

EFICACIA DE VACUNAS PARA PREVENCIÓN DE DIARREA POR *SHIGELLA SONNEI* Y *SHIGELLA FLEXNERI* EN NIÑOS Y ADULTOS SANOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

Dra. Hazel Masiel Guerrero Gutiérrez¹, MSc. MPH. Francisco José Mayorga Marín (tutor)¹

¹Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud. CIES UNAN Managua.

RESUMEN

El objetivo de estudio fue 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 a mayo 2020. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorios randomizados utilizando las bases de datos CENTRAL, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILASC y <http://clini-caltrials.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. 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*. 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 succilina no fue eficaz.

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

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 (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, permite generar evidencia de acuerdo con los niveles más altos de jerarquía como lo son los metaanálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática cuantitativa mediante un metaanálisis de octubre 2019 a mayo 2020. Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática fueron realizados en Israel, Tailandia, Bangladesh, USA, Kenia, Francia y Reino Unido. El universo estuvo constituido por todos los ensayos clínicos aleatorizados controlados de vacunas para la prevención de diarrea por *S. sonnei* y *S. flexneri* en niños y adultos sanos, publicados hasta la fecha de finalización del estudio. La muestra estuvo constituida por 25 estudios que cumplieron con los criterios de selección.

Los estudios incluidos cumplían con los siguientes criterios de selección: Ensayo clínico aleatorizado controlado en niños y/o adultos sanos, la intervención tenía que ser cualquier vacuna utilizada para la prevención de diarrea por *S. sonnei* o *S. flexneri*; para el análisis de eficacia, que los participantes fueran retados de forma artificial con la misma especie de *Shigella* o retados de forma natural por habitar en zonas endémicas; que tuvieran como comparación un grupo de control o placebo, o aplicación de otra vacuna que no sea para prevención de la misma especie de *Shigella*; el tipo de resultado que fuera primario (Protección de la enfermedad, que puede ser medido por episodios de diarrea o disentería por *Shigella spp.* de cualquier severidad) o al menos uno de los resultados secundarios (Daño: Efectos adversos locales o sistemáticos; Inmunológico: seroconversión a niveles protectores de componentes de la inmunidad humoral).

Los estudios fueron excluidos si no cumplían con los criterios de inclusión y/o los resultados del ensayo clínico no estaban disponibles, el reporte de ensayo clínico con resultados no disponible o el artículo científico estaba en otro idioma además de inglés o español sin información completa disponible para traducción. Se realizó una búsqueda electrónica de los ensayos clínicos en la base de datos de Cochrane, registro central de ensayos 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 [diarrhea], Shigelosis, *Shigella spp.*, vacuna [vaccine], inmunización [vaccination], *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, prevención.

Para la extracción de datos se utilizó el paquete COVIDENCE. Se extrajo información sobre el diseño del ensayo clínico, participantes, intervención y resultados. 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. Para medir el efecto de las vacunas, los resultados se presentan en riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La efectividad de la vacuna se evaluó utilizando la fórmula de Efectividad vacunal (EV%). Para establecer asociación se estableció como significativo estadístico un valor de $p < 0.05$. La heterogeneidad se determinó usando las herramientas estadísticas del diagrama de bosques, valor de Q e índice I^2 (Higgins & Green, 2011). La evaluación de sesgos de publicación se hizo usando el gráfico Funnel Plots.

Para analizar la información se utilizó Microsoft Excel y COMPREHENSIVE META-ANALYSIS (CMA) software para hacer los cálculos de medición de efecto. Se realizó un análisis de efecto aleatorio por la gran heterogeneidad encontrada entre los estudios. El número de ensayos clínicos para cada intervención fue muy pequeño para realizar la evaluación de sensibilidad. 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.

RESULTADOS

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.

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. 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.

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)

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.

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 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 utilizó fue 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 tomó significativo lo indicado por cada estudio. La mayoría de los estudios se encontró seroconversión en base a cualquiera de los parámetros utilizados.

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*. Para el análisis de la efectividad de las vacunas en contra de *Shigella sonnei* se incluyeron 3 vacunas.

Con la vacuna *S. sonnei* O-SP-rEPA, 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%. El

RR fue 0.454 ($p=0.02$). El RR muestra que la vacuna fue un factor protector frente a la enfermedad por *S. sonnei* y es estadísticamente significativo. 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%. El RR fue 0.725 ($p=0.187$). 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.

El análisis de eficacia sobre la vacuna WRSS1 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 ($p= 0.376$). La tasa de ataque de *S. sonnei* fue similar en ambos grupos, mostrando una baja efectividad vacunal.

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 ($p= 0.376$). 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.

