

Perspectivas en la erradicación de las infecciones prevenibles por vacunación



José Antonio Navarro Alonso^a y Javier de Arístegui Fernández^b

^aJefe del Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia.

^bJefe de la Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital de Basurto. Universidad del País Vasco. Bilbao. España.

La iniciativa de erradicación de las enfermedades inmuno-prevenibles se remonta a los inicios del siglo xx, de tal manera que en el año 1915 se planteó la erradicación de la fiebre amarilla, en 1954 la de la frambesia, un año después la de la malaria y 3 años más tarde la de la viruela. De estas cuatro iniciativas, únicamente la última ha alcanzado el éxito. El resto ha fracasado por motivos varios; en el caso de la fiebre amarilla, por comprobarse que los primates no humanos eran portadores del virus; en el de la malaria, porque los vectores crearon resistencias a los insecticidas, y en el de la frambesia, porque se subestimó la prevalencia e importancia de las lesiones inaparentes.

No obstante, y una vez conocida la importancia que tienen las instancias políticas y sociales para lograr el éxito en la erradicación¹, puestas de manifiesto en la de la viruela en el año 1977, se acordó, a finales del siglo pasado, la erradicación de la poliomielitis para 2005 y la del sarampión en tres regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 2007.

Los argumentos de coste-beneficio para la erradicación son evidentes; en el caso de la poliomielitis no solamente se evitan los efectos invalidantes de por vida en las personas que han tenido la enfermedad, sino que se ahorran 1.500 millones de dólares al año en concepto de supresión de la vacunación sistemática².

Criterios para considerar erradicable una enfermedad

En el año 1997, la Conferencia Dahlem para la Erradicación de Enfermedades³ estableció tres criterios biológicos para que se pudiera considerar como erradicable una enfermedad: *a)* los humanos son los únicos reservorios; *b)* disponibilidad de métodos diagnósticos fiables de la enfermedad, y *c)* disponibilidad de una medida efectiva de intervención. Algunos autores proponen un cuarto criterio: posibilidad de interrumpir la transmisión durante un largo período en una amplia área geográfica⁴. Además de estos criterios técnicos y biológicos, la Conferencia también estableció un criterio que contemplara la existencia de un consenso universal en cuanto a los beneficios obtenidos con la erradicación, y otro criterio referido a que la medida tuviera un gran apoyo social y político.

Cuando se analizan estos criterios para las enfermedades en las que ha fracasado la erradicación, se observa el porqué del fracaso (tabla 1). Por tanto, no sólo hay que tener en cuenta los aspectos biológicos y epidemiológicos del germen a erradicar, sino que es fundamental concienciar de los beneficios económicos para obtener un amplio respaldo de los poderes políticos y de la sociedad.

Correspondencia: Dr. J.A. Navarro Alonso.
Servicio de Prevención y Protección de la Salud.
Consejería de Sanidad y Consumo.
C/Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

Recibido el 17-1-2002; aceptado para su publicación el 17-7-2002.

Teniendo en cuenta los criterios Dahlem, solamente la poliomielitis y el sarampión, y quizá la rubéola (tabla 2), pueden tener un horizonte para su erradicación. La posibilidad biológica de erradicación de la hepatitis B, a pesar de la existencia de portadores crónicos asintomáticos del virus, y de la hepatitis A, existe, aunque le faltan los otros dos criterios. A largo plazo, y a la vista del rápido desarrollo de la tecnología, se podría visualizar la erradicación de las enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b⁵.

Situación mundial de las enfermedades inmunoprevenibles

A pesar de que en España gozamos de una situación privilegiada en cuanto a prevalencia de las enfermedades prevenibles por inmunización, de tal manera que la poliomielitis pertenece al pasado y estamos en condiciones de adelantarnos a la fecha establecida para la erradicación global del sarampión, desgraciadamente no es ésta la situación en otras zonas del mundo (tabla 3), debido a las bajas coberturas vacunales en ellas alcanzadas (tabla 4). Los conflictos bélicos interregionales, las dificultades de acceso a ciertas poblaciones, la utilización de preparados de calidad subóptima, la deficiente conservación de las vacunas y fundamentalmente el coste de los preparados se encuentran tras esta situación^{6,7}.

