

Duración de la inmunidad de vacunas administradas en Uruguay: una revisión bibliográfica

Duration of immunity from vaccines administered in Uruguay: a bibliographic review

JOSEFINA ÁLVAREZ⁽¹⁾, CAROLINA GONZÁLEZ⁽¹⁾, PABLO GONZÁLEZ⁽¹⁾, LUCÍA HERNÁNDEZ⁽¹⁾, NICOLE ORGES⁽¹⁾, PIERINA VRANICH⁽¹⁾, MARIANA RIVERA⁽²⁾, ANALÍA RIAL⁽²⁾

(1) Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

(2) Unidad Académica de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correos electrónicos de contacto:
Josefina Álvarez:
josefinaalvarezdegiorgi@gmail.com
Lucía Hernández:
luher581@gmail.com
Nicole Orges:
nicoleorges@gmail.com
Pierina Vranich:
pierinavranich7@gmail.com
Analía Rial:
arial@higiene.edu.uy

La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

Grupo 74.

RESUMEN

Las vacunas son una herramienta crucial en la protección contra enfermedades infecciosas, salvan de 3,5 a 5 millones de vidas anualmente, según la OMS. La duración de la respuesta inmune generada por las vacunas constituye un tema de gran interés y preocupación, ya que la incertidumbre dificulta la toma de decisiones para definir estrategias de vacunación adecuadas para evitar el resurgimiento de infecciones. En esta revisión bibliográfica narrativa se planteó relevar el estado del conocimiento sobre la duración de la respuesta inmunológica y la protección generada por algunas de las vacunas utilizadas actualmente en Uruguay. Particularmente, se abordaron las vacunas contra: virus del Papiloma Humano (VPH), Sarampión, Rubéola y Paperas (triple viral) y virus de la Influenza. La revisión se realizó a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas y una selección de artículos científicos considerando su calidad y nivel de evidencia. Se encontró que la vacunación contra VPH ofrece una respuesta inmune duradera, pero es esencial continuar el monitoreo. Las vacunas contra Influenza generan respuestas inmunes más breves, lo que requiere refuerzos y reformulaciones anuales. Respecto a la vacuna triple viral, también hay variaciones según el patógeno. En el caso de la rubéola, una única dosis ofrece protección a largo plazo, mientras que para paperas y sarampión, la inmunidad disminuye más rápidamente. Se necesitan más estudios longitudinales para evaluar la duración de la inmunidad, así como para establecer correlatos de protección claros para las vacunas.

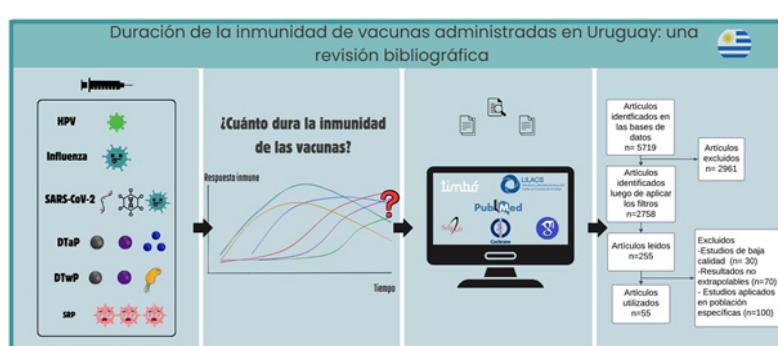
Palabras clave: Vacunas, Immunogenicidad, Memoria inmunológica, decaimiento inmunitario

ABSTRACT

Vaccines are a crucial tool in protecting against infectious diseases, saving between 3.5 to 5 million lives annually, according to the WHO. The duration of the immune response generated by vaccines is a topic of great interest and concern, as uncertainty complicates the definition of appropriate vaccination strategies to prevent the resurgence of infections. This narrative literature review aimed to assess the current state of knowledge regarding the duration of the immune response and protection conferred by some of the vaccines currently in use in Uruguay. In particular, research was focused on vaccines against Human Papillomavirus (HPV), measles, mumps, and rubella (MMR vaccine), and influenza. The review was conducted through searches in electronic databases and a selection of scientific articles based on their quality and level of evidence. It was found that vaccination against HPV provides a long-lasting immune response, but it is essential to continue monitoring the immune response elicited. Influenza vaccines elicit shorter immune responses, necessitating booster doses and annual vaccine reformulations. Regarding the MMR vaccine, there are also variations depending on the pathogen; for rubella, a single dose offers long-term protection, while immunity against mumps and measles wanes more quickly. More longitudinal studies are needed to evaluate the duration of immunity and to establish clear correlates of protection for vaccines.

