones a pequeñas empresas de biotecnología, instituciones académicas, o asociaciones no lucrativas para el desarrollo de productos, han sido inconsistentes ⁹.

A pesar de estos obstáculos, algunas vacunas humanas para las ETD logran avanzar. Un desarrollo prometedor es una nueva vacuna recombinante terapéutica para la enfermedad de Chagas, emprendida por medio de un consorcio de instituciones académicas en Texas y México en colaboración con la Fundación Carlos Slim ^{10,11}. Mediante pruebas preclínicas y una producción piloto a escala, un prototipo de vacuna se ha desarrollado y avanza hacia la clínica ¹¹. El proyecto, sin embargo, también ha expuesto algunas fallas importantes en la infraestructura de vacunas para la región central de América Latina. Hay apenas instalaciones mínimas para la producción de biológicos recombinantes como vacunas bajo las buenas prácticas de fabricación actuales, o para llevar a cabo estudios de formulación. De manera similar, existe la necesidad urgente de expandir la capacidad en ciencias de la regulación de la región para evaluar la tramitación compleja y para las primeras pruebas en seres humanos de estos biológicos. También existen dudas sobre la capacidad de llevar a cabo ensayos clínicos para los primeros ensayos humanos de biológicos. Un problema más es el creciente movimiento anticencia y antivacunas en la región ¹².

Por todas estas razones existe una considerable brecha de innovación para la producción de vacunas para las ETD, en particular para las ETD de importancia regional (incluyendo la vacuna terapéutica para la enfermedad de Chagas en la región central de América Latina), pero no necesariamente de importancia mundial, que afecta la salud pública de los países de altos ingresos. Por lo tanto, uno de los aspectos emocionantes de la vacuna terapéutica para la enfermedad de Chagas será su rol en ayudar a construir o reconstruir un ecosistema nacional innovador de desarrollo de vacunas en México. Para Estados Unidos, esta actividad de desarrollo de capacidades puede ser considerada en el contexto de una agenda diplomática más amplia, ligada a las ciencias de la vacunación ¹³.

DIRECCIONES A FUTURO

Desarrollar y probar una nueva vacuna para la enfermedad de Chagas podría ayudar a reconstruir la infraestructura de vacunas en México. Esto a su vez podría ser una plataforma para expandir estas actividades a otros países de la región, especialmente hacia aquellos como Colombia o Panamá que tienen ya cierta capacidad existente de biotecnología. También será emocionante ver si la innovación adicional para plataformas más avanzadas de vacunas, como las vacunas de ARN-m ¹⁴, es adecuada como desarrollo adicional en la región central de América Latina. La innovación local en la región es fundamental para resolver las enfermedades de los más pobres en el hemisferio occidental.