Las vacunas frente a la rubéola, la hepatitis B y la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b no se han introducido hasta muy recientemente en los calendarios de vacunación de los países latinoamericanos. De la misma manera, la va-

TABLA 1

Antiguas iniciativas en la erradicación de las enfermedades y criterios Dahlem

Enfermedad	Años de erradicación	Éxito	Factibilidad técnica y biológica	Consenso en beneficios	Amplio apoyo social y político
Fiebre amarilla	1915-1977	No	No	No	No
Frambesia	1954-1967	No	No	No	No
Malaria	1955-1969	No	No	Sí	Sí
Viruela	1958-1980	Sí	Sí	Sí	Sí

Tomada de Aylward et al¹.

TABLA 2

Enfermedades candidatas a erradicación según criterios Dahlem

Enfermedad	Factibilidad técnica y biológica	Consenso en beneficios	Amplio apoyo social y político
Poliomielitis	Sí	Sí	Sí
Sarampión	Sí	Sí	No
Rubéola	Sí	No*	No
Hepatitis B	Sí	Sí	No
Hepatitis A	Sí	No	No

*Sí, si forma parte de los esfuerzos para erradicar el sarampión. Tomada de Aylward et al¹.

cuna frente al sarampión se administra antes del año de vida en multitud de países, con la probable interferencia con la inmunidad pasiva transplacentaria; la vacuna de la rubéola no es de aplicación sistemática en África, en el este de Europa y en el hemisferio oriental (excepto Australia, Japón y Nueva Zelanda), y la de la hepatitis B no alcanzó una cobertura mundial del 20% hasta el año 1999. Por otra parte, la situación mundial de la erradicación de la poliomielitis se ha complicado últimamente⁸ con la aparición de una epidemia de poliovirus vacunal tipo 1 en la República Dominicana y Haití⁹, con la aparición de dos casos de poliomielitis salvaje en Bulgaria y uno en Georgia en 2001¹⁰ y con la epidemia de poliovirus vacunal tipo 1 en Filipinas el pasado año¹¹ (tabla 5).

En contra de lo que se podría pensar, tampoco los países industrializados están exentos de enfermedades infecciosas con objetivo ya fijado para su erradicación. En Irlanda se declararon 1.560 casos de sarampión durante 2000¹², y 2.961 en Holanda en 1999¹³. En Grecia, en el año 1993, se registró una tasa de rubéola congénita de 24,6/100.000 nacidos vivos¹⁴ y se han comunicado muy recientemente brotes de parotiditis en Suiza¹⁵, Portugal¹⁶ y España¹⁷. Lo expuesto anteriormente, y teniendo en cuenta el alto flujo migratorio desde países no industrializados a España, obliga a ser extremadamente cautos a la hora de plantearse la erradicación de infecciones prevenibles mediante vacunación y tener presentes los calendarios de vacunación de los países de origen y sus actualizaciones pertinentes¹⁸, tanto para proteger la salud de los que llegan como la de los ya residentes.