Key words: Vaccines, Immunogenicity, Immunological memory, Waning immunity

GRAPHICAL ABSTRACT



INTRODUCCIÓN

La vacunación, junto con el acceso al agua potable, ha sido una de las estrategias sanitarias más efectivas en la prevención de enfermedades infecciosas, y se considera entre los avances más importantes en la historia de la humanidad⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que la vacunación previene entre 3,5 y 5 millones de muertes anualmente⁽²⁾.

Las vacunas son preparaciones biológicas capaces de inducir una respuesta inmunitaria específica y protectora frente a una enfermedad de interés. Existen diversos tipos de vacunas que pueden clasificarse en: vacunas de microorganismos vivos atenuados o inactivados, de subunidades proteicas, polisacáridicas o conjugadas, o compuestas por toxoides. Además, existen vacunas basadas en vectores virales, bacterianos, partículas similares a virus (VLPs), y vacunas de ácidos nucleicos⁽²⁾.



Figura 1. Certificado Esquema de Vacunación de Uruguay vigente en 2024. Esquema de vacunas obligatorias y gratuitas en Uruguay al 2024 indicadas por edad, que previenen 15 enfermedades infecciocontagiosas.

Fuente: extraído de MSP⁽³⁾

En Uruguay, desde 1982 rige el Programa Nacional de Vacunaciones (PNV) que consta de un Certificado Esquema de Vacunación (CEV) (Figura 1) que incluye vacunas contra 15 enfermedades infecciosas inmunoprevenibles, asegurando el acceso universal, gratuito y obligatorio a estas, regido por la Ley 15.272 (4). El CEV ha sufrido múltiples modificaciones e incorporaciones a lo largo del tiempo debido a cambios epidemiológicos y avances en el área científica⁽⁴⁾. El CEV es una herramienta de Salud Pública imprescindible para la protección frente a enfermedades infecciosas. Para su elaboración es necesario considerar la duración de la inmunidad proporcionada por las vacunas disponibles. A pesar de su importancia, persiste la incertidumbre sobre la duración de la respuesta inmune inducida por las distintas vacunas. Esto puede atribuirse a la necesidad de tiempos de seguimiento prolongados, a la dificultad para identificar correlatos de protección o para dilucidar los mecanismos inmunológicos generados por cada tipo de vacuna. Esta falta de certeza puede constituir un riesgo a nivel de Salud Pública, exponiendo a la población al surgimiento de brotes de enfermedades infecciosas aparentemente controladas. A su vez, dificulta la planificación de estrategias de inmunización, plantea

interrogantes acerca de la necesidad de dosis de refuerzo, y pone en riesgo la capacidad de controlar la propagación de enfermedades infecciosas. Partiendo de esta base, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de relevar información actualizada sobre la duración de la respuesta inmune generada por algunas de las vacunas utilizadas en Uruguay, así como identificar lagunas de conocimiento y generar un estímulo para futuras investigaciones que profundicen en esta área. Particularmente, se seleccionaron tres vacunas administradas en Uruguay, que protegen contra distintos tipos de patógenos y que se aplican en distintos grupos poblacionales. Éstas fueron elegidas estratégicamente para comparar sus atributos y diferencias, facilitando así la comprensión de los estudios acerca de su efectividad y, principalmente, sobre la duración de la inmunidad. Se seleccionaron las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, la vacuna contra Influenza y la vacuna triple viral que protege contra Sarampión, Rubéola y Paperas. El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de transmisión sexual de alta prevalencia. Se conocen más de 100 genotipos de VPH; siendo los tipos 16 y 18 los de mayor potencial oncogénico, causando un 72% de los cánceres, seguidos por los tipos 31, 33, 35⁽⁵⁾. Por otra parte, los tipos 6 y 11 causan el 90% de los condilomas⁽⁶⁾. Se estima que este virus es responsable de 630.000 casos de cáncer anuales a nivel mundial, lo que representa un 5% del total de neoplasias malignas⁽⁷⁾. El cáncer más frecuente causado por el VPH es el cáncer de cuello uterino (CCU), el cuarto cáncer más común en las mujeres a nivel mundial⁽⁸⁾. En Uruguay, éste ocupa el cuarto lugar en incidencia y el quinto lugar en cuanto a mortalidad por cáncer⁽⁹⁾. Se ha demostrado que la infección por al menos un tipo oncogénico de VPH es necesaria para el desarrollo de todos los tipos de CCU⁽¹⁰⁾. En Uruguay, en pacientes del Hospital de Clínicas entre 2011 y 2012, se observó que VPH 16 estaba presente en 52% de casos de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y en 84% de los casos de CCU, seguido por los tipos 31 y 33, y en menor medida por el 18⁽¹¹⁾. El descubrimiento de que la infección persistente por ciertos tipos de VPH aumenta el riesgo de desarrollar cáncer impulsó el desarrollo de vacunas, con el objetivo de reducir la incidencia de estas neoplasias asociadas. Hasta el momento, existen cinco vacunas aprobadas contra VPH, todas de tipo VLPs. En Uruguay, la vacuna tetravalente Gardasil® está disponible desde 2013, administrada por indicación médica. En 2015 pasó a ser una vacuna recomendada para todas las niñas a partir de los 12 años, en tres dosis. En 2019 se incorporó al CEV tanto en mujeres como en varones, entre los 11 y 26 años⁽¹²⁾. Actualmente, por recomendación de la Comisión Nacional Asesora de Vacunas, se administran dos dosis separadas por seis meses⁽¹³⁾.

