



Nuevos aportes cubanos al Programa Mundial de Erradicación de la Poliomielitis (2014-2018)

UNIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba

AUTOR PRINCIPAL: Sonia Resik Aguirre¹

Autores: Alina Tejeda Fuentes², Manuel Emilio Díaz González¹, Nilda Alemañy Bueno², Magilé Fonseca Quintana¹, Lai Heng Hung Ricardo¹, Gloria García González², Damarys Concepción Díaz¹, Luis Morier Díaz¹, Yoan Alemán Campos¹, Ileana Mesa Pedroso², Marila de la Caridad Rivero Caballero², Danay García Sardiña¹, Ondrej Mach³, Roland Sutter³

Colaboradores: Claudia de la Caridad Wilson Jiménez, Dianeya Mendoza Llanes, Lidia Elvira Díaz López, Yubisleidys Rodríguez Fernández, María Katherine Carmenate Gutiérrez, Inalvis Simón Batista, Doris Mejías Reyes, Leonor Gorrín González, Nilda Rodríguez Ballester, Osmara Silvia Cabrera Hernández, Magalis de la Caridad González Hernández, Liliana Aguilar Soto, Jany Mairel Méndez López, Niuris Peláez González, José Vicente Espert Castellanos, María Mantecón Estrada, Eude Rosa Peña Estrada, Danmarys Rojas Gutiérrez, Yanet Torres Carreño

Filiación: ¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. ²Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Camagüey. ³Organización Mundial de la Salud

RESUMEN

Palabras clave

erradicación; poliomielitis; Cuba; OMS; inmunización

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 poliomielitis. Alcanzar esta meta generó a la comunidad científica internacional la interrogante de cómo continuar la vacunación una vez erradicada la enfermedad. Para dar respuesta a las estrategias de la OMS se realizaron en Cuba 4 ensayos clínicos con el objetivo de investigar la reactogenicidad y la inmunogenicidad del uso de dosis y esquemas reducidos de la VPI por vía intradérmica utilizando inyectores sin aguja, la utilización de VPI producida con las cepas Sabin, la utilización de dosis reducidas de VPI como reactivación vacunal y el papel de la VPI en la excreción de poliovirus. El sitio clínico se ubicó en la provincia de Camagüey e incluyó 15 áreas de salud de los municipios Camagüey, Florida, Vertientes, Nuevitas, Minas y Guáimaro. Los ensayos clínicos realizados mostraron un buen perfil de seguridad con los inyectores, y solo se presentaron eventos adversos leves. Entre el personal de salud y los padres de los niños vacunados se logró una mayor homogeneidad de la inyección intradérmica con una mínima necesidad de entrenamiento y mayor preferencia con respecto al uso de la jeringuilla. A punto de partida de los resultados de Cuba la OMS decidió que el prototipo Tropis reunía las características necesarias y realizó un estudio de factibilidad y seguridad de su uso en condiciones de campaña en áreas de alto riesgo en Karachi, Paquistán. Con todas las evidencias acumuladas, la OMS precalificó el inyector Tropis con vistas a su extensión mundial y la