Perspectivas en la erradicación de la poliomielitis

En 1988 la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud decidió erradicar globalmente la poliomielitis para el año 2000¹⁹. Este objetivo no pudo cumplirse por el retraso en la implantación de las estrategias en algunas regiones, por las dificultades de acceso en países en conflicto bélico y por los lentos progresos en alcanzar la calidad necesaria en las actividades suplementarias de vacunación y de vigilancia de las parálisis flácidas agudas²⁰. No obstante, la continua disminución de los países endémicos –de 30 a finales de 1999 a 6 a mediados de 2002–, el importante apoyo a la iniciativa por parte de organizaciones no gubernamentales y la progresión visible en los países aún endémicos apuntan a la posibilidad de interrumpir la transmisión mundial para el fin de 2002 y la certificación de la erradicación mundial del virus salvaje para el final de 2005. Las estrategias diseñadas para conseguir este objetivo son: proseguir con las altas coberturas de tres dosis sistemáticas de vacuna en niños menores de 12 meses, actividades suplementarias de vacunación (días nacionales de inmunización, barrido «casa por casa»), la vigilancia de parálisis flácidas agudas y de la transmisión del virus en menores de 15 años y, por último, la contención de los virus salvajes y derivados de la vacuna en los laboratorios. Estas estrategias tienen especial importancia en los países que constituyen actualmente el reservorio del virus salvaje, como son los centroafricanos, el Cuerno de África y el subcontinente indio.

La Región de las Américas (en 1991) y la del Pacífico Oeste (en octubre de 2000)²¹ ya han conseguido el certificado de erradicación. En la Región Europea²², y al margen de los casos detectados en Bulgaria y Georgia en el año 2001, precedentes del norte de la India¹⁰, no se han declarado nuevos casos de polio indígena desde noviembre de 1998, lo que ha motivado que en el mes de junio de 2002 se haya sumado esta última región a las dos anteriores²³. El último

TABLA 3

Muertes en el mundo por enfermedades inmunoprevenibles, 1999

Enfermedad	N.º de muertes	África y sudeste de Asia (%)
Tuberculosis	1.669.000	86,21
Tos ferina	295.000	
Poliomielitis	2.000	86,2
Difteria	4.000	
Sarampión	875.000	88,2
Tétanos	377.000	82,49
Hepatitis B	1.000.000	

Tomada de Division of Microbiology and Infectious Diseases⁶.

TABLA 4

Coberturas de vacunación según regiones geográficas de la OMS, 1998

Región	Intervalo de cobertura vacunal		
	BCG (%)	VPO (%)	DTP (%)
África	25-99	24-95	23-96
América	82-100	72-100	70-97
Mediterráneo Este	33-100	24-99	24-99
Europa	87-100	88-99	70-99
Sudeste de Asia	64-94	70-97	37-94
Pacífico Oeste	56-100	64-99	55-98

BCG: bacilo de Calmette-Guerin; VPO: vacuna de polio oral. DTP: difteria-tétanos-tos ferina. Tomada de Di Fabio et al⁷.

TABLA 5

Casos de parálisis flácida aguda a 29 de mayo de 2002

Región	N.º de casos de poliomielitis (confirmados ^a)	
	2001	2002
África	69 (69)	11 (11)
América	10 (0) ^b	0 (0)
Mediterráneo Este	140 (140)	18 (18)
Europa	4 (3) ^c	0 (0)
Sudeste de Asia	268 (268)	41 (41)
Pacífico Occidental	3 ^b	0 (0)
Total	494 (480)	70 (70)

^aCasos confirmados por poliovirus salvaje en laboratorio; ^bcasos confirmados por poliovirus vacunal tipo 1; ^cvirus tipo 1 importados del norte de la India. Tomada de la Organización Mundial de la Salud⁶.

caso de aislamiento del poliovirus salvaje tipo 2 en todo el mundo ocurrió en 1999²⁴.

En España, el último brote por virus salvaje autóctono se registró en Almería entre 1987 y 1988. En 1989 se declararon dos casos, uno importado y otro asociado a la vacuna, y en los años 1999 y 2001, otros dos casos asociados a la recepción de vacuna oral atenuada^{25,26}.