Por otro lado, influenza es una infección respiratoria viral con un alto nivel de contagio, con 3 a 5 millones de casos de enfermedad severa y 650.000 muertes cada año⁽¹⁴⁾. Esta infección es causada por el virus Influenza, del cual existen 3

tipos con capacidad de infectar a humanos (A, B y C). Los tipo A son zoonóticos, y se asocian a neumonías e infecciones graves en adultos mayores y niños pequeños, mientras que los tipos B y C infectan principalmente a humanos, y son menos graves. Es un virus de ARN segmentado, envuelto y posee 2 tipos de proteínas en su superficie (hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), **Figura 2**⁽¹⁵⁾. El tipo A presenta gran diversidad debido a que existen 18 subtipos de hemaglutininas (H1-18) y 11 de neuraminidasa (N1-11)⁽¹⁶⁾, siendo los subtipos H1N1, H2N2 y H3N2 los que principalmente infectan humanos actualmente⁽¹⁷⁾. Presenta gran capacidad de generar variantes por dos mecanismos principales que son el salto antigenético o "shift" (responsable de las pandemias) y la deriva antigenica que ocurre por mutaciones puntuales en las proteínas HA y NA, responsable de las variaciones estacionales⁽¹⁵⁾.

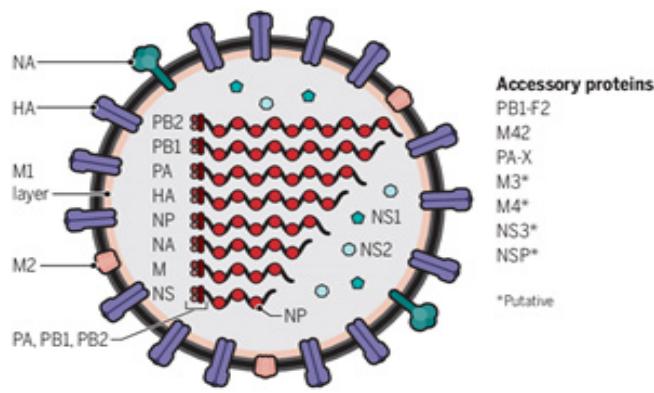


Figura 2. Estructura del virus Influenza A. El virus influenza A está compuesto por 8 segmentos de ARN, los cuales codifican para varias proteínas, entre ellas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), codificadas por los segmentos 4 y 6 respectivamente.

Fuente: adaptado de Taubenberger JK, et al., 2019⁽¹⁸⁾

Sarampión, rubéola y paperas son enfermedades virales inmunoprevenibles altamente contagiosas, que habitualmente ocurren en la niñez, y se transmiten por contacto persona a persona o por expulsión de gotículas de secreciones respiratorias de personas infectadas⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El sarampión es una enfermedad eruptiva cutánea que afecta principalmente a los niños, pudiendo causar complicaciones como diarrea, otitis, neumonía y encefalitis. Las paperas afectan principalmente las glándulas parótidas, y en casos graves puede haber afectación del sistema nervioso central, páncreas, testículos y ovarios⁽²⁰⁾. La rubéola se caracteriza por erupción cutánea y linfoadenopatía, pudiendo generar defectos congénitos importantes si es adquirida durante el embarazo⁽²²⁾. No existe tratamiento específico para estas enfermedades, por lo que la vacunación es la estrategia fundamental para su prevención. La vacuna triple viral es una vacuna a virus vivo atenuado, que genera una inmunidad duradera con solo una o dos dosis, con pocos efectos adversos^(23, 24). Previo a su introducción en el CEV, la inmunidad se inducía sólo por la infección natural. El sarampión, la rubéola y las paperas se presentaban en forma endemico-epidémica con epidemias regulares, alcanzando una elevada tasa de morbilidad en los menores de 1 año, siendo éste, el grupo más susceptible.

En los lactantes, se describe una inmunidad pasiva adquirida por la madre, con una persistencia de anticuerpos maternos hasta 6-9 meses aproximadamente, que comienzan a perderse a partir del séptimo mes de vida, lo que explica por qué la primera dosis es al año de vida.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Relevar el estado del conocimiento sobre la duración de la respuesta inmunológica y la protección generada por algunas de las vacunas actualmente utilizadas en Uruguay. Particularmente, de las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, virus de Influenza y la vacuna triple viral (contra Sarampión, Rubéola y Paperas).

