EVIDENCIAS CIENTÍFICAS PARA UNA NUEVA ESTRATEGIA DE ERRADICACIÓN MUNDIAL DE LA POLIOMIELITIS

Autora principal: Sonia Resik Aguirre¹

Otros autores: Alina Tejeda Fuentes, Manuel Emilio Díaz González, Pedro Más Lago†, Luis Sarmiento Pérez, Nilda Alemañy Bueno, Magilé Fonseca Quintana, Gloria García González, Luisa Daisy Torres Frómeta, Damarys Concepción Díaz, Lai Heng Hung Ricardo, Nadezhda González García, Luis Morier Díaz, Dianeya Mendoza Llanes, Ania Carménate, Roland Sutter, Martin Friede, Mauricio Landaverde y Anthony Burton

Colaboradores: Belkis Galindo, Angela Gala, Denis Verdasquera, Sergio Faxas Guzmán, Librada Hunt Luís, Mercedes Casasaya Herlis, Madelaine Pimentel Núñez, Mireya Sic Campeador, Devis Ruiz Quiñones, Juan Rafael Cisneros García, Oslayda Pérez Herrera, Deisy Mckeinzie Limonta, Odelaide Betancourt Morales, Sonia Álvarez Aguilera, Idalia Tamayo Ventura, María Dolores Valdez Peralta, Lidia Díaz López, Rita Delgado Ceballo, Aldo Nordelo Apaulaza, Neisy Gallo Dapena, Nuris Diegues Acosta, Teresa Leiva Alberti, Dineya Tirado Aguilar, Katia García Paneca, Mailin Montero Ramírez, Xiomara Beatriz Laforte Rodríguez, Mercedes Balakcman Villavicencio, Ana Luisa Sanz Bronw, Francisco Lugo Hernández, María Garcés Raventos, Alina Llop Hernández, María Guadalupe Guzmán Tirado, Miguel A Galindo y Marlén Valcárcel

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK). Autopista Novia del Mediodía Km 6^{1/2} entre Carretera Central y Autopista Nacional Apdo. postal 601 Marianao 13. Fax. 53 -7 2553550.

Otras entidades participantes: Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Camagüey, Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud.

¹Autor de correspondencia. Correo electrónico sresik@ipk.sld.cu y sresik@infomed.sld.cu

Dra. Sonia Resik Aguirre: Diseño del estudio, investigador principal de los ensayos clínicos, supervisión y dirección del trabajo de campo y de laboratorio, responsable del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante el desarrollo de los ensayos clínicos, así como de las buenas prácticas de laboratorio durante los ensayos de laboratorio, realización de las pruebas de laboratorio para la determinación de la inmunidad, y análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones, tesis y eventos.

Dra. Alina Tejeda Fuentes: Diseño del estudio, investigador responsable de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, dirección del trabajo de campo, responsable del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante el desarrollo de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones, tesis y eventos.

Dr. Manuel Emilio Díaz González: Epidemiólogo de la investigación, diseño del estudio, supervisión y participación en los trabajos de campo, análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones, tesis y eventos.

Dr. Pedro Más Lago†: Investigador del primer ensayo clínico, diseño del ensayo, supervisión del trabajo de campo y de laboratorio, análisis estadístico de los resultados y revisión de la publicación.

Lic. Luis Sarmiento Pérez: Diseño del estudio, realización de las pruebas de laboratorio para la determinación de la inmunidad, y análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones, tesis y eventos.

Dra. Nilda Alemañy Bueno: Investigador de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, supervisión del trabajo de campo en las áreas de vacunación y del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante el desarrollo de los ensayos clínicos en el sitio de investigación.

Lic. Magilé Fonseca Quintana: Realización de las pruebas de laboratorio para la determinación de la inmunidad, y análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones, tesis y eventos.

Dra. Gloria García González: Investigador de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, supervisión del trabajo de campo en las áreas de vacunación y del cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante el desarrollo de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, procesamiento de las bases de datos.

Lic. Luisa Daisy Torres Frómeta: Investigador de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, responsable de las actividades de laboratorio en el sitio de investigación y del mantenimiento y traslado de las muestras clínicas.

Téc. Damarys Concepción Díaz: Responsable de la documentación de los ensayos clínicos y de las bases de datos, participación en los análisis estadísticos.