Por tanto, parece que los objetivos pueden conseguirse, aunque para alcanzar la erradicación de la poliomielitis se debería no solamente interrumpir la circulación del virus salvaje, sino también la del virus vacunal. Éste se excreta tras su administración por vía oral durante algunas semanas en situación de vacunaciones masivas y en personas inmunocompetentes, pero puede prolongarse meses e incluso años en receptores o contactos inmunodeficientes²⁷. La importancia de este hecho radica en la posibilidad de mutaciones en su código genético, en casos de circulación prolongada –más de dos años– y en ausencia de presión vacunal, que pueden conducir a que adquiera características del virus salvaje tanto en transmisibilidad como en neurovirulencia. Este hecho, constatado en repetidas ocasiones^{9,11,28,29}, hace que exista una amplia discusión en la comunidad científica internacional acerca de cuáles tienen que ser los pasos a seguir una vez erradicada la poliomielitis

en el mundo, ya que podría darse la circunstancia, aunque improbable si es finita la vida del virus de la vacuna, de que al interrumpir la vacunación sistemática persistiese el virus atenuado de la vacuna en humanos o en el ambiente, o escapase de un laboratorio, mutase hacia la neurovirulencia y originara epidemias de poliomielitis en cohortes de niños nacidos tras la interrupción de la vacunación^{30,31}. Por tanto, los planes para la era de la posterradicación pasan, en primer lugar, por minimizar el riesgo de reintroducción del virus en la población, procedente de depósitos de laboratorios o de la industria –la vacuna inactivada procede del virus salvaje– o de portadores crónicos inmunodeficientes, y en segundo lugar, evitar que circulen y causen epidemias los poliovirus derivados de la vacuna, de modo que se suprima la vacunación frente a la poliomielitis cuando se cumplan los siguientes criterios: *a)* finalización de la transmisión del poliovirus salvaje; *b)* contención de los virus de la polio en el laboratorio; *c)* demostración de que los poliovirus derivados de la vacuna no circularán durante largo tiempo una vez cesada la vacunación con el preparado oral, y *d)* establecimiento de una reserva de vacuna atenuada para aquellas situaciones en las que se detecte virus salvaje en la era postinmunización³², aspecto éste no fácil de conseguir debido a la corta vida media de la vacuna.

Lo que sí parece claro es la necesidad de interrumpir la vacunación con preparado vacunal atenuado tan pronto como sea posible, debido a que su empleo aumentaría el riesgo de reaparición de la poliomielitis por los virus derivados de la vacuna, porque además el uso continuado de esta vacuna originaría casos de poliomielitis vacunal paralítica, con el consiguiente descrédito de la vacuna (si los nacimientos anuales en el mundo fueran de 120 millones se declararían 120 casos al año de poliomielitis vacunal paralítica), y finalmente porque el ahorro económico sería importante³³.

Las estrategias vacunales propuestas son muy variadas²⁷:

1. Continuar indefinidamente con la vacuna atenuada. Esta estrategia puede desecharse por lo ya comentado, aunque algunos autores, a la vista de los recientes acontecimientos (posibilidad de aparición de epidemias por virus vacunal, excreción prologada del virus vacunal por inmunodeficientes, dificultades para la contención de la poliomielitis en algunas áreas geográficas), abogan por el mantenimiento de la vacuna atenuada en países no industrializados durante un tiempo sin definir³³.

2. Retirar la vacuna oral, coordinadamente en todos los países, una vez llevada a cabo una vacunación masiva que maximice la inmunidad de la población y minimice la circulación de virus derivados de la vacuna. En esta situación, los países –fundamentalmente los industrializados, por motivos económicos– que así lo consideraran podrían continuar con vacuna inactivada. El que esta vacuna se restringiera a los países industrializados asociaría unas ventajas adicionales: *a)* garantía de que el virus salvaje no saldría de los laboratorios de estos países; *b)* mantenimiento de la inmunidad de la población, con lo que se evitaría la tentación de utilizar el virus como arma biológica –fundamentalmente en países industrializados, que serían los objetivos más probables–, y *c)* minimizar el riesgo de circulación y de epidemias causadas por virus derivados de la vacuna procedentes de excretantes crónicos.

