



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PUBLICA
CIES-UNAN, Managua**



Maestría en epidemiología

2016 – 2018

Informe final de Tesis para optar al Título de

Máster en Epidemiología.

**EFICACIA DE VACUNAS PARA PREVENCIÓN DE DIARREA POR
SHIGELLA SONNEI Y *SHIGELLA FLEXNERI* EN NIÑOS Y ADULTOS
SANOS, OCTUBRE 2019 – MAYO 2020. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS.**

Autora:

Hazel Masiel Guerrero Gutiérrez

Doctor en Medicina y Cirugía

Tutor:

MSc. Francisco José Mayorga Marín

Docente Investigador

Managua, Nicaragua. Septiembre 2020.

ÍNDICE

RESUMEN	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
CARTA AVAL TUTOR.....	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	2
III. JUSTIFICACIÓN	3
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
V. OBJETIVOS.....	5
VI. MARCO TEÓRICO.....	6
VII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	16
VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	22
IX. CONCLUSIONES.....	62
X. RECOMENDACIONES.....	63
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	64
ANEXOS	75

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de las vacunas para la prevención de diarrea por *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri* en niños y adultos sanos, según revisión sistemática y metaanálisis de octubre 2019 – mayo 2020.

Diseño: Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorios randomizados utilizando las bases de datos CENTRAL, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILASC y <http://clinicaltrials.gov/>. Se incluyeron 25 estudios que cumplieron con los criterios de selección. Los datos se extrajeron con el programa COVIDENCE y Microsoft Excel. Para análisis y síntesis de la información se utilizó COMPREHENSIVE META-ANALYSIS software y Microsoft Excel.

Resultados: Las vacunas para prevención de *Shigella sonnei* incluidas fueron WRSS1, WRSS2, WRSS3, 1790GAHB y *Shigella sonnei*-rEPA. Para prevención de *Shigella flexneri* fueron SFL124, CVD1203, CVD1204, CVD1208, CVD1208S, SC602; Invaplex 50, *S. flexneri* 2a-rEPA/ Flexyn2a, Sf2aWC y EcSf2a-2. 32% de los 25 estudios evaluaron eficacia vacunal. La vacuna *S. sonnei*-rEPA demostró una eficacia vacunal del 54.5% para prevenir diarrea por *Shigella sonnei*.

Conclusiones: La mayoría de las vacunas incluidas producen pocos efectos adversos se consideran seguras y con buena inmunogenicidad. La mejor vía de administración fue oral o intramuscular. De los estudios que evaluaron eficacia, ninguna de las vacunas ofreció protección para diarrea por *Shigella flexneri*. Sin embargo, la vacuna *S. sonnei*-rEPA demostró eficacia para prevenir diarrea por *Shigella sonnei*, pero su versión succilínada no fue eficaz.

Palabras claves: *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, vacuna, prevención, diarrea del viajero, shigelosis

Correo electrónico de la autora: hazelguerrero@hotmail.com

DEDICATORIA

A Dios, por darme siempre lo que necesito y más.

Al Dr. Álvaro García Q.E.P.D., por ser un docente y médico ejemplar, siempre va a ser recordado por todos sus estudiantes y pacientes.

A mi familia: Isolina, Francisco, Francisco José, Angelina y Raúl por poner los cimientos de la persona que soy.

Y a mi esposo William, por su apoyo incondicional en todas mis metas.

AGRADECIMIENTO

A mi tutor MSc. Francisco José Mayorga Marín por su apoyo, instrucción y sobre todo paciencia a lo largo de la maestría y la elaboración de la esta tesis.

A mis mentores Dra. Clara Gonzáles, Dra. Magdalena González y Dr. Manuel Gómez por darme las herramientas para aprender desde el primer día de la carrera de Medicina.

CARTA AVAL TUTOR



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
CIES-UNAN, Managua**



CARTA AVAL DEL TUTOR

Por este medio hago constar que luego de haber acompañado en las diferentes etapas del proceso de elaboración de tesis, el informe final de investigación de tesis se encuentra conforme a lo que establece la guía metodológica para elaborar tesis de posgrado del CIES-UNAN Managua. Así como el cumplimiento del reglamento del sistema de estudios de posgrado y educación continua SEPEC- UNAN-MANAGUA. Aprobado por el Consejo Universitario en sesión ordinaria No. 21-2011, del 07 de octubre 2011. De acuerdo al capítulo II sección primera, Artículo 97, inciso D y título II, Artículo 107. Inciso G. los cuales hacen referencia de la aprobación del tutor o director de tesis como requisito para proceder con el acto de defensa.

A continuación, se detallan los datos generales de la tesis:

- Nombre del programa de Maestría: Maestría en Epidemiología
- Sede y cohorte: 2016-2018. Virtual.
- Nombre del Maestrando: Hazel Masiel Guerrero Gutiérrez
- Nombre del tutor: MSc. Francisco José Mayorga Marín
- Título de la tesis: EFICACIA DE VACUNAS PARA PREVENCIÓN DE DIARREA POR SHIGELLA SONNEI Y SHIGELLA FLEXNERI EN NIÑOS Y ADULTOS SANOS, OCTUBRE 2019 – MAYO 2020. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

Dado en la ciudad de Managua, Nicaragua, a los 9 días del mes de Septiembre del año 2020.

Atte. _____

MSc. MPH. Francisco Mayorga Marín

Salubrista-Epidemiólogo

Docente Investigador CIES-UNAN- Managua

I. INTRODUCCIÓN

De 1990 a 2016, la diarrea fue la octava causa de muerte a nivel mundial en todas las edades, afectando principalmente a regiones en vía de desarrollo. La bacteria del género *Shigella* es la segunda etiología más prevalente, responsable de 212,438 muertes en el mismo periodo de estudio (GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators, 2018).

Shigella produce una enfermedad diarreica aguda conocida como Shigelosis, que en personas susceptibles puede ser más severa y producir deshidratación que lleva a la muerte. *Shigella* es también etiología frecuente de diarrea del viajero (Bush & Perez, 2016) (Centers for Disease Control and Prevention, 2019). Las especies más prevalentes a nivel mundial y de Latinoamérica son *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* (Sati et al., 2019) (Romero Cabello, 2007). La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), en la que Nicaragua participa, reportó que entre 2000 y 2015 las especies más comunes en las muestras aisladas fueron *S. flexneri* y *S. sonnei*, con un aumento gradual de *S. sonnei* cada año, similar a la tendencia a nivel mundial (Sati et al., 2019).

Aunque la mortalidad por diarrea ha disminuido desde 1990, la morbilidad permanece alta, en especial en países en desarrollo donde hay acceso limitado a atención médica, estudios diagnósticos adecuados y buen saneamiento (I. Khalil, Troeger, Blacker, & Reiner, 2019). Debido a esto, es necesario desarrollar medidas de prevención como las vacunas, que ayudarían a disminuir la morbilidad y mortalidad por *Shigella* mientras los países de bajos y medianos recursos adoptan estrategias para la mejora del acceso a atención médica de calidad y saneamiento de las aguas. Esta revisión sistemática y metaanálisis se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia de las vacunas para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* en niños y adultos sanos, con el fin de poseer información sintetizada que permite analizar estos esfuerzos y ayuda a tomar decisiones en el futuro, sobre todo de generar evidencia de acuerdo a los niveles más altos de jerarquía como lo son metaanálisis.

II. ANTECEDENTES

Según Khalil et al., (2018), la diarrea por *Shigella* es la segunda causa a nivel mundial de mortalidad por diarrea en todas las edades *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* son las principales especies de *Shigella*. Se ha estudiado el comportamiento de esta bacteria en diversas poblaciones.

Thompson, Duy, & Baker, (2015) reportan que a nivel mundial, se ha observado un aumento de casos de *S. sonnei* en comparación con *S. flexneri*. Sin embargo, la mayor parte de nuestro conocimiento sobre la inmunidad celular durante la infección por *Shigella* se ha descubierto utilizando *S. flexneri* (Torraca et al., 2019). Debido a las importantes diferencias entre las dos especies, recientemente han surgido más estudios enfocados en la patogénesis y la biología celular subyacente a la infección por *S. sonnei* (Torraca et al., 2019). Se reportan ensayos clínicos utilizando diferentes estrategias para la creación de una vacuna eficaz y segura para las personas en riesgo de infección. Estas estrategias se encuentran en diferentes etapas de ensayo clínico. Aunque existen algunas revisiones de literatura acerca de estos esfuerzos, hasta la fecha solo se encontró una revisión sistemática (de hace 7 años) sobre el tema de esta tesis en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, MEDLINE, SciELO y LILACS y Clinical trials.gov.

Das et al. (2013), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia y efectividad de cuatro vacunas para la prevención de diarrea por Colera, *Shigella*, *Escherichia coli* enterotoxigénica y Rotavirus. Para evaluarlas utilizaron las reglas de CHERG (Standard Child Health Epidemiology Reference Group). Se evaluaron 24 estudios en total. En base a la evidencia, los autores concluyeron que las vacunas contra el rotavirus y el cólera tienen el potencial de reducir la morbilidad y la mortalidad por diarrea. Pero no hay evidencia sustancial para proyectar reducciones de mortalidad para las vacunas del cólera, *E. coli* enterotoxigénica y *Shigella* en niños menores de 5 años. Desde 2013 hasta la actualidad, existen nuevas vacunas y ensayos clínicos, como los incluidos en esta revisión.

III. JUSTIFICACIÓN

La diarrea es responsable de alrededor de 1.6 muertes en todas las edades y casi medio millón en niños menores de 5 años. De estas muertes, *Shigella* es el segundo agente etiológico más común después de Rotavirus, con 212 mil muertes en todas las edades (GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators, 2018).

Shigella es una bacteria Gram-negativa que se transmite principalmente a través de agua o alimentos contaminados (Thompson et al., 2015). Es altamente contagiosa, necesitando solo 10-100 bacterias para enfermar, y es capaz de adquirir genes de resistencia a antibióticos (Levine et al., 2007). Además, se ha observado que *S. sonnei* puede resistir el tratamiento del agua por cloración y otras medidas de saneamiento. Debido a estas características, ambas especies son de gran importancia en salud pública. Se estima que las intervenciones enfocadas en *Shigella* podrían reducir la mortalidad de hasta un 14% en niños menores de 5 años (Khalil et al., 2019). Se considera que la vacunación de los grupos vulnerables podría ser la solución para reducir la mortalidad.

Se han desarrollado varios ensayos clínicos de vacunas en contra de *S. sonnei* y *S. flexneri*, por eso se consideró necesario realizar este metaanálisis y revisión sistemática de la evidencia disponible. Se encontró que no existe evidencia suficiente para hablar de una sola vacuna eficaz. Sin embargo, se llenó un vacío del conocimiento al mostrar la evidencia existente sobre la protección que ofrecen algunos biológicos y la medición del efecto de las vacunas en la presencia de efectos adversos locales, gastrointestinales y sistémicos. En mayo 2020, la OMS publicó el borrador final sobre características de producto preferidas para la vacuna en contra de *Shigella*, porque al igual que los hallazgos de este estudio, se han observado los importantes desafíos técnicos en el desarrollo de la vacuna y, sobre todo, se notó la gran heterogeneidad en los ensayos clínicos, evidenciando una falta de consenso en las definiciones necesarias para llamar a una vacuna protectora. Este estudio puede asistir el diseño de futuros ensayos clínicos y para informar a inversionistas potenciales, ya sean privados o gubernamentales.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Shigelosis es la segunda etiología más común de diarrea a nivel mundial, afectando sobre todo a países en bajo y mediano ingreso. Aunque la enfermedad afecta a todas las edades, los grupos más susceptibles son niños menores de 5 años, adultos no sanos, y personas que viajan a zonas endémicas. Históricamente las vacunas son medidas efectivas de prevención para enfermedades infecciosas. Existen diferentes ensayos clínicos sobre vacunas para la prevención de las especies más comunes de Shigelosis, pero no hay revisiones sistemáticas que brinden evidencia para la toma de decisiones médicas o para aquellos agentes que puedan patrocinar nuevos ensayos clínicos o continuación de los ya existentes.

Debido a la problemática presente, se consideró muy importante dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Son las vacunas contra las bacterias *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri* eficaces para la prevención de diarrea en niños y adultos sanos, según revisión sistemática y metaanálisis de octubre 2019 – mayo 2020?

Interrogantes específicas:

1. ¿Cuáles son las características de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática?
2. ¿Cuál es la seguridad de las vacunas evaluadas?
3. ¿Cómo es la inmunogenicidad de las vacunas incluidas en la revisión?
4. ¿Cuáles son los resultados según nivel de eficacia de las vacunas incluidas en la revisión?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la eficacia de las vacunas para la prevención de diarrea por *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri* en niños y adultos sanos, según revisión sistemática y metaanálisis de octubre 2019 – mayo 2020.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática.
2. Valorar la seguridad de las vacunas evaluadas.
3. Valorar la inmunogenicidad de las vacunas incluidas en la revisión.
4. Describir los resultados sobre nivel de eficacia de las vacunas incluidas en la revisión.

VI. MARCO TEÓRICO

Agente etiológico

Shigella es el género de bacterias causantes de la disentería bacilar o shigelosis. Estas bacterias son bacilos gramnegativo inmóviles, miden de 1 a 3 micras por 0.6 micras, se presentan solas o en parejas, no encapsuladas y no esporuladas (**Fig. 1**) (Romero Cabello, 2007).

El género *Shigella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* e incluye 4 especie; cada especie se divide a su vez en serotipos en base al antígeno O de su estructura y diferencias bioquímicas: *S. dysenteriae* (15 serotipos), *S. flexneri* (19 serotipos), *S. boydii* (20 serotipos) y *S. sonnei* (1 serotipo)(Levine et al., 2007).

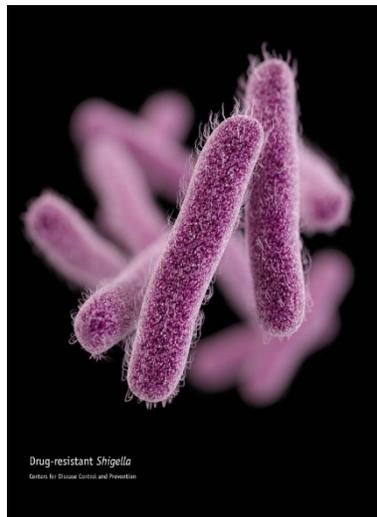


Figura 1. Shigella. Recreación artística de *Shigella spp.* imagen obtenida por microscopía electrónica de barrido (SEM) de cepa resistente a antibióticos. Imagen pertenece al Centros para el Control de Enfermedades (CDC) / James Archer.

Transmisión

Los huéspedes naturales de *Shigella* son el humano y algunos primates. Una persona enferma excreta la bacteria en heces durante la infección y hasta dos semanas después. *Shigella* es altamente infecciosa ya que incluso una dosis baja de tan solo 100 bacterias puede causar la enfermedad (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2019; DuPont, Levine, Hornick, & Formal, 1989).

La bacteria se transmite a través de la ingestión de heces fecales con la bacteria; vía fecal-oral o de persona a persona. Según la CDC (2019) las fuentes de infección son:

- La ingestión de alimentos o aguas contaminadas por vectores (por ejemplo, moscas), en la preparación de alimentos, poco saneamiento del agua de consumo o al tragar agua de ríos, lagos o piscinas contaminadas.
- Llevarse las manos a la boca cuando estas están contaminadas, por ejemplo, después de cambiar el pañal de alguien enfermo o después de tocar superficies contaminadas.
- Estar expuesto a las heces al tener relaciones sexuales con una persona enferma o en recuperación.

Todas las personas son vulnerables a la infección, pero se ha observado que los brotes son comunes en sitios asociados con niños como colegios, y de allí se transmite al resto de la comunidad (CDC, 2019). Existen otros grupos vulnerables como:

- Viajeros: *Shigella* es una de las bacterias que causan “diarrea del viajero” por el consumo de alimentos y agua contaminada. Se piensa que este grupo es en parte responsable de la propagación de cepas resistentes a antibióticos (Sansoneetti, 2006).
- Hombres que tienen sexo con hombre: Se ha observado que este grupo tiene más probabilidades de adquirir la infección durante el acto sexual, siendo el contacto ano-boca el de mayor riesgo y la infección con VIH un factor importante en la susceptibilidad del huésped (Aragón et al., 2007).
- Personas con un sistema inmune débil debido a enfermedad (como VIH) o por tratamiento (como quimioterapia): En estas personas es más probable diseminación a sangre y septicemia (CDC, 2019).

Prevalencia

En el Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2016, Khalil *et al.*, observaron que la diarrea por *Shigella* es la segunda causa a nivel mundial de mortalidad por diarrea en todas las edades y la etiología en la muerte de al menos 63,713

niños menores de 5 años a nivel mundial. La prevalencia de *Shigelosis* puede ser explicada en parte por la facilidad de transmitir la infección, pobre saneamiento, poblaciones vulnerables y la habilidad de *Shigella* de adquirir genes de resistencia (Levine et al., 2007).

Las especies más prevalentes son *S. flexneri* y *S. sonnei* que además de sus diferencias biológicas es notable su distribución geográfica: *S. flexneri* ha sido más prevalente en países en desarrollo y *S. sonnei* en países desarrollados (Holt et al., 2013; Thompson et al., 2015). Las infecciones por *S. boydii* ocurren casi exclusivamente en Bangladesh y en la región Sureste de Asia y *S. dysenteriae* tipo 1 (Sd1) causa brotes esporádicos (M. Anderson, Sansonetti, & Marteyn, 2016).

Notablemente, debido a la industrialización y mejoras en saneamientos en lugares como China (Mao et al., 2013). *S. sonnei* ha desplazado a *S. flexneri* (Thompson et al., 2015). Se predice que, con el continuo esfuerzo de los países para mejorar las medidas de saneamiento, la dominancia de *S. sonnei* siga aumentando. Por estas razones, se considera un problema de salud de vital importancia.

Las razones de este cambio no son claras, pero se han propuesto algunas observaciones que indican que *S. sonnei* tiene características que le dan ventaja en comparación a *S. flexneri*, tales como una mejor habilidad para desarrollar resistencia antimicrobiana, probablemente por la habilidad de adquirir genes de resistencia por transferencia horizontal de plásmidos de *Escherichia coli* comensal (Rashid & Rahman, 2015). Mediante estudios filogenéticos de los genes housekeeping se ha observado que *Shigella* adquirió plásmidos de virulencia ancestrales de *E. coli*, por lo tanto, se considera un patovar (cepa de bacterias que tienen características similares) (Lan & Reeves, 2002; Ud-Din et al., 2013).

Se teoriza que las mejoras en el saneamiento del agua en países en transición, ha reducido la inmunización pasiva con *Plesiomonas shigelloides*, un microorganismo que comparte el mismo antígeno lipopolisacárido O (LPS O-Ag) que *S. sonnei* (Thompson et al., 2015)(Sack et al., 1994).

Signos y síntomas

Una vez infectada la persona entra en contacto con la bacteria, el periodo de incubación varía de 1 a 4 días. Algunas personas pueden ser asintomáticas. La duración es en promedio de 5 a 7 días, pero se ha reportado que en algunas personas puede tomar meses antes de que la consistencia y frecuencia de deposiciones sean normales (Bush & Perez, 2016; CDC, 2019).

En adultos puede iniciar con dolor abdominal lacerante, urgencia para defecar (tenesmo) y alivio del dolor al defecar heces formadas. Sin embargo, el cuadro empeora con diarrea de heces líquidas, que pueden contener pus, moco y en ocasiones con sangre, el tenesmo grave puede ocasionar prolapso rectal. Sin embargo, en adultos saludables se espera una recuperación espontánea (Bush & Perez, 2016).

En niños el cuadro puede ser más severo, iniciando de forma súbita con fiebre, irritabilidad o somnolencia, anorexia o vómitos, dolor y distensión abdominal, tenesmo y diarrea que puede contener sangre, pus y moco. De no ser tratada adecuadamente la deshidratación puede ser severa y llevar a la muerte. En adultos no saludables y niños menores de 2 años la deshidratación puede ser grave y llevar a la muerte (Bush & Perez, 2016).

Algunas de las complicaciones de Shigelosis pueden ser:

- Síndrome urémico hemolítico: Es secundario a infección por *S. dysenteriae* tipo 1 que produce la toxina Shiga, la cual destruye glóbulos rojos. Este síndrome puede ser mortal (CDC, 2019).
- Artritis post-infección: Se da en un 2% de personas después de infección con *S. flexneri*, y no con los otros tipos de *Shigella*. Los pacientes susceptibles tienen genotipo HLA-B27. Puede durar de meses a años y producir artritis crónica (CDC, 2019; van Bohemen et al., 1985).
- Diseminación a torrente sanguíneo: es rara y se da en pacientes con sistema inmune debilitado (CDC, 2019).
- Convulsiones en niños: Es rara y mejora con tratamiento (CDC, 2019).

Patogenia y patogénesis

Shigella causa infección en el tracto digestivo, pertenece a la familia de las enterobacterias y por lo tanto comparte las características de su estructura. Su envoltura celular se caracteriza por ser multilaminar, conformada de (Anexo 5, Fig. 2A):

- Membrana interna (o citoplasmática): doble capa de fosfolípidos.
- Capa externa: compuesta de un peptidoglucano delgado junto con un espacio periplásmico.
- Membrana externa: es otra doble capa de fosfolípidos que incluye lipoproteínas, porinas, otras proteínas y lipopolisacáridos (LPS). (Puerta-García & Mateos-Rodríguez, 2010; Romero Cabello, 2007).

El LPS es un importante factor de virulencia, tiene 3 dominios principales: El *lípidos A* que lo adhiere a la membrana externa y es una endotoxina, el *Core o núcleo* que es un oligosacárido fosforilado central y el *antígeno O*, que son cadenas laterales de oligosacárido de repetición que tiene una función de resistencia bacteriana y se usa para clasificar *Shigella* en serotipos (Anexo 5, Fig. 1A y 2B) (Puerta-García & Mateos-Rodríguez, 2010).

La bacteria ataca principalmente el epitelio del colón, donde rápidamente invade y causa colitis (Ashida, Mimuro, & Sasakawa, 2015). La patogénesis de *Shigella* depende de un plásmido de virulencia (pINV) y regiones en el cromosoma bacteriano conocidas como "Islas patogénicas" (PAI, por sus siglas en inglés). La capacidad de *Shigella* para invadir células epiteliales de la mucosa intestinal depende del sistema de secreción tipo III (T3SS), un aparato en forma de aguja responsable de transportar proteínas efectoras en la célula huésped que permite la invasión y manipulación de los procesos celulares del huésped (Mattock & Blocker, 2017; Schroeder & Hilbi, 2008).

Shigella manipula el citoesqueleto para invadir la célula epitelial. La bacteria es atrapada en la célula huésped por fagocitosis, y al poco tiempo escapa de la vacuola fagocítica y se replica en el citosol (Fredlund & Enninga, 2014; Ray, Marteyn, Sansonetti, & Tang, 2009). En el citosol *S. flexneri* es capaz de polimerizar la actina del citoesqueleto y formar colas de actina que le permiten diseminarse a otras células y escapar de la autofagia

(Anexo 5, Fig. 2) (Kadurugamuwa et al., 1991; Welch & Way, 2013). La diseminación de célula a célula ocurre principalmente en colon e íleo terminal (Romero Cabello, 2007). Esta capacidad de invasión es el principal factor de patogenicidad de *Shigella* (Romero Cabello, 2007). Recientemente se descubrió un mecanismo de la célula huésped para proteger el citosol de *S. flexneri*. La célula atrapa la bacteria usando cajas de una proteína llamada septins, estas cajas limitan la motilidad y restringen la replicación bacteriana (Mostowy et al., 2011; Mostowy et al., 2010; Sirianni et al., 2016).

S. sonnei* versus *S. flexneri

El cromosoma de *Shigella* contiene ~ 65% de los genes encontrados en *E. coli* K12. Algunos de estos genes son esenciales para el crecimiento y la supervivencia. Sin embargo, cada cepa de *Shigella* codifica diferentes pseudogenes, deleciones, inserciones, translocaciones e inversiones que confieren a cada especie diferentes características epidemiológicas y patológicas (Yang et al., 2005).

Existen diferencias claves entre *S. flexneri* y *S. sonnei* (**Anexo 5, Fig. 3**). *S. sonnei* expresa una capsula genéticamente similar a la de *E. coli* y con estructura similar al LPS, antígeno O que influye en su patogénesis. A pesar de reducir la accesibilidad al T3SS, esencial para la invasión, le confiere protección sobre los mecanismos de destrucción del Sistema del Complemento (Blocker et al., 2001; Caboni et al., 2015). Adicionalmente, *S. sonnei* produce colicinas, proteínas bactericidas que median la destrucción de microorganismos susceptibles incluso cepas de *E. coli* (Calcuttawala, Hariharan, Pazhani, Ghosh, & Ramamurthy, 2015). Algunos investigadores sugieren que la producción de colicinas puede ser la razón de la reciente expansión de *S. sonnei* en regiones donde *S. flexneri* era más prevalente (Calcuttawala et al., 2015; The et al., 2016; Thompson et al., 2015). Además del T3SS, *S. sonnei* posee un sistema de secreción tipo VI (T6SS) con función similar, lleva sustratos de forma directa a la célula receptora (eucariotas o células bacterianas) (Silverman et al., 2012). Los genes para T6SS en *S. flexneri* son no funcionales, dándole a *S. sonnei* ventaja sobre *E. coli* y *S. flexneri* *in vitro* e *in vivo* (M. C. Anderson et al., 2017) (Shrivastava & Mande, 2008).

Diagnóstico

La sospecha de shigelosis se facilita por los síntomas y la epidemiológica local, en especial si el paciente vive o ha viajado a una zona endémica (Bush & Perez, 2016). Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio es esencial para determinar el agente causal y realizar una adecuada vigilancia epidemiológica.