transferencia de tecnología a países en desarrollo. La VPI Sabin adyuvada con aluminio y sin adyuvante mostró excelente inmunogenicidad y perfil de seguridad, con una dosis de VPI Sabin adyuvada y sin adyuvante se alcanzó un 100 % de seroconversión 28 días después de la vacunación, y todos los voluntarios se mantuvieron seropositivos después de 2 años de vacunados, con altos niveles de anticuerpos a polio 1, polio 2 y polio 3. Estos resultados sugieren que esta vacuna podría desempeñar un importante papel en la etapa poserradicación, ya que la OMS estima que la VPI será necesaria al menos por 10 años después de obtenida la erradicación mundial de los tres serotipos de polio salvaje. Después de una década de desarrollo, China y Japón ya licenciaron la VPI Sabin y hoy día la utilizan en sus esquemas de vacunación de rutina. Adicionalmente, la tecnología de producción está siendo transferida a Corea del Sur, India, China y México, y próximamente lo será a Irán y Rusia. Los estudios cubanos también demostraron que la VPI fraccionada podría ser utilizada en campañas para el control de brotes en individuos previamente vacunados contra la polio. Ya ha sido exitosamente utilizada para la contención de brotes en India y Pakistán. Finalmente, y para conocer si la VPI desempeña algún papel en la excreción y en la inducción de inmunidad de mucosa contra polio 2 con el nuevo esquema mundial de vacunación contra la polio establecido a partir de 2016, Cuba llevó a cabo otra investigación en la que demostró que el esquema VIP + VPO bivalente no induce inmunidad de mucosa contra poliovirus tipo 2 y que la duración de la excreción de los PV no difiere entre los grupos que reciben y no reciben VIP. Nuevamente se corroboró que la administración de la primera dosis de VPI después de los 4 meses de edad induce mayor seroconversión (en este estudio se administró a los 6 meses). Desde el punto de vista programático la OMS no puede asumir que el actual esquema de vacunación que se está aplicando en el mundo induce la aparición de inmunidad de mucosas contra el polio 2 y que para responder ante un brote de parálisis por poliovirus Sabin 2 derivado de la vacuna hay que continuar utilizando la VPO monovalente 2 para cortar la circulación. No obstante, el excelente perfil de inmunidad humoral demostrado en el estudio de Cuba provee una fuerte evidencia de que el nuevo esquema de vacunación protege contra las parálisis causadas por virus derivados de vacuna. Concluyendo, los resultados científicos de las investigaciones realizadas en Cuba sirvieron de base a la OMS para la toma de decisiones de política global en polio y han hecho posible el avance de nuevas estrategias innovadoras, especialmente para la etapa final de la erradicación de la poliomiélitis y para el desarrollo de nuevas políticas de inmunización.

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 2018 siguen circulando poliovirus 1 en tres países donde la poliomiélitis es endémica, y las importaciones periódicas llevaron a la propagación de la epidemia en más de 20 países desde 2009. 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 poliomiélitis provocada por la circulación de poliovirus derivados de la vacuna oral (cVDPV), lo que ocurrió 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 elaborar planes para la transición a un mundo sin poliomiélitis. 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 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 otra parte, la OMS también reconoció el derecho de toda la población a mantener niveles de inmunidad protectora contra la polio en la etapa poserradicación, 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.

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 poliomielitis 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), y va dirigido 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 el país revelaron que el virus de la vacuna desaparece de la población dos meses después del segundo ciclo de la jornada de vacunación.

Para dar respuesta a las estrategias de la OMS han patrocinado en Cuba la realización de 6 ensayos clínicos con el objetivo de investigar la reactogenicidad y la inmunogenicidad del (a) uso de dosis y esquemas reducidos de la VPI, (b) la administración de dosis fraccionadas por vía intradérmica utilizando inyectores sin aguja, (c) la utilización de VPI producida con las cepas Sabin, (d) la utilización de dosis reducidas de VPI como reactivación vacunal y (e) el papel de la VPI en la excreción de poliovirus.

La respuesta de Cuba a la estrategia (a) ya constituyó logro de la ACC en 2013 ("Evidencias científicas para una nueva estrategia de erradicación mundial de la Poliomielitis"). En el presente estudio nos referiremos a los resultados obtenidos de las investigaciones que responden las estrategias (b) a la (e) realizadas en el país.

Resultados e impactos

Los cuatro ensayos clínicos realizados mostraron un buen perfil de seguridad con los inyectores sin aguja, y solo se presentaron eventos adversos leves. Entre el personal de salud y los padres de los niños vacunados se logró una mayor homogeneidad de la inyección intradérmica con una mínima necesidad de entrenamiento y mayor preferencia con respecto al uso de la jeringuilla.