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Analizar la bibliografía acerca de la duración de la respuesta inmunológica y de la protección generada por las vacunas seleccionadas.
- Estudiar los factores influyentes en la respuesta inmune desencadenada por estas vacunas y su relación con el decaimiento de la protección.
- Identificar lagunas en el conocimiento sobre esta temática.
- Proponer posibles áreas de estudio que profundicen el conocimiento sobre las vacunas.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas tales como PubMed, Timbó, Scielo, Cochrane, LILACS y Google Académico, en el período de abril a noviembre de 2024. La estrategia de búsqueda estuvo determinada por una combinación de las siguientes palabras claves: *Vaccines*, *Vaccination*, *Immunogenicity*, *Immunological memory*, *Waning immunity*, *effectiveness*, *Human Papillomavirus*, *cervical cancer*, *Influenza*, *mumps*, *measles*, *rubella*, y los operadores booleanos AND, OR, para combinar distintos formatos y obtener la literatura de interés. Los artículos científicos fueron seleccionados tanto en español como en inglés, utilizando las mismas palabras claves. Se priorizaron aquellos artículos publicados entre los años 2014 y 2024, sin excluir estudios previos considerados relevantes. Los mismos fueron recopilados a criterio de los autores de este trabajo, seleccionando aquellos artículos provenientes de revistas arbitradas e indexadas, y revisados por pares. No se aplicaron restricciones en cuanto al tipo de estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La eficacia de las vacunas de tipo VLPs radica principalmente en la inducción de una potente respuesta inmune humoral mediada por anticuerpos neutralizantes IgG, que es varios órdenes de magnitud más potente que la respuesta causada por la infección natural⁽²⁵⁾. Estas partículas son altamente

eficientes en la diferenciación de células plasmáticas de larga vida, encargadas de la producción sostenida y duradera de anticuerpos específicos⁽²⁶⁾. Los anticuerpos alcanzan las superficies epiteliales y mucosas por trasudación o exudación, donde neutralizan al VPH, evitando así su ingreso a las células⁽²⁷⁾. En la **Figura 3** se esquematiza la respuesta inmune adaptativa desencadenada por las vacunas contra VPH⁽²⁸⁾. La gran inmunogenicidad de las VLPs está determinada por su tamaño y estructura altamente organizada y repetitiva, que facilita la interacción de los antígenos redundantes (proteína L1) con los receptores de las células inmunes⁽²⁹⁾.

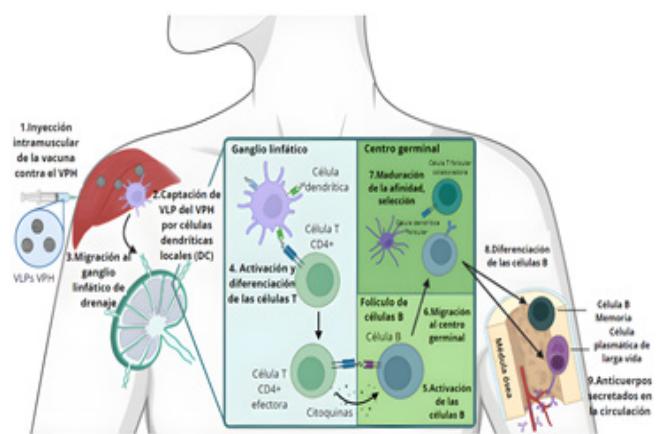


Figura 3. Respuesta inmune adaptativa a la vacunación contra el VPH. Las VLPs contra VPH, producen linfocitos B memoria y células plasmáticas de larga vida, que secretan anticuerpos de alta afinidad a largo plazo.

Fuente: adaptado de Quang C, et. al. 2022⁽²⁸⁾.

En cuanto a la duración de la respuesta inmune, en los ensayos clínicos FUTURE I y II, previos a la aprobación de Gardasil®, el tiempo necesario para evaluar la eficacia fue de 4 años. Tras su aprobación, se extendió el estudio para evaluar si la respuesta decaía. Los resultados demostraron un 100% de efectividad de la vacuna administrada en un régimen de tres dosis, por más de 12 años, con una tendencia a continuar ofreciendo excelente protección por 14 años, en base a una respuesta de anticuerpos sostenida y la ausencia de casos de displasias de alto grado⁽³⁰⁾. Otros estudios comparativos han demostrado que el régimen de dos dosis, separadas por seis meses, no es inferior al de tres dosis para Gardasil® y Cervarix® en términos de tasas de seroconversión y la magnitud de la respuesta de anticuerpos⁽³¹⁾. Recientemente se observó que la administración de una dosis de Cervarix® o Gardasil® es altamente efectiva, similar a la aplicación de dos o tres dosis; las tasas de anticuerpos contra el VPH 16 y VPH 18 fueron muy elevadas, persistiendo por al menos una década, y la frecuencia de infecciones a nivel del cuello uterino por dichos tipos de VPH fue muy baja⁽³²⁾. En 2022, la OMS actualizó su recomendación, autorizando la administración de una o dos dosis para niñas y mujeres de 9 a 20 años, especialmente para aumentar la cobertura vacunal en países de bajos recursos, donde los costos y dificultades en el suministro dificultan la administración de múltiples dosis⁽³³⁾. Mediante modelos predictivos se estimó que en un esquema de dos o tres dosis de