El diagnóstico se realiza con una muestra de heces del paciente enfermo. A esta muestra se le pueden realizar:

1. Examen de leucocitos fecales: Las evacuaciones pueden tener abundantes leucocitos polimorfonucleares (PMN), con frecuencia más de 10 por campo (Romero Cabello, 2007).
2. Coprocultivos y bioquímica bacteriana: El aislamiento de la bacteria en medios de cultivos tiene que realizarse durante los primeros días de la enfermedad. Se aíslan en medios selectivos y se realiza un perfil bioquímico que permite identificar la bacteria (**Anexo 5, Tabla 1**).
3. Tipificación serológica: Se realiza por aglutinación utilizando un antisuero específico. Cada especie es un serogrupo: *S. dysenteriae* (Subgrupo A), *S. flexneri* (Subgrupo B), *S. boydii* (Subgrupo C) y *S. sonnei* (Subgrupo D).
4. Métodos moleculares: Estos métodos son costosos y se utilizan principalmente para investigación y vigilancia epidemiológica. Un ejemplo es el uso de PulsNet, es una red de laboratorios que utilizan el ADN extraído de la muestra para crear una huella de ADN única de la cepa bacteriana, esto sirve para identificar otros casos de la misma cepa e identificar brotes con mayor rapidez (PulseNet International, 2019).

Prevención

Debido a la facilidad con la que se transmite *Shigella*, es necesario tomar algunas medidas de prevención. La CDC (2019) incluye:

1. Lavarse las manos en momentos claves: Antes de comer o de preparar los alimentos, después de cambiar el pañal de una persona enferme y lavarse las manos después de ir al baño.

2. Al viajar a zonas endémicas, comer y beber solo comida segura.
3. No tener relaciones sexuales con una persona enferma o que acaba de recuperarse.
4. Evitar beber agua de estanques, lagos o piscinas.
5. La persona enferma debe abstenerse de preparar comida, compartir comida, nadar y tener relaciones sexuales. Así como quedarse en casa hasta que se recupere y lavarse las manos después de ir al baño.

Aunque aún no existe una vacuna de uso cotidiano para la prevención de Shigella, existen esfuerzos en el campo de la investigación para lograr esa meta.

Vacunas

La Inmunidad activa es la protección generada por el propio sistema inmune después de enfrentarse a un patógeno. Esta inmunidad puede durar de años a toda la vida. Sin embargo, se corre el riesgo de sufrir secuelas graves o mortales. Las vacunas proveen inmunidad activa artificial después de ser aplicada, esta protección es efectiva, pero sin tener que sufrir la enfermedad y sus complicaciones (CDC, 2015).

Las vacunas proveen memoria inmunológica, esto significa que el sistema inmune es entrenado para crear una respuesta inmune eficaz en contra de un patógeno en contactos subsecuentes (Allen et al., 1999). El primer intento registrado de inmunización en el siglo XVI, es cuando se utilizó la variolización para prevenir la viruela (Plotkin, 2005).

Las vacunas han sido fundamental para la prevención de enfermedades infecciosas como Poliomiélitis y Sarampión, así como la erradicación de la Viruela (Sallusto, Lanzavecchia, Araki, & Ahmed, 2010). Según “The Pink Book” sobre Epidemiología y Prevención de Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la CDC (2015), vacunas se pueden clasificar en vivas atenuadas y vacunas inactivadas (**Tabla 1**). Las características de estos grupos se explican a continuación:

1. Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas son producidas debilitando el patógeno causal de la enfermedad (Virus o bacterias) en el laboratorio. El microorganismo retiene la habilidad

de replicarse y producir inmunidad, pero usualmente no causa enfermedad. Cuando causa enfermedad es usualmente leve y es considerado un efecto adverso. Las reacciones severas o fatales ocurren en personas inmunodeprimidas.

La respuesta inmune de la vacuna atenuada es casi idéntica a la producida por infección natural con el patógeno. Usualmente solo requiere una dosis. Se utilizan refuerzos para garantizar que un alto porcentaje de la población este inmunizado. La mayoría de las vacunas atenuadas son de virus (MMR, Varicela, Zoster entre otras), pero también existen vacunas de bacterias atenuadas, como la BCG (bacillo Calmette-Guérin).

Tabla 1. Tipos de vacunas	
1. Vacunas vivas atenuadas:	
○ Virales y bacterianas	
2. Vacunas inactivadas:	
○ Microorganismo completo	▪ Virus y bacterias
○ Fraccionaria:	
▪ Proteicas: Toxoide y Subunidades	
▪ Polisacáridos: Puras y Conjugadas	

CDC, 2015

2. Vacunas Inactivadas

Las vacunas inactivas pueden estar compuestas del microorganismo completo o fracciones de este. Las vacunas de fracciones pueden estar compuestas de proteínas o de polisacáridos del patógeno. En ocasiones se combina el polisacárido con la proteína, produciendo una vacuna más potente.

Las patógeno se inactiva en el laboratorio utilizando calor o métodos químicos. En el caso de las de fracciones, además de inactivar, se purifican solo los componentes que van a ser incluidos en la vacuna. En estas vacunas, el patógeno está muerto y no puede replicarse, por lo que no pueden causar enfermedad, incluso en una persona inmunodeprimida.

Las vacunas inactivadas no simulan la infección natural por lo que requieren refuerzos. La inmunidad se produce usualmente con la segunda o tercera dosis. Ejemplos de vacunas de microorganismos completos inactivados son la vacuna de Salk para Poliomieltitis (virus) y la vacuna wP de *Bordetella pertussis* de célula entera (bacteria).

Las vacunas inactivadas de fracciones incluyen las de proteína, como la vacuna del tétanos (toxoides tetánico) y las de subunidades como la de Hepatitis B, y las de polisacárido.

Las vacunas de polisacáridos pueden ser puras o combinadas. Las puras son usualmente compuestas de la cápsula de microorganismos patógenos (Neumococo y Meningococo) y las combinadas son conjugadas con una molécula proteica para aumentar su inmunogenicidad (*Haemophilus influenzae* type b, Hib).

Las vacunas de polisacáridos puras no son tan efectivas en crear inmunidad en niños menores de 2 años y los refuerzos no aumentan su efectividad. La solución a este problema fue aumentar la inmunogenicidad, que es la capacidad para estimular al sistema inmune, mediante la conjugación con una molécula proteica (vacunas combinadas).

3. Vacunas recombinantes

Los antígenos en vacunas recombinantes son creados con tecnología de ingeniería genética. Un ejemplo es la vacuna en contra del Virus del Papiloma Humano (VPH). Estas vacunas se producen por la inserción de un segmento del gen viral respectivo en el gen de un virus o una levadura. La levadura o virus modificado produce antígeno puro, que en el caso de VPH es la proteína de la cápside del virus.

Algunas vacunas vivas fueron genéticamente modificadas para no causar enfermedad. Por ejemplo, la vacuna nasal para Influenza fue diseñada para replicarse efectivamente en la mucosa de la nasofaringe, pero no en los pulmones.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

a. Tipo de estudio

El presente estudio es una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de las vacunas creadas hasta la fecha para la prevención de diarrea por *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri* en niños y adultos sanos. Se realizó una revisión sistemática cuantitativa mediante un metaanálisis de octubre 2019 – mayo 2020.

b. Área de estudio

Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática fueron realizados en Israel, Tailandia, Bangladesh, USA, Kenia, Francia y Reino Unido.

c. Universo

El universo está constituido por todos los ensayos clínicos aleatorizados controlados de vacunas para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* publicados hasta la fecha de finalización del estudio.

d. Muestra

La muestra está constituida por los 25 estudios que cumplieron con los criterios de selección.

e. Unidad de análisis

La unidad de análisis son los estudios originales primarios.

f. Criterios de selección

Criterios de inclusión

Para que un estudio fuera incluido en la revisión tenían que cumplir con los siguientes criterios:

- Tipo de estudios: Ensayo clínico aleatorizado controlado
- Tipo de participante: Niños y/o adultos sanos.
- Tipo de intervención: Cualquier vacuna utilizada para la prevención de diarrea por *S. sonnei* o *S. flexneri*. Para el análisis de eficacia, que los participantes sean

retados de forma artificial con la misma especie de *Shigella* o retados de forma natural por habitar en zonas endémicas.

- Grupo de comparación: Control o placebo, o aplicación de otra vacuna que no sea para prevención de la misma especie de *Shigella*.
- Tipo de resultado: Presentar resultado primario o al menos uno de los resultados secundarios.
 - Resultado primario: Protección de la enfermedad, que puede ser medido por episodios de diarrea o disentería por *Shigella spp.* de cualquier severidad.
 - Resultados secundarios:
 - Daño: Efectos adversos locales o sistemáticos
 - Inmunológico: seroconversión a niveles protectores de componentes de la inmunidad humoral

Criterios de exclusión

Los estudios fueron excluidos si no cumplían con los criterios de exclusión y/o:

- Resultados del ensayo clínico no disponibles.
- Reporte de ensayo clínico con resultados no disponible.
- Artículo científico en otro idioma además de inglés o español sin información completa disponible para traducción.

g. Variables en estudio según objetivo

Objetivo 1. Caracterizar los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática.

- Tipo de vacuna
- Fase de ensayo clínico
- Ruta de administración

Objetivo 2. Valorar la seguridad de las vacunas evaluadas.

- Efectos adversos gastrointestinales post-vacunación
- Efectos adversos sistémicos post-vacunación
- Efectos adversos en el sitio de aplicación de la vacuna

Objetivo 3. Valorar la inmunogenicidad de las vacunas incluidas en la revisión.

- Seroconversión a niveles protectores de células secretoras de anticuerpos (ASC) para Inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina G (IgG) y/o Inmunoglobulina M (IgM).
- Seroconversión a niveles protectores de anticuerpos en sobrenadantes de linfocitos (ALS) para IgA, IgG y/o IgM.
- Seroconversión a niveles protectores en suero de IgA, IgG y/o IgM
- Seroconversión a niveles protectores de IgA en heces

Objetivo 4. Describir la eficacia de las vacunas incluidas en la revisión.

- Tipo de reto
- Eficacia de la vacuna
- Medida del efecto de la vacuna

h. Fuente de información

La fuente de información es de tipo primaria porque los datos se obtienen de forma directa de los estudios primarios originales.

i. Técnica de recolección de los datos

Se realizó una búsqueda electrónica de los ensayos clínicos en la base de datos de Cochrane, registro central de ensayo clínicos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILASC y <http://clinicaltrials.gov/>. Utilizando los siguientes términos claves en español e inglés: diarrea [diarrea], Shigelosis, *Shigella spp.*, vacuna [vaccine], inmunización [vaccination], *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, prevención.

j. Procesamiento de los datos.

Selección de estudios: Se utilizó una rubrica con los criterios de selección de los estudios, y se excluyeron aquellos que no cumplieran con los mismo (Anexos, Tabla 1).

Extracción y manejo de datos: Se utilizó el paquete COVIDENCE en línea para la extracción de información sobre el diseño del ensayo clínico, participantes, intervención y resultados.

Medición del efecto del tratamiento: Para evaluar el efecto de las vacunas, los resultados se presentan en riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El Riesgo Relativo (RR) es el cociente entre la incidencia acumulada del riesgo en los individuos expuestos y la incidencia acumulada en no expuestos. Se calcula de la siguiente forma:

	Evento	No evento	Total
Vacunados	a	b	a+b
Control/Placebo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	N

Se utiliza la fórmula siguiente para obtener un valor numérico:

$$RR = \frac{\text{Riesgo de un evento en el grupo experimental}}{\text{Riesgo de un evento en grupo de control}} \qquad RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Interpretación:

- El RR=1 indica que no hay asociación entre el factor de riesgo y el evento.
- El RR>1 indica que existe asociación positiva, es decir que cuando el factor de riesgo está presente es más probable que ocurra el evento.
- El RR<1 indica que existe una asociación negativa, es decir, que no existe factor de riesgo, que lo que existe es un factor protector.

Efectividad vacunal (EV%): La efectividad de las vacunas se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$EV\% = \frac{TANV - TAV}{TANV} \times 100$$

En donde,

- Tasa de ataque en vacunados (TAV) es: $a / (a+b)$
- Tasa de ataque en no vacunados (TANV) es: $c / (c+d)$

La tasa de ataque de la enfermedad es la tasa de incidencia que se obtiene en un brote o epidemia, se expresa usualmente como un porcentaje dividiendo el número de enfermos entre el número de expuestos.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y figuras. El análisis univariado se presenta con tablas de frecuencia simple y relativa. El RR se presenta con diagrama de bosques en los casos que lo ameritan. Para establecer asociación se estableció como significativo estadístico un valor de $p < 0.05$.

Información faltante: De no encontrarse en la publicación, se buscó la información faltante en la base de datos de ensayos clínicos usando el número NCT. Si no se encontraron en ninguna de las fuentes, solo se incluyó en el análisis los datos disponibles.

Evaluación de heterogeneidad: La heterogeneidad entre ensayos clínicos se trata de determinar si todos los ensayos están evaluando el mismo efecto. Se determino usando las herramientas estadísticas del diagrama de bosques, valor de Q e índice I^2 , que describe el porcentaje de variación entre los estudios debido a heterogeneidad y no por el azar (J. P. Higgins & Green, 2011)

Evaluación de sesgos de publicación: Se utilizo el gráfico Funnel Plots. Este gráfico se utiliza para evaluar si existe sesgo de publicación en los estudios usados para la revisión sistemática. Se representa la magnitud del efecto medido, puede ser Riesgo Relativo (eje x) frente a una medida de precisión que puede ser el tamaño de la muestra (eje y). Cada estudio se representa con un punto individual, el grafico ideal tiene forma de embudo.

Análisis y síntesis de la información: Se transfirieron los datos de COVENCE a Microsoft Excel y COMPREHENSIVE META-ANALYSIS (CMA) software para hacer los cálculos de medición de efecto y sintetizar la información en gráficos y tablas. Se realizo un análisis de efecto aleatorio por la gran heterogeneidad encontrada entre los estudios.

Análisis de sensibilidad: El análisis se realiza replicando los resultados de metaanálisis excluyendo en cada paso uno de los estudios incluidos en la revisión. Si los resultados en cada replicación son similares (magnitud del efecto y significado estadístico) significa

que el análisis final es robusto. Sin embargo, el número de ensayos clínicos para cada intervención fue muy pequeño para realizar la evaluación de sensibilidad.

k. Consideraciones éticas

La información obtenida de los ensayos clínicos está debidamente marcada con su referencia bibliográfica. Toda la información es de dominio público y no fue necesario obtener un consentimiento informado para utilizar los datos.

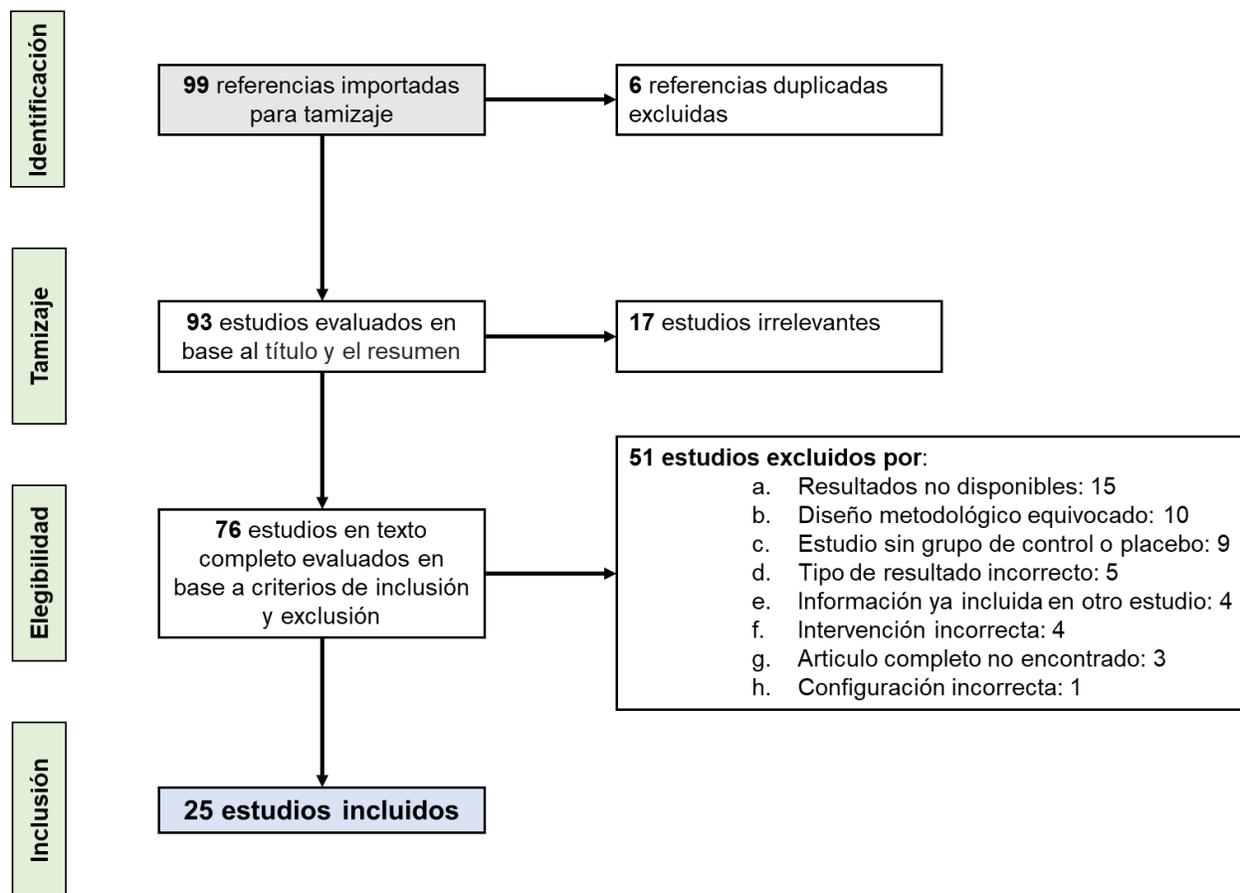
l. Trabajo de campo

Se realizó una búsqueda electrónica de los ensayos clínicos en la base de datos de Cochrane, registro central de ensayo clínicos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILASC y <http://clinicaltrials.gov/>., en el período de Octubre a Mayo 2020 por esta investigadora principal.

VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Objetivo 1. Caracterizar los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática.

Figura 1. Esquema PRISMA sobre el proceso de selección de los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECCA) incluidos en esta revisión para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* en niños y adultos sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



Fuente: Datos extraídos de los ECCA

En la fase de identificación se encontraron 99 referencias relevantes al tema, al realizar el tamizaje del resumen y el título se excluyeron 17. De los 93 estudios restantes, 76 cumplían con todos los criterios de inclusión. Las causas de exclusión durante la etapa de elegibilidad fueron: ensayos clínicos que no tenían resultados disponibles (29.4%), otro diseño metodológico diferente al de ensayo clínico controlado (19.6%), ensayos clínicos que no usaron grupos de control o placebo para comparar los resultados con el grupo de intervención (17.64 %), resultados que no evaluaban eficacia, seguridad o

inmunogenicidad en humanos (9.8%), reportes cuyos resultados ya estaban incluidos en otros estudios (7.8%), vacuna de diferente especie de *Shigella* (7.8%), estudios publicados en ruso que solo tenían resumen disponible (5.8%) y un estudio que se enfocaba en tratamiento, no en prevención (1.9 %) (**Ver figura 2**). Este estudio incluye información de 25 diferentes ensayos clínicos, haciéndolo más completo que el realizado por Das et al., 2013 que tan sólo incluyó 8 estudios, 3 para analizar eficacia y 2 para analizar efectos adversos.

Tabla 2. Resumen de las intervenciones incluidas en este estudio para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

<i>Shigella spp.</i>	Intervención (nombre de la vacuna)	Fase de ECCA n (%)			Total
		Fase I	Fase II	Fase III	
<i>Shigella sonnei</i>	<i>S. sonnei</i> -rEPA	3 (75)	1 (25)	1 (25)	4 (100)
	1790GAHB (GSK3536852A)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	4 (100)
	WRSS1	4 (80)	1 (20)	0 (0)	5 (100)
	WRSs2 & WRSs3	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>Total</i>		10 (66.66)	4 (26.66)	1 (6.66)	15(100)
<i>Shigella flexneri</i>	<i>S. flexneri</i> 2a-rEPA /Flexyn2a	4 (80)	0 (0)	1 (20)	5 (100)
	CVD1203	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	CVD1204	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	CVD1208	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	CVD1208S	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	EcSf2a-2	1 (25)	3 (75)	0 (0)	4 (100)
	Invaplex 50	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (100)
	SC602	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	Sf2aWC	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	SFL124	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>Total</i>		11 (68.75)	4 (25)	1 (6.25)	16 (100)

Algunos ensayos clínicos incluyen más de una de las intervenciones mencionadas.

Fuente: Datos extraídos de los ECCA.

Las intervenciones para prevención de *S. sonnei* incluidas en este estudio son las vacunas vivas atenuadas WRSS1, WRSs2 y WRSs3; las vacunas inactivadas 1790GAHB (también llamada GSK3536852A) y *Shigella sonnei*-rEPA. De estas, 66.6% se encuentran en fase I, 26.6% en fase II y solo la vacuna *S. sonnei*-rEPA se encuentra en fase III. Ninguna de estas vacunas tiene licencia actualmente para uso fuera de ensayos clínicos.

Tabla 3. Características de las vacunas incluidas en esta revisión para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Intervención	Tipo de vacuna	Proceso de atenuación o inactivación	Fases de ECCA (n)	Autores
<i>S. sonnei</i> -rEPA	Inactivada de subunidad conjugada	Polisacárido específico tipo O (O-SP) del LPS de <i>S. sonnei</i> covalentemente unido a la exoproteína recombinante A de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (rEPA) succinado o no.	I(3), II(1), III(1)	Passwell et al., 2010 Cohen et al., 1997 Robin et al., 1999 D Cohen et al., 1996 Ashkenazi et al., 1999
1790GAHB (GSK3536852A)	Inactivada de subunidad	Antígenos de membrana LPS de <i>S. sonnei</i> mutante obtenido por GMMA	I(2), II(2)	Obiero et al., 2017 Launay et al., 2017 Trial 1&2 GlaxoSmithKline, 2018
WRSS1	Atenuada de ADN recombinante	Deleciones en virG	I(4), II(1)	Pitisuttithum et al., 2016 Raqib et al., 2019 PATH, 2017 Kotloff et al., 2002
WRSs2 & WRSs3	Atenuada de ADN recombinante	Mutación en virG, senA, senB, msbB2	I(1)	Frenck et al., 2018
SFL124	Atenuada	Mutación de aroD en la cepa <i>S. flexneri</i> Y (SF1)	I(1)	Li et al., 1994
EcSf2a-2	Híbrida con vector vivo	El vector <i>Escherichia coli</i> K12 contiene plásmido de invasividad de Shigella, mutaciones en aroD	I(1), II(3)	Cohen et al., 1994 Kotloff et al., 1995 Cohen et al., 1997 Taylor et al., 1994
CVD1203	Atenuada de ADN recombinante	Deleciones en el gen de plásmido VirG, en el gen cromosomal aroA	I(1)	Kotloff et al., 1996
CVD1204	Atenuada de ADN recombinante	Deleciones en la vía de síntesis de nucleótidos de guanina (delta guaBA).	I(1)	Kotloff et al., 2004
CVD1208	Atenuada de ADN recombinante	Deleciones delta guaBA, genes set y sen	I(1)	Kotloff et al., 2004
CVD1208S	Atenuada de ADN recombinante	Deleciones en guaBA, set y sen, sintetizada en medio libre de componentes animales.	I(1)	Kotloff et al., 2007
Invaplex 50	Inactivada de subunidad	Complejo macromolecular que contiene LPS, IpaB, IpaC	I(1), II(1)	USAMRD, 2007
SC602	Atenuada de ADN recombinante	Mutaciones en virG, iuc	I(1)	Rahman et al., 2011
<i>S. flexneri</i> 2a-rEPA / Flexyn2a	Inactivada de subunidad conjugada	O-SP de LPS de <i>S. flexneri</i> 2a covalentemente unido a rEPA	I(4), III(1)	Passwell et al., 2010 Robin et al., 1999 D Cohen et al., 1996 Ashkenazi et al., 1999 Riddle et al., 2016
Sf2aWC	Inactivada de microorganismo completo	Células completas de <i>S. flexneri</i> 2a inactivadas con formalina	I(1)	Chakraborty et al., 2016

LPS: lipopolisacárido, GMMA: Módulos generalizados de antígeno de membrana. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

Las intervenciones para prevención de *S. flexneri* incluidas en esta revisión son las vacunas vivas atenuadas SFL124, CVD1203, CVD1204, CVD1208, CVD1208S, SC602; las inactivadas Invaplex 50, *S. flexneri* 2a-rEPA/ Flexyn2a, Sf2aWC y la vacuna híbrida con vector vivo EcSf2a-2 (**Tabla 3**). De estas vacunas, 68.7% se encuentran en fase I, 25% en fase II y al igual que con *S. sonnei*, solo *S. flexneri* 2a-rEPA se encuentra en fase III. Ninguna de estas vacunas tiene licencia actualmente para uso fuera de ensayos clínicos (**Tabla 2**).

En la **tabla 3** se menciona el proceso de atenuación o inactivación utilizado para crear el componente principal de las vacunas incluidas en este estudio. En condiciones naturales, *Shigella spp.* ataca principalmente el epitelio del colón, donde rápidamente invade y causa colitis (Ashida et al., 2015). El propósito del proceso de atenuación es crear una vacuna con bacterias vivas que imite la infección natural, pero con menor capacidad para invadir y replicarse. El resultado buscado es que el sistema inmunológico de la persona vacunada genere una respuesta inmunológica robusta y con memoria en contra de *Shigella spp.* que proteja al huésped de futuras infecciones.