3. Sustitución de la vacuna atenuada de polio oral (VPO) por la vacuna de polio inactivada (VPI). Las mayores desventajas de esta estrategia están condicionadas por la baja inmunidad poblacional si la cobertura no es alta, por la escasa inmunogenicidad de la VPI en países con pauta de vacunación del Programa Ampliado de Vacunación de la OMS,

a las 6, 10 y 14 semanas, máxime al combinarla con otros antígenos vacunales³⁴; además, porque exige aumentar la capacidad de fabricación con el exceso de coste para los países no industrializados, y finalmente por la alta virulencia de los tres serotipos de poliovirus utilizados en la fabricación de la vacuna inactivada.

4. Desarrollo de nuevas vacunas que no sean transmisibles y no provoquen circulación de poliovirus derivados de la vacuna. El gran inconveniente sería el alto coste derivado del desarrollo, los ensayos y la aprobación, para utilizarlas, además, en un corto período con la consiguiente reducción de los incentivos a la producción.

En definitiva, parece que el objetivo más plausible actualmente, a la vista de lo expuesto, es la interrupción de la transmisión del virus salvaje de la poliomielitis.

En España probablemente se cambiará, en breve, a una pauta de vacuna inactivada exclusiva durante un período indefinido, máxime cuando ya se dispone de vacunas combinadas que incluyen este antígeno³⁵, y hasta que se hayan resuelto los interrogantes que todavía hoy se encuentran pendientes.

Perspectivas en la erradicación del sarampión

A pesar de disponer de una vacuna barata y altamente efectiva, la existencia de programas de vacunación sistemática y de estrategias específicas aplicadas en algunos países, el sarampión continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se calcula que se producen 30 millones de casos anuales de sarampión³⁶, que originan aproximadamente un millón de muertes anuales en todo el mundo, fundamentalmente en los países no industrializados (un 85% ocurre en la Región de África y en la Región del Sudeste Asiático⁴). Se estima que al año se gastan alrededor de 1.500 millones de dólares en la prevención y el tratamiento de esta infección.

El sarampión es una enfermedad que, a pesar de no cumplir con los tres criterios Dahlem, es potencialmente erradicable¹. Por ello la OMS ha establecido objetivos para la eliminación del sarampión, y en el momento actual tres regiones han acordado eliminarlo: en 1994 la Región de las Américas aprobó el objetivo de eliminación para el año 2000; en 1997 la Región del Este Mediterráneo acordó eliminar el sarampión en el año 2010, y en 1998 la Región Europea aprobó alcanzar la eliminación en el año 2007³⁷.

Las estrategias para alcanzar estos objetivos son de tres tipos: *a)* campañas masivas de vacunación de niños entre 9 meses y 14 años, independientemente de su historia de vacunación (*catch-up*); *b)* mantenimiento de coberturas de vacunación antirsarampionosa por encima del 95% en mayores de 1 año (*keep-up*); *c)* campañas periódicas de seguimiento –cada 3 o 5 años– durante las que se vacuna a todos los nacidos desde la campaña inicial (*follow-up*), y *d)* establecimiento de un sistema de vigilancia epidemiológica, con confirmación de los casos en el laboratorio e investigación epidemiológica³⁸.

En España, en 1978 se incluyó en el calendario de vacunación infantil la vacuna frente al sarampión, administrándose una única dosis a la edad de 9 meses. En 1981 se sustituye por la vacunación triple vírica, sarampión-rubéola-parotiditis, que se administra a la edad de 15 meses. En 1988 se inicia en Cataluña la adición de una segunda dosis de vacuna triple vírica a todos los niños a los 11 años de edad, paulatinamente lo hicieron también otras comunidades autónomas, de tal forma que en 1995 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un nuevo calendario de vacunaciones que

contemplaba la administración en todo el territorio nacional de una segunda dosis de vacuna triple vírica a edades que oscilan entre los 11 y 13 años. Finalmente en 1999, después de analizarse los resultados seroepidemiológicos obtenidos a escala nacional, se toma el acuerdo de adelantar la edad de administración de la segunda dosis de vacuna triple vírica a los 3-6 años, que sigue siendo la estrategia vacunal existente actualmente en España.