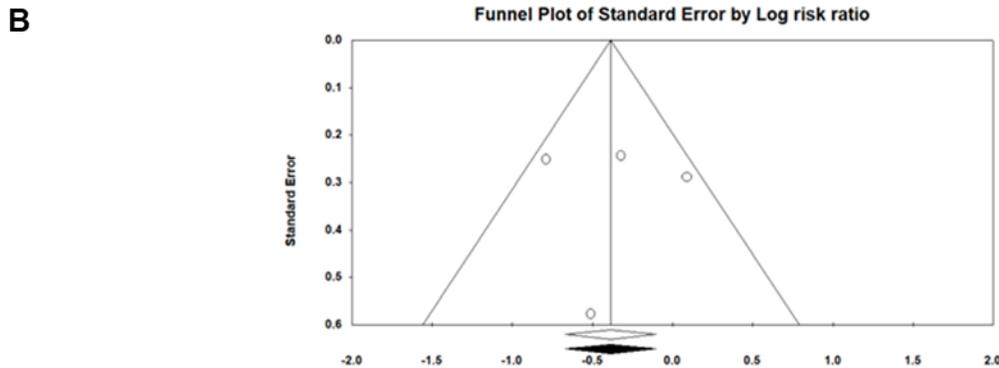
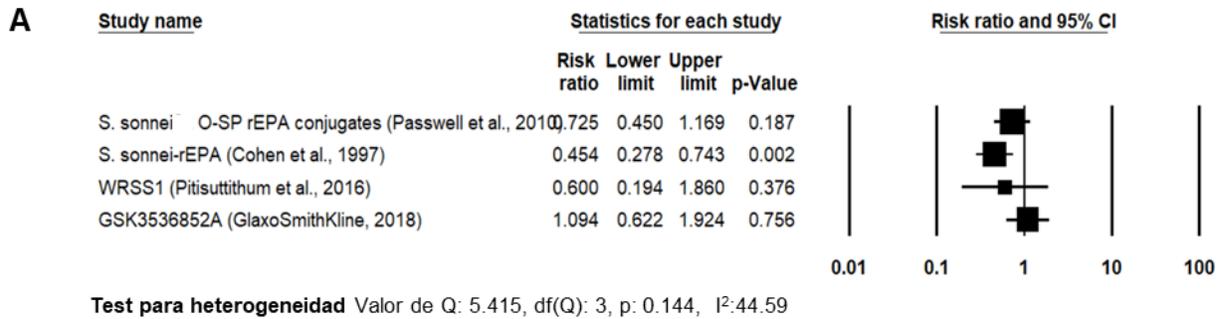
Los 4 estudios incluidos en el análisis de efectividad de la vacuna para *S. sonnei* son muy heterogéneos entre sí, con un valor de $Q: 5.415$ y de $I^2 :44.59$ (Figura 7a). Esto se debe a se evalúan 3 intervenciones diferentes, en poblaciones diferentes (3 endémicas) y diferentes edades (niños o adultos).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

Tabla 3. 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 ensayos clínicos.

Figura 1. Eficacia de la vacuna para la prevención de enfermedad por *Shigella sonnei* adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



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 ensayos clínicos.

Para el análisis de la efectividad de las vacunas en contra de *Shigella flexneri* se incluyeron 3 vacunas.

La vacuna EcSf2a-2, es una vacuna híbrida en la cual *Escherichia coli* K12 es vector vivo del plásmido de invasividad de *S. flexneri*. 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). Aunque el RR muestra asociación protectora, que no es estadísticamente significativa.

Con la vacuna de subunidad Invaplex50 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). 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.

La tasa de ataque en vacunados con *S. flexneri* O-SP-rEPA fue de 0.5% y en no vacunados de 0.6%, con una Efectividad Vacunal de 7.91%, un RR de 0.921 (p=873). Se considera una vacuna ineficaz, con un RR menos a 1, pero que no es estadísticamente significativo.