la vacuna bivalente Cervarix® los anticuerpos se mantendrían en niveles superiores a los generados por la infección natural por más de 20 años⁽³⁴⁾. Los estudios destinados a analizar la duración de la respuesta protectora se ven limitados por la falta de correlatos de protección bien definidos. El umbral de anticuerpos de referencia para catalogar una respuesta inmune como suficiente frente a un encuentro con el virus aún está en discusión, y se toma en cuenta la cantidad de anticuerpos que resultan de la infección natural, que en general es baja⁽²⁷⁾. Es fundamental recordar que el objetivo de la vacunación contra el VPH es prevenir el cáncer, así como los condilomas genitales. No obstante, la demostración de su efectividad en este sentido puede llevar décadas, ya que la progresión de lesiones premalignas a cáncer invasor puede tardar entre 10 y 20 años⁽⁸⁾. Existen estudios que abordan la eficacia de las vacunas contra VPH en la prevención de la infección por VPH y de lesiones intraepiteliales premalignas. Por ejemplo, un estudio observacional en el Reino Unido mostró una reducción significativa de la incidencia de CCU con la administración de Cervarix®, particularmente en niñas inmunizadas a los 12-13 años. Aun así, la evidencia directa es limitada y se requieren más investigaciones para mejorar el entendimiento acerca del efecto real de la vacunación contra VPH⁽³⁵⁾.

La vacunación contra influenza es la medida más efectiva para reducir la morbilidad causada por este virus, especialmente en individuos de alto riesgo. Se prioriza la vacunación en el personal de la salud y de servicios esenciales, adultos mayores de 65 años, personas con enfermedades crónicas, o inmunocomprometidas, niños desde los 6 meses hasta los 5 años y personas gestantes⁽³⁶⁾. La vacuna se administra cada año, utilizando una formulación actualizada que incluye las tres o cuatro cepas que aconseja la OMS para cada año y para cada hemisferio. Es una vacuna inactivada fragmentada o de subunidades que contienen las proteínas de superficie HA y NA. Puede ser tri o cuadrivalente, conteniendo dos subtipos de Influenza A (H3N2 y H1N1) y una o dos cepas de Influenza B⁽³⁷⁾. En Uruguay, desde el año 2004 se realizan campañas de vacunación anual contra influenza en los meses de abril y mayo⁽³⁶⁾. De esta manera, el individuo tiene tiempo suficiente para generar una respuesta protectora para cuando ocurra el pico de mayor contagio, a su vez evitando que haya disminuido la inmunidad cuando llegue este pico. Para lograr esto es necesario conocer la duración de la inmunidad generada por la vacuna antigripal. En este sentido, existen diversos estudios que han demostrado la disminución de la inmunidad en el tiempo luego de la vacunación, incluso dentro de una misma temporada estacional, destacándose un aumento de la probabilidad de infectarse 45-69 días post-vacunación⁽³⁸⁾. Otro estudio determinó que durante los primeros 100 días post-vacunación la efectividad de la vacuna fue 61%, 42% entre los días 100 y 119, y prácticamente nula 120 días después⁽³⁹⁾. También se ha demostrado que la disminución de la inmunidad varía según los distintos tipos y

subtipos del virus influenza, siendo los tipos A(H3) y B los que presentan una caída más pronunciada en comparación con A(H1)^(40, 41). Además, la edad de las personas altera la duración de la inmunidad de la vacuna, siendo más pronunciado su decaimiento en las personas mayores de 65 años⁽⁴²⁾.

La vacunación con la vacuna triple viral (Sarampión, Rubéola, Paperas) iniciada en 1982 mostró un fuerte impacto, evidenciado por una disminución significativa en la aparición de nuevos casos. Sin embargo, entre 1987 y 1991 se produjeron dos picos epidémicos, con un desplazamiento progresivo hacia grupos de mayor edad, justificando así la administración de una dosis de refuerzo a los 5 años de edad⁽⁴³⁾. Actualmente, las tres enfermedades han resurgido en países con una elevada y sostenida cobertura vacunal y donde se había logrado detener su transmisión. Los nuevos casos han sido en individuos no vacunados, casos importados, o por estrecho contacto con individuos infectados. Además, se ha descrito que la edad de ocurrencia de los nuevos casos se explica por una disminución de la inmunidad otorgada por la vacuna^(20, 43, 44). Uruguay estuvo libre de sarampión durante 20 años (1999 a 2020), sin detectar ningún caso. En 2020 se reportaron dos casos, un lactante de 11 meses, al que aún no se le había administrado ninguna vacuna contra SRP, y un adulto, ambos relacionados con un caso importado de Argentina. Actualmente, nuestro país se encuentra en alerta tras la notificación de un brote en Argentina^(43, 45).