Antes de la introducción de la vacunación contra el sarampión la incidencia de la enfermedad en España era muy elevada, con una incidencia acumulada anual media, hasta 1977, de 429 por 100.000 habitantes (150.000 casos por año). Tras consolidarse el programa de vacunación infantil y el mantenimiento de altas coberturas vacunales, la incidencia del sarampión ha experimentado una gran disminución, con una incidencia acumulada anual media en 1987 de 90,8 por 100.000 (35.146 casos). Esta disminución continúa incrementándose en los últimos años, alcanzando una cifra de 4,7 por 100.000 en 1997 (1.838 casos), de 1,13 por 100.000 en 1998 (446 casos), de 0,62 por 100.000 en 1999 (246 casos) y del 0,37 por 100.000 en 2000 (146 casos)³⁹, declarándose 0 casos en las comunidades autónomas de Asturias, Cantabria y Navarra en ese año. Durante el año 1999, la incidencia notificada fue de 0,62/100.000 habitantes³⁷. Con el mantenimiento de las actuales coberturas antisarampionosas para la primera dosis, un 95% para el año 2000⁴⁰, y con la inclusión de una segunda dosis para evitar los fallos vacunales primarios, es bastante probable que si se intensifican los esfuerzos para la captación de la población inmigrante se alcancen los objetivos marcados para la Región Europea antes de la fecha prevista. Estos objetivos parecen más lejanos para otros países de la Región Europea a la vista de las recientes epidemias que se han declarado en Italia⁴¹, Dinamarca⁴², Alemania⁴³, Inglaterra⁴⁴ e Irlanda⁴⁵, entre otros.

Las experiencias de Finlandia y Cuba demuestran que se puede eliminar el sarampión, pero la cuestión pendiente es si se puede erradicar en todo el mundo. En principio la erradicación es posible por los siguientes motivos: *a)* el sarampión sólo afecta a humanos, no existe un reservorio animal; *b)* la infección provoca síntomas y signos, al contrario de la rubéola, que hacen que su diagnóstico sea relativamente fácil y preciso; *c)* disponemos de una vacuna efectiva, barata y que proporciona protección duradera, y *d)* se puede proteger de la enfermedad en el período de incubación con vacuna o inmunoglobulina. A pesar de todo ello, en el año 2002 el objetivo de la erradicación se muestra muy improbable porque: *a)* el sarampión es demasiado contagioso para ser fácilmente prevenido; *b)* la vacuna es termolábil y requiere un correcto funcionamiento de la cadena del frío; *c)* una vez que disminuya la incidencia de enfermedad como consecuencia de la vacunación, no existirán recuerdos por exposición a virus salvaje, y por tanto se podrán observar fallos vacunales secundarios por decremento del nivel inmunitario, y *d)* existencia de «movimientos antivacunación» activos y exitosos en todo el mundo. A estos puntos podría añadirse el derivado de las catástrofes naturales, tan frecuentes en los países pobres, que también podrían amenazar el futuro de la erradicación mundial⁴⁶.

Por tanto, como ya existen argumentos biológicos, técnicos y de coste-beneficio para la erradicación, se hace necesario el apoyo social y político para alcanzarla, pero irónicamente son algunos países industrializados los que carecen de estos apoyos, como lo demuestra el hecho de que los pocos virus que se aíslan en la Región de las Américas están genéticamente relacionados con los detectados en Alemania, Italia, Francia y Japón^{47,48}. Es el importante apoyo político y

social a la erradicación del sarampión en los países occidentales lo que movilizará los recursos externos para conseguir la erradicación en los países pobres¹.