Lic. Lai Heng Hung Ricardo: Realización de las pruebas de laboratorio para la determinación de la inmunidad, y análisis estadísticos de los resultados.

Dra. Nadezhda González García: Realización de las pruebas de laboratorio para la determinación de la inmunidad, y análisis estadísticos de los resultados.

Lic. Luis Morier Díaz: Aseguramiento técnico para cumplimentar tareas de cultivos celulares de laboratorio.

Téc. Dianeya Mendoza Llanes: Aseguramiento técnico para cumplimentar tareas de cultivos celulares de laboratorio.

Dra. Ania Carménate: Investigador de los ensayos clínicos en el sitio de investigación, participó en los dos primeros ensayos clínicos.

Dr. Roland Sutter: Patrocinador de OMS. Diseño del estudio, análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones y eventos.

Dr. Martin Friede: Patrocinador de OMS. Diseño de los dos primeros ensayos clínicos, análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones y eventos.

Dr. Mauricio Landaverde: Patrocinador por OPS. Diseño de los dos primeros ensayos clínicos, análisis estadísticos de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones y eventos.

Anthony Burton: Bioestadístico. Responsable del análisis estadístico de los resultados, escritura y revisión de documentos para publicaciones y eventos.

RESUMEN

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud resolvió erradicar la poliomielitis en el mundo para el año 2000. La vacuna de Sabin (VPO) ha sido la de preferencia para la erradicación mundial de la Poliomielitis, gracias a su eficacia para impedir la transmisión vírica y cortar la circulación, pero en el año 2000 se detecta por primera vez en el mundo un brote de Poliomielitis provocada por la circulación de Poliovirus derivados de la vacuna oral (cVDPV). En el 2003 un grupo de expertos de la OMS propuso discontinuar la VPO una vez detenida la transmisión global de la enfermedad, teniendo en cuenta que esta vacuna está formulada con virus atenuados que pueden readquirir neurovirulencia por ser genéticamente inestables, por lo que tomó la decisión de aplicar la VPI después de la eliminación del virus salvaje, teniendo en cuenta que esta vacuna no tiene posibilidades de reversión a la virulencia por estar formulada con virus inactivados. La OMS admitió que debido al alto precio de la VPI se deben trazar estrategias para lograr una inmunización asequible con esta vacuna, tales como, la aplicación de dosis reducidas y el uso de esquemas de pocas dosis. Ya en el 2001 el Prof Pedro Más reportó por primera vez la utilidad de la VPI para su uso en países tropicales y subtropicales aplicada en el esquema y dosis habituales (The Cuba IPV Study Collaborative Group, 2007, Logro ACC 2009).

Para dar respuesta a las estrategias de la OMS se realizaron tres ensayos clínicos con el objetivo de investigar la reactogenicidad e inmunogenicidad del uso de dosis y esquemas reducidos de la VPI por vía intradérmica utilizando un inyector sin aguja, como opciones para posibilitar el empleo de la misma en países en vías de desarrollo en la fase final y post-erradicación de la Polio en el mundo a un menor costo.

Las investigaciones demostraron que el esquema de dosis reducida cuando se aplica en lactantes menores de 4 meses de edad no induce una adecuada protección contra la Polio debido a la interferencia de los anticuerpos maternos. La administración de VPI en los niños a los 4 meses y 8 meses de edad dio lugar a la seroconversión en más de 90% de los recién nacidos, con títulos altos de anticuerpos independientemente de si se usa dosis fraccionada o completa. Por primera vez a nivel mundial se demostró la sensibilización inmunológica después de la administración de una dosis fraccionada de VPI en el 90% de los niños vacunados. Se comprobó que el uso de un inyector sin agujas para la administración intradérmica de la VPI resulta seguro y aceptable (Resik et. al, 2013; Tejeda et. al., 2011; Resik et al. 2010).

A partir de estos datos científicos aportados por Cuba, la 66ª Asamblea Mundial de la Salud debatió y aprobó en mayo de 2013 el nuevo Plan estratégico para la erradicación de la Poliomiélitis y la fase final 2013-2018. En el mismo se actualiza la política sobre vacunación sistemática contra la poliomiélitis con la recomendación del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización de que todos los países introduzcan al menos una dosis de vacuna con poliovirus inactivado. El propósito de esta política es mitigar los riesgos de reintroducción o reemergencia del poliovirus como consecuencia de la retirada a escala mundial del componente de tipo 2 de la vacuna antipoliomielítica oral (prevista para 2016), y reducir las posibles consecuencias de esos riesgos y la introducción (prevista para 2015) de una dosis de VPI como estrategia de mitigación de estos riesgos a más bajo costo.