En el caso de la rubéola, se ha estudiado que una única dosis de la vacuna administrada luego de los 12 meses de edad otorga una elevada tasa de respuesta y su protección persiste a largo plazo, que, si bien disminuye con el tiempo, no lo hace de una forma pronunciada. Sin embargo, la vacuna también incluye los componentes contra sarampión y paperas, que requieren de la administración de dos dosis. Este refuerzo ha aumentado los niveles de anticuerpos contra la rubéola, logrando que su protección sea más duradera^(21, 22). En nuestro país, no se han registrado casos desde 2001⁽⁴³⁾.

Por otro lado, los nuevos casos de paperas a nivel mundial se deberían al decaimiento de la inmunidad generada por la vacuna, así como al estrecho contacto con individuos infectados durante períodos prolongados, como por ejemplo campamentos de verano, escuelas y campus universitarios^(20, 43, 44). Un ejemplo es el evento ocurrido en 2006 en campus universitarios estadounidenses donde jóvenes de entre 18 y 29 años reportaron nuevos casos de paperas a pesar de haber sido vacunados en la infancia⁽⁴⁶⁾. Estos brotes promovieron estudios de la eficacia de la vacuna, reportando que, si bien la cepa circulante era diferente a la cepa vacunal, esto no explicaba el desplazamiento a grupos de mayor edad. Estos brotes se vincularon al decaimiento de la inmunidad y la falta de un refuerzo luego de la segunda dosis⁽⁴⁴⁾. Se observó una diversidad interindividual de la respuesta generada frente a estos tres componentes antigenicos. Sin embargo, en general, se estima una duración de la respuesta inmunitaria global

de 10 a 20 años post-vacunación, destacándose la tasa más rápida de caída de los anticuerpos generados frente al componente paperas⁽⁴⁷⁾. Se observaron comportamientos similares en la epidemiología de otros países con una alta cobertura sostenida de la vacuna, por lo que sería necesario plantear refuerzos en la edad adulta⁽⁴⁴⁾. En estudios en los que se administró una tercera dosis a sujetos de entre 18 y 28 años, se comprobó un aumento significativo de los anticuerpos contra paperas un mes post-vacunación. Sin embargo, al año, los títulos de anticuerpos volvieron a niveles cercanos a los iniciales. A pesar de ello, el aumento de los niveles de anticuerpos a tiempos tempranos post-vacunación podría facilitar el control de brotes de paperas, en particular para aquellos que están al borde de la protección (48,49). También se evaluaron niveles de anticuerpos neutralizantes contra sarampión y rubéola en sujetos de la misma edad, hasta 11 años después de recibir una tercera dosis de SRP, en los que se observó su persistencia. En el caso de la rubéola, se mantuvieron altos y estables por encima de los valores previos a la vacunación con la tercera dosis de SRP. En el caso del sarampión, disminuyeron con el tiempo, dejando un 10% de los individuos susceptibles a contraer la enfermedad⁽⁵⁰⁾.

En adolescentes y adultos jóvenes también se observó que las tasas de seronegatividad de anticuerpos contra paperas son más altas que en ancianos⁽⁴⁸⁾. Se ha reportado que la seroprevalencia es más alta en personas mayores nacidas antes de la vacunación, lo que sugiere una mayor probabilidad de haber contraído sarampión durante la infancia y de haber desarrollado inmunidad por la infección natural, en contraposición a los vacunados, que recibieron una o dos dosis de la vacuna, en los que se observó una mayor seronegatividad. Estos datos sugieren que la inmunidad natural desarrollada por personas convalecientes de sarampión o paperas previo a la introducción de la vacuna SRP es más efectiva y duradera que la inmunidad generada por la vacunación^(44, 48, 51). En el caso de la rubéola, la inmunidad generada por la vacuna es muy similar a la natural⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En conclusión, del análisis de la evidencia disponible sobre las vacunas seleccionadas se destaca la complejidad y la variabilidad de la respuesta inmune que promueven. La misma está influenciada por factores tanto relacionados con la propia vacuna (formulación, naturaleza del antígeno, adyuvantes, número e intervalo de dosis, etc.), como por atributos individuales de la población (edad, genética, comorbilidades, etc.). Además, las características propias de cada patógeno, su inmunogenicidad, capacidad de evasión inmune, y mutaciones, han dificultado, en algunos casos, el desarrollo de vacunas eficaces y duraderas.