Conclusiones

Es bastante probable que en unos pocos años desaparezcan los poliovirus salvajes, y se podría proceder, si se considera oportuno en ese momento, a la supresión de la vacunación. La falta de un apoyo social y político mayoritario retrasará la erradicación de otras infecciones –sarampión y rubéola– que cumplen los criterios preceptivos para su eliminación. Se necesita, por tanto, una amplia colaboración y concienciación de los sectores públicos y privados para alcanzar los objetivos de la erradicación de algunas enfermedades inmunoprevenibles. Una vez desaparecidas, se ahorrará sufrimiento humano y se podrán dedicar recursos económicos para combatir otras enfermedades prevalentes e invalidantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aylward B, Hennessey K, Zagaria N, Olivé JM, Cochi S. When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned. *Am J Pub Health* 2000;90:1515-20.
2. Aylward B, Hull H, Cochi S, Sutter R, Olivé JM, Melgard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ* 2000;78:285-97.
3. Otessen E, Dowdle W, Fenner F. Group report: how is eradication to be defined and what are the biological criteria? In: Dowdle W, Hopkin D, editors. *The eradication of infectious diseases*. Chichester: John Wiley and Sons Inc., 1998; p. 47-59.
4. Orenstein W, Strebel P, Papania M, Sutter R, Bellini W, Cochi S. Measles eradication: is it in our future? *Am J Pub Health* 2000;90:1521-5.
5. Hinman A. Report of the work group on bacterial diseases. In: Goodman R, Foster K, Trowbridge F, Figueroa J, editors. *Global disease elimination and eradication as public health strategies*. *Bull World Health Organ* 1998;76:85-8.
6. Division of Microbiology and Infectious Diseases. *The Jordan Report 2000: accelerated development of vaccines*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health. Department of Health and Human Services.
7. Di Fabio J, De Quadros C. Considerations for combination vaccine development and use in the developing world. *Clin Infect Dis* 2001;33:S340-S5.
8. World Health Organization. Performance of acute flaccid paralysis surveillance and incidence of poliomyelitis 2001-2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:200-3.
9. World Health Organization. Poliomyelitis, Dominican Republic and Haiti. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:397-8.
10. World Health Organization. Imported wild poliovirus causing poliomyelitis, Bulgaria, 2001. *Wkly Epidemiol Rec* 2001;76:332-5.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus-Philippines, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:874-5.
12. Fitzgerald M, O'Flanagan D. Immunisation uptake statistic for Ireland. *EPI-Insight* 2000;1:4.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Measles outbreak-Netherlands, April 1999-January 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:299-303.
14. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999;319:1462-7.
15. Chamot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C. Estimation de l'efficacité de trois souches vaccinales ourliennes au cours d'une épidémie d'oreillons dans le canton de Genève (Suisse). *Rev Epidemiol Santé Publique* 1998;46:100-7.
16. Goncalves G, De Araujo A, Monteiro Cardoso M. Outbreak of mumps associated with poor vaccine efficacy-Oporto, Portugal, 1996. *Eurosurveillance* 1996;3:119-21.
17. García Rojas A, García Castellano P, Solís Romero J, Hernández Díaz I, Pérez González MC. Brote de parotiditis en el área de Salud de Lanzarote. 2000-2001. Libro de Comunicaciones del I Congreso de la Asociación Española de Vacunología, 2001, noviembre 15-17; Cádiz: Asociación Española de Vacunología, 2001; p. 61-2.
18. Navarro Alonso J, Bernal González P. Inmigración y enfermedades inmunoprevenibles. *Vacunas. Invest Prac* 2001;2:101-9.
19. World Health Organization. Resolution WHA41.28, WHA41/1988/REC/1.
20. World Health Organization. Progress towards global poliomyelitis eradication, 2000. *Wkly Epidemiol Rec* 2001;76:126-32.

21. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. WHO Western Pacific Region, October 2000. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75:399-400.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward poliomyelitis eradication European Region, 1998-June 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:656-60.
23. World Health Organization. Europe achieves historic milestone as Region is declared polio-free. Press Release EURO 12/02, 21 June 2002 [consultado 21/06/2002]. Disponible en: <http://www.who.int/inf/en/pr-EURO.2002-12.02.html>
24. Centers for Disease Control and Prevention. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:222-4.
25. Pachón del Amo I. Evolución histórica de la poliomiélitis. Libro de Ponencias del I Congreso de la Asociación Española de Vacunología; 2001, noviembre, 15-17; Cádiz: Asociación Española de Vacunología, 2001; p. 41-7.
26. Aristegui J, Rementería J, De Diego P, Fontán G, Madero L. Poliomiélitis asociada a la vacunación, diseminación BCG e inmunodeficiencia combinada severa. Aportación de un caso. Libro de Comunicaciones del I Congreso de la Asociación Española de Vacunología, 2001; noviembre, 15-17; Cádiz. Cádiz: Asociación Española de Vacunología, 2001; p. 63-4.
27. Wood D, Sutter R, Dowdle W. Stopping poliovirus vaccination after eradication: issues and challenges. *Bull World Health Organ* 2000;78:347-57.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus-Egypt, 1982-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:41-51.
29. Shulman L, Manor Y, Handsher R, Delpeyroux F, Mc Donough M, Halmut T, et al. Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in Israel. *J Clin Microbiol* 2000;38:3729-34.
30. Jacob John T. The final stages of the global eradication of polio. *N Engl J Med* 2000;343:806-7.
31. Fine P, Carneiro I. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. *Am J Epidemiol* 1999;150:1001-21.
32. Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. Endgame issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis* 2001;34:72-7.
33. Henderson D. Countering the posteradication threat of smallpox and polio. *Clin Infect Dis* 2001;34:79-83.
34. World Health Organization. Collaborative study group on oral and inactivated poliovirus vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman and Thailand. *J Infect Dis* 1997;175:S215-S7.
35. Dal-Ré R. Las vacunas combinadas de administración parenteral en el calendario de vacunaciones sistemáticas. *Med Clin (Barc)* 2000;114: 264-70.
36. World Health Organization. Strategies for reducing global measles mortality. Recommendations from a meeting. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75: 411-6.
37. Olivé JM. Estrategias de eliminación del sarampión en el mundo. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:597-603.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Advances in global measles control and elimination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-11):1-23.
39. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2000. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2001;9:101-11.
40. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Cobertura vacunal año 2000 [documento interno]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
41. Cioffi degli Atti M, Salmaso S. Measles increase in Italy. *Eurosurveillance Weekly* 2002;6:020404.
42. Statens Serum Institute. National Surveillance of Communicable Diseases. *MMR Vaccination* 2001. *EPI-NEWS* 2002;17/18.
43. Siedler A, Rasch G. Measles outbreak in Germany. *Eurosurveillance Weekly* 2002;6:020321.
44. Public Health Laboratory Service. Measles outbreak in London. *Commun Dis Rep CDR Wkly* (serial online) 2002 (cited 27 March 2002);12 (6) [consultado 28/03/2002]. Disponible en: www.phls.org.uk/publications/CDR%20Weekly/archive/news06021.html
45. World Health Organization. Measles, Ireland. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75:265-6.
46. Peltola H. Measles is eliminable, but can the virus be eradicated? Actas 19th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases [abstract 300]: 2001, marzo 26-28; Estambul. Estambul: European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2001.
47. De Quadros C, Hersh B, Nogueira A, Carrasco P, Da Silveira C. Measles eradication: experience in the Americas. *Bull World Health Organ* 1998; 76:47-52.
48. Division of Vaccines and Immunization. Actas XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases; 2000, octubre 2-5. Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. Pan American Health Organization. World Health Organization, 2000.