Al comparar las intervenciones por *S. sonnei* y *S. flexneri* se observa que en ambos casos se recurre a mutaciones genéticas para producir bacterias vivas, pero con patogenicidad reducida significativamente. WRSS1, CVD1203 y SC605 tienen deleciones en el gen de invasión VirG. WRSs2 y WRSs3 tienen además deleciones en los genes *sen A*, *senB* y *msbB2* que afectan enterotoxicidad y endotoxicidad. CVD1204 es atenuada por deleciones en la vía de síntesis de la guanina (delta *guaBA*), CVD1208 tiene además deleciones en genes *set* y *sen*, y CVD1208 es similar pero elaborada en medio libre de componentes animales. SFL124 es atenuada por mutaciones en el gen *aroD*. Las vacunas atenuadas usualmente generan protección duradera y requieren solo 1 o dos dosis. Son más riesgosas que las inactivadas, porque pueden producir la enfermedad en pacientes con sistema inmunológico comprometido (**Tabla 3**).

Las vacunas inactivadas incluidas en esta revisión son de microorganismo completo, subunidad o polisacárido conjugadas. El proceso de inactivación de vacunas de microorganismo completo se realiza por medios físicos como calor o químicos como formaldehído, tal es el caso de la vacuna Sf2aWC. El objetivo de la inactivación es crear

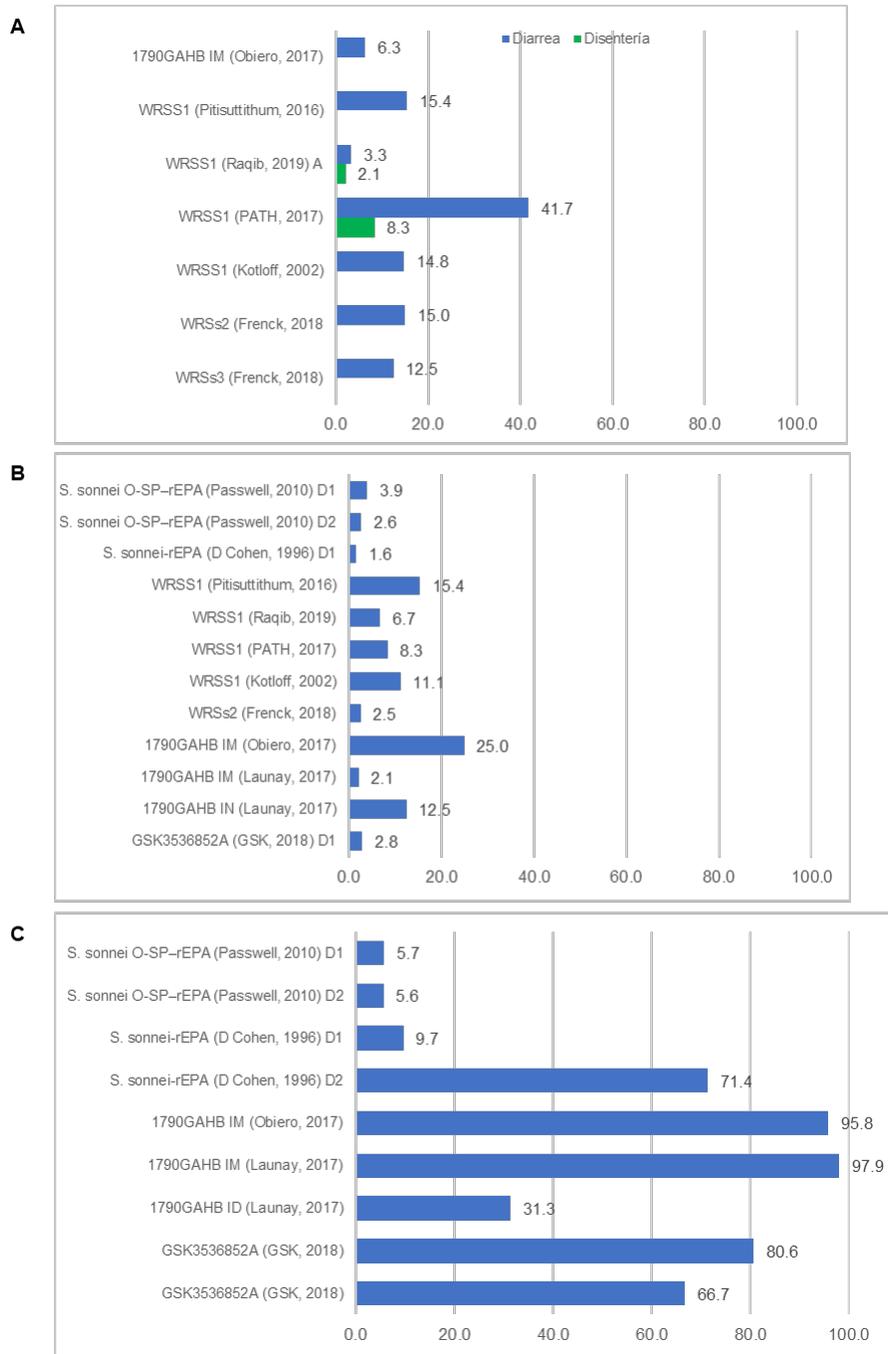
una respuesta con menos efectos adversos que las atenuadas porque el organismo está muerto, pero con la desventaja que la respuesta inmunológica puede ser menos robusta **(Tabla 3)**.

Las vacunas inactivadas fraccionarias, utilizan carbohidratos, proteínas u otros compuestos que pueden inducir una buena respuesta inmunológica. En las vacunas incluidas en este estudio para *S. sonnei* y *S. flexneri*, se observó que el componente más utilizado para crear vacuna fraccionaria fue el lipopolisacárido (LPS), un factor de virulencia para ambas especies que se encuentra en la envoltura celular. Estas vacunas son *S. sonnei*-rEPA, *S. flexneri* 2a-rEPA/ Flexyn2a y 1790GAHB (GSK3536852A). En el caso de Invaplex 50 también contiene IpaB e IpaC que son dos proteínas esenciales para la entrada a las células huéspedes **(Tabla 3)**. El LPS contiene el antígeno O, un conjunto de cadenas laterales de oligosacárido de repetición que se usa para clasificar *Shigella* en serotipos (Anexo 5, Fig. 1A y 2B), de estos serotipos el más común de *S. flexneri* es el serotipo 2a, lo que explica porque la mayoría de las intervenciones encontradas están dirigidas al serotipo 2a como la vacuna *S. flexneri* 2a-rEPA y Flexyn2a (Puerta-García & Mateos-Rodríguez, 2010). La vacuna EcSf2a-2 utiliza la cepa no patogénica de *Escherichia coli* K12 como caballo de troya llevando un plásmido de invasividad de *S. flexneri* 2a al huésped **(Tabla 3)**.

Los estudios se desarrollaron en Estados Unidos (44%) Israel (24%), Bangladesh (12%), Tailandia (4%), Kenia (4%), Vietnam (4%), Francia (4%) y Reino Unido (4%). De los 25 estudios, 24% estudiaron el efecto de las vacunas en niños menores de 14 años y 84% incluyeron adultos entre 18 a 50 años. En cuanto a la vía de administración. De las vacunas incluidas, 40% son vía oral, 4% intramuscular (IM), 4% intradérmica (ID) y 4% intranasal (IN) **(Anexo, tabla 2)**.

Objetivo 2. Valorar la seguridad de las vacunas incluidas en el estudio.

Figura 3. Efectos adversos post-vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. sonnei* en niños y adultos sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



A. Efectos adversos gastrointestinales. B. Fiebre. C. Dolor en el sitio de la inyección. Datos expresados en % de casos en vacunados. D, es el número de la dosis.

Fuente: Datos extraídos de los ECCA. Anexo 5, Tabla 3

El objetivo de la vacuna en contra de *Shigella* es crear una respuesta inmunológica efectiva que proteja al huésped en encuentros subsecuentes. Para lograr esto, se usan antígenos del patógeno que estimulen la respuesta inflamatoria y, por ende, la activación de una respuesta adaptativa que cree memoria. La respuesta inflamatoria puede manifestarse de forma física en reacciones locales y sistémicas que ocurren al poco tiempo de la aplicación de la vacuna y se conocen como reactogenicidad. Estos síntomas pueden ser locales como dolor en el sitio de la inyección, eritema, hinchazón e induración; y sistémicos como fiebre, mialgia y dolor de cabeza. En cambio, seguridad de una vacuna se refiere a todos los efectos adversos que podrían ser potencialmente causados o exacerbados por la vacunación, en cualquier momento después de la aplicación, tales como los incluidos en reactogenicidad, reacción anafiláctica y eventos autoinmunes. La seguridad se evalúa antes de los ensayos clínicos y continúa en constante vigilancia después de que la vacuna recibe licencia, esto se conoce como farmacovigilancia (Hervé et al., 2019).

En los ensayos clínicos incluidos en esta revisión la reactogenicidad a la vacuna y seguridad se monitorearon preguntando de forma activa (efectos adversos solicitados) la presencia de efectos adversos y manteniendo la vigilancia de cualquier otro efecto adverso hasta la finalización del estudio (efectos adversos no solicitados).

En los estudios sobre seguridad de la vacuna *S. sonnei* r-EPA, no se reportan efectos adversos locales o sistémicos graves asociados a la vacuna. En adultos (D Cohen et al., 1996), 71.4% de los vacunados y 18.2% del grupo placebo (vacuna de hepatitis B) reportaron dolor en el sitio de la inyección con la segunda dosis. En niños de 4 a 7 años (Ashkenazi et al., 1999) menos del 10% presentaron síntomas locales, los más comunes fueron dolor e hinchazón. Solo un niño presentó fiebre que resolvió de forma espontánea. En niños de 1 a 4 años (Paswell et al., 2010), 3.9% de los vacunados y 5.3% del grupo placebo presentaron fiebre $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ de 1 a 2 días de duración después de la primera dosis; 2.6% de vacunados y 3.8% en el grupo placebo después de la segunda dosis. También se reporta dolor en el sitio de la inyección en 5.7% de vacunados y 4.5% de placebos después de la primera dosis; 5.6% de vacunados y 4.8% de placebos después de la segunda dosis (Figura 3) (Anexo 5 tabla 3).

La reactogenicidad de la vacuna *S. sonnei* r-EPA es en general baja. En adultos, el dolor en el sitio de la inyección es un síntoma que se presenta en la mayoría de los participantes vacunado cuando se compara con el grupo placebo. Esto es importante porque de obtener licencia se debe educar a las personas que reciben la vacuna sobre la posibilidad de experimentar dolor y tener menos pérdida de pacientes. En el caso del estudio en niños de 1 a 4 años, Paswell et al., (2010) utilizaron como grupo placebo a los niños que recibieron la vacuna para prevención de *S. flexneri*, el argumento de los autores es que la estructura y antigenicidad del antígeno O es diferente entre las dos especies y la no generan inmunidad cruzada. Sin embargo, crea limitaciones en el análisis de los efectos adversos porque, aunque son mínimos, el grupo “placebo” tiene una mayor frecuencia que el grupo de vacunados de síntomas locales. No se puede diferenciar si estos son causados por otros compuestos de la vacuna o por la bacteria como tal, porque ambos contienen una de las dos especies de *Shigella spp.*

La seguridad de la vacuna 1790GAHB o GSK3536852A fue evaluada en adultos en diferentes vías de administración. El síntoma local más común en la vía intramuscular (Obiero et al., 2017; Launay et al., 2017; GSK, 2018) fue dolor en el sitio de inyección. Los valores fueron similares tanto en vacunados (66.7-97.9%) como en el grupo placebo (14.7-79.2%). Launay et al., 2017 reporta fatiga en 52.1% de vacunados y 66.7% en grupo placebo. GSK, 2018 reporta 41.7% de mialgia en vacunados y 22.9% en el grupo placebo. En la vía intranasal los síntomas más comunes fueron rinorrea (62.5% vacunados, 14.28% placebos), cefalea (62.5% vacunados, 57.1% placebos) y fatiga (52.1% vacunados, 66.7% placebos). En la vía intradérmica, los síntomas más comunes fueron dolor en el sitio de la inyección (31.3% vacunados, 33.3% placebos), cefalea (31.3% vacunados, 50% placebo) y fatiga (43.8% vacunados, 50% placebo). En general, las tres vías de administración fueron bien toleradas por los participantes con reactogenicidad leve a moderada. Se presentó un caso de cefalea severa pero que resolvió sin complicaciones (Obiero et al., 2017). Se reportó neutropenia en dos estudios: En Launay et al., 2017, 10% de los casos fueron en vacunados y ninguno en el grupo placebo. Obiero et al., 2017 reportó 45.45% de casos en vacunados y 25% en el grupo placebo. En ambos estudios los casos fueron pasajeros y clínicamente asintomáticos (Figura 3) (Anexo 5 tabla 3).

1790GAHB se considera una vacuna segura. Cabe destacar que la vía intradérmica tuvo menos reacciones adversas que las otras vías de administración con solo 31.3% de los vacunados reportando dolor en el sitio de la inyección, en contraste con la vía intramuscular en la que al menos 30% más reportaron dolor (Figura 3 B). Una revisión sistemática (Muturi-Kioi et al., 2016) reportó que la neutropenia es un hallazgo encontrado en vacunas en ensayos clínicos y con licencia en contra de otros patógenos, tales como Tetravalent (Dengue) y rLP2086 (meningococcus B), que inicia usualmente a las dentro de las 2 semanas post-vacunación, es pasajera y benigna; y más común en pacientes que tenían un recuento más bajo de neutrófilos antes de comenzar el estudio que aquellos que no presentaron neutropenia. Es importante tomar en cuenta estos hallazgos para agregar a los criterios de exclusión pacientes que antes de iniciar tengan recuento bajo de neutrófilos.

La reactogenicidad y seguridad de la vacuna atenuada delta VirG de primera generación WRSS1 se ha evaluado en adultos a diferentes dosis. En Estados Unidos (Kotloff et al., 2002), se usaron dosis de 3×10^3 , 3×10^4 , 3×10^5 y 3×10^6 unidades formadoras de colonias (UFC) o placebo. La vacuna fue bien tolerada por la mayoría de los individuos. 11%, 29.6% y 7.4% de los vacunados reportaron fiebre, cefalea y mal estado general, respectivamente. 14.6% y 33.3% reportaron diarrea y retortijones. Ninguno de los participantes reportó disentería. La excreción de la vacuna en heces se dio en 77.7% (22 de 27) de los vacunados y no en el grupo placebo (Anexo 5 tabla 3) (Figura 3 A y B).

En Tailandia (Pitisuttithum et al., 2016), donde el organismo es endémico, se administró una dosis única de 1.6×10^4 UFC WRSS1 o placebo, se observó que 55.5 % vacunados y 66.6% del grupo placebo tuvo algún tipo de efecto adverso leve que no afectó las actividades diarias de los participantes. 15.5% de los vacunados y 33.3% del grupo control presentaron diarrea leve que duró un día, 15.4% de vacunados y ninguno del grupo control presentaron fiebre de un día de duración. Tanto la fiebre como la diarrea se presentaron 7 días después de la aplicación de la vacuna. La presencia de náuseas, dolor abdominal, tenesmo, cefalea y mialgia no fue mayor en vacunados. Ninguno de los participantes presentó efectos adversos severos o disentería (Anexo 5 tabla 3) (Figura 3 A y B).

En Bangladesh (Raqib et al., 2019), los participantes recibieron una dosis de 3×10^4 UFC, tres dosis de 3×10^5 o 10^6 UFC o placebo. Se observó reactividad en 40% de los participantes en el grupo de dosis 10^4 , 50% en dosis de 10^5 y 80% en el grupo de 10^6 . Esto marca una tendencia que, a mayor dosis, mayor número de efectos adversos. Sin embargo, la mayoría fueron leves. Los más comunes en el grupo de vacunados fueron dolor abdominal (16.7%), distensión abdominal (10%) y cefalea (26.77%). Solo se reportaron dos casos efectos adversos moderado, uno con dolor abdominal y otro con artralgia y escalofríos, pero ambos resolvieron en dos días. Hubo un caso de diarrea (3.3%), no casos de disentería. Los síntomas más comunes en el grupo placebo fueron, dolor de cabeza (44.4%), náuseas (33%), dolor abdominal (22.2%) y distensión abdominal (10%). La vacuna fue excretada por un día después de la primera dosis en 10% de los individuos de dosis 3×10^4 UFC y por 50% de la dosis 3×10^6 (Anexo 5 tabla 3) (Figura 3 A y B).

WRSS1 se evaluó en niños de 1 a 2 años (PATH, 2017) y de 5 a 6 años (Raqib et al., 2019) en Bangladesh. En los niños de 1 a 2 años se administró tres dosis con 3×10^3 de WRSS1. Los síntomas más comunes fueron diarrea en 41.7% de vacunados y 50% de grupo de placebo; disentería en 8.3% de los vacunas y fiebre en 8.3% de los vacunados. El grupo placebo no reportó disentería o fiebre. Se reportó muerte súbita en 1 de los participantes del grupo placebo no relacionada al estudio. El protocolo original era agregar otras concentraciones de WRSS1 (3×10^4 , 3×10^5 o 3×10^6), pero el estudio fue terminado por falta de fondos (Anexo 5 tabla 3) (Figura 3 A y B).

En niños de 5 a 6 años, se administraron ya sea una dosis de 3×10^3 de WRSS1, o tres dosis de 3×10^4 , 3×10^5 , o 3×10^6 UFC. Los síntomas más relevantes en vacunados fueron dolor abdominal (10.4%), fiebre (8.3%) y deposiciones blandas, sin diarrea (12.5%). La proporción de niños con dolor abdominal fue más alta en el grupo de 10^6 ($p = 0.034$) comparado con placebo y la proporción de participantes con heces blandas fue mayor en el grupo de 10^5 ($p = 0.034$) comparado con el placebo. Se reportaron eventos graves en 1 adulto y 3 niños, pero ninguno relacionado a la vacuna. Los niños no excretaron la vacuna en heces. En general, los niños presentaron menos efectos adversos que los adultos (Anexo 5 tabla 3) (Figura 3 A y B).

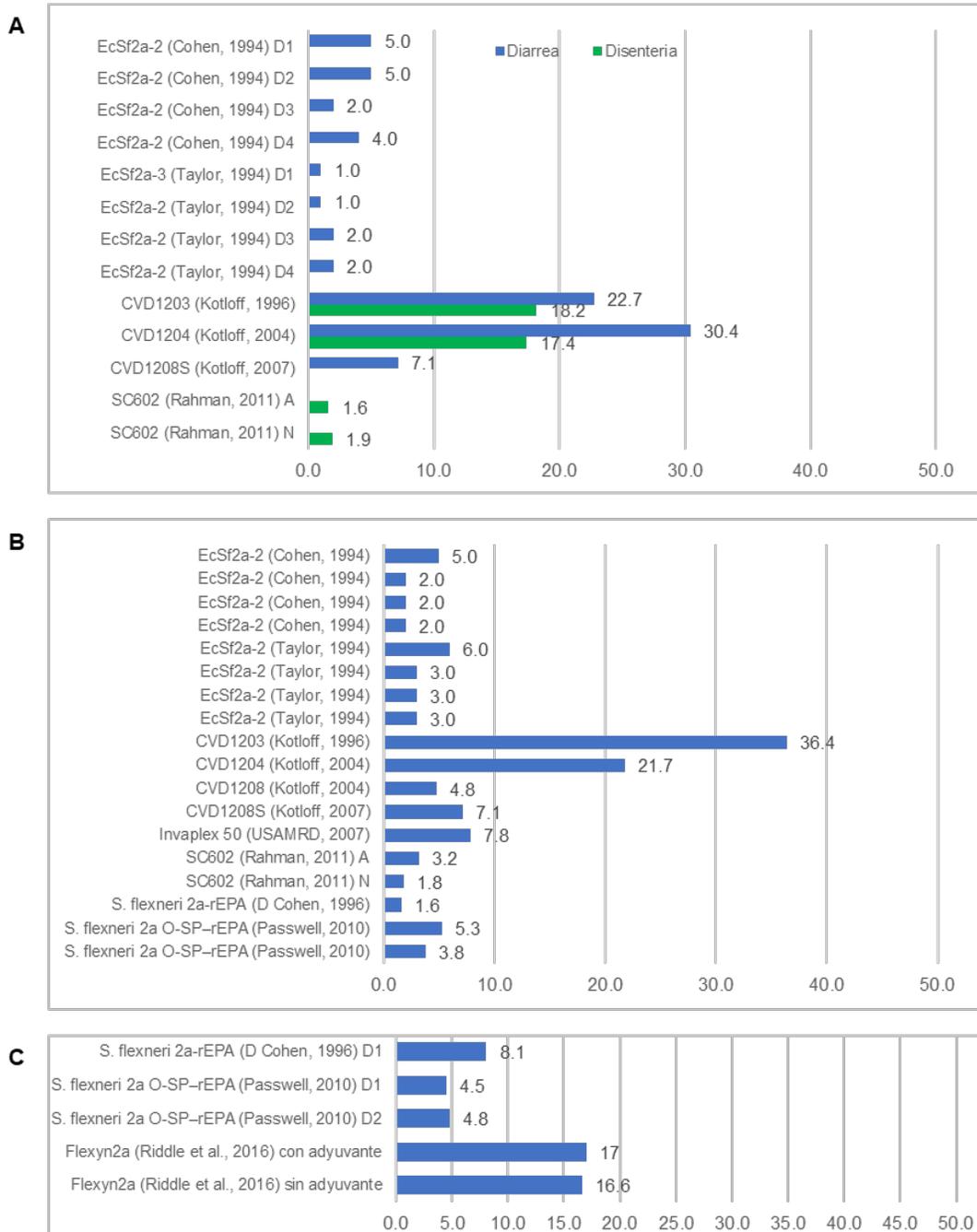
La vacuna WRSS1 en adultos no generó efectos adversos severos o disentería. En general los efectos adversos gastrointestinales y sistémicos fueron de severidad leves y pocos moderados, pero son importantes para la cobertura de la vacuna porque si desarrollan diarrea, aunque sea por 1 o dos días son días de escuela o trabajo perdidos. Los autores del estudio en Tailandia (Pitisuttithum et al., 2016), señalan una asociación entre la excreción negativa en heces de la vacuna con falta de síntomas clínicos y respuesta inmune efectiva. La tendencia en todos los estudios es que, a concentración más alta, mayor presencia de efectos adversos y excreción de la vacuna. Aunque en niños los efectos adversos fueron en general leves, el estudio realizado en niños de 1 a 2 años (PATH, 2017) reporta diarrea en más del 40% de todos los participantes, no se puede decir que esta directamente relacionado a la vacuna por la proporción es incluso más alta en el grupo placebo. Es posible que sea por exposición a otras causas de diarrea endémicas de la zona. Sin embargo, se reportó disentería en 8.3% de los vacunados, aunque hay otras causas de disentería, se debe sospechar que la vacuna que es vía oral produjo la enfermedad que se trata de prevenir, aunque fue leve.

La elaboración de una segunda generación de vacunas derivadas de WRSS1 surgió de la necesidad de reducir la reactogenicidad observada en WRSS1 sin comprometer la inmunogenicidad. WRSs2 y WRSs3 tienen mutaciones adicionales que reducen su entera toxicidad y endotoxicidad (Frenck et al., 2018). Se administró una dosis oral de placebo o vacuna con concentración de 1×10^3 a 1×10^7 UFC. Los síntomas más comunes reportados en vacunados con WRSs2 fueron diarrea (15%), retortijones (20%), cefaleas (32.5%) y mialgias (5%). En vacunados con WRSs3, los síntomas más comunes fueron diarrea (12.5%), retortijones (17.5%), cefalea (25%) y mialgias (5%). En el grupo placebo no hubo casos de diarrea, los síntomas más comunes fueron retortijones (11.1%), cefalea (22.2%) y mialgias (11.1%). No hubo casos de disentería en ningún grupo. Cabe destacar que la presencia de cefalea y mialgia fue muy similar tanto en vacunados como en el grupo placebo (Anexo 5 tabla 3) (Figura 3 A y B).

En ambos grupos de vacunados el síntoma principal fue diarrea, sin embargo, los autores reportan que los episodios fueron en su mayoría leve. Tres individuos presentaron diarrea moderada o severa, 1 sujeto vacunado con WRSs2 y dos vacunados con WRSs3

a dosis de 1×10^7 . A pesar de los 3 casos de diarrea moderada a severa, no hubo necesidad de tratamiento y los síntomas resolvieron rápidamente. Los autores reportan la vacua como segura. Es de notarse que ninguno de los participantes reportó disentería o síntomas gastrointestinales severos, esto les da ventaja a las dos vacunas WRs2 y WRs3 en comparación con WRSS1.

Figura 4. Efectos adversos post-vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



A. Efectos adversos gastrointestinales B. Fiebre. C. Dolor en el sitio de la inyección. Datos expresados en % de casos en vacunados. D, es el número de la dosis. A, adultos; N, niños.

Fuente: Datos extraídos de los ECCA. Anexo 5, Tabla 4

La vacuna SFL124 es atenuada por mutaciones en *aroD* en la cepa *S. flexneri* Y (SF1). Esta vacuna fue evaluada para seguridad en Vietnam, se administró una dosis oral de la vacuna a niños entre 9 y 14 años a concentración de 10^7 , 10^8 y 10^9 UFC (Li et al., 1994). Los participantes no tuvieron diarrea, disentería ni fiebre. Se reportó dolor abdominal que duro menos de 2 horas, dolor de cabeza y náusea en 10% del grupo de vacunado con 10^7 y 10^8 , 30% en los vacunados con 10^9 y ningún caso en el grupo placebo. Todos los síntomas fueron leves, autolimitados y no afectaron las actividades diarias de los participantes (Anexo 5 tabla 4). En general es una vacuna segura, es importante notar que esta es una zona endémica de *Shigella* y los niños son usualmente más susceptibles a infecciones graves. No se han encontrado ensayos clínicos recientes de esta vacuna.