Referencias

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox. www.cdc.gov/smallpox/index.html. Actualizada el 12 de julio de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 2 Mayo Clinic. Smallpox. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/smallpox/symptoms-causes/syc-20353027>. Creada el 26 de julio de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 3 Carlos Franco-Paredes, Lorena Lammoglia, José Ignacio Santos-Preciado, The Spanish Royal Philanthropic Expedition to Bring Smallpox Vaccination to the New World and Asia in the 19th Century, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, Issue 9, 1 November 2005, Pages 1285–1289, <https://doi.org/10.1086/496930>
- 4 Miguel Alemán Valdés, Informes presidenciales, p. 304, <http://www.diputados.gob.mx/sedia/sia/re/RE-ISS-09-06-10.pdf>. Consultado el 1 de octubre de 2019.
- 5 Jesús Kumate. (2005). Cincuentenario de la vacuna Salk. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 62(4), 239-241, http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000400001. Recuperado el 22 de octubre de 2019.
- 6 Luis Gutiérrez Villegas, José Laguna, Carlos Campillo y Rosa Rizo, Estudios sobre la inmunización pasiva contra la poliomielitis con globulinas homólogas. *Gaceta Médica de México*, Tomo LXXXII, Núm. 6, Noviembre-Diciembre de 1952, p.p. 423-440, https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1952%20v82%20n6%20%5B423-440%5D.pdf
- 7 Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la erradicación de la poliomielitis. <https://www.who.int/features/factfiles/polio/es/>. Abril de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 8 Manual MSD. Poliomielitis. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/enterovirus/poliomielitis>. Última revisión en enero de 2016. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 9 Science History Institute. Jonas Salk and Albert Bruce Sabin. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/jonas-salk-and-albert-bruce-sabin>. Última revisión en enero de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 10 A. Velázquez-Arellano. A forgotten chapter of Mexican technology and science: Luis Gutiérrez Villegas and poliomyelitis in Mexico. *Gaceta Médica de México*, 2017;153:576-582, <https://doi.org/10.24875/GMM.M18000048>
- 11 José Álvarez Amézquita. Situación actual, conclusiones y programas futuros. *Gaceta Médica de México*. Tomo XCII. No. 9. Pp. 747-752.
- 12 Science History Institute. Jonas Salk and Albert Bruce Sabin. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/jonas-salk-and-albert-bruce-sabin>. Última revisión en enero de 2017. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 13 Claudia A. Hurtado, Norma A. Matías. Historia de la vacunación en México. *Vacunación hoy: Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Vol. 13, Num. 74, noviembre-diciembre 2005. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/400136/Hurtado_-_Historia_de_la_vacunaci_n_en_M_xico.pdf
- 14 Valdespino-Gómez, José Luis, & García-García, María de Lourdes. (2004). 30 Aniversario del Programa Nacional de Vacunación contra sarampión en México: Los grandes beneficios y los riesgos potenciales. *Gaceta Médica de México*, 140(6), 639-641. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000600012
- 15 E. Elizabeth Ferreira-Guerrero, Raúl Montesano, Cuauhtémoc Ruiz-Matus. Panorama epidemiológico del sarampión en México. *Gaceta Médica de México*, Vol. 132, No. 1, 1996, p.p. 97-100. https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1996-132-1-97-100.pdf
- 16 El impacto del sarampión en México. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 22, n. 4, p. 359-408, nov. 2014. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/841>
- 17 Mayo Clinic. Measles. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/measles/symptoms-causes/syc-20374857> Actualizada el 24 de mayo de 2019. Consultada el 1 de octubre de 2019.
- 18 Centers for Disease Control and Prevention. Complications of Measles. <https://www.cdc.gov/measles/symptoms/complications.html>. Actualizada el 13 de junio de 2019. Consultada el 2 de octubre de 2019.
- 19 José Ignacio Santos, Miguel Ángel Nakamura, Miriam Veras Godoy, Pablo Kuri, Carlos Álvarez Lucas y Roberto Tapia Conyer. Measles in Mexico, 1941–2001: Interruption of Endemic Transmission and Lessons Learned. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 189, Supplement 1, mayo de 2004, p.p.243-250. <https://pdfs.semanticscholar.org/fc9b/100703f16fafe473eb9e0a645d15b1bfff57.pdf>
- 20 Alberto P. León y Miguel Jiménez. La vacunación contra la tuberculosis en México. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. Enero 1950, p.p. 7-13. <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v29n1p7.pdf>
- 21 Claudia A. Hurtado, Norma A. Matías. Historia de la vacunación en México. *Vacunación hoy: Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. Vol. 13, Num. 74, noviembre-diciembre 2005. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/400136/Hurtado_-_Historia_de_la_vacunaci_n_en_M_xico.pdf
- 22 Judith Vázquez-Santaella. Los orígenes de la Cartilla Nacional de Vacunación. *Acta Pediátrica de México*. 2014;35:257-258. <https://www.actapediatrica.org.mx/los-origenes-de-la-cartilla-nacional-de-vacunacion/>
- 23 Richardson V, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Esteves-Jaramillo A, Suárez-Idueta L. Contribution of Mexico's Universal Immunization Program to the Fourth Millennium Development Goal. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(4):248–55. <https://pdfs.semanticscholar.org/f677/c7bb7fd867f4387c-7698973d9ed35866e980.pdf>
- 24 José Ignacio Santos, Miguel Ángel Nakamura, Miriam Veras Godoy, Pablo Kuri, Carlos Álvarez Lucas y Roberto Tapia Conyer. Measles in Mexico, 1941–2001: Interruption of Endemic Transmission and Lessons Learned. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 189, Supplement 1, mayo de 2004, p.p.243-250. <https://pdfs.semanticscholar.org/fc9b/100703f16fafe473eb9e0a645d15b1bfff57.pdf>
- 25 José Ignacio Santos. La vacunación en México en el marco de las "décadas de las vacunas": logros y desafíos. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150: 180-8. https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n2/GMM_150_2014_2_180-188.pdf
- 26 Wilkason, Colby, Amey Sutkowski, Jessica Gergen, Caroline Phily, Martha Coe, and Yasmin Madan. (October, 2018). "Mexico Country Profile". Sustainable Immunization Financing. Washington, DC: ThinkWell. <https://thinkwell.global/wp-content/uploads/2019/02/M%C3%A9xico-Country-Report-DEC2018-FINAL.pdf>
- 27 Virtual Mentor. American Medical Association Journal of Ethics. January 2007, Volume 9, Number 1: 30-33. <https://journalofethics.ama-assn.org/article/development-human-papillomavirus-vaccine-and-guidelines-its-use/2007-01>
- 28 Trimble, C. L., & Frazer, I. H. (2009). Development of therapeutic HPV vaccines. *The Lancet Oncology*, 10(10), 975–980. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090037/>
- 29 Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Mexico. Summary Report 17 June 2019. <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/MEX.pdf>
- 30 Javier, R. T., & Butel, J. S. (2008). The history of tumor virology. *Cancer research*, 68(19), 7693–7706. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501656/>
- 31 The History of Vaccines. Lasker Prize Goes to HPV Vaccine Developers. <https://www.historyofvaccines.org/content/blog/2017-Lasker-prize-HPV-vaccine>. Creado el 12 de septiembre de 2017. Consultado el 3 de octubre de 2019.
- 32 Rolando Herrero, Paula González, Lauri E Markowitz. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*. Volume 16, issue 5, PE206-E216, Mayo, 2015. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70481-4/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70481-4/fulltext#articleInformation)
- 33 Javier, R. T., & Butel, J. S. (2008). The history of tumor virology. *Cancer research*, 68(19), 7693–7706. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501656/>
- 34 Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Hoja de Datos sobre Cáncer de Cuello Uterino 2016. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/127042/HojadatosCancerdeCuelloUterino2016.pdf> Consultada el 3 de octubre de 2019.
- 35 Organización Mundial de la Salud. Immunization. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>. Actualizada el 18 de julio de 2019. Consultada el 3 de octubre de 2019.