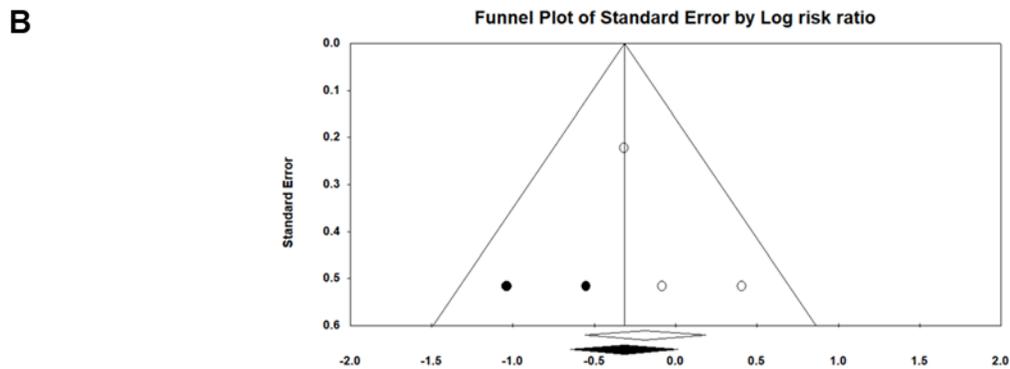
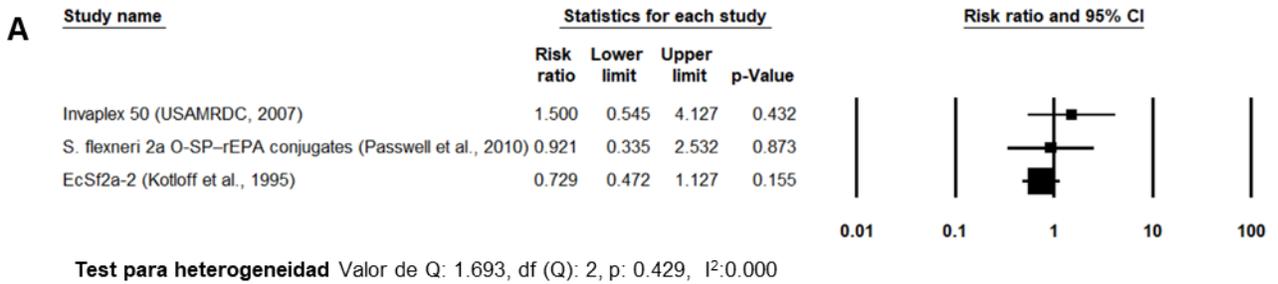
A pesar de tener un valor de $Q: 1.693$ y de $I^2 :00.001$, los 3 estudios incluidos en el análisis de efectividad de la vacuna para *S. flexneri* son muy heterogéneos entre sí. Esto se debe a que evalúan 3 intervenciones diferentes. Por lo tanto, no es posible hacer un análisis de grupo de la medida de efecto o de sensibilidad. El gráfico de embudo este grupo de estudio muestra una distribución asimétrica lo que nos hace pensar que existe un alto riesgo de sesgo de publicación.

Tabla 4. 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 2. Eficacia de las vacunas para la prevención de enfermedad por *Shigella flexneri* en adultos y niños sanos de octubre 2019 a mayo 2020.



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.

DISCUSIÓN

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 enterotoxigenidad y endotoxigenidad. 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.

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.

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. El LPS contiene el antígeno O, un conjunto de cadenas laterales de oligosacárido de repetición que se usa para clasificar *Shigella* en serotipos, 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.

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.

La mayoría de las vacunas incluidas mostraron 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.

En cuanto a eficacia. 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 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 baja en comparación con el ensayo clínico en adultos y a pesar de que el RR es menor de uno, 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 tiene 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 generar un LPS de endotoxicidad reducida y mantener el plásmido de virulencia para el antígeno O de LPS (Gerke et al., 2015). La vacuna no es eficaz en reducir el riesgo de enfermedad. 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, finalizó 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. Este ensayo es el único que utilizó la definición de caso según 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)

En cuanto a la eficacia de vacunas en contra de *S. flexneri*. La vacuna EcSf2a-2, es una vacuna híbrida en la cual *Escherichia coli* K12 es vector vivo del plásmido de invasividad de *S. flexneri*

(Kotloff et al., 1995). Aunque la vacuna fue inmunogénica y segura en todos los estudios anteriores, no mostro 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 (US Army Medical Research and Development Command, 2007). 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. Sin embargo, 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 e frecuencia similar al grupo placebo. En cambio, la inmunogenicidad fue baja, tan solo 36.6% de los vacunados seroconversión 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 produce pocos efectos adversos, siendo principalmente dolor en el sitio de la inyección y se considera inmunogénica. Se considera al igual que los autores del ensayo clínico que no hubo suficientes casos de *S. flexneri* para poder evaluar eficacia.

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 más prometedores que los incluidos en esta revisión sistemática y metaanálisis.

CONCLUSIONES

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. Todas las vacunas incluidas en este metaanálisis se consideran seguras, aunque algunas presentaron más reactogenicidad que otras. 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*. 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 succilnada no fue eficaz. Ninguna de las vacunas incluidas fue eficaz para la prevención de diarrea por *Shigella flexneri*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bush, L., & Perez, M. (2016). Manual MSD versión para profesionales: Shigelosis (Disentería bacilar). Retrieved from <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/shigelosis>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Shigella-Shigellosis. Retrieved from <https://www.cdc.gov/shigella/index.html>
- 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>
- Higgins, J. P., & Green, S. (2011). Identifying and measuring heterogeneity. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*.
- 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)
- OMS. (2020). DRAFT WHO Preferred Product Characteristics for Vaccines against Shigella. Retrieved from https://www.who.int/immunization/research/ppc-tp/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>
- 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>
- 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)
- 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.
- Sati, H. F., Bruinsma, N., Galas, M., Hsieh, J., Sanhueza, A., Ramon Pardo, P., & Espinal, M. A. (2019). Characterizing *Shigella* species distribution and antimicrobial susceptibility to ciprofloxacin and nalidixic acid in Latin America between 2000-2015. *PloS One*, *14*(8), e0220445–e0220445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220445>
- 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>
- 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>