La vacuna EcSf2a-2 es una vacuna híbrida en la que el plásmido de invasividad de *S. flexneri* se inserta en el vector *Escherichia coli* k12. Se administran 4 dosis orales en adultos menores de 30 años (Taylor et al., 1994) no se reportan diferencias entre la frecuencia de síntomas en vacunados y grupo placebo. Los síntomas más comunes después de la primera dosis en vacunados fueron retortijones (15%), cefalea (22%), fatiga (12%) y pérdida de peso (12%). En adultos de 19 a 45 años (Cohen et al., 1994) la presencia de síntomas fue similar en vacunados y el grupo placebo. Los síntomas más comunes en vacunados fueron retortijones (39%), cefalea (37%) y malestar general (37%) después de la primera dosis. En ambos estudios, los síntomas fueron menos frecuentes en las siguientes 3 dosis (Anexo 5 tabla 4).

La vacuna CVD 1203 (Kotloff et al., 2004), es atenuada por la mutación en el gen *VirG* y gen *aroD*. La primera dosis se administró a concentración de 10^8 y 10^9 . Sin embargo, fue altamente reactogénica, causando síntomas en 18% y 72% de vacunados, respectivamente. En el grupo placebo no hubo participantes con síntomas. La segunda dosis se administró a dosis de 10^6 en el que era el grupo placebo y 10^8 en el resto de los participantes. A concentración 10^8 , 22.7% de los participantes presentaron síntomas, en contraste con la vacuna a concentración 10^6 que no presentaron efectos adversos. En general, los síntomas más comunes en vacunados fueron diarrea (22.7%), disentería (18.2%), retortijones (45%), fiebre (36.4%) y cefalea (45.5%). En el grupo placebo, se reportan 10% de participantes con retortijones después de la primera dosis, no hubo

grupo placebo en la segunda dosis (Anexo 5 tabla 4, Figura 4 A y B). La vacuna CVD1203 tuvo reactogenicidad alta a dosis altas, pero no presentó efectos adversos a concentración de 10^6 . Por lo tanto, la dosis más baja es la más segura.

La vacuna CVD1204 está atenuada por la mutación delta gvaBA y CVD1208 tiene dos mutaciones adicionales en genes *sen* y *set*. Se administró una dosis oral a concentración de 10^7 , 10^8 o 10^9 , o placebo. Los síntomas gastrointestinales (diarrea, disentería, vómito y retortijones) se presentaron en 30.4%, 17.4%, 13%, y 29% respectivamente en sujetos vacunados con CVD1204 respectivamente; 4.7% presentó vómito y 19% retortijones en sujetos vacunados con CVD1208. En el grupo placebo 20% tuvieron diarrea y 20% retortijones. En cuanto a síntomas constitucionales (fiebre, cefalea y mal estado general), se reportaron en 21.7%, 39%, 17% de vacunados con CVD 1204 respectivamente, y 4.8%, 29% y 5% en vacunados con CVD1208. En 20% del grupo placebo se reportó cefalea. Los síntomas fueron leves (Anexo 5 tabla 4, Figura 4 A y B). Es de notarse que a pesar de que ambas vacunas tienen efectos adversos leves, CVD1208 parece ser la que menos produce reactogenicidad.

La vacuna CVD1208S es similar a CVD1208, pero elaborada en medio libre de componentes animales. Se aplicó 1 dosis oral a participantes de 18 a 40 años. Solo un vacunado presentó diarrea (7.1%), uno fiebre (7.1%) que resolvió en 4 horas y seis (42.9%) presentaron retortijones, cefalea, mal estado general y anorexia. Todos los síntomas fueron leves (Anexo 5 tabla 3). Se considera igual de segura que CVD1208.

Invaplex 50 es una vacuna inactivada de subunidad que está compuesta de un complejo macromolecular altamente inmunogénico. Se administraron tres dosis intranasales (IN) en adultos de 18 a 45 años. Los síntomas más comunes a nivel local fueron rinorrea (27.7% vacunados, 32.14% placebo), hiperemia de la mucosa nasal (27.27% vacunados, 42.85% placebo) y congestión nasal (31.16% vacunados, 35.7% placebo). A nivel sistémico, los síntomas más comunes fueron cefalea (15.6% vacunados, 32.1% placebo) y malestar general (10.4% vacunados, 7.1% placebo). No se reporta mortalidad ni casos severos (Anexo 5 tabla 4). Los efectos adversos de esta vacuna se presentaron en frecuencias similares tanto en vacunados como en el grupo placebo. Debido a que la vía

de administración es intranasal era de esperarse la presencia de efectos adversos locales, pero estos tuvieron una prevalencia baja y fue similar al grupo placebo lo que indica que no son específicos de la vacuna sino del método de administración.

La vacuna SC602 es una vacuna atenuada por mutaciones en el gen *virG* y *iuc*. Para evaluar su seguridad se realizó un ensayo clínico en Bangladesh que incluyó adultos y niños de 8 a 10 años (Rahman et al., 2011) . Se administró una dosis oral de la vacuna a concentración de 1×10^4 , 1×10^5 o 1×10^6 UFC, o placebo. Ningún participante presentó diarrea, pero 23.8% de los vacunados presentaron náuseas y 33.3% dolor abdominal. En contraste con el grupo placebo, en el que 16% presentó náuseas y 20% dolor abdominal. Los síntomas sistémicos más comunes en vacunados fueron malestar general (50.8%), cefalea (47.6%), mialgia (44.4%) y artralgia (36.5%). En el grupo placebo fueron mialgia (32%), cefalea (28%) y artralgia (24%). La intensidad en ambos grupos fue de leve a moderada. En el grupo de 10^6 UFC, se reportó un caso de artralgia severa y dos casos de mialgia severa. En niños, no se reportó ningún caso de diarrea, pero 1.9% de los vacunados presentó disentería. Los síntomas sistémicos más comunes en vacunados fueron cefalea (21%), anorexia (18%) y malestar general (12%); y en el grupo placebo fueron anorexia (20%), mialgias (14%) y cefalea (13.6%). Los síntomas fueron de severidad leve o moderada. No hubo síntomas severos en niños (Anexo 5 tabla 4, Figura 4 A y B). Es de notarse que se reportó un pequeño porcentaje de niños vacunados con disentería. Esta es una vacuna atenuada, por lo tanto, la bacteria viva puede colonizar colon y causar estos síntomas. A pesar de esto, es interesante que los síntomas sistémicos fueron más comunes que los gastrointestinales. Tanto en niños como en adultos vacunados se presentó cefalea y mal estado general en mayor frecuencia que en grupo placebo. A pesar de esto es aun considerada una vacuna con poca reactogenicidad.

La seguridad de vacunas conjugadas para *S. flexneri* ha sido evaluada en niños y adultos. Se aplicaron 2 dosis IM de *S. flexneri* 2a r-EPA en adultos de 18 a 22 años (D Cohen et al., 1996), los síntomas locales más comunes fueron dolor en el sitio de la inyección (vacunados 8.1%, placebo 5%) y eritema (vacunados 3.2, placebo 3.3%). En ambos casos la incidencia fue similares en el grupo de vacunados y de placebo. Un paciente

del grupo de vacunados (1.6%) y uno del grupo placebo (1.6%) presentaron fiebre en las primeras 24 horas después de la vacunación. Un vacunado desarrollo Herpes Zoster autolimitada después de la primera vacuna y dos vacunados tuvieron una leve elevación de las enzimas hepáticas 14 días después de la vacunación que resolvió de forma espontánea unos días. Ningún tuvo reactogenicidad significativa asociada a la vacuna (Anexo 5 tabla 4, Figura 6 B y C). La misma vacuna en niños de 4 a 7 años (Ashkenazi et al., 1999) mostro una incidencia menor de 10% de síntomas locales; los más comunes fueron dolor e hinchazón. Los síntomas sistémicos fueron poco comunes y leves, solo un niño presento fiebre que 2 horas después de la vacunación, y después de 10 horas fue diagnosticado con otitis media. Las pruebas de función hepática y renal fueron normales (Anexo 5 tabla 4, Figura 4 B y C).

En niños de 1 a 4 años (Paswell et al., 2010) se aplicaron 2 dosis IM de la versión succilina S. *flexneri* 2a O-SP-rEPA. 5.3% de los vacunados y 3.9% del grupo placebo presentaron fiebre $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ de 1 a 2 días de duración después de la primera dosis; 3.8% de vacunados y 2.6% en el grupo placebo después de la segunda dosis. También se reporta dolor en el sitio de la inyección en 4.5% de vacunados y 5.7% de placebos después de la primera dosis; 4.8% de vacunados y 5.6% de placebos después de la segunda dosis. Las otras reacciones locales y gastrointestinales fueron poco común. No se reportaron efectos adversos graves asociados a la vacuna. Hubo 4 casos de mortalidad por otras causas (ahogamiento, electrocución, asesinato y trombocitopenia con sangrado cerebral) (Anexo 5 tabla 4, Figura 4 B y C).

La vacuna Flexyn2a está compuesta del polisacárido del antígeno O de *S. flexneri* conjugado con la proteína A de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA). La composición es similar a las otras vacunas conjugadas como *S. flexneri* 2a-rEPA, pero la fabricación es diferente. Flexyn2a fue desarrollada usando una nueva técnica llamada bioconjugación que involucra la síntesis del polisacárido y la proteína dentro de células de *Escherichia coli*, así como un proceso de conjugación *in vivo* (Riddle et al., 2016). Se estudio la seguridad de Flexyn2a con y sin adyuvante. Los síntomas locales reportados fueron dolor en el sitio de la inyección en 17% de vacunados con adyuvante, 16.6% en vacunados sin adyuvante y ningún caso en el grupo placebo. Así como sensibilidad al tacto en el sitio

de la inyección en 25% de vacunados con adyuvante, 41.6% de vacunados son adyuvante y 33% del grupo placebo. El grupo adyuvante tuvo una incidencia levemente mayor de efectos adversos locales. La mayoría fueron leves, con un 5% de síntomas moderados. Se reportaron 2 eventos graves, un participante con crisis mental aguda y uno con elevación de pruebas de función hepática por combinación de alcohol con medicamentos, ambos casos resolvieron sin secuelas y no estuvieron relacionados a la vacuna (Anexo 5 tabla 4, Figura 4 B y C).

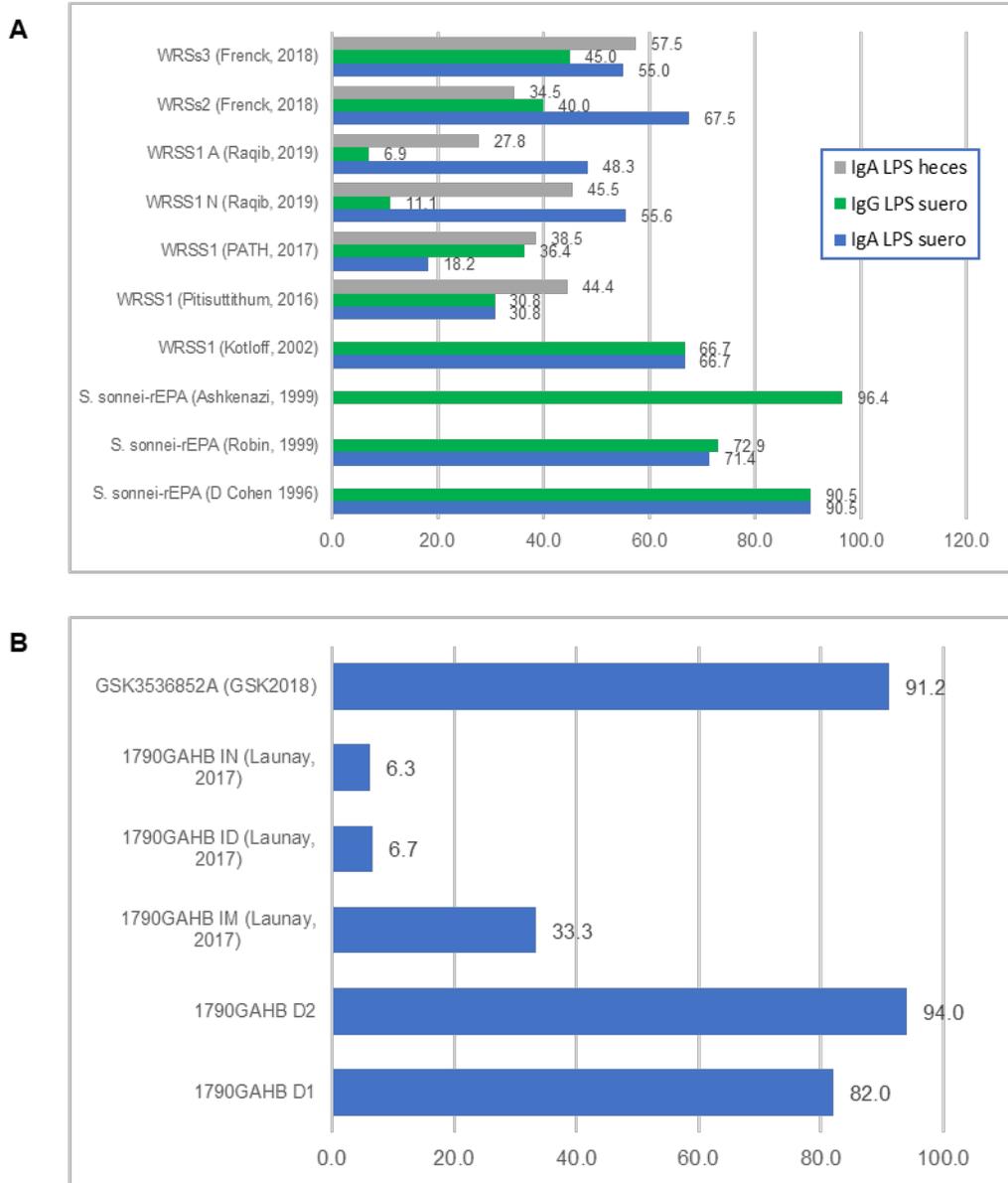
En general la vacuna conjugada *S. flexneri* 2a -rEPA en su versión con o sin succilinar, o bien fabricada por métodos tradicionales o por bioconjugación (Flexyn2a) es segura y produce pocos efectos adversos tanto en niños como en adultos. Es importante notar que no se producen efectos adversos gastrointestinales como disentería.

La vacuna Sf2aWC es una vacuna con células completas de *S. flexneri* 2a inactivadas por medio de formalina. Se realizó un estudio para evaluar su seguridad en Estados Unidos, administraron 3 dosis orales a concentraciones de $(2.6 \pm 0.8 \times 10^8, \times 10^9, \times 10^{10},$ y $\times 10^{11}$ partículas de vacuna/ml), en adultos de 18 a 45 años (Chakraborty et al., 2016). En la dosis más baja no se presentaron efectos adversos. En cuanto, a síntomas gastrointestinales, 3.3% de los vacunados y 5.9% del grupo placebo presentaron náuseas moderadas, 5% de vacunados y 11.8% del grupo placebo presentaron dolor abdominal moderado. Flatulencia excesiva se reportó en 8.4% de vacunados y 11.8% del grupo placebo. Los síntomas sistémicos observados fueron anorexia moderada en 1.7% de vacunados y 5.9% del grupo placebo; y urgencia para defecar en 1.7% de vacunados. La vacuna tiene baja reactogenicidad, no se reportaron eventos severos o fatalidades (Anexo 5 tabla 4).

Todas las vacunas incluidas en este metaanálisis se consideran seguras, aunque algunas dan más reactogenicidad que otras. Las vacunas atenuadas orales, a diferencia de las inactivadas, reportaron más diarrea y disentería. Aunque fueron pocos casos, le da una desventaja sobre las vacunas inactivadas y por otras vías de administración. Por lo tanto, las inactivadas tienen la ventaja de que podrían ser mejor aceptadas por el público general. En especial porque el objetivo final es proteger a niños menores de 5 años.

Objetivo 3. Valorar la inmunogenicidad de las vacunas incluidas en la revisión.

Figura 5. Inmunogenicidad post-vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. sonnei* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



A., Porcentaje de vacunados con seroconversión de IgA anti-LPS en suero y heces, y IgG en suero. **B.** Porcentaje de sujetos vacunados con seroconversión anti-LPS.

Fuente: Datos extraídos de los ECCA. Anexo 5, Tabla 5

Los ensayos clínicos de inmunogenicidad se conducen en todas las fases del desarrollo de la vacuna, he incluso después de obtener la licencia. Según la Guía para la evaluación clínica de vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), para otorgar licencia a una vacuna se debe demostrar que induce una buena respuesta inmunológica, para esto se utilizan las “correlaciones inmunológicas de protección” (Immunological correlates of protection, ICP), un conjunto de marcadores biológicos específicos para medir la magnitud de la respuesta inmunológica correlacionada con la protección inducida por la vacuna contra una enfermedad infecciosa clínicamente aparente y que se considera predictiva de la eficacia clínica. Las ICPs que se usan usualmente son marcadores de la respuesta humoral en sangre, tales como inmunoglobulinas en suero, y algunos marcadores de la respuesta inmune celular como citoquinas (OMS, 2016). Para algunas vacunas se toman muestras en otros sitios relevantes al patógeno, como es el caso de *Shigella*, en el que se busca IgA en heces. Los ICPs que se utilizan para una vacuna no necesariamente son útiles para otra vacuna que previene la misma enfermedad, o si la población es estudio es diferente (OMS, 2016). Es por eso que, aunque la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión evalúan la respuesta inmunológica en contra de lipopolisacárido (LPS), algunos buscan respuesta inmune en contra de otros antígenos incluidos en la vacuna.

No existen vacunas con licencia para *S. flexneri* o *S. sonnei*. Por lo tanto, no hay una definición clara de que “correlaciones inmunológicas de protección” se debe utilizar para evaluar la protección de las vacunas. En este caso, las evaluaciones iniciales se basan en lo que se ha aprendido en pruebas de laboratorio con células o modelos animales, así como de lo que se conoce de la interacción natural de *Shigella* con el sistema inmunológico. Es necesario una adecuada obtención del espécimen (sangre o heces), a intervalos apropiados y la medición de los parámetros inmunológicos más relevantes a la vacuna (OMS, 2016).

Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión compararon las diferencias de los niveles de indicadores de respuesta inmune antes y después de aplicar la vacuna, en busca de participantes con seroconversión. Aunque la definición exacta de lo que se considera seroconversión puede variar para cada estudio, en general, es cuando mediante ICP se

pueden detectar en sangre elementos que indican inmunidad en contra de uno o más componentes de la bacteria.

Los ECCA utilizan como indicadores la concentración media geométrica o la medición del título de anticuerpos en el suero frente a un antígeno concreto antes y después de la vacuna. El antígeno que usualmente se usa es el Lipopolisacárido (LPS) y los indicadores puede ser uno de los siguiente: Células secretoras de anticuerpos (ASC) para IgA, IgG e IgM; Anticuerpos en sobrenadantes de linfocitos (ALS) para IgA, IgG e IgM; Concentración en suero de IgG e IgA y concentración en heces de IgA. En estos parámetros, se consideró significativos títulos de anticuerpos en suero o heces igual o mayores a 4 veces más después de la vacunación en comparación a los niveles antes de recibir la primera dosis. En cuanto a ASC y ALS se tomo significativo lo indicado por cada estudio.

También se evalúa si la respuesta generada por la vacuna estimula la respuesta primaria dependiente de células t, con inducción de memoria inmunológica (priming) dando lugar a respuesta rápida en encuentros subsecuentes; o si induce una respuesta más similar a una vacuna de refuerzo por la exposición natural a *Shigella* en zonas endémicas.

La inmunogenicidad de la vacuna de subunidad conjugada *Shigella sonnei*-rEPA se estudió en adultos de 18 a 22 años en Israel. Al aplicar dos dosis IM (D Cohen et al., 1996) se observó que 78.2% y 82.6% tuvieron seroconversión de ASC IgA e IgGC contra LPS respectivamente. En el grupo placebo, 12.5% tuvo una respuesta significativa a ASC IgA y 6.2% a ASC IgG. En suero a las 2 semanas post vacunación, 90%, 90% y 21% de vacunados tuvieron una respuesta de títulos significativa para IgA, IgG e IgM, respectivamente. No hubo seroconversión en el grupo placebo. Con solo una dosis (Robin et al., 1999) se observó una respuesta significativa de IgG en suero en 72.9% de los vacunados y de IgA en 71.4% de los vacunados que persistió por 2 años. No se presentó respuesta en los del grupo placebo.

En niños israelitas de 4 a 7 años (Ashkenazi et al., 1999) vacunados con *Shigella sonnei*-rEPA se observó que el 97.9% tuvo una respuesta significativa de IgG contra LPS, este valor no aumento con la vacuna de refuerzo pero la protección se mantuvo niveles más altos que pre-vacunación por 6 meses. Los autores indican que la respuesta fue similar,

pero de menor magnitud para IgA e IgM, aunque no muestran los valores en la publicación. En niños de 1 a 4 años (Passwell et al., 2010), se observó que los niños mayores (3 a 4 años) tuvieron una mayor seroconversión de IgG anti-LPS en vacunados, que se redujo después de 10 semanas, pero se mantuvo más alta que los niveles de pre-vacunación por dos años. El grupo control desarrollo anticuerpos específicos en contra de *S. sonnei*, pero los autores atribuyen esto a inmunidad natural por vivir en zona endémica. La publicación no presenta el número exacto de participantes con respuesta significativa en contra de LPS.

Los estudios sobre *Shigella sonnei*-rEPA muestran que el compuesto induce una buena seroconversión a niveles protectores de ASC e inmunoglobulinas en suero en contra de LPS tanto en niños como en adultos, con duración de hasta dos años (Figura 5A).

La vacuna 1790GAHB (GSK3536852A) es una vacuna de subunidad. Obiero et al., 2017, estudiaron la inmunogenicidad de la vacuna a dosis de 1.5/25 µg o 5.9/100 µg (antígeno O/proteína) en adultos de 18 a 45 años en Kenia. Se observó que, aunque había altos niveles de anticuerpos pre-vacunación, 28 días después de aplicar la vacuna se observó un aumento significativo de al menos 2.10 a 4.43 veces de los títulos anticuerpos en vacunados. La seroconversión se dio en 68% y 96% de vacunados después de la primera dosis con 1.5/25 µg y 5.9/100 µg, respectivamente. En la segunda dosis, la seroconversión se dio en 90% y 96% de los vacunados con 1.5/25 µg y 5.9/100 µg, respectivamente. En adultos entre 18 y 45 años en Francia (Launay et al., 2017), se dio una seroconversión significativa en 42% de los vacunados IM después de la tercera dosis, no se reportó seroconversión en el grupo placebo. En adultos de la misma edad en Reino Unido (Launay et al., 2017), se observó seroconversión en 6.6%, 6.25% y 12.5% de vacunados vía ID, IN y IM después de la tercera dosis. No se reportó seroconversión en el grupo placebo (Anexo 5 tabla 5, Figura 5B).

En un estudio reciente (GSK, 2018), se observó seroconversión en 91.2% de los vacunados vía IM con 1790GAHB (Figura 5B). Sin embargo, el ensayo de laboratorio utilizado para medir seroconversión fue modificado y estos resultados no son comparables a estudios anteriores en los que el valor para determinar seroconversión era concentración ≥ 125 EU/mL pero en ECCA fue recalibrado a 268. El ensayo sigue en

fase de análisis y no hay un artículo publicado con explicación de los resultados por los autores.

En base a los estudios realizados para evaluar la respuesta inmune que induce 1790GAHB, se puede decir que al administrar la vacuna intramuscular se reporta una mejor inmunogenicidad que cuando se administra vía ID o IN (Figura 5B).

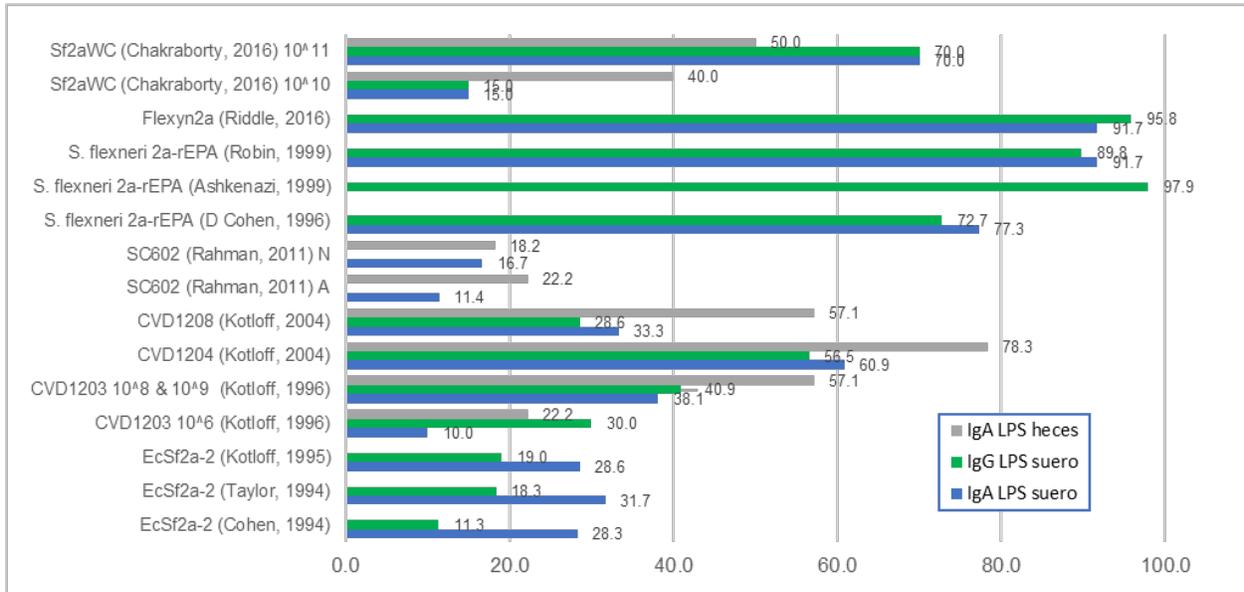
La vacuna atenuada delta VirG de primera generación WRSS1 ha sido evaluada en adultos en diferentes países. En Estados Unidos (Kotloff et al., 2002) se aplicó la vacuna a adultos de 18 a 40 años. Al evaluar la inmunogenicidad en contra de LPS se observó que la vacuna generó una respuesta significativa de IgA e IgG en suero en 66.6% de los vacunados, así como IgA en heces en 44.4% de los vacunados. En Tailandia (Pitisuttithum et al., 2016), se administró la vacuna a adultos entre 20 a 40 años. Se observó que 46%, 61.5% y 23% de los vacunados tuvieron respuesta significativa de ASC IgA, IgG e IgM en contra de LPS, respectivamente. En suero, 31% tuvieron respuestas significativas de IgA e IgG. En heces, 38.4% de vacunados y 33.3% del grupo placebo tuvo una respuesta significativa de IgA en heces. Los autores notaron que aquellos vacunados que excretaron la vacuna en heces tuvieron una respuesta inmunológica significativa. En Bangladesh (Raqib et al., 2019) en adultos de 18 a 39 años se reportó que 83.3% de los vacunados desarrollaron respuesta significativa en contra de LPS de ALS IgA e IgG. En suero, 55.5% y 11.1% vacunados tuvieron respuesta significativa de IgA e IgG respectivamente. En heces, 27.7% de los vacunados tuvieron seroconversión de IgA (Anexo 5 tabla 5, Figura 5A).