COMUNICACIÓN CORTA

Antecedentes y objetivos del trabajo

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud resolvió erradicar la poliomiélitis en el mundo para el año 2000. Si bien se han logrado avances sustanciales hacia el objetivo de la erradicación, a finales de 2013 los tipos de poliovirus 1 y 3 siguen circulando en tres países donde la poliomiélitis es endémica, y las importaciones periódicas llevaron a la propagación de la epidemia en más de 20 países en 2009 y 2010. Desde el año 1999 se erradicó el Poliovirus 2.

La vacuna de Sabin (VPO) ha sido la de preferencia para la erradicación mundial de la Poliomiélitis, gracias a su eficacia para impedir la transmisión vírica y cortar la circulación, pero en el año 2000 se detecta por primera vez en el mundo un

brote de Poliomiелitis provocada por la circulación de Poliovirus derivados de la vacuna oral (cVDPV) en República Dominicana y Haití. A partir de esa fecha estos brotes han aumentado, fundamentalmente debidos al componente 2 de la vacuna (87% de los casos por Polio 2 Sabin) y por tal motivo se ha cuestionado el uso de la VPO.

A medida que la tarea de la erradicación de esta enfermedad llega a su concreción, se torna cada vez más importante hacer planes para la transición a un mundo sin Poliomiелitis. Alcanzar esta meta ha generado a la comunidad científica internacional la interrogante de cómo continuar la vacunación una vez erradicada la enfermedad.

Hace más de una década también comenzó la planificación de las políticas de vacunación para la era posterior a la erradicación y ya en el 2003 un grupo de expertos de la OMS propuso descontinuar la VPO una vez detenida la transmisión global de la enfermedad, teniendo en cuenta que esta vacuna está formulada con virus atenuados que pueden readquirir neurovirulencia por ser genéticamente inestables. Por otra parte, la OMS también reconoció el derecho de toda la población a mantener niveles de inmunidad protectora contra la Polio en la etapa pos-erradicación, por lo que tomó la decisión de aplicar la VPI después de la eliminación del virus salvaje, teniendo en cuenta que esta vacuna no tiene posibilidades de reversión a la virulencia por estar formulada con virus inactivados. Sin embargo, la OMS admitió que debido al alto precio de la VPI se deben trazar estrategias para lograr una inmunización asequible con esta vacuna, tales como, la aplicación de dosis reducidas; el uso de esquemas de pocas dosis; la adición de adyuvantes que permitan disminuir la carga antigénica en la formulación; la optimización de la producción utilizando procesos de inactivación alternativos; y la producción de la VPI-Sabin en los países en vías de desarrollo.

Para dar respuesta a las estrategias de la OMS se realizaron tres ensayos clínicos con el objetivo de investigar reactogenicidad e inmunogenicidad del uso de dosis y esquemas reducidos de la VPI por vía intradérmica utilizando un inyector sin aguja, como opciones para posibilitar el empleo de la misma en países en vías de desarrollo en la fase final y post-erradicación de la Polio en el mundo.

Cuba ofrece un entorno ecológico y un Sistema de Salud únicos para evaluar la inmunidad serológica conferidas por VPI, gracias a la ausencia de circulación de polio virus salvaje desde 1962 y a su estrategia única para administrar VPO. La poliomiелitis se eliminó de Cuba a comienzos de los años sesenta. Desde entonces, se ha administrado VPO a los niños mediante jornadas de vacunación bianuales. Cada período de estas jornadas dura aproximadamente una semana durante febrero y abril (o mayo), dirigiéndose a todos los niños de más de un mes y menos de 3 años de edad. La VPO no está disponible en ningún otro momento del año. Además, estudios previos realizados en nuestro país han revelado que el virus de la vacuna desaparece de la población dos meses después del segundo ciclo de la jornada de vacunación.