Por un lado, la información disponible hasta el momento indica que la vacunación contra VPH es altamente inmunogénica y su efectividad es notable en cuanto a la prevención de la

infección y generación de lesiones. Estas vacunas muestran un potencial prometedor para brindar protección duradera. No obstante, es esencial continuar el seguimiento de las personas inmunizadas para evaluar los resultados a más largo plazo y el impacto de las recomendaciones sobre el esquema de una dosis, así como sobre las vacunas recientemente desarrolladas. Además, sería adecuado promover la investigación en poblaciones menos consideradas, por ejemplo, varones, mujeres de mayor edad y personas con comorbilidades específicas. También es importante considerar que existen otros tipos de VPH de alto riesgo que actualmente no están cubiertos por las vacunas disponibles, por lo que el desarrollo de nuevas vacunas dirigidas a estos podría significar una mayor protección para la población.

En cuanto a las vacunas contra la influenza, la disminución de la inmunidad explica en parte la necesidad de vacunar anualmente. Sin embargo, incluso si se demostrara que la inmunidad pudiera prolongarse en el tiempo, la revacunación sería necesaria debido a la variación antigenica anual que sufre el virus Influenza. Para resolver este desafío, lo ideal sería el desarrollo de una vacuna universal, dirigida a regiones de proteínas virales que no sufran cambios entre cepas, siendo así eficaz frente a todas las cepas emergentes, y cuya respuesta protectora se mantenga en el tiempo.

Respecto a la vacuna triple viral, se estima una duración de la respuesta inmunitaria global de 10 a 20 años post-vacunación. El resurgimiento de las tres enfermedades, sobre todo de sarampión y paperas en países con una elevada y sostenida cobertura vacunal, con un desplazamiento a grupos de mayor edad, ha generado preocupación sobre la eficacia continua de la vacuna y la necesidad de un refuerzo en la edad adulta, promoviendo nuevas investigaciones. En países donde se administró una tercera dosis, se demostró el beneficio en el control de brotes y la protección en población de riesgo a contagio.

Una dificultad importante en el estudio de la duración de la inmunidad conferida por las vacunas es la falta de correlatos de protección bien definidos para todas las vacunas. Otra problemática es el largo periodo de tiempo y los recursos necesarios para poder evaluar este aspecto. Existen mayoritariamente estudios transversales, que dificultan la determinación de la variación exacta de la caída de la inmunidad entre los diferentes individuos. Los estudios longitudinales, con un seguimiento de la inmunidad a lo largo del tiempo, son los recomendados y más eficaces. Se necesitan más de estos últimos para comprender mejor las características y factores que influyen en la caída de la inmunidad.

Consideramos oportuno promover la generación de información propia por parte del Ministerio de Salud Pública de Uruguay e instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud en esta materia, que pueda compararse con los datos internacionales disponibles.