La inmunogenicidad de la vacuna WRSS1 se estudió en niños de 1 a 2 años (PATH, 2017) y de 5 a 9 años (Raqib et al., 2019). En niños de 5 a 9 años, 24% de los vacunados tuvo respuesta significativa en contra de LPS de ALS IgA e IgG, 48.2% de IgA en suero, 3.4% de IgG en suero y 34.4% de IgA en heces. En niños de 1 a 2 años, 9% de los vacunados generaron respuesta significativa de ALS IgA, 18% de ALS IgG, 18% IgA en suero, 27.2% IgG en suero y 45.4% de IgA en heces. Es de notarse que en niños de 1 a 2 años también se observó una respuesta inmune similar en contra de los antígenos Invaplex, con 54.4% de los vacunados con una respuesta significativa de IgA en heces. Este estudio se detuvo por falta de fondos (Anexo 5 tabla 5, Figura 5A).

En adultos vacunados con WRSS1 se notó que la seroconversión contra LPS de en suero va de 31% a 83% de los vacunados y en heces de 27 a 44%. En general es una respuesta aceptable sobre todo en heces porque es una vacuna oral y colon es el sitio donde el patógeno invade y produce enfermedad. Los niños de 5 a 9 años tuvieron una respuesta inmune similar a los adultos. En cambio, los de 1 a 2 años tuvieron seroconversión robusta en heces en contra de LPS y del complejo Invaplex, pero no en suero. Se desconoce porque se produce esta diferencia de respuesta por la edad. Es probable que factores como desarrollo del sistema inmune o exposición previa a la bacteria hayan generado una mejor respuesta en niños mayores ya adultos.

La vacuna atenuada delta VirG de segunda generación WRSs2 y WRSs3, tienen mutaciones adicionales con el objetivo de reducir los efectos adversos reportados con WRSS1 pero manteniendo la inmunogenicidad (Frenck et al., 2018). Se reportó que adultos vacunados con WRSs2 67.5%, 45% y 57.5% tuvieron una respuesta significativa de IgA en suero, IgG en suero e IgA fecal en contra del LPS de *S. sonnei*. Y 80%, 45% y 67.5% tuvieron una respuesta significativa de IgA en suero, IgG en suero e IgA fecal en contra del complejo Invaplex. De los vacunados con WRSs3, 55%, 45% y 60% tuvieron una respuesta significativa de IgA en suero, IgG en suero e IgA fecal en contra del LPS de *S. sonnei*. Y 60%, 32.5% y 60% tuvieron una respuesta significativa de IgA en suero, IgG en suero e IgA fecal en contra del complejo Invaplex (Anexo 5, tabla 5, Figura 5A). Los autores observaron que, a mayor dosis, la respuesta inmune era mas significativa. Ambos candidatos WRSs2 y WRSs3 estimulan una respuesta humoral y de la mucosa intestinal robusta.

Figura 6. Inmunogenicidad post-vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



Porcentaje de vacunados con seroconversión de IgA anti-LPS en suero y heces, y IgG en suero.

Fuente: Datos extraídos de los ECCA. Anexo 5, Tabla 6

Los 13 serotipos de *S. flexneri*, con excepción del serotipo 6, derivan de modificaciones estructurales en el antígeno O del LPS. El conjunto de repeticiones con el antígeno O básico, es conocido como serotipo Y. Los otros serotipos derivan de adiciones de glucosil y/o O-acetil en posiciones específicas de esta unidad de repetición. La vacuna SFL124, está compuesta de la cepa atenuada *S. flexneri* Y (Li et al., 1994). Se evaluó si la vacuna produjo una respuesta inmunológica efectiva en contra de los antígenos LPS e Ipa (antígenos de invasión codificados por plásmido) de *S. flexneri* en niños de 9-14 años en Vietnam, zona endémica de Shigelosis. Los resultados muestran que la respuesta de células secretoras de anticuerpos en contra de los antígenos LPS e Ipa se produjo en 20% y 13.3% de los participantes, respectivamente. Sin embargo, en los que se administró la dosis más baja de 10⁷ no hubo una respuesta inmune significativa, pero en la dosis más alta de 10⁸ la respuesta se dio en 40% de los participantes de ese grupo. Los picos en la respuesta inmune se dieron en los días 7 y 9 después de la vacunación (Anexo 5, tabla 6). En cuanto a los anticuerpos en suero, los títulos previos a la vacunación eran altos porque los niños viven en zona endémica, y posterior a la

vacunación no se encontró diferencia en los títulos. También se observó respuesta significativa en el aumento de los títulos de IgA secretora después de la vacunación en la dosis más alta. Los autores del estudio argumentan que la respuesta inmune que se produjo después de la vacuna es similar a la que se espera de una vacuna de refuerzo y no a un primer contacto con el patógeno.

La inmunogenicidad de la vacuna híbrida EcSf2a-2 ha sido estudiada en adultos en 4 ECCA. En Israel (D Cohen et al., 1994) , adultos de 19 a 45 años recibieron 4 dosis orales de la vacuna. Se evaluó la respuesta inmune generada por la vacuna en contra del LPS. Se encontró que 69.2% y 36.7% de los vacunados tuvieron un aumento significativo de ASC de IgA en los días 7 y 14 después de la vacunación, respectivamente. La respuesta de ASC fue más débil para IgG 7 días después de la vacunación con solo 4% de los vacunados con respuesta significativa. Valores significativos de respuesta en suero de IgA e IgG se dieron en 28.3% y 11.3% de los vacunados respectivamente (Anexo 5 tabla 6, Figura 6). La vacuna se consideró inmunogénica en base a ASC, pero los niveles de anticuerpos en suero son bajos cuando se compara con otras vacunas incluidas en este estudio.

Taylor et al., 1994, evalúan la inmunogenicidad de EcSf2a-2 en adultos menores de 30 años en Estados Unidos. Se encontró que 94% de los voluntarios en los que se realizó pruebas inmunológicas tenían niveles significativos de ASC de IgA, IgG e IgM en contra de LPS de *S. flexneri* 7 días después de la primera dosis. 7 días después de la tercera dosis, los niveles de ASC contra LPS fueron menores (57%), y principalmente IgA. Después de dos dosis, los vacunados que hicieron seroconversión de ASC IgA, IgG e IgM fueron 71%, 55% y 74% respectivamente. En contraste después de las 4 dosis, el porcentaje de individuos con valores significativos fue de 26%, 11% y 17% respectivamente. Niveles significativos de anticuerpos en suero contra LPS se detectaron en 37% de los vacunados. De los cuales 32% fueron de IgA y 18% de IgG (Anexo 5 tabla 6, Figura 6). La primera dosis fue la más inmunogénica y las dosis subsecuentes no generaron aumento, sino que con el tiempo la respuesta fue disminuyendo.

K L Kotloff et al., 1995, evaluaron la inmunogenicidad de la misma vacuna en estadounidenses de 18 a 40 años. Debido a que en estudios anteriores se observaron

efectos adversos sistémicos y gastrointestinales, los autores administraron un inoculo más bajo y un refuerzo dos semanas después. La vacuna estimulo la respuesta en contra del antígeno LPS mediante la producción de ASC de IgA en 100% y ASC de IgG en 90% de los vacunados siete días después de la última dosis. La respuesta a ASC en contra de IPA de *S. flexneri* fue similar a la de anti-LPS. 100% de los vacunados tuvieron una respuesta de ASC IgA anti-IPA y 85% ASC IgG anti-IPA. Se observo seroconversión de IgG en 19% y IgA en 29% en suero de vacunados. La seroconversión de IgG e IgA en contra de IPA se detectó en 14% y 5% de los vacunados, respectivamente (Anexo 5 tabla 6, Figura 6). Comparado a estudios anteriores a menor dosis y con refuerzo esta vacuna indujo una buena respuesta inmunológica

La primera dosis de la vacuna atenuada CVD 1203 (Kotloff et al., 2004) se administró a concentración de 10^8 y 10^9 . Debido a la gran reactogenicidad en concentración de 10^9 , la segunda dosis se aplicó a 10^6 y 10^8 , sin grupo placebo. La vacuna estimulo una respuesta significativa de ASC IgA en contra de LPS después de la segunda dosis en 60% y 68.18% de los vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente. También estimulo seroconversión de ASC IgA en contra de IPA en 40% y 31.81% en los vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente. En cuanto a los anticuerpos en suero, IgA en contra de LPS se presentó en 10% y 38% de vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente. IgG en contra de LPS se presentó en 30% y 40.9% de vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente. En cuanto al antígeno IPA, IgA se presentó en 10% y 52.3% de vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente. IgG se presentó en 10% y 61.9% de vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente. La presencia de IgA fecal contra LPS se reportó en 22.2% y 57% de vacunados a concentración 10^6 y 10^8 , respectivamente (Anexo 5 tabla 6).

La vacuna CVD1203 es inmunogénica tanto en sangre como en mucosa (IgA fecal), en especial a concentraciones más altas. Al comparar los niveles de seroconversión se podría decir que 10^8 es más inmunogénica de 10^6 , sin embargo, el número de dosis y concentración fue diferente para ambas. Al grupo 10^8 se les aplico dos dosis, la primera en algunos fue a dosis de 10^9 . En cambio, en 10^6 solo se aplico una dosis. Esto crea conflictos al querer comparar ambas concentraciones.

La vacuna CVD1204 esta atenuada por la mutación delta guaBA y CVD1208 tiene dos mutaciones adicionales en genes *sen* y *set* (Kotloff et al., 2004). Se administro una dosis oral de una de la vacuna a concentración de 10^7 , 10^8 o 10^9 , o placebo. En general, la respuesta anti-LPS efectiva de ASC, anticuerpos en suero e IgA fecal se reportó en 67%, 71% y 100% de los vacunados con CVD 1204, y 86%, 43% y 100% de los vacunados con CVD 1208 a concentración de 10^7 , 10^8 y 10^9 , respectivamente. Aunque se midió la respuesta en contra de IPA, esta no fue tan significativa como la respuesta en contra de LPS. Se observo que, a mayor concentración, mayor es la respuesta inmunológica. Y que en vacunados con CVD1204 hubo una respuesta inmunológica más robusta que en vacunados con CVD1208, sobre todo en IgA e IgG en suero, donde 60% y 56.5% de vacunados con CVD1204 y 33.3% y 28.5% de vacunados con CVD1208 presentaron una respuesta significativa, respectivamente (Anexo 5 tabla 6, figura 6). Estas dos vacunas son mejores en cuanto seroconversión que la vacuna CVD1203.

CVD1208S (Kotloff et al., 2007) es similar a CVD1208, pero fue elaborada en medio libre de componentes animales. En general, una respuesta significativa anti-LPS de ASC, anticuerpos en suero e IgA fecal se reportó en 100%, 43% y 29% de los vacunados, respectivamente. De estos, 78% y 50% fueron ASC IgA e IgG, respectivamente. Hubo un aumento de más de cuatro en el título de anticuerpos IgA en 14% de los vacunados y de IgG en 21%. En heces, 28.5% de vacunados tuvieron una respuesta significativa de IgA en contra de LPS. Los participantes del grupo placebo no mostraron respuesta inmunológica a LPS (Anexo 5 tabla 6, Figura 6). La vacuna 1208S tiene inmunogenicidad similar a 1208 que era lo esperado por los autores. En general las vacunas CVD son inmunogénicas, sobre todo las más reciente CVD1208 y CVD1208S.

Invaplex 50 (USAMRD, 2007) es una vacuna inactivada de subunidad que está compuesta de un complejo macromolecular altamente inmunogénico. Se administraron tres dosis intranasales (IN) en adultos de 18 a 45 años. Se evalúa la inmunogenicidad de los vacunados en contra de LPS y el complejo macromolecular de Invaplex (LPS, IpaB e IpaC). Se encontró que 36.6% de los vacunados hicieron seroconversión. En base a la dosis, la seroconversión se dio en 27.2%, 20% y 58.3% de los que recibieron una dosis de la vacuna a concentración de 240µg, 480µg y 690µg (Anexo 5 tabla 6). A pesar de

contener componentes altamente inmunogénicos en ensayos de laboratorio, comparado con otras vacunas incluidas en la revisión, el porcentaje de participantes con seroconversión fue más bajo.

La inmunogenicidad de la vacuna atenuada SC602 se evaluó en Bangladesh en adultos y niños de 8 a 10 años (Rahman et al., 2011). Se administró una dosis oral de la vacuna a concentración de 1×10^4 , 1×10^5 o 1×10^6 UFC, o placebo. En los adultos, un grupo se admitió para observar la reacción y otro grupo fueron ambulatorios. En los admitidos, los niveles de anticuerpos pre-vacunación fueron altos, pero se observó un aumento de 4 veces los títulos de IgG anti-LPS en 2 de 5 sujetos vacunados en concentración de 10^6 . En los participantes ambulatorios se administró vacuna más bicarbonato (BV) o solución salina normal con la vacuna (NV), o placebo. Se observó un aumento de 4 veces los títulos de IgA en suero en 11.4% de BV, 16.6% de NV y 5.2% del grupo placebo. No hubo aumento significativo en los títulos de IgG en suero. En heces, se observó un aumento mayor o igual a 4 en los títulos de IgA en 22.2% de BV, 18.1% de NV y 21% del grupo placebo. En niños, no se observó aumento significativo en los títulos de anticuerpos (Anexo 5 tabla 6, Figura 6). De las vacunas incluidas esta es una de las menos inmunogénicas. Lo que la hace un mal candidato para continuar con otros estudios.

La inmunogenicidad de la vacuna *S. flexneri* 2a-rEPA se estudió en adultos de 18 a 22 años en Israel. Con dos dosis IM de la vacuna (D Cohen et al., 1996) se observó que 68% y 58% hicieron seroconversión de ASC IgA e IgG respectivamente. En suero a las 2 semanas post vacunación, 77%, 73% y 22% de vacunados hicieron seroconversión para IgA, IgG e IgM, respectivamente. No hubo seroconversión en el grupo placebo. Con solo una dosis (Robin et al., 1999) se observó una respuesta significativa de IgG en suero en 89.7% de los vacunados y de IgA en 91.6% de los vacunados que persistió por 2 años. No se presentó respuesta en los del grupo placebo (Anexo 5 tabla 6, Figura 6).

La inmunogenicidad de la vacuna *Shigella flexneri* 2a-rEPA también se estudió en niños de 4 a 7 años (Ashkenazi et al., 1999) y de 1 a 4 años (Passwell et al., 2010) en Israel. En niños de 4 a 7 años se observó que el 96% de los vacunados tuvo una respuesta significativa de IgG que respondió a la vacuna de refuerzo y mantuvo los niveles más altos que pre-vacunación por 6 meses. Los autores indican que la respuesta fue similar,

pero de menor magnitud para IgA e IgM, pero no muestran los valores. En niños de 1 a 4 años, se observó que a mayor edad hubo mayor respuesta de IgG anti-LPS en vacunados, que se redujo después de 10 semanas, pero después de 2 años los valores eran aun mayor a los encontrados antes de la vacunación. Se observó que el grupo control desarrollo anticuerpos específicos en contra de *S. flexneri*, pero los autores atribuyen esto a inmunidad natural por vivir en zona endémica. La publicación no presenta el número exacto de participantes con respuesta significativa en contra de LPS.

La inmunogenicidad de la vacuna Flexyn2a (Riddle et al., 2016) se estudió en adultos estadounidenses de 18 a 50 años. Se observó que la respuesta serológica de IgA e IgG fue significativa en 91.6% y 95.8% de los vacunados en el día 56 post-vacunación. En ALS, la respuesta de IgA e IgG fue significativa en 29.1% y 70.8% de los vacunados en el día 35 post-vacunación. En cuanto a ensayo de suero bactericida, se observó que los anticuerpos eran significativamente funcionales en contra de LPS en 83.3% de los vacunados en el día 56 post-vacunación. Por lo tanto, Flexyn2a estimulo una respuesta humoral significativa en contra de LPS (Anexo 5 tabla 6, Figura 6).

Al evaluar todos los ensayos clínicos sobre la vacuna *Shigella flexneri* 2a-rEPA/ Flexyn2a se nota que es altamente inmunogénica tanto en niños como en adultos lo que la hace un buen candidato para evaluar eficacia. Es de notarse que en Flexyn2a se evalúa si además de estar presentes los anticuerpos realmente son efectivos contra la bacteria. Esta vacuna demostró que los anticuerpos que genero realmente son protectores en al menos 83.3% de los vacunados.

La vacuna Sf2aWC es una vacuna inactivada de células completas. Para evaluar su inmunogenicidad se realizó en adultos estadounidenses de 18 a 45 años. Se administraron 3 dosis orales a concentraciones de $(2.6 \pm 0.8 \times 10^8, \times 10^9, \times 10^{10}, \text{ y } \times 10^{11}$ partículas de vacuna/ml) (Chakraborty et al., 2016). Las respuestas anti-LPS en suero y ALS de IgA e IgG en vacunados a concentración 10^{10} fueron mínimas por lo que los autores no analizaron las muestras de aquellos que recibieron dosis más bajas. Aumento significativo en el título de anticuerpos IgA e IgG contra LPS en suero se dio en 15% y 70% de los vacunados, respectivamente. 18% del grupo placebo tuvo una respuesta significativa de IgG en suero y 6% de IgA en ALS. Los inmunizados con

concentraciones de 10^{10} y 10^{11} tuvieron una respuesta significativa de IgA en ALS en 45% y 95% de los participantes, respectivamente. Seroconversión de ALS IgG en vacunados con 10^{11} se dio en 75%. En heces, se encontró que 40%, 50% y 20% de vacunados con 10^{10} , 10^{11} y placebo tuvieron una respuesta inmune significativa de IgA (Anexo 5 tabla 6, Figura 6). Los inmunizados con concentraciones de 10^{11} mostraron respuestas inmunes más robustas que los inmunizados con 10^{10} o el grupo placebo. Las respuestas contra el antígeno IPA no fueron significativas.

Objetivo 4. Describir los resultados según la eficacia de las vacunas incluidas en la revisión.

Tabla 4. Características de los ensayos que evalúan la eficacia clínica de las vacunas para la prevención de diarrea por *S. flexneri* y *S. sonnei* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Nombre de vacuna	Tipo de vacuna	Ruta y n° de dosis	TS (meses)	Edad (años)	País	Tipo de reto	Definición de caso
<i>S. sonnei</i> O-SP-rEPA (Passwell, 2010)	Subunidad conjugada	IM, 2	24 m	1-4	Israel	Natural	Diarrea con cultivo de heces positivo para <i>S. sonnei</i>
<i>S. sonnei</i>-rEPA (Cohen, 1997)	Subunidad conjugada	IM, 1	≤7 m	18-22	Israel	Natural	Shigelosis (diarrea con cultivo de heces positivo para <i>S. sonnei</i>)
WRSS1 (Pitisuttithum, 2016)	Atenuada recombinante	Oral, 1	4 m	20-40	Tailandia	Artificial	Shigelosis, disentería, diarrea y/o fiebre
GSK3536852A (GlaxoSmithKline, 2018)	Subunidad	IM, 2	2.7 m	18-50	USA	Artificial	Shigelosis (1. excreción de <i>S. sonnei</i> 53G en heces con diarrea moderada/severa, o 2. excreción de <i>S. sonnei</i> 53G con T° oral ≥ 38.5°C)
Invaplex 50 (USAMRDC, 2007)	Subunidad	IN, 3	2.5 m	18-45	USA	Artificial	Disentería, diarrea y fiebre
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010)	Subunidad conjugada	IM, 2	24 m	1-4	Israel	Natural	Diarrea con cultivo de heces positivo para <i>S. flexneri</i>
EcSf2a-2 (Kotloff, 1995)	Híbrida	Oral, 4	2 m	18-40	USA	Artificial	Enfermedad: Diarrea, fiebre ≥37.7°C o disentería

TS: Tiempo de seguimiento en meses.

Fuente: Datos extraídos de los ECCA.

De los 25 ECCA incluidos en esta revisión solo 7 (28%) analizan la eficacia clínica de las vacunas. Para este propósito, los 7 estudios siguieron el mismo modelo. Posterior a finalizar la aplicación de todas las dosis de la vacuna o placebo retaron a los individuos con *S. sonnei* o *S. flexneri*. Se dio seguimiento a los participantes como mínimo por 2 meses después de la última dosis de la vacuna para evaluar si esta fue efectiva para proteger a los individuos de cualquier enfermedad causada por *S. sonnei* o *S. flexneri*.

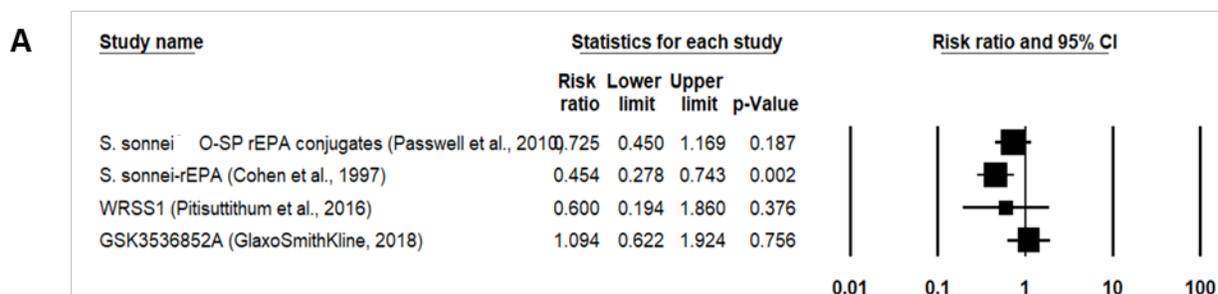
Cabe destacar que la definición de enfermedad es dictada por cada estudio (Tabla 4). De los ensayos incluidos en el análisis de efectividad, 3 son para prevención de *S. sonnei* y 4 para prevención de *S. flexneri*.

Tabla 5. Eficacia de las vacunas para la prevención de enfermedad por *Shigella sonnei* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Nombre de la vacuna	Vacuna		Placebo		Eficacia		
	n	N	n	N	TA _V	TA _{NV}	EV%
<i>S. sonnei</i> O-SP-rEPA (Passwell, 2010)	29	1384	38	1315	2.1	2.9	27.49
<i>S. sonnei</i> -rEPA (Cohen, 1997)	19	306	63	461	6.2	13.7	54.56
WRSS1 (Pitisuttithum, 2016)	3	10	5	10	30.0	50.0	40.00
GSK3536852A (GlaxoSmithKline, 2018)	15	32	12	28	46.9	42.9	-9.38

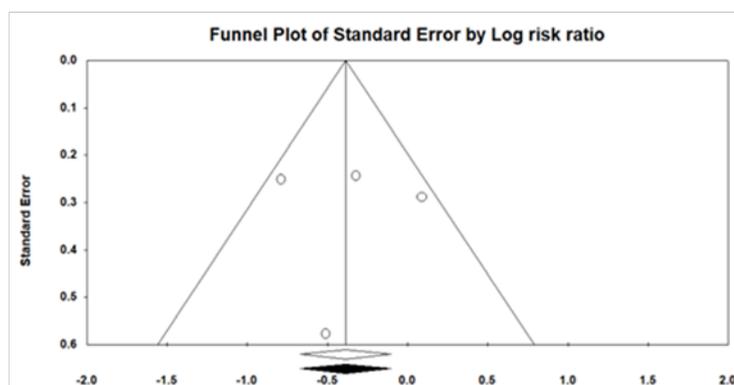
TAV, Tasa de ataque en vacunados (%); TANV, Tasa de ataque en no vacunados (%); EV, Efectividad vacunal (%); n, número de casos; N, total de individuos en ese grupo. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

Figura 7. Eficacia de la vacuna para la prevención de enfermedad por *Shigella sonnei* adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



Test para heterogeneidad Valor de Q: 5.415, df(Q): 3, p: 0.144, I²:44.59

B



A. Gráfico de Forest plot que muestra el efecto estimado en cada estudio en Riesgo Relativo (RR), con sus respectivos IC al 95%, valor de p y los cálculos de heterogeneidad. Los resultados no están combinados. **B. Gráfico de embudo** que muestra el riesgo de sesgo de publicación. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

La vacuna *S. sonnei* O-SP-rEPA, está compuesta por la conjugación de un polisacárido específico tipo O (O-SP) del LPS de *S. sonnei* covalentemente unido a la exoproteína recombinante A de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA) (Passwell et al., 2010). Esta unión es necesaria porque por sí solos los polisacáridos no inducen una buena respuesta inmune, pero al unirlos a proteínas se vuelven altamente inmunogénicos. La efectividad de esta vacuna ha sido evaluada en dos ocasiones. Por Cohen, et al., 1997 en adultos jóvenes (18 a 22 años) miembros del ejército de Israel y Passwell, et al., 2010 en niños israelitas (1-4 años). En ambos estudios se aplicó la vacuna vía intramuscular. A los adultos se les aplicó una dosis y a los niños 2 dosis, separadas por 6 semanas. Los componentes de la vacuna son los mismos en ambos ensayos. El reto para valorar la eficacia de la vacuna fue natural, es decir, los voluntarios vivían en zonas endémicas para ambas especies de *Shigella* y por lo tanto se puede ver en condiciones normales si la vacuna protege a los individuos de enfermedad o no. A los adultos se les dio seguimiento como mínimo 2 meses y como máximo 7 meses, en cambio a los niños se les dio seguimiento por dos años. La definición de caso positivo en ambos ensayos clínicos fue similar: diarrea con un cultivo de heces positivo para *S. sonnei* (Tabla 4).