36 Jenifer Ehreth. The global value of vaccination. *Vaccine*. Volume 21, Issues 7–8, 2003, p.p. 596–600. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02006230?via%3Dihub>

37 Sachiko Ozawa, Samantha Clark, et al. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001–2020. *Bulletin of the World Health Organization*. <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/9/16-178475/en/>. Publicado el 27 de junio de 2017. Consultado el 3 de octubre de 2019.

38 Rappuoli, R., Pizza, M., Del Giudice, G., & De Gregorio, E. (2014). Vaccines, new opportunities for a new society. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(34), 12288–12293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151714/>

39 Consejo Nacional de Población. Indicadores demográficos de México de 1950 a 2050. http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Mapa_Incl_Dem18/index_2.html Consultado el 2 de octubre de 2019.

40 Richardson V, Sánchez-Urbe E, Esparza-Aguilar M, Esteves-Jaramillo A, Suárez-Idueta L. Contribution of Mexico's Universal Immunization Program to the Fourth Millennium Development Goal. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(4):248–55. <https://pdfs.semanticscholar.org/f677/c7bb7fd867f4387c-7698973d9ed35866e980.pdf>

41 Gerardo Luna-Casas, Patricia Juliao, Roberto Carreño-Manjarrez, Andrés Castañeda-Prado, María Yolanda Cervantes-Apolinar, Ricardo Navarro-Rodríguez, Gilberto Sánchez-González, Ricardo Cortés-Alcalá & Rodrigo DeAntonio (2019) Vaccine coverage and compliance in Mexico with the two-dose and three-dose rotavirus vaccines, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(6), 1251-1259. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1540827>

42 Wilkason, Colby, Amey Sutkowski, Jessica Gergen, Caroline Phily, Martha Coe, and Yasmin Madan. (October, 2018). "Mexico Country Profile". Sustainable Immunization Financing. Washington, DC: ThinkWell. <https://thinkwell.global/wp-content/uploads/2019/02/M%C3%A9xico-Country-Report-DEC2018-FINAL.pdf>

43 Silas P. Trumbo, Marcela Contreras, Ana Gabriela Félix García, Fabio Alberto Escobar Díaz, Misael Gómez, Verónica Carrión, Karim Jaqueline Pardo Ruiz, Renee Aquije, M. Carolina Danovaro-Holliday, Martha Velandía-González. Improving immunization data quality in Peru and Mexico: Two case studies highlighting challenges and lessons learned. Volume 36, Issue 50, 2018, p.p. 7674–7681. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18314701>

44 Mexicanos Contra la Corrupción y la Impunidad. Salud Deteriorada: Opacidad y Negligencia en el Sistema Público de Salud. <https://saluddeteriorada.contralacorrupcion.mx/vacunas/>. Consultado el 3 de octubre de 2019.

45 Organización Mundial de la Salud. Diez cuestiones de salud que la OMS abordará este año. <https://www.who.int/es/emergencias/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Consultado el 3 de octubre de 2019.

46 Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Situación Epidemiológica de Sarampión. 15 de febrero de 2019. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/438120/AE-Sarampion-15022019.pdf>. Consultado el 3 de octubre de 2019.