A pesar de las consideraciones anteriormente mencionadas,

está ampliamente demostrado que todas las vacunas son una herramienta clave en la prevención de enfermedades infecciosas, y que su impacto en la Salud Pública ha sido de gran magnitud. De esto se desprende, a su vez, la importancia de continuar con el estudio y desarrollo en este ámbito, para optimizar los resultados y asegurar una protección universal y duradera al menor costo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pérez C, Peluffo G, Barrios P, Pujadas M. Immunizations como estrategia de Salud Pública. *Arch Pediatr (Barc)*. 2021;92(S1):e103.
2. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, Carreño LJ, Torres JP, Benachi O MA, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front public Heal*. 2024;11.
3. Ministerio de Salud Pública U. Esquema nacional de vacunación | Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2024. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/esquema-nacional-vacunacion>
4. Ministerio de Salud Pública U. Unidad de Inmunizaciones [Internet]. 2024. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/VACUNAS>
5. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664–70.
6. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009 Mar 15;199(6):805–14.
7. National Cancer Institute. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
8. World Health Organization W. Cáncer de cuello uterino [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
9. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Cánceres más frecuentes en el Uruguay. [Internet]. Available from: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Canceres-mas-frecuentes-en-el-Uruguay-uc65>
10. World Health Organization W. The immunological basis for immunization series: module 19: human papillomavirus infection. *Immunization, Vaccines Biol*. 2011 Dec 31;42.
11. Pérez NP, Tedesco S, González F, Jordi JML, Rey G. Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones Uruguay 2012. *An Fac Med*. 2020;7(2):0–2.
12. González V, Holcberg M, Díaz A, Duarte B, Deragón J, Duarte J, et al. Vacuna HPV: ¿la recomiendan los pediatras de diferentes prestadores de salud en Montevideo? *Arch Pediatr Urug*. 2021;92(1).
13. Rodríguez A. Recomendaciones para la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) - CHLAEP [Internet]. 2022. Available from: <https://chlaep.org.uy/recomendaciones-para-la-vacunacion-contra-el-virus-del-papiloma-humano-vph/>
14. Gripe (estacional) [Internet]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
15. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol*. 2018 Sep 1;26(9):809–10.
16. Wang Y, Song T, Li K, Jin Y, Yue J, Ren H, et al. Different Subtypes of Influenza Viruses Target Different Human Proteins and Pathways Leading to Different Pathogenic Phenotypes. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4794910.
17. Hun Opfer L. El virus Influenza. *Acta Pediátrica Costarric*. 2009;21(1):5–7.
18. Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and unanswered. *Sci Transl Med*. 2019 Jul 24;11(502).
19. Lüthy I, Kanto I. Sarampión. *Med BUENOS AIRES*. 2020;80(2):162–8.
20. Lau RK, Turner MD. Viral mumps: Increasing occurrences in the vaccinated population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Oct 1;128(4):386–92.
21. World Health Organization W. Immunological basis for immunization : rubella. *World Health*. 2008 Dec 31
22. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2297–307.
23. Center for Disease Control. About MMR and MMRV Vaccines: [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. 2021. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/hcp/about.html?utm_source=chatgpt.com
24. Ministerio de Salud Pública. Manual Nacional de Inmunizaciones 2024. 2024;8–381.
25. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahamati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front Immunol*. 2022 Jan 27;12:805695.
26. Slifka MK, Amanna IJ. Role of multivalency and antigenic threshold in generating protective antibody responses. *Front Immunol*. 2019 May 1;10(MAY):434283.
27. World Health Organization W. The Immunological Basis for Immunization Series- Module 119: Human Papilloma virus. 2011;1–53.
28. Quang C, Chung AW, Frazer IH, Toh ZQ, Licciardi PV. Single-dose HPV vaccine immunity: is there a role for non-neutralizing antibodies? *Trends Immunol*. 2022 Oct 1;43(10):815–25.
29. Wang JW, Roden RBS. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus-associated malignancies. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Feb;12(2):129–41.
30. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun 1;23:100401.
31. Kamolratanakul S, Pititsutthithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines*. 2021 Dec 1;9(12):1413.
32. Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N, Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2024 Aug 1;19.
33. World Health Organization W. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer [Internet]. 2022. Available from: [https://www.who.int/news-room/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
34. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Jan 1;12(1):20–9.
35. Falcaro M, Castaño A, Ndilela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2084–92.
36. Campaña de vacunación antigripal 2024 | Lineamientos técnicos | Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2024. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/campana-vacunacion-antigripal-2024-lineamientos-tecnicos>
37. (CHLAEP) CH para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes. Gripe (influenza) estacional. 2020;4–7.
38. Thomas Ray G, Lewis N, Klein NP, Daley MF, Wang S V., Kulldorff M, et al. Intraseason waning of influenza vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis*. 2019 May 1;68(10):1623–30.
39. Castilla J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Reina G, Pozo F, García Cenoz M, et al. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Euro Surveill*. 2013;18(5).
40. Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MIC. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis*. 2018 Mar 1;217(5):731–41.
41. Ferdinand JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie JG, Flannery B, Jackson ML, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):544–50.
42. Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, Cao W, Biber R, Shay DK, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis*. 2011;3(1):68.
43. Picón T, Speranza N, Varela A. Eliminación del sarampión, la rubéola y del síndrome de rubéola congénita: un desafío para Uruguay. *Arch Pediatr Urug*. 2013;84(4):291–6.
44. Yang L, Grenfell BT, Mina MJ. Waning immunity and re-emergence of measles and mumps in the vaccine era. *Curr Opin Virol*. 2020 Feb 1;40:48–54.

- 45.** Minterio de Salud Pública. Recomendaciones de prevención ante casos de sarampión en Argentina | MSP [Internet]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/comunicados/recomendaciones-prevencion-ante-casos-sarampion-argentina>
- 46.** Lewnard JA, Grad YH. Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States. *Sci Transl Med.* 2018 Mar 21;10(433).
- 47.** Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T, Fiebelkorn AP, Hickman CJ, Icenogle JP, et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine.* 2018 Feb 1;36(6):818–26.
- 48.** Pang H, Zhou Y, Zhao W, Jiang Q. Seroprevalence and Determinants Associated with Mumps Antibodies after 20 Years of MMR Vaccination in Urban Area of Shanghai, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 23;15(10).
- 49.** Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, Freeman SK, York D, Bi D, et al. Mumps antibody response in young adults after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Open forum Infect Dis.* 2024 Dec 1;1(3).
- 50.** Alonge OD, Marin M, Hickman CJ, Sowers SB, Chen MH, Hao L, et al. Long-term Neutralizing Antibody Levels Against Measles and Rubella Viruses Among Adults With 3 Doses of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. *Open forum Infect Dis.* 2024 Jan 1;11(1).
- 51.** Mahallawi WH, Ibrahim NA. Seroprevalence against the measles virus after vaccination or natural infection in an adult population in Madinah, Saudi Arabia. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(8):2522–9.