La tasa de ataque de *S. sonnei* en adultos vacunados fue de 6.2% y en el grupo placebo de 13.7%, por lo tanto, la eficacia vacunal (EV%) fue de 54.56% (Tabla 5). El RR fue 0.454 ($p=0.02$) (Figura 7a). La eficacia vacuna se consideró aceptable y el RR muestra que la vacuna fue un factor protector frente a la enfermedad por *S. sonnei* en una zona endémica. Según los resultados del estudio, los vacunados que enfermaron tenían niveles en suero más bajos de Inmunoglobulina G y A en contra de LPS que aquellos que no enfermaron ($p<0.05$) (Cohen, 1997). Los resultados del análisis independiente realizado en este estudio y los hallazgos publicados coinciden en la capacidad protectora de la vacuna *S. sonnei* O-SP-rEPA en adultos. En cambio, la tasa de ataque de *S. sonnei* en niños vacunados fue de 2.1% y en el grupo placebo de 2.9%, por lo tanto, la eficacia vacunal (EV%) fue de 27.49% (Tabla 5). El RR fue 0.725 ($p=0.187$) (Figura 7a). La eficacia vacunal fue baja en comparación con el ensayo clínico en adultos y a pesar de que el RR es menor de uno, el valor de p no es estadísticamente significativo. Los autores señalan que al hacer análisis por edad observaron que, en niños de 3 a 4 años, hubo 3 casos (N:371) en el grupo de vacunados y 10 casos (N: 358) en el grupo de

control, con una EV% de 71.1% (P=0.043), RR: 0.2895 (95% CI, 0.080-1.043; P=0.0581). Estos resultados sugieren que la eficacia de la vacuna aumenta con la edad y es probable que de continuar los estudios se deba enfocar en niños mayores de 3 años y adultos. Sin embargo, los niños menores de 5 años siguen siendo uno de los grupos más vulnerables y en quienes la mortalidad es más alta. Se observó que los niños que desarrollaron una respuesta robusta de IgG anti-LPS fueron los que demostraron mejor eficacia vacunal, por lo tanto, con este ECCA se muestra una asociación entre la inmunidad efectiva de IgG contra LPS y protección.

WRSS1 es una vacuna viva atenuada en contra de *S. sonnei*, que fue fabricada a mediados de 1990 por el Walter Reed Instituto de Investigación del ejército (WRAIR) en Estados Unidos de donde deriva su nombre. Esta vacuna es atenuada por la pérdida del gen VirG (o icsA) generado en el plásmido de virulencia de la bacteria. La pérdida de este gen elimina la habilidad de la bacteria de propagarse de forma intracelular (Pitisuttithum et al., 2016). La vacuna WRSS1 se estudió en voluntarios adultos (20-40 años) en Tailandia, donde *S. sonnei* es endémica. Se les dio una dosis oral de la vacuna o placebo. Dos meses después de la última dosis se retó de forma artificial a los participantes con una dosis de virulenta de *S. sonnei* cepa 53G. Se siguió a los participantes por 2 meses y se consideró enfermedad a la presencia de Shigelosis, disentería, diarrea y/o fiebre (Tabla 4). El análisis de este estudio muestra una tasa de ataque en vacunados de 30% y en el grupo de control de 50%, con una Eficacia Vacunal de 40% y un RR: 0.6 (p= 0.376) (Tabla 5, Figura 7a). La tasa de ataque de *S. sonnei* fue similar en ambos grupos, mostrando una baja efectividad vacunal. Los resultados pueden interpretarse que a una sola dosis de la vacuna no existe protección de adultos que viven en zonas endémicas, uno de los grupos más vulnerables. Los autores del estudio teorizan que la vacuna podría ser más efectiva con múltiple dosis o aumentando la dosis de la vacuna. A pesar de que WRSS1 fue inmunogénica, sobre todo en mucosas (IgA fecal) los vacunados presentaron varios efectos adversos leves, sobre todo gastrointestinales tales como diarrea. Esto puede afectar la adherencia a futuras dosis. Por lo que se desarrollaron otros compuestos con atenuaciones adicionales, WRSs2 y WRSs3, ambos fueron inmunogénicos y seguros en diferentes concentraciones. La

eficacia de estos nuevos compuestos no ha sido evaluada, pero se espera que sea mejor que la de WRSS1.

La vacuna de subunidad GSK3536852A también conocida como 1790GAHB, se generó utilizando la técnica de módulos generalizados de antígeno de membrana (GMMA), que produce partículas antigénicas de superficie usando *S. sonnei* genéticamente modificada para genera un LPS de endotoxicidad reducida y mantener el plásmido de virulencia para para el antígeno O de LPS (Gerke et al., 2015). La vacuna se administró a voluntarios adultos (18-50 años) en Estados Unidos. Se dieron 2 dosis IM separada por 29 días de vacuna o placebo. Se reto a los voluntarios con la cepa virulenta de *S. sonnei* 53G 29 días después de la última dosis, dando seguimiento 29 días después del reto, 2.7 meses en total. Se considero un caso positivo aquellos individuos que tuviera Shigelosis, definida como: 1. excreción de *S. sonnei* 53G en heces con diarrea moderada/severa, o 2. excreción de *S. sonnei* 53G con T° oral $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. Esta definición sigue el consenso al que se llegó recientemente por el grupo de trabajo para el modelo de Infección controlado en humanos (Controlled Human Infection Model, CHIM) para *Shigella* cuyo documento final fue publicado en diciembre 2019 (Talaat et al., 2019) (Tabla 4).

La tasa de ataque de los vacunados con GSK3536852A fue de 46.9% y de 42.9% en no vacunados, con una Eficacia Vacunal de -9.38%. El RR:1.094 (p= 0.376) (Tabla 5, Figura 7a). Siguiendo la definición de caso de este estudio, la vacuna no es eficaz en reducir el riesgo de enfermedad. El RR es indicador de asociación de la vacuna con la enfermedad, pero no es estadísticamente significativo. Los autores no han publicado el análisis de la información, los resultados se encuentran en la base de datos de ensayos clínicos clinicaltrials.gov. Aunque el ensayo comenzó 2018, finalizo hasta en noviembre del 2019. Aunque la vacuna es segura e inmunogénica no ha demostrado ser eficaz en la protección contra diarrea por *S. sonnei*. Hasta el momento, la compañía tiene planeado continuar los estudios de esta vacuna.

Los 4 estudios incluidos en el análisis de efectividad de la vacuna para *S. sonnei* son muy heterogéneos entre sí, con un valor de Q: 5.415 y de I^2 :44.59 (Figura 7a). Esto se debe a se evalúan 3 intervenciones diferentes, en poblaciones diferentes (3 endémicas) y diferentes edades (niños o adultos). Por esta razón, no es posible hacer un análisis de

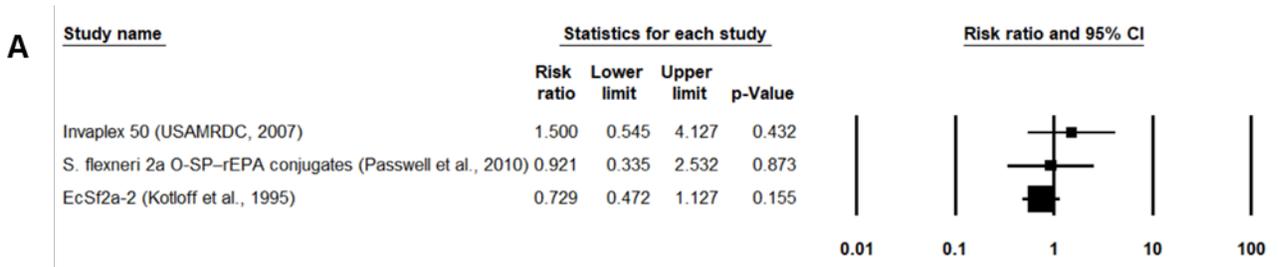
grupo de la medida de efecto o de sensibilidad. El gráfico de embudo este grupo de estudio muestra una distribución simétrica lo que nos hace pensar que existe un bajo riesgo de sesgo de publicación (Figura 7b).

Tabla 6. Eficacia de las vacunas para la prevención de enfermedad por *Shigella flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Nombre de la vacuna	Vacuna		Placebo		TAV _V %	Eficacia	
	n	N	n	N		TANV _{NV} %	EV%
Invaplex 50 (USAMRDC, 2007)	5	10	4	12	50.0	33.3	-50.00
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010)	7	1315	8	1384	0.5	0.6	7.91
EcSf2a-2 (Kotloff, 1995)	10	16	12	14	62.5	85.7	27.08

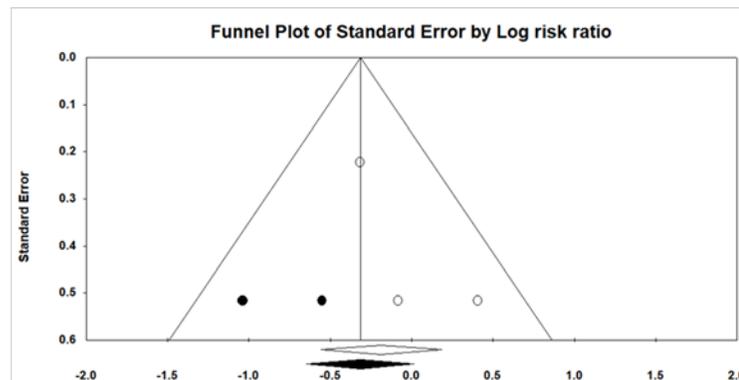
TAV, Tasa de ataque en vacunados (%); TANV, Tasa de ataque en no vacunados (%); EV, Efectividad vacunal (%); n, número de casos; N, total de individuos en ese grupo. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

Figura 8. Eficacia de las vacunas para la prevención de enfermedad por *Shigella flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



Test para heterogeneidad Valor de Q: 1.693, df (Q): 2, p: 0.429, I²:0.000

B



A. Gráfico de Forest plot que muestra el efecto estimado en cada estudio en Riesgo Relativo (RR), con sus respectivos IC al 95%, valor de p y los cálculos de heterogeneidad. Los resultados no están combinados. **B. Gráfico de embudo** que muestra el riesgo de sesgo de publicación, en blanco están los estudios publicados, y en negro los ideales para que sea simétrico. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

La vacuna EcSf2a-2, es una vacuna híbrida en la cual *Escherichia coli* K12 es vector vivo del plásmido de invasividad de *S. flexneri*. También presenta mutaciones en *aroD*, que codifica enzimas en la vía de síntesis de aminoácidos aromático que no se encuentran en los tejidos del huésped, por lo tanto, la bacteria es atenuada. Se administró una dosis oral de la vacuna a voluntarios de Estados Unidos entre 18 a 40 años. Se retó de forma artificial administrando la cepa virulenta de *S. flexneri* 2a y se consideró caso positivo: una persona con diarrea y fiebre $\geq 37.7^{\circ}\text{C}$ o con disentería (Tabla 4).

La tasa de ataque en vacunados fue de 62.5% y en no vacunados de 85.7%, con una Eficacia Vacunal de 27.08%, un RR de 0.729 ($p=155$) (Tabla 6, Figura 8a). Hubo más casos en los pacientes que recibieron placebo en comparación con quienes recibieron la vacuna, sin embargo, la eficacia fue baja. Aunque el RR muestra asociación protectora, que no es estadísticamente significativa. Aunque la vacuna fue inmunogénica y segura en todos los estudios anteriores, no mostró protección en contra de *S. flexneri*.

La vacuna de subunidad Invaplex50, está compuesta principalmente de un complejo macromolecular con LPS específico de *S. flexneri* 2a y proteínas IpaB, IpaC que lo hace altamente inmunogénico. La invasión de células epiteliales en colon es esencial para que se presente enfermedad por *Shigella spp.* En la superficie basolateral de la célula epitelial se activa el LPS permitiendo el acceso del complejo en forma de aguja T3SS a la célula del huésped, con IpaB en la punta de T3SS se inicia una cascada de eventos que junto a IpaC llevan a la invasión de la célula epitelial. La vacuna Invaplex 50 tiene el objetivo de generar respuesta inmunológica en contra de esos tres componentes esenciales para la invasión de la célula epitelial.

La vacuna Invaplex 50 se administró en 3 dosis intranasales (IN) cada 14 días a adultos (18-45 años) voluntarios en Estados Unidos. Se retó a los voluntarios 42 días después de recibir la última vacuna con una cepa patogénica *Shigella flexneri* 2a. La definición de caso fue: la presencia de disentería, diarrea y fiebre. Se dio seguimiento por 2.5 meses post reto (Tabla 4). La tasa de ataque en vacunados fue de 50% y en no vacunados de 33.3%, con una Eficacia Vacunal de -50%. El RR:1.500 ($p= 0.432$) (Tabla 6, Figura 8a).

El RR es indicador de asociación positiva de la vacuna con la enfermedad, pero no es estadísticamente significativo. Se observaron más casos en vacunados que en no

vacunados, por lo tanto, la vacuna se considera no efectiva. Los datos disponibles no están publicados en revista científica, por lo que se desconoce el análisis de los resultados por los autores del estudio. Los principales efectos adversos generados por esta vacuna estuvieron asociados a la aplicación intranasal, fueron leves y de frecuencia similar al grupo placebo. En cambio, la inmunogenicidad fue baja, tan solo 36.6% de los vacunados seroconvirtieron a niveles protectores en inmunidad humoral. Es posible que la vía intranasal no genere una buena estimulación de la respuesta inmune comparado con las otras vías y por lo tanto no sea eficaz en proteger contra *S. flexneri*.

La vacuna *S. flexneri* O-SP-rEPA tiene una composición similar a la de *S. sonnei* O-SP-rEPA, excepto que se succiniló la exoproteína recombinante A de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA) antes de la conjugación, para aumentar la unión al polisacárido específico tipo O (O-SP) del LPS de *S. flexneri* 2a O-SP (Passwell et al., 2010). La vacuna se administró en dos dosis intramusculares, cada 6 semanas, a niños israelitas de 1 a 4 años. Ya que los voluntarios vivían en una zona endémica el reto fue natural. La definición de caso fue: diarrea con cultivo de heces positivo para *S. flexneri*. Se les dio seguimiento por dos años (Tabla 4).

La tasa de ataque en vacunados fue de 0.5% y en no vacunados de 0.6%, con una Efectividad Vacunal de 7.91%, un RR de 0.921 ($p=0.873$) (Tabla 6, Figura 8a). Se considera una vacuna ineficaz, con un RR menor a 1, pero que no es estadísticamente significativo. Sin embargo, la vacuna produce pocos efectos adversos, siendo principalmente dolor en el sitio de la inyección y se considera inmunogénica. Por lo que se llega a la misma conclusión que los autores del estudio, no hubo suficientes casos de *S. flexneri* para poder evaluar eficacia.

A pesar de tener un valor de $Q: 1.693$ y de $I^2: 00.00\%$, los 3 estudios incluidos en el análisis de efectividad de la vacuna para *S. flexneri* son muy heterogéneos entre sí (Figura 8a). Esto se debe a que evalúan 3 intervenciones diferentes. Por lo tanto, no es posible hacer un análisis de grupo de la medida de efecto o de sensibilidad. El gráfico de embudo de este grupo de estudio muestra una distribución asimétrica lo que nos hace pensar que existe un alto riesgo de sesgo de publicación (Figura 8b).

Es importante recalcar que a pesar de que todos los candidatos en los que se evaluó eficacia presentaron un perfil aceptable de seguridad e inmunogenicidad, pero esto no se traduce directamente a eficacia. La única vacuna que ha probado ser eficaz hasta el momento es *S. sonnei*-rEPA en un ECCA realizado en (Cohen, 1997) pero esfuerzos más recientes no han mostrado ser eficaces como es el caso de *S. sonnei* O -SP-rEPA (Passwell, 2010). Ninguna de las vacunas incluidas fue eficaz para la prevención de *S. flexneri*.

A pesar de que los esfuerzos por tener una vacuna eficaz se han venido realizando desde 1970, aun no existe una vacuna con licencia. La principal dificultad en el desarrollo de estas vacunas ha sido la falta de consenso sobre las características ideales de una vacuna. No existía un perfil de seguridad deseado para la vacuna, ni tampoco estaba definido que correlaciones inmunológicas de protección (ICP) podían ser usadas como predicción de eficacia en ensayos clínicos en fase I y II. Solo recientemente se llegó a un consenso del modelo de infección controlada en humanos (Controlled Human Infection Model, CHIM) cuyo documento final fue publicado en diciembre 2019 (Talaat et al., 2019).

Otro avance importante es la publicación este año del borrador final de Características del Producto Preferidas para la vacuna contra *Shigella* spp. (OMS, 2020) en el que se dan las definiciones y características esperadas de nuevos productos. En este se describe que la eficacia vacunal debe ser de al menos 60% o más en la prevención de diarrea moderada a severa por *Shigella* spp. Bajo esas condiciones ninguna de las vacunas incluidas en este estudio cumple con esos requisitos. Sin embargo, se espera que los esfuerzos realizados para crear un consenso ayuden a definir mejores estrategias en la creación de un nuevo producto. Hay ensayos clínicos que están actualmente en fase de planeación o en fase I que podrían ser mas prometedores que los incluidos en esta revisión sistemática y metaanálisis.

IX. CONCLUSIONES

1. Las intervenciones incluidas para la prevención de diarrea por *S. sonnei* fueron las vacunas inactivadas *S. sonnei* r-EPA y 1790GAHB (GSK3536852A); y las atenuadas WRSS1, WRSs2 y WRSs3. Las intervenciones para la prevención de *S. flexneri* fueron las vacunas inactivadas *S. flexneri* r-EPA/ Flexyn2a, Invaplex50 y Sf2aWC; las atenuadas CVD1203, CVS1204, CVD1208, CVD1208S, SC602 y SFL124; y la vacuna hibrida EcSf2a-a. La mayoría de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión se encontraban en fase I. Solo una intervención se encontraba en fase III (*S. sonnei* r-EPA). La mayoría de los estudios evaluaron seguridad y/o inmunogenicidad, pero solo siete evaluaron eficacia vacunal.
2. Todas las vacunas incluidas en este metaanálisis se consideran seguras, aunque algunas presentaron más reactogenicidad que otras. La mayoría de las vacunas atenuadas se administraron de forma oral, y el efecto adverso más común fue diarrea. La mayoría de las vacunas inactivadas se administró vía intramuscular, siendo el efecto adverso más comunes dolor en el sitio de la inyección. Los efectos adversos fueron en su mayoría de severidad leve a moderada y transitorios. También se observó que a mayor dosis hay mayor frecuencia de efectos adversos.
3. La mayoría de las vacunas incluidas mostro una buena inmunogenicidad, en especial con seroconversión en contra de lipopolisacárido específico de *Shigella sonnei* o *Shigella flexneri*. En cuanto a la vía de administración, la mayoría de las vacunas orales o intramusculares reportaron mejor inmunogenicidad que las administradas vía intradérmica o intranasal.
4. De las intervenciones en las que se evaluó eficacia, solo la vacuna *S. sonnei*-rEPA demostró una eficacia mayor al 50% para prevenir diarrea por *Shigella sonnei*, pero su versión succilina no fue eficaz. Ninguna de las vacunas incluidas fue eficaz para la prevención de diarrea por *Shigella flexneri*.

X. RECOMENDACIONES

A investigadores

1. Al diseñar nuevos ensayos clínicos aleatorizados controlados sobre vacunas para la prevención de *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri* tomar en cuentas los hallazgos sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas analizadas en esta revisión sistemática y metaanálisis.
2. Aplicar el consenso del modelo de infección controlada en humanos (Controlled Human Infection Model, CHIM) para la vacuna de *Shigella* spp. que fue publicado en el 2019 para evitar heterogeneidad entre ensayos clínicos y poder hacer una evaluación del efecto del efecto de las vacunas.
3. Tomar en cuenta las Características del Producto Preferidas para la vacuna contra *Shigella* spp. publicado por la OMS este año (2020) para determinar las metas de las nuevas vacunas que se encuentran en ensayos clínicos y para futuras intervenciones.
4. Informar a futuros inversionistas de la necesidad de una vacuna eficaz para proteger sobre todo a niños menores de 5 años, adultos que viajan y personas que habitan en zonas endémicas, utilizando los hallazgos de esta revisión sistemática y metaanálisis para

A profesionales de la salud

1. Informar a pacientes y colegas sobre la prevalencia de Shigelosis, los riesgos de adquirir la infección y la necesidad de implementar medidas de prevención como lavado de manos, saneamiento de agua y alimentos.
2. Entender en que etapa se encuentra el desarrollo de la vacuna para prevención de diarrea por *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri*, utilizando esta revisión sistemática y metaanálisis como resumen de los resultados encontrados hasta la fecha.

XI. BIBLIOGRAFÍA

- Allen, P. M., Murphy, K. M., Schreiber, R. D., & Unanue, E. R. (1999). Immunology at 2000. *Immunity*, 11(6), 649–651. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80139-9](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80139-9)
- Anderson, M. C., Vonaesch, P., Saffarian, A., Marteyn, B. S., & Sansonetti, P. J. (2017). *Shigella sonnei* Encodes a Functional T6SS Used for Interbacterial Competition and Niche Occupancy. *Cell Host & Microbe*, 21(6), 769-776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.05.004>
- Anderson, M., Sansonetti, P. J., & Marteyn, B. S. (2016). *Shigella* Diversity and Changing Landscape: Insights for the Twenty-First Century. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, 45. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00045>
- Aragón, T. J., Vugia, D. J., Shallow, S., Samuel, M. C., Reingold, A., Angulo, F. J., & Bradford, W. Z. (2007). Case-Control Study of Shigellosis in San Francisco: The Role of Sexual Transmission and HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 44(3), 327–334. <https://doi.org/10.1086/510593>
- Ashida, H., Mimuro, H., & Sasakawa, C. (2015). *Shigella* manipulates host immune responses by delivering effector proteins with specific roles. *Frontiers in Immunology*, 6, 219. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00219>
- Ashkenazi, S., Passwell, J. H., Harlev, E., Miron, D., Dagan, R., Farzan, N., ... Group, and the I. P. S. S. (1999). Safety and Immunogenicity of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* 2a O-Specific Polysaccharide Conjugates in Children. *The Journal of Infectious Diseases*, 179(6 PG-1565–1568), 1565–1568. <https://doi.org/10.1086/314759>
- Blocker, A., Jouihri, N., Larquet, E., Gounon, P., Ebel, F., Parsot, C., ... Allaoui, A. (2001). Structure and composition of the *Shigella flexneri* “needle complex”, a part of its type III secreton. *Molecular Microbiology*, 39(3), 652–663. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169106>
- Bush, L., & Perez, M. (2016). Manual MSD versión para profesionales: Shigelosis

(Disentería bacilar). Retrieved from <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/shigelosis>

Caboni, M., Pédrón, T., Rossi, O., Goulding, D., Pickard, D., Citiulo, F., ... Gerke, C. (2015). An O Antigen Capsule Modulates Bacterial Pathogenesis in *Shigella sonnei*. *PLOS Pathogens*, *11*(3), e1004749. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004749>

Calcuttawala, F., Hariharan, C., Pazhani, G. P., Ghosh, S., & Ramamurthy, T. (2015). Activity spectrum of colicins produced by *Shigella sonnei* and genetic mechanism of colicin resistance in conspecific *S. sonnei* strains and *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *59*(1), 152–158. <https://doi.org/10.1128/AAC.04122-14>

Centers for Disease Control and Prevention. (2015). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. (J. Hamborsky, A. Kroger, & S. Wolfe, Eds.) (13th ed.). Washington D.C.: Public Health Foundation.