Resultados e impactos

Las investigaciones demostraron que el esquema de dosis reducida cuando se aplica en lactantes menores de 4 meses de edad no induce una adecuada protección contra la Polio debido a la interferencia de los anticuerpos maternos. La administración de VPI en los niños a los 4 meses y 8 meses de edad dio lugar a la seroconversión en más de 90% de los recién nacidos, con títulos altos de anticuerpos independientemente de si se usa dosis fraccionada o completa. Por primera vez a nivel mundial se demostró la sensibilización inmunológica después de la administración de una dosis fraccionada de VPI en el 90% de los niños vacunados. Se comprobó que el uso de un inyector sin agujas para la administración intradérmica de la VPI resulta seguro y aceptable.

A partir de estos datos científicos aportados por Cuba, la 66ª Asamblea Mundial de la Salud debatió y aprobó en mayo de 2013 el nuevo Plan estratégico para la erradicación de la Poliomielitis y la fase final 2013-2018. En el mismo se actualiza la política sobre vacunación sistemática contra la poliomielitis con la recomendación del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización de que todos los países introduzcan al menos una dosis de vacuna con poliovirus inactivado. El propósito de esta política es mitigar los riesgos de reintroducción o reemergencia del poliovirus como consecuencia de la retirada a escala mundial del componente de tipo 2 de la vacuna antipoliomielítica oral (prevista para 2016), y reducir las posibles consecuencias de esos riesgos y la introducción (prevista para 2015) de una dosis de VPI como estrategia de mitigación de estos riesgos. De igual manera se procederá con Polio 1 y Polio 3 a medida que los virus salvajes se vayan erradicando.

Como valores añadidos de estos estudios realizados en Cuba se encuentran la visibilidad internacional de los logros y capacidades del Sistema de Salud cubano la adopción de normas internacionales de investigación: BPC, BPL, la consolidación de Camagüey como un sitio para Ensayos Clínicos de vacunas, la acreditación del Laboratorio de Enterovirus como Laboratorio Nacional de Referencia de Polio de la OMS/OPS, la creación de capacidades para futuros proyectos de investigación (humanas y materiales) y la ampliación del intercambio internacional con expertos en Polio.

Impacto científico

1. La aplicación de 1/5 de la dosis de la VPI por vía intradérmica resulta inmunogénica en lactantes mayores de 4 meses de edad.
2. Los esquemas de vacunación con dosis reducidas de VPI deben ser aplicados a partir de los 4 meses de edad debido a que los altos niveles de anticuerpos maternos interfieren con la respuesta de anticuerpos neutralizantes.
3. La utilización de un inyector sin aguja para la administración intradérmica de la VPI es segura.
4. Por primera vez a nivel mundial de demuestra la capacidad de inducción de sensibilidad inmunológica después de la administración de una dosis de VPI.

Impacto social

- Los datos generados en Cuba fueron el basamento científico para la formulación y aprobación por la 66ª Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2013 de la nueva estrategia de erradicación de la Poliomiélitis y la fase final 2013-2018.
- Los resultados evidencian que una sola dosis de VPI provee suficiente inmunidad poblacional para minimizar el riesgo de emergencia del Virus de la Polio derivado del virus vacunal 2 y mitigar los brotes epidémicos.

Impacto Económico:

Los resultados corroboran que pudiera obtenerse una alternativa de bajo costo para mantener la inmunidad antipoliomielítica en los países más pobres, utilizando dosis fraccionadas de la formulación actual de la VPI, en las etapas finales de la erradicación y post-erradicación.

Publicaciones de los resultados:

(1) Resik S, Tejeda A, Sutter R, Diaz M, Sarmiento L, Alemañi N, Garcia G, Fonseca M, Heng Hung L, Kahn A, Burton A, Landaverde M, Aylward B. Priming Following a Fractional Dose of Inactivated Poliovirus Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2013; 368:416-24. (Factor de Impacto: 53.3)

(2) Resik S, Tejeda A, Mas P, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, Alemañi N, Galindo B, Burton A, Friede A, Landaverde M, Sutter R. Randomized Controlled Clinical Trial of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine Administered Intradermally by Needle-free Device. *J Infect Dis* 2010; 201: 1344-52. (Factor de Impacto: 5.8)

(3) Tejeda A, de Armas J, Silva M, Alemañy N, Carmenate A, García G, Díaz M, Resik S. Reactogenicidad asociada a la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada con un inyector sin aguja. *Rev Cub Med Trop* 2011; 63(1):38-43.