47 PhRMA. Medicines in Development 2017 Update. Vaccines. https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/MID_Vaccines_2017.PDF. Consultado el 2 de octubre de 2019.

48 Organización Mundial de la Salud. Vaccines and diseases. <https://www.who.int/immunization/diseases/en/>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

49 Organización Mundial de la Salud. Malaria vaccine pilot launched in Malawi. <https://www.who.int/news-room/detail/23-04-2019-malaria-vaccine-pilot-launched-in-malawi>. Creado el 23 de abril de 2019. Consultado el 2 de octubre de 2019.

50 Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico Número 38 | Volumen 36 | Semana 38 | Del 15 al 21 de septiembre del 2019. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/497558/sem38.pdf>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

51 Food and Drug Administration. FDA expands pembrolizumab indication for first-line treatment of NSCLC (TPS ≥1%). <https://www.fda.gov/drugs/fda-expands-pembrolizumab-indication-first-line-treatment-nsclc-tps-1>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

52 Food and Drug Administration. FDA approves atezolizumab for PD-L1 positive unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-pd-l1-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-triple-negative>. Consultado el 2 de octubre de 2019.

53 Alzheimer's News Today. UB-311. <https://alzheimersnewstoday.com/ub-311-vaccine-alzheimers-beta-amyloid-protein/>. Actualizada el 27 de agosto de 2019. Consultado el 3 de octubre de 2019.

54 Thomas B. Cueni. Life-course vaccination: for today, not tomorrow. <https://www.ifpma.org/global-health-matters/life-course-vaccination-for-today-not-tomorrow/>. 27 de mayo de 2017. Consultado el 3 de octubre de 2019.

Voces invitadas

1 Hotez PJ (2020) NTDs in the 2020s: an epic struggle of effective control tools vs the Anthropocene. *PLOS Negl Trop Dis* en imprenta.

2 Hotez PJ, Damania A, Bottazzi ME (2020) Central Latin America: two decades of stalled progress in neglected tropical disease control. *PLOS Negl Trop Dis*, en revisión.

3 Hotez PJ, Basanez MG, Acosta-Serrano A, Grillet ME (2017) Venezuela and its rising vector-borne neglected diseases. *PLOS Negl Trop Dis* 11(6): e0005423.

4 Grillet ME, Hernandez-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondolfi AE, et al (2019) Venezuela's humanitarian crisis, resurgence of vector-borne diseases, and implications for spillover in the region. *Lancet Infect Dis* 19(5): e149–e161.

5 Paniz-Mondolfi AE, Grillet ME, Tami A, Oliveira-Miranda MA, Noguera LD, Hotez P, Oletta JF (2019) Venezuela's upheaval threatens Yanomami. *Science* 365(6455): 766–767.

6 World Health Organization (2017) First ever licensed vaccine and anthelmintic against the major cause of epilepsy in the developing world http://www.who.int/neglected_diseases/news/First-licensed-vaccine-and-anthelmintic-against-epilepsy/en/, visitado el 26/10/ 2019.

7 Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, O'Neal SE, et al (2016) Elimination of *Taenia solium* transmission in Northern Peru. *N Engl J Med* 374(24): 2335–44.

8 Thomas SJ, Yoon IK (2019) A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother* 15(10) 2295–2314.

9 Bottazzi ME, Hotez PJ (2019) "Running the Gauntlet": formidable challenges in advancing neglected tropical disease vaccines from development through licensure, and a "call to action". *Hum Vaccin Immunother* 15(10): 2235–2242.

10 Bartsch SM, Bottazzi ME, Asti L, Strych U, Meymandi S, Falcon-Lezama JA, Randall S, Hotez PJ, Lee BY (2019) Economic value of a therapeutic Chagas vaccine for indeterminate and Chagasic cardiomyopathy patients. *Vaccine* 37(28): 3704–14.

11 Barry MA, Versteeg L, Wang Q, Pollet J, Zhan B, Gusovsky F, Bottazzi ME, Hotez PJ, Jones KM (2019) A therapeutic vaccine prototype induces protective immunity and reduces cardiac fibrosis in a mouse model of chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *PLOS Negl Trop Dis* 13(5): e0007413.

12 Hotez P (2019) The physician-scientist: defending vaccines and combating antisense. *J Clin Invest* 129(6):2169–2171.

13 Hotez PJ (2014) The NTDs and vaccine diplomacy in Latin America: opportunities for United States foreign policy. *PLOS Negl Trop Dis* 8(9): e2922.

14 Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, Pollett J (2019) Enlisting the mRNA vaccine platform to combat parasitic infections. *Vaccines (Basel)* 7(4). Pii: E122.