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Shigella-Shigellosis*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/shigella/index.html>

Chakraborty, S., Harro, C., DeNearing, B., Bream, J., Bauers, N., Dally, L., ... Walker, R. (2016). Evaluation of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Oral, Inactivated Whole-Cell *Shigella flexneri* 2a Vaccine in Healthy Adult Subjects. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, *23*(4), 315–325. <https://doi.org/10.1128/CVI.00608-15>

Cohen, D, Ashkenazi, S., Green, M., Lerman, Y., Slepon, R., Robin, G., ... Robbins, J. B. (1996). Safety and immunogenicity of investigational *Shigella* conjugate vaccines in Israeli volunteers. *Infection and Immunity*, *64*(10), 4074–4077. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8926071>

Cohen, D, Ashkenazi, S., Green, M. S., Yavzori, M., Orr, N., Slepon, R., ... Block, C. (1994). Safety and immunogenicity of the oral *E. coli* K12-S. *flexneri* 2a vaccine

- (EcSf2a-2) among Israeli soldiers. *Vaccine*, 12(15), 1436–1442.
[https://doi.org/10.1016/0264-410x\(94\)90153-8](https://doi.org/10.1016/0264-410x(94)90153-8)
- Cohen, Dani, Ashkenazi, S., Green, M. S., Gdalevich, M., Robin, G., Slepon, R., ... Robbins, J. B. (1997). Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *The Lancet*, 349(9046), 155–159. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06255-1)
- Das, J. K., Tripathi, A., Ali, A., Hassan, A., Dojosoeady, C., & Bhutta, Z. A. (2013). Vaccines for the prevention of diarrhea due to cholera, shigella, ETEC and rotavirus. *BMC Public Health*, 13 Suppl 3(Suppl 3), S11–S11.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-S3-S11>
- DuPont, H. L., Levine, M. M., Hornick, R. B., & Formal, S. B. (1989). Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, 159(6), 1126–1128. <https://doi.org/10.1093/infdis/159.6.1126>
- Fredlund, J., & Enninga, J. (2014). Cytoplasmic access by intracellular bacterial pathogens. *Trends in Microbiology*, 22(3), 128–137.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.01.003>
- Frenck, R. W. J., Baqar, S., Alexander, W., Dickey, M., McNeal, M., El-Khorazaty, J., ... Venkatesan, M. M. (2018). A Phase I trial to evaluate the safety and immunogenicity of WRSs2 and WRSs3; two live oral candidate vaccines against *Shigella sonnei*. *Vaccine*, 36(32 Pt B), 4880–4889.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.063>
- GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11), 1211–1228. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1)
- Gerke, C., Colucci, A. M., Giannelli, C., Sanzone, S., Vitali, C. G., Sollai, L., ... Saul, A. (2015). Production of a *Shigella sonnei* Vaccine Based on Generalized Modules for

Membrane Antigens (GMMA), 1790GAHB. *PLOS ONE*, 10(8), e0134478.

Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134478>

GlaxoSmithKline. (2018). A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Vaccine Designed to Protect Against Infection With *Shigella Sonnei* in Healthy Adults. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527173>. Retrieved from NS -

Hervé, C., Laupèze, B., Del Giudice, G., Didierlaurent, A. M., & Tavares Da Silva, F. (2019). The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*, 4, 39. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>

Higgins, J. P., & Green, S. (2011). Identifying and measuring heterogeneity. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*.

Higgins, J., Sterne, J., Savović, J., Page, M., Hróbjartsson, A., Boutron, I., ... Eldridge, S. (2016). A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In J. Chandler, J. McKenzie, I. Boutron, & V. Welch (Eds.), *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601>

Holt, K. E., Thieu Nga, T. V., Thanh, D. P., Vinh, H., Kim, D. W., Vu Tra, M. P., ... Baker, S. (2013). Tracking the establishment of local endemic populations of an emergent enteric pathogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(43), 17522–17527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308632110>

Kadurugamuwa, J. L., Rohde, M., Wehland, J., & Timmis, K. N. (1991). Intercellular spread of *Shigella flexneri* through a monolayer mediated by membranous protrusions and associated with reorganization of the cytoskeletal protein vinculin. *Infection and Immunity*, 59(10), 3463–3471.

Khalil, I. A., Troeger, C., Blacker, B. F., Rao, P. C., Brown, A., Atherly, D. E., ... Reiner, R. C. (2018). Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990-2016. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(11), 1229–1240. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30475-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30475-4)

- Khalil, I., Troeger, C. E., Blacker, B. F., & Reiner, R. C. (2019). Capturing the true burden of Shigella and ETEC: The way forward. *Vaccine*.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.031>
- Kotloff, K L, Losonsky, G. A., Nataro, J. P., Wasserman, S. S., Hale, T. L., Taylor, D. N., ... Levine, M. M. (1995). Evaluation of the safety, immunogenicity, and efficacy in healthy adults of four doses of live oral hybrid Escherichia coli-Shigella flexneri 2a vaccine strain EcSf2a-2. *Vaccine*, 13(5), 495–502. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(94\)00011-b](https://doi.org/10.1016/0264-410x(94)00011-b)
- Kotloff, K L, Noriega, F., Losonsky, G. A., Sztein, M. B., Wasserman, S. S., Nataro, J. P., & Levine, M. M. (1996). Safety, immunogenicity, and transmissibility in humans of CVD 1203, a live oral Shigella flexneri 2a vaccine candidate attenuated by deletions in aroA and virG. *Infection and Immunity*, 64(11), 4542–4548.
- Kotloff, Karen L, Pasetti, M. F., Barry, E. M., Nataro, J. P., Wasserman, S. S., Sztein, M. B., ... Levine, M. M. (2004). Deletion in the Shigella enterotoxin genes further attenuates Shigella flexneri 2a bearing guanine auxotrophy in a phase 1 trial of CVD 1204 and CVD 1208. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(10), 1745–1754. <https://doi.org/10.1086/424680>
- Kotloff, Karen L, Simon, J. K., Pasetti, M. F., Sztein, M. B., Wooden, S. L., Livio, S., ... Levine, M. M. (2007). Safety and immunogenicity of CVD 1208S, a live, oral DeltaguaBA Deltasen Deltaset Shigella flexneri 2a vaccine grown on animal-free media. *Human Vaccines*, 3(6), 268–275. <https://doi.org/10.4161/hv.4746>
- Kotloff, Karen L, Taylor, D. N., Sztein, M. B., Wasserman, S. S., Losonsky, G. A., Nataro, J. P., ... Hale, T. L. (2002). Phase I evaluation of delta virG Shigella sonnei live, attenuated, oral vaccine strain WRSS1 in healthy adults. *Infection and Immunity*, 70(4), 2016–2021. <https://doi.org/10.1128/iai.70.4.2016-2021.2002>
- Lan, R., & Reeves, P. R. (2002). Escherichia coli in disguise: molecular origins of Shigella. *Microbes and Infection*, 4(11), 1125–1132. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12361912>

- Launay, O., Lewis, D. J. M., Anemona, A., Loulergue, P., Leahy, J., Sciré, A. S., ... Podda, A. (2017). Safety Profile and Immunologic Responses of a Novel Vaccine Against *Shigella sonnei* Administered Intramuscularly, Intradermally and Intranasally: Results From Two Parallel Randomized Phase 1 Clinical Studies in Healthy Adult Volunteers in Europe. *EBioMedicine*, 22, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.07.013>
- Levine, M. M., Kotloff, K. L., Barry, E. M., Pasetti, M. F., & Sztein, M. B. (2007). Clinical trials of *Shigella* vaccines: two steps forward and one step back on a long, hard road. *Nature Reviews. Microbiology*, 5(7), 540–553. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1662>
- Li, A., Cam, P. D., Islam, D., Minh, N. B., Huan, P. T., Rong, Z. C., ... Lindberg, A. A. (1994). Immune responses in Vietnamese children after a single dose of the auxotrophic, live *Shigella flexneri* Y vaccine strain SFL124. *The Journal of Infection*, 28(1), 11–23. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)94006-1](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)94006-1)
- Mao, Y., Cui, E., Bao, C., Liu, Z., Chen, S., Zhang, J., ... Wang, Z. (2013). Changing trends and serotype distribution of *Shigella* species in Beijing from 1994 to 2010. *Gut Pathogens*, 5, 21. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-21>
- Mattock, E., & Blocker, A. J. (2017). How Do the Virulence Factors of *Shigella* Work Together to Cause Disease? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 64. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00064>
- Mostowy, S., Sancho-Shimizu, V., Hamon, M. A., Simeone, R., Brosch, R., Johansen, T., & Cossart, P. (2011). p62 and NDP52 proteins target intracytosolic *Shigella* and *Listeria* to different autophagy pathways. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(30), 26987–26995. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.223610>
- Mostowy Serge, Bonazzi Matteo, Hamon Mélanie Anne, Tham To Nam, Mallet Adeline, Lelek Mickaël, Gouin Edith, Demangel Caroline, Brosch Roland, Zimmer Christophe, Sartori Anna, Kinoshita Makoto, Lecuit Marc, C. P. (2010). Entrapment of Intracytosolic Bacteria by Septin Cage-like Structures. *Cell Host & Microbe*, 8(5), 433–444. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.10.009>

- Muturi-Kioi, V., Lewis, D., Launay, O., Leroux-Roels, G., Anemona, A., Loulergue, P., ... Podda, A. (2016). Neutropenia as an Adverse Event following Vaccination: Results from Randomized Clinical Trials in Healthy Adults and Systematic Review. *PloS One*, 11(8), e0157385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157385>
- Obiero, C. W., Ndiaye, A. G. W., Sciré, A. S., Kaunyangi, B. M., Marchetti, E., Gone, A. M., ... Podda, A. (2017). A Phase 2a Randomized Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of the 1790GAHB Generalized Modules for Membrane Antigen Vaccine against *Shigella sonnei* Administered Intramuscularly to Adults from a Shigellosis-Endemic Country. *Frontiers in Immunology*, 8, 1884. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01884>
- OMS. (2016). Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations; TRS 1004, Annex 9. Retrieved from https://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1
- OMS. (2020). DRAFT WHO Preferred Product Characteristics for Vaccines against *Shigella*. Retrieved from https://www.who.int/immunization/research/ppc-tpp/PPC_Shigella_draft_for_review_april2020.pdf?ua=1
- Passwell, J. H., Ashkenazi, S., Banet-Levi, Y., Ramon-Saraf, R., Farzam, N., Lerner-Geva, L., ... Schneerson, R. (2010). Age-related efficacy of *Shigella* O-specific polysaccharide conjugates in 1-4-year-old Israeli children. *Vaccine*, 28(10), 2231–2235. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.12.050>
- PATH. (2017). *Shigella* WRSS1 Vaccine Trial in Bangladesh. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934178>. Retrieved from NS -
- Pitisuttithum, P., Islam, D., Chamnanchanunt, S., Ruamsap, N., Khantapura, P., Kaewkungwal, J., ... Bodhidatta, L. (2016). Clinical Trial of an Oral Live *Shigella sonnei* Vaccine Candidate, WRSS1, in Thai Adults. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, 23(7), 564–575. <https://doi.org/10.1128/CVI.00665-15>
- Plotkin, S. A. (2005). Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine*, 11(4), S5–

S11. <https://doi.org/10.1038/nm1209>

- Puerta-García, A., & Mateos-Rodríguez, F. (2010). Enterobacterias. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(51), 3426–3431. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70056-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70056-1)
- PulseNet International. (2019). PulseNet Latin America & Caribbean. Retrieved from <http://www.pulsenetinternational.org/networks/latinamerica/>
- Rahman, K. M., Arifeen, S. El, Zaman, K., Rahman, M., Raqib, R., Yunus, M., ... Baqui, A. H. (2011). Safety, dose, immunogenicity, and transmissibility of an oral live attenuated *Shigella flexneri* 2a vaccine candidate (SC602) among healthy adults and school children in Matlab, Bangladesh. *Vaccine*, 29(6), 1347–1354. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.035>
- Raqib, R., Sarker, P., Zaman, K., Alam, N. H., Wierzba, T. F., Maier, N., ... Venkatesan, M. M. (2019). A phase I trial of WRSS1, a *Shigella sonnei* live oral vaccine in Bangladeshi adults and children. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(6), 1326–1337. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1575165>
- Rashid, H., & Rahman, M. (2015). Possible transfer of plasmid mediated third generation cephalosporin resistance between *Escherichia coli* and *Shigella sonnei* in the human gut. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 30, 15–18. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.11.023>
- Ray, K., Marteyn, B., Sansonetti, P. J., & Tang, C. M. (2009). Life on the inside: the intracellular lifestyle of cytosolic bacteria. *Nature Reviews. Microbiology*, 7(5), 333–340. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2112>
- Riddle, M. S., Kaminski, R. W., Di Paolo, C., Porter, C. K., Gutierrez, R. L., Clarkson, K. A., ... Gambillara Fonck, V. (2016). Safety and Immunogenicity of a Candidate Bioconjugate Vaccine against *Shigella flexneri* 2a Administered to Healthy Adults: a Single-Blind, Randomized Phase I Study. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 23(12), 908–917. <https://doi.org/10.1128/CVI.00224-16>

- Robin, G., Keisari, Y., Slepon, R., Ashkenazi, S., & Cohen, D. (1999). Quantitative analysis of IgG class and subclass and IgA serum response to *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* 2a polysaccharides following vaccination with *Shigella* conjugate vaccines. *Vaccine*, *17*(23-24 PG-3109–15), 3109–3115.
[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00136-x](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00136-x)
- Romero Cabello, R. (2007). *Shigella*. In Editorial Médica Panamericana (Ed.), *Microbiología y Parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. (3a ed., pp. 773–784). México D.F.
- Sack, D. A., Hoque, A. T., Huq, A., & Etheridge, M. (1994). Is protection against shigellosis induced by natural infection with *Plesiomonas shigelloides*? *Lancet (London, England)*, *343*(8910), 1413–1415. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92531-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92531-3)
- Sallusto, F., Lanzavecchia, A., Araki, K., & Ahmed, R. (2010). From vaccines to memory and back. *Immunity*, *33*(4), 451–463. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.008>
- Sansonetti, P. J. (2006). The bacterial weaponry: lessons from *Shigella*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1072*, 307–312.
<https://doi.org/10.1196/annals.1326.025>
- Schroeder, G. N., & Hilbi, H. (2008). Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clinical Microbiology Reviews*, *21*(1), 134–156. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-07>
- Shrivastava, S., & Mande, S. S. (2008). Identification and functional characterization of gene components of Type VI Secretion system in bacterial genomes. *PloS One*, *3*(8), e2955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002955>
- Silverman, J. M., Brunet, Y. R., Cascales, E., & Mougous, J. D. (2012). Structure and regulation of the type VI secretion system. *Annual Review of Microbiology*, *66*, 453–472. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-121809-151619>
- Sirianni, A., Krokowski, S., Lobato-Marquez, D., Buranyi, S., Pfanzelter, J., Galea, D., ... Mostowy, S. (2016). Mitochondria mediate septin cage assembly to promote

autophagy of Shigella. *EMBO Reports*, 17(7), 1029–1043.
<https://doi.org/10.15252/embr.201541832>

Talaat, K. R., Bourgeois, A. L., Frenck, R. W., Chen, W. H., MacLennan, C. A., Riddle, M. S., ... Porter, C. K. (2019). Consensus Report on Shigella Controlled Human Infection Model: Conduct of Studies. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(Suppl 8), S580–S590. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz892>

Taylor, D. N., Phillip, D. F., Zapor, M., Trofa, A., Van de Verg, L., Hartman, A., ... Sadoff, J. C. (1994). Outpatient studies of the safety and immunogenicity of an auxotrophic Escherichia coli K-12-Shigella flexneri 2a hybrid vaccine candidate, EcSf2a-2. *Vaccine*, 12(6), 565–568. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(94\)90318-2](https://doi.org/10.1016/0264-410x(94)90318-2)

The, H. C., Thanh, D. P., Holt, K. E., Thomson, N. R., & Baker, S. (2016). The genomic signatures of Shigella evolution, adaptation and geographical spread. *Nature Reviews. Microbiology*, 14(4), 235–250. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.10>

Thompson, C. N., Duy, P. T., & Baker, S. (2015). The Rising Dominance of Shigella sonnei: An Intercontinental Shift in the Etiology of Bacillary Dysentery. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(6), e0003708. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003708>

Torraca, V., Kaforou, M., Watson, J., Duggan, G. M., Guerrero-Gutierrez, H., Krokowski, S., ... Mostowy, S. (2019). Shigella sonnei infection of zebrafish reveals that O-antigen mediates neutrophil tolerance and dysentery incidence. *PLOS Pathogens*, 15(12), e1008006. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008006>

Ud-Din, A. I. M. S., Wahid, S. U. H., Latif, H. A., Shahnaij, M., Akter, M., Azmi, I. J., ... Talukder, K. A. (2013). Changing trends in the prevalence of Shigella species: emergence of multi-drug resistant Shigella sonnei biotype g in Bangladesh. *PloS One*, 8(12), e82601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082601>

US Army Medical Research and Development Command. (2007). Shigella Flexneri 2a Invaplex 50 Vaccine Dose Finding and Assessment of Protection. Retrieved from

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00485134>

van Bohemen, C. G., Lionarons, R. J., van Bodegom, P., Dinant, H. J., Landheer, J. E., Nabbe, A. J., ... Zanen, H. C. (1985). Susceptibility and HLA-B27 in post-dysenteric arthropathies. *Immunology*, *56*(2), 377–379. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3902627>

Welch, M. D., & Way, M. (2013). Arp2/3-mediated actin-based motility: a tail of pathogen abuse. *Cell Host & Microbe*, *14*(3), 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.011>

Yang, F., Yang, J., Zhang, X., Chen, L., Jiang, Y., Yan, Y., ... Jin, Q. (2005). Genome dynamics and diversity of *Shigella* species, the etiologic agents of bacillary dysentery. *Nucleic Acids Research*, *33*(19), 6445–6458. <https://doi.org/10.1093/nar/gki954>

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Indicador	Valor	Escala
Tipo de vacuna	Clasificación de la vacuna utilizada en el ensayo clínico	Nombre del tipo de vacunas	Vacunas vivas atenuadas Vacunas inactivadas	Nominal
Fase de ensayo clínico	Fase de investigación del ensayo clínico	Fase del ensayo clínico	Fase I Fase II Fase III Fase IV	Nominal
Ruta de administración	Ruta donde se administra la intervención o el placebo	Nombre de la ruta	Oral Intramuscular Intradérmica Intranasal	Nominal
País	País donde se realizó en ensayo clínico	Nombre del país	Estados Unidos Israel Tailandia Bangladesh Kenia Francia Reino Unido Vietnam	Nominal
Efectos adversos gastrointestinales post-vacunación	Presencia de efectos adversos gastrointestinales después de vacunación	Presencia de efectos adversos	Si No	Nominal
Efectos adversos sistémicos post-vacunación	Presencia de efectos adversos sistémicos después de vacunación	Presencia de efectos adversos	Si No	Nominal
Efectos adversos locales	Presencia de efectos adversos locales después de la vacunación	Presencia de efectos adversos	Si No	Nominal

Seroconversión a niveles protectores de células productoras de anticuerpos (ASC) IgA	Individuos con aumento significativo de ASC en contra de Antígenos específicos de contra <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de ASC de IgG	Individuos con aumento significativo de ASC en contra de Antígenos específicos de contra <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de ASC de IgM	Individuos con aumento significativo de ASC en contra de Antígenos específicos de contra <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de anticuerpos en sobrenadantes de linfocitos (ALS) para IgA	Individuos con aumento significativo de ALS en contra de Antígenos específicos de contra <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de ALS para IgG	Individuos con aumento significativo de ALS en contra de Antígenos específicos de contra <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de ALS para IgM	Individuos con aumento significativo de ALS en contra de Antígenos específicos de contra <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal

Seroconversión a niveles protectores de Inmunoglobulina A en suero	Individuos con ≥ 4 veces aumento en niveles de Ig A contra de antígenos de <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de Inmunoglobulina A en heces	Individuos con ≥ 4 veces aumento en niveles de Ig A contra antígenos de <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con conversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de Inmunoglobulina G en suero	Individuos con ≥ 4 veces aumento en niveles de Ig G contra antígenos de <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Seroconversión a niveles protectores de Inmunoglobulina M en suero	Individuos con ≥ 4 veces aumento en niveles de Ig M contra antígenos de <i>Shigella</i> después de la vacuna	Número de individuos con seroconversión	Si No	Nominal
Tipo de reto	Tipo de reto que se utilizó para probar eficacia de la vacuna	Tipo de reto	Natural (zona endémica) Artificial (Ingestión de concentrado de bacteria)	Nominal
Eficacia de la vacuna	Eficacia de la vacuna para prevenir diarrea por <i>Shigella spp.</i>	% de eficacia	Eficaz No eficaz	Nominal
Medida del efecto de la vacuna	Medida del efecto mediante Riesgo Relativo	Riesgo relativo	RR= < 1 Asociación negativa RR= > 1 Asociación positiva RR= 1 sin asociación	Intervalo

Anexo 2. Instrumentos de recolección de la información

Tabla 1. Rubrica para la selección de estudios para esta revisión sistemática.

Rubrica de selección de estudio	Si / No
Tipo de estudios, ensayo clínico aleatorizado controlado que cumple con todos los siguientes:	
a. Ensayo clínico controlado	
b. Participantes fueron aleatorizados en los diferentes grupos	
Tipo de participante, incluye al menos uno de los siguientes:	
a. Adultos sanos	
b. Niños sanos	
Tipo de intervención, incluye al menos uno de los siguientes:	
a. Vacuna para la prevención de diarrea por <i>S. sonnei</i>	
b. Vacuna para la prevención de diarrea por <i>S. flexneri</i>	
Grupo de comparación, incluye al menos uno de los siguientes:	
a. Control o placebo	
b. Otra vacuna que no sea para prevención de la misma especie de Shigella.	
Tipo de resultado. Incluye al menos uno de los siguientes:	
a. Evaluación de Eficacia: Participantes retados de forma artificial o natural	
b. análisis de seguridad: Incluye análisis de efectos adversos después de aplicación de vacuna o placebo	
c. análisis de respuesta inmunológica	
Criterios de exclusión: Uno basta para excluir el estudio	
a. No cumplir con los criterios de inclusión	
b. Resultados del ensayo clínico no disponibles.	
c. Artículo científico en otro idioma además de inglés o español sin información completa disponible para traducción.	
INCLUIR	
EXCLUIR	

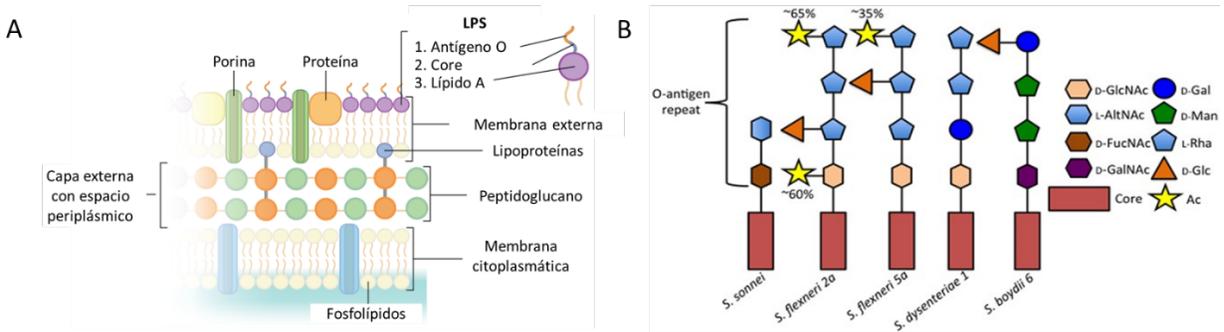
Tabla 2. Formato para la extracción de información en el programa COVIDENCE sobre los ECCA de las vacunas para la prevención de enfermedad por *Shigella flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

ENSAYO CLÍNICO N°1	
(TÍTULO DEL ESTUDIO)	
Identificación	
Detalles del estudio	
Fuente de financiamiento	
País	
Localidad	
Comentarios	
Información de contacto	
Nombre del autor	
Institución	
Correo	
Información adicional	
Número ntc	
Año	
Métodos	
Diseño	
Grupo	
Randomización	
Nivel de intervención	
Enmascaramiento	
Propósito primario	
Fase del estudio	
Población	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Características de la población	
Género, raza, etnicidad	
Intervenciones y resultados	
Intervenciones	
Nombre de la intervención	
Descripción de la intervención	
Dosis, ruta, componentes	
Resultados	
Eficacia	
Seguridad	
Inmunogenicidad	

Fuente: COVIDENCE

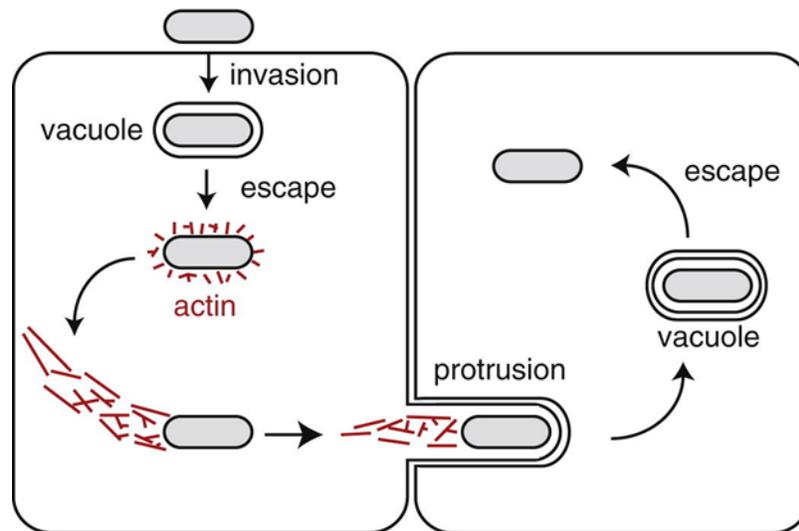
Anexo 5: Tablas y figuras

Figura 1. Estructura de la bacteria *Shigella*.



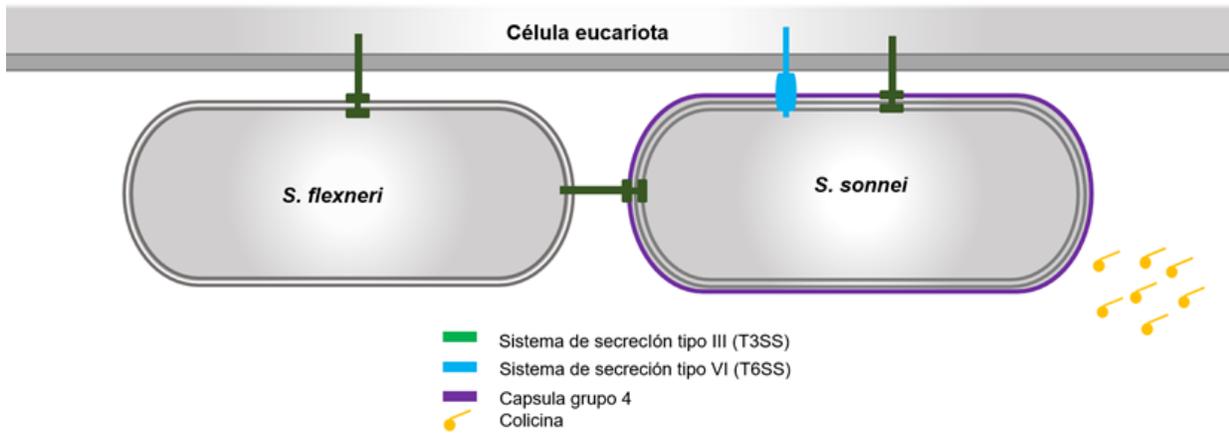
A. Pared celular de bacteria gram negativa. Se observan sus 3 capas la membrana interna, la capa y la membrana externas, así como la estructura de lipopolisacáridos (LPS). Imagen modificada de original *Cell wall* de Linda Bruslind <http://library.open.oregonstate.edu/microbiology/chapter/bacteria-cell-walls/>.
B. Comparación de LPS de las 4 especies de *Shigella*. En la imagen se observa el core o núcleo y el oligosacárido de repetición, antígeno O, que sirve para diferenciar los serotipos de *Shigella*. **Fuente:** M. Anderson et al., 2016.

Figura 2. Invasión de célula a célula por *S. flexneri*.



Esquema de mecanismo utilizado por *Shigella flexneri* para polimerizar actina e invadir células adyacentes
Fuente: Welch & Way, 2013.

Figura 3. Diferencias entre *S. flexneri* y *S. sonnei*.



Dibujo representativo de las diferencias de las dos principales especies de *Shigella* basado principalmente en la información tomada de M. C. Anderson et al., 2017; Caboni et al., 2015 .

Tabla 1. Características del género *Shigella* en cultivo y pruebas bioquímicas.

- Crecimiento fastidioso (requiere medios selectivos)
- Aerobios o anaerobios facultativos
- Temperatura optima de crecimiento de 37°C
- pH de 7.6 y 7.8
- No produce ácido sulfhídrico
- No desdobla la urea
- Reduce nitratos a nitritos
- Voges-Proskauer negativo
- Citrato negativo
- Lactosa negativa
- Fermentadoras de glucosa que producen acido, pero no gas

Fuente: Romero Cabello, 2007

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos controlado aleatorizado incluidos en este estudio sobre vacunas para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

N°	Referencia	Nombre del ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA)	Nombre de la Intervención (vacuna)	Fase	Especie	Tipo de vacuna	Vía y dosis	Edad (años)	País
1	US Army Medical Research Development Command, 2007	Shigella Flexneri 2a Invaplex 50 Vaccine Dose Finding and Assessment of Protection	Invaplex 50	I & II	<i>S. flexneri</i>	Inactivada de subunidad	IN, 3	18-45	USA
2	Passwell et al., 2010	Age-related efficacy of Shigella O-specific polysaccharide conjugates in 1-4-year-old Israeli children.	<i>S. sonnei</i> & <i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA	III	<i>S. flexneri</i> & <i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad conjugada	IM, 2	1-4	Israel
3	Cohen et al., 1997	Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational Shigella sonnei conjugate vaccine in young adults.	<i>S. sonnei</i> -rEPA	II	<i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad conjugada	IM, 1	18-22	Israel
			EcSf2a-2	II	<i>S. flexneri</i>	Híbrida con vector vivo	Oral, 4		
4	Robin et al., 1999	Quantitative analysis of IgG class and subclass and IgA serum response to Shigella sonnei and Shigella flexneri 2a polysaccharides following vaccination with Shigella conjugate vaccines.	<i>S. sonnei</i> -rEPA, <i>S. flexneri</i> 2a-rEPA	I	<i>S. flexneri</i> & <i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad conjugada	IM, 1	18-22	Israel
5	D Cohen et al., 1996	Safety and immunogenicity of investigational Shigella conjugate vaccines in Israeli volunteers.	<i>S. sonnei</i> -rEPA, <i>S. flexneri</i> 2a-rEPA	I	<i>S. flexneri</i> & <i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad conjugada	IM, 2	18-22	Israel
6	Ashkenazi et al., 1999	Safety and Immunogenicity of Shigella sonnei and Shigella flexneri 2a O-Specific Polysaccharide Conjugates in Children	<i>S. sonnei</i> -rEPA, <i>S. flexneri</i> 2a-rEPA	I	<i>S. flexneri</i> & <i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad conjugada	IM, 2	4-7	Israel
7	Pitisuttithum et al., 2016	Clinical Trial of an Oral Live Shigella sonnei Vaccine Candidate, WRSS1, in Thai Adults.	WRSS1	I & II	<i>S. sonnei</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1	20-40	Tailandia
8	Raqib et al., 2019	A phase I trial of WRSS1, a Shigella sonnei live oral vaccine in Bangladeshi adults and children.	WRSS1	I	<i>S. sonnei</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1 ó 3	18-39/5-9	Bangladesh
9	PATH, 2017	Shigella WRSS1 Vaccine Trial in Bangladesh	WRSS1	I	<i>S. sonnei</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 3	1-2	Bangladesh
10	Kotloff et al., 2002	Phase I evaluation of delta virG Shigella sonnei live, attenuated, oral vaccine strain WRSS1 in healthy adults.	WRSS1	I	<i>S. sonnei</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1	18-40	USA

N°	Referencia	Nombre del ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA)	Nombre de la Intervención (vacuna)	Fase	Especie	Tipo de vacuna	Vía y dosis	Edad (años)	País
11	Frenck et al., 2018	A Phase I trial to evaluate the safety and immunogenicity of WRSs2 and WRSs3; two live oral candidate vaccines against <i>Shigella sonnei</i> .	WRSs2 & WRSs3	I	<i>S. sonnei</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1	18-45	USA
12	Obiero et al., 2017	A Phase 2a Randomized Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of the 1790GAHB Generalized Modules for Membrane Antigen Vaccine against <i>Shigella sonnei</i> Administered Intramuscularly to Adults from a Shigellosis-Endemic Country.	1790GAHB	Ila	<i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad	IM, 2	18-45	Kenia
13	Launay et al., 2017	Study 1. Safety Profile and Immunologic Responses of a Novel Vaccine Against <i>Shigella sonnei</i> Administered Intramuscularly, Intradermally and Intranasally: Results from Two Parallel Randomized Phase 1 Clinical Studies in Healthy Adult Volunteers in Europe.	1790GAHB	I	<i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad	IM, 3	18-45	France
14	Launay et al., 2017	Study 2. Safety Profile and Immunologic Responses of a Novel Vaccine Against <i>Shigella sonnei</i> Administered Intramuscularly, Intradermally and Intranasally: Results from Two Parallel Randomized Phase 1 Clinical Studies in Healthy Adult Volunteers in Europe	1790GAHB	I	<i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad	ID, IN, IM, 3	18-45	UK
15	GlaxoSmithKline, 2018	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Vaccine Designed to Protect Against Infection with <i>Shigella Sonnei</i> in Healthy Adults	GSK3536852A (1790GAHB)	Ila	<i>S. sonnei</i>	Inactivada de subunidad	IM, 2	18-50	USA
16	Kotloff et al., 1996	Safety, immunogenicity, and transmissibility in humans of CVD 1203, a live oral <i>Shigella flexneri</i> 2a vaccine candidate attenuated by deletions in <i>aroA</i> and <i>virG</i> .	CVD1203	I	<i>S. flexneri</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral	18-40	USA
17	Kotloff et al., 2004	Deletion in the <i>Shigella</i> enterotoxin genes further attenuates <i>Shigella flexneri</i> 2a bearing guanine auxotrophy in a phase 1 trial of CVD 1204 and CVD 1208.	CVD1204 & CVD1208	I	<i>S. flexneri</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1	18 - 40	USA
18	Kotloff et al., 2007	Safety and immunogenicity of CVD 1208S, a live, oral DeltaguaBA Deltasen Deltaset <i>Shigella flexneri</i> 2a vaccine grown on animal-free media.	CVD1208S	I	<i>S. flexneri</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1	18 - 45	USA
19	Cohen et al., 1994	Safety and immunogenicity of the oral <i>E. coli</i> K12-S. <i>flexneri</i> 2a vaccine (EcSf2a-2) among Israeli soldiers.	EcSf2a-2	I	<i>S. flexneri</i>	Hibrida con vector vivo	Oral, 4	19 - 45	Israel

N°	Referencia	Nombre del ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA)	Nombre de la Intervención (vacuna)	Fase	Especie	Tipo de vacuna	Vía y dosis	Edad (años)	País
20	Kotloff et al., 1995	Evaluation of the safety, immunogenicity, and efficacy in healthy adults of four doses of live oral hybrid Escherichia coli-Shigella flexneri 2a vaccine strain EcSf2a-2.	EcSf2a-2	II	<i>S. flexneri</i>	Híbrida con vector vivo	Oral, 4	18-40	USA
21	Taylor et al., 1994	Outpatient studies of the safety and immunogenicity of an auxotrophic Escherichia coli K-12-Shigella flexneri 2a hybrid vaccine candidate, EcSf2a-2.	EcSf2a-2	II	<i>S. flexneri</i>	Híbrida con vector vivo	Oral, 4	Adultos <30	USA
22	Riddle et al., 2016	Safety and Immunogenicity of a Candidate Bioconjugate Vaccine against Shigella flexneri 2a Administered to Healthy Adults: a Single-Blind, Randomized Phase I Study.	Flexyn2a (<i>S. flexneri</i> 2a-rEPA)	I	<i>S. flexneri</i>	Inactivada de subunidad conjugada	IM, 3	18-50	USA
23	Rahman et al., 2011	Safety, dose, immunogenicity, and transmissibility of an oral live attenuated Shigella flexneri 2a vaccine candidate (SC602) among healthy adults and school children in Matlab, Bangladesh.	SC602	I	<i>S. flexneri</i>	Atenuada de ADN recombinante	Oral, 1	20-39 / 8-10	Bangladesh
24	Chakraborty et al., 2016	Evaluation of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Oral, Inactivated Whole-Cell Shigella flexneri 2a Vaccine in Healthy Adult Subjects.	Sf2aWC	I	<i>S. flexneri</i>	Inactivada de microorganismo completo	Oral, 3	18-45	USA
25	Li et al., 1994	Immune responses in Vietnamese children after a single dose of the auxotrophic, live Shigella flexneri Y vaccine strain SFL124.	SFL124	I	<i>S. flexneri</i>	Atenuada	Oral, 1	9-14	Vietnam

Fuente: Datos extraídos de los ECCA.

Tabla 3. Efectos adversos post vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. sonnei* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

A	Intervenciones que reportan EA gastrointestinales	Diarrea		Disentería		Náuseas		Vómito		Dolor abdominal		Retortijón		Distensión		Tenesmo		RR	ρ	
		V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C			
		S. sonnei O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D1					1.5	0.7	2.0	1.0										
S. sonnei O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D2					0.6	0.8	0.6	1.0												
WRSS1 (Pitisuttithum, 2016)	15.4	33.3	0.0	0.0	7.7	0.0			7.7	50.0						0.0	16.7	0.37	0.44	
WRSS1 (Raqib, 2019)	3.3	0.0	2.1	0.0	6.6	33			16.7	22.2	10.0	22.2	10.0	10.0				0.69	0.75	
WRSS1 (Raqib, 2019) niños									10.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0						
WRSS1 (PATH, 2017)	41.7	50.0	8.3	0.0	0.0	0.0	8.3	0.0	0.0	25.0				0.0	0.0			0.61	0.72	
WRSS1 (Kotloff, 2002)	14.8	0.0	0.0	0.0							33.3	0.0						3.74	0.35	
WRSS2 (Frenck, 2018)	15.0	0.0						2.5	0.0			20.0	11.1					1.61	0.73	
WRSS3 (Frenck, 2018)	12.5	0.0						0.0	0.0			17.5	11.1					2.06	0.56	
1790GAHB IM (Obiero, 2017)	6.3	0.0			4.2	0.0	2.1	0.0	2.1	0.0								2.149	0.63	

B	Intervenciones que reportan EA sistémicos	Fiebre		Escalofríos		Cefalea		Mialgia		Artralgia		Malestar general		Fatiga		RR	ρ		
		V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C				
		S. sonnei O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D1	3.9	5.3															
S. sonnei O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D2	2.6	3.8																	
S. sonnei-rEPA (D Cohen, 1996) D1	1.6	0.0														2.91	0.51		
WRSS1 (Pitisuttithum, 2016)	15.4	0.0			7.7	16.7	7.7	16.7								0.81	0.88		
WRSS1 (Raqib, 2019) adultos	6.7	0.0	6.7	0.0	26.7	44.4	0.0	0.0			3.3	0.0			1.11	0.94			
WRSS1 (Raqib, 2019) niños	8.3	6.3	0.0	0.0	2.1	6.3	2.1	6.3			0.0	0.0							
WRSS1 (PATH, 2017)	8.3	0.0														1.15	0.93		
WRSS1 (Kotloff, 2002)	11.1	0.0			29.6	0.0			3.7	0.0	7.4	0.0			1.79	0.70			
WRSS2 (Frenck, 2018)	2.5	0.0			32.5	22.2	5.0	11.1	2.5	11.1					0.57	0.66			
WRSS3 (Frenck, 2018)	0.0	0.0			25.0	22.2	5.0	11.1	0.0	11.1					0.35	0.38			
1790GAHB IM (Obiero, 2017)	25.0	37.5	20.8	20.8	43.8	41.7	6.3	25.0	10.4	0.0	12.5	41.7	25.0	37.5	0.82	0.78			
1790GAHB IM (Launay, 2017)	2.1	0.0	8.3	11.1	37.5	44.4	39.6	44.4	20.8	11.1	10.4	0.0	52.1	66.7	1.03	0.98			
1790GAHB ID (Launay, 2017)	0.0	0.0	6.3	16.7	31.3	50.0	25.0	0.0	25.0	16.7	25.0	16.7	43.8	50.0	1.14	0.90			
1790GAHB IN (Launay, 2017)	12.5	0.0	31.3	0.0	62.5	57.1	31.3	14.3	25.0	0.0	43.8	28.6	62.5	57.1	2.40	0.44			
GSK3536852A (GSK, 2018)	2.8	0.0	13.9	8.3	27.8	22.9	41.7	22.9	16.7	8.6	22.2	11.4	16.7	22.9	1.81	0.51			
GSK3536852A (GSK, 2018)	0.0	0.0	5.7	2.9	11.1	11.8	25.0	20.6	19.4	5.9	16.7	11.8	19.4	8.8					

C	Intervenciones que reportan EA locales	Dolor		Eritema		Induración		Hinchazón		RR	ρ
		V	C	V	C	V	C	V	C		
		S. sonnei 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D1	5.7	4.5	0.5	0.4			0.8		
S. sonnei 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D2	5.6	4.8	1.1	0.4			1.4	0.7			
S. sonnei-rEPA (D Cohen, 1996) D1	9.7	5.0	1.6	3.3					1.16	0.88	
S. sonnei-rEPA (D Cohen, 1996) D2	71.4	18.2									
1790GAHB IM (Obiero, 2017)	95.8	79.2	0.0	0.0	0.0	4.2			0.46	0.50	
1790GAHB IM (Launay, 2017)	97.9	66.7	6.3	11.1	8.3	0.0			1.15	0.90	
1790GAHB ID (Launay, 2017)	31.3	33.3	6.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.08	0.95	
GSK3536852A (GSK, 2018)	80.6	34.3	16.7	0.0	0.0	2.9			2.40	0.49	
GSK3536852A (GSK, 2018)	66.7	14.7	0.0	0.0	0.0	0.0					

A. Efectos adversos gastrointestinales B. Efectos adversos sistémicos. C. Efectos adversos en el sitio de la inyección (Intramuscular, intradérmica o intranasal). Datos expresados en % de casos entre número de expuestos, Riesgo Relativo (RR) con IC 95%, se considera significativo un valor de $p < 0.05$. D1, D2 representan el número de la dosis en orden de aplicación, V son vacunados y C son grupo placebo o control. Los datos de diferentes dosis fueron combinados para el cálculo de RR por estudio con el modelo de efecto aleatorio. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

Tabla 4. Efectos adversos post vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Intervenciones que reportan EA gastrointestinales	Diarrea		Disentería		Náuseas		Vómito		Dolor abdominal		Retortijón		RR	p
	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C		
CVD1203 (Kotloff, 1996)	22.7	0.0	18.2	0.0							45.5	10.0	4.69	0.24
CVD1204 (Kotloff, 2004)	30.4	20.0	17.4	0.0			13.0	0.0			29	20	1.65	0.71
CVD1208 (Kotloff, 2004)	0.0	20.0	0.0	0.0			4.7	0.0			19	20	0.35	0.49
CVD1208S (Kotloff, 2007)	7.1	0.0									42.9	0.0	1.25	0.88
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D1	5.0	2.0					3.0	2.0			39.0	25.0	0.95	0.97
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D2	5.0	2.0					0.0	3.0			17.0	17.0		
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D3	2.0	4.0					0.0	0.0			11.0	15.0		
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D4	4.0	2.0					0.0	2.0			11.0	6.0		
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D1	1.0	3.0					0.5	0.0			15.0	15.0	1.00	1.00
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D2	1.0	3.0					1.0	0.0			6.0	5.0		
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D3	2.0	0.0					1.0	0.0			7.0	0.0		
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D4	2.0	0.0					1.0	0.0			2.0	0.0		
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010)					0.7	1.5	1.0	2.0					0.86	0.71
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010)					0.8	0.6	1.0	0.6						
SC602 (Rahman, 2011) adultos	0.0	0.0	1.6	0.0	23.8	16.0	1.6	0.0	33.3	20.0			1.39	0.78
SC602 (Rahman, 2011) niños	0	0	1.9	0	7.5	0	5.7	0	23	14				
Sf2aWC (Chakraborty, 2016)					3.3	5.9			5.0	11.8			0.49	0.50

Intervenciones que reportan EA sistémicos	Fiebre		Cefalea		Mialgia		Artralgia		Malestar general		Anorexia		Fatiga		Perdida de peso		RR	p
	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C		
CVD1203 (Kotloff, 1996)	36.4	0.0	45.5	10.0													6.08	0.14
CVD1204 (Kotloff, 2004)	21.7	0.0	39	20					17	0							2.75	0.47
CVD1208 (Kotloff, 2004)	4.8	0.0	29	20					5	0							0.82	0.90
CVD1208S (Kotloff, 2007)	7.1	0.0	42.9	0.0					42.9	0.0	42.9	0.0					1.80	0.67
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D1	5.0	0.0	37.0	22.0					37.0	25.0							1.52	0.65
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D2	2.0	0.0	17.0	17.0					25.0	24.0								
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D3	2.0	2.0	15.0	21.0					17.0	17.0								
EcSf2a-2 (Cohen, 1994) D4	2.0	0.0	15.0	9.0					11.0	17.0								
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D1	6.0	7.0	22.0	26.0									12.0	23.0	12.0	3.0	1.51	0.68
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D2	3.0	3.0	14.0	18.0									11.0	15.0	3.0	5.0		
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D3	3.0	0.0	12.0	3.0									5.0	8.0	3.0	0.0		
EcSf2a-3 (Taylor, 1994) D4	3.0	0.0	7.0	3.0									5.0	8.0	2.0	0.0		
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010)	5.3	3.9															1.41	0.08
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010)	3.8	2.6																
<i>S. flexneri</i> 2a-rEPA (D Cohen, 1996)	1.6	1.6															2.91	0.51
SC602 (Rahman, 2011) adultos	3.2	0.0	47.6	28.0	44.4	32.0	36.5	24.0	50.8	16.0	31.7	20					1.85	0.40
SC602 (Rahman, 2011) niños	1.8	9.09	21	13.6	7	14	1.8	0	12	9.1	18	20						
Sf2aWC (Chakraborty, 2016)											1.7	5.9					0.28	0.36
Invaplex 50 (USAMRD, 2007)	7.8	3.6	15.6	32.1					10.4	7.1							1.15	0.85

Intervenciones que reportan EA locales	Dolor		Eritema		Hinchazón		RR	p
	V	C	V	C	V	C		
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D1	4.5	5.7	0.4	0.5	0.8	0.8	0.71	0.38
<i>S. flexneri</i> 2a O-SP-rEPA (Passwell, 2010) D2	4.8	5.6	0.4	1.1	0.7	1.4		
<i>S. flexneri</i> 2a-rEPA (D Cohen, 1996)	8.1	5.0	3.2	3.3			1.25	0.80
Flexyn2a (Riddle et al., 2016) con adyuvante	17	0.0					2.69	0.50
Flexyn2a (Riddle et al., 2016) sin adyuvante	16.6	0.0						

A. Efectos adversos gastrointestinales B. Efectos adversos sistémicos. C. Efectos adversos en el sitio de la inyección (Intramuscular, intradérmica o intranasal). Datos expresados en % de casos entre número de expuestos, Riesgo Relativo (RR) con IC 95%, se considera significativo un valor de $p < 0.05$. D1, D2, D3, D4 representan el número de la dosis en orden de aplicación. V son vacunados y C son grupo placebo o control. Los datos de diferentes dosis fueron combinados para el cálculo de RR por estudio con el modelo de efecto aleatorio. **Fuente:** Datos extraídos de los ECCA.

Tabla 5. Inmunogenicidad post vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. sonnei* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Nombre de la Intervención	Seroconversión		IgA LPS suero		IgG LPS suero		IgA LPS heces	
	V	C	V	C	V	C	V	C
S. sonnei-rEPA (D Cohen, 1996)			90.4	0	90.4	0		
S. sonnei-rEPA (Robin, 1999)			71.4	0	72.9	0		
S. sonnei-rEPA (Ashkenazi, 1999)					96.4	0		
1790GAHB D1 (Obiero, 2017)	82	0						
1790GAHB D2 (Obiero, 2017)	94	0						
1790GAHB IM (Launay, 2017)	42.1	0						
1790GAHB ID (Launay, 2017)	6.6	0						
1790GAHB IN (Launay, 2017)	6.2	0						
1790GAHB IM (Launay, 2017)	12.5	0						
GSK3536852A (GSK, 2018)	91.1	0						
WRSS1 (Kotloff, 2002)			66.6	14.2	66.6	42.8	44.4	0
WRSS1 (Pitisuttithum, 2016)			30.7		30.7		38.4	33.3
WRSS1 (PATH, 2017)			18.1	0	36.3	0	45.4	33.3
WRSS1 A (Raqib, 2019)			55.5	33.3	11.1	0	27.7	50
WRSS1 N (Raqib, 2019)			48.2	18.1	6.8	9	34.4	36.3
WRSs2 (Frenck, 2018)			67.5	0	40	0	57.5	33.3
WRSs3 (Frenck, 2018)			55	0	45	0	60	33.3

Porcentaje de vacunados (V) y porcentaje de participantes en el grupo control o placebo (C). con seroconversión anti LPS, seroconversión de IgA anti-LPS en suero y heces, y IgG en suero. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**

Tabla 6. Inmunogenicidad post vacunación con biológico para la prevención de diarrea por *S. flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.

Nombre de la intervención	IgA ACS LPS		IgG ACS LPS		IgA LPS suero		IgG LPS suero		IgA LPS heces	
	V	C	V	C	V	C	V	C	V	C
EcSf2a-2 (Cohen, 1994)	69.2	10.0	3.8	0.0	28.3	1.9	11.3	1.9		
EcSf2a-2 (Taylor, 1994)	74.3	0.0	31.4	0.0	31.7	0.0	18.3	0.0		
EcSf2a-2 (Kotloff, 1995)	100.0		89.5		28.6		19.0			
CVD1203 10 ⁶ (Kotloff, 1996)	60.0				10.0		30.0		22.2	
CVD1203 10 ⁸ & 10 ⁹ (Kotloff, 1996)	68.2	0.0			38.1	0.0	40.9	0.0	57.1	0.0
CVD1204 (Kotloff, 2004)	73.9	40.0	52.2	0.0	60.9	0.0	56.5	0.0	78.3	0.0
CVD1208 (Kotloff, 2004)	52.4	40.0	33.3	0.0	33.3	0.0	28.6	0.0	57.1	0.0
CVD1208S (Kotloff, 2007)	78.6	0.0	50.0	0.0	14.3	0.0	21.4	0.0	28.6	0.0
SC602 (Rahman, 2011) A					11.4	5.3	0.0	0.0	22.2	21.1
SC602 (Rahman, 2011) N					16.7	5.3	0.0	0.0	18.2	21.1
S. flexneri 2a-rEPA (D Cohen, 1996) A	68.4	0.0	57.9	0.0	77.3	0.0	72.7	0.0		
S. flexneri 2a-rEPA (Ashkenazi, 1999) N							97.9	0.0		
S. flexneri 2a-rEPA (Robin, 1999) A					91.7	0.0	89.8	0.0		
Flexyn2a (Riddle, 2016)					91.7	0.0	95.8	0.0		
Sf2aWC (Chakraborty, 2016) 10 ¹⁰					15.0	0.0	15.0	17.6	40.0	20.0
Sf2aWC (Chakraborty, 2016) 10 ¹¹					70.0	0.0	70.0	17.6	50.0	20.0

Porcentaje de vacunados (V) y porcentaje de participantes en el grupo control o placebo (C). con seroconversión anti-LPS de células secretoras de anticuerpos (ASC), seroconversión de IgA anti-LPS en suero y heces, y IgG en suero. **Fuente: Datos extraídos de los ECCA.**