A punto de partida de los resultados de Cuba, la OMS decidió que el prototipo Tropis reunía las características necesari-

as y realizó un estudio de factibilidad y seguridad de su uso en condiciones de campaña en áreas de alto riesgo en Karachi, Paquistán. Con todas las evidencias acumuladas, la OMS precualificó en junio de 2018 el inyector Tropis con vistas a su extensión mundial y transferencia de tecnología a países en desarrollo. La VPI Sabin adyuvada con aluminio y sin adyuvante mostró excelente inmunogenicidad y perfil de seguridad, con una dosis de VPI Sabin adyuvada y sin adyuvante se alcanzó un 100 % de seroconversión 28 días después de la vacunación y todos los voluntarios se mantuvieron seropositivos después de 2 años de vacunados, con altos niveles de anticuerpos a polio 1, polio 2 y polio 3.

Estos resultados sugieren que esta vacuna podría desempeñar un importante papel en la etapa poserradicación, ya que la OMS estima que la VPI será necesaria al menos por 10 años después de obtenida la erradicación mundial de los tres serotipos de polio salvaje. Después de una década de desarrollo, China y Japón ya licenciaron la VPI Sabin y hoy día la utilizan en sus esquemas de vacunación de rutina. Adicionalmente, la tecnología de producción está siendo transferida a Corea del Sur, India, China y México, y próximamente lo será a Irán y Rusia.

Los estudios cubanos también demostraron que la VPI fraccionada podría ser utilizada en campañas para el control de brotes en individuos previamente vacunados contra polio. Ya ha sido exitosamente utilizada en la contención de brotes en India y Pakistán.

Finalmente, y para conocer si la VPI desempeña algún papel en la excreción y en la inducción de inmunidad de mucosa contra polio 2 con el nuevo esquema mundial de vacunación contra la polio establecido a partir de 2016, Cuba llevó a cabo otra investigación en la que demostró que el esquema VIP + VPO bivalente no induce inmunidad de mucosa contra poliovirus tipo 2 y que la duración de la excreción de los poliovirus no difiere entre los grupos que reciben y no reciben VIP. Nuevamente se corroboró que la administración de la primera dosis de VPI después de los 4 meses de edad induce mayor seroconversión (en este estudio se administró a los 6 meses).

Desde el punto de vista programático la OMS no puede asumir que el actual esquema de vacunación que se está aplicando en el mundo induce la aparición de inmunidad de mucosas contra el polio 2 y que para responder ante un brote de parálisis por poliovirus Sabin 2 derivado de la vacuna hay que continuar utilizando la VPO monovalente 2 para cortar la circulación. No obstante, el excelente perfil de inmunidad humoral demostrado en el estudio de Cuba provee una fuerte evidencia de que el nuevo esquema de vacunación protege contra las parálisis causadas por virus derivados de vacuna.

En conclusión, los resultados científicos de las investigaciones realizadas en Cuba sirvieron de base a la OMS para la toma de decisiones de política global en polio y han hecho posible el avance de nuevas estrategias innovadoras, especialmente para la etapa final de la erradicación de la poliomiélitis y para el desarrollo de nuevas políticas de inmunización. 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, así como 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 humanas y materiales para futuros proyectos de investigación y la ampliación del intercambio internacional con expertos en polio.

El impacto científico está dado por lo siguiente:

- La utilización de un inyector sin aguja para la administración intradérmica de la VPI es segura y muestra aceptabilidad entre familiares y personal de salud.
- La VPI Sabin con y sin adyuvante puede ser una alternativa segura e inmunogénica a la VPI Salk para países en desarrollo, incluidos en entornos tropicales.
- Una dosis de refuerzo de VPIf en individuos previamente vacunados con VPO conduce a un aumento rápido de los títulos de anticuerpos y resulta en títulos de anticuerpos detectables.
- La VPI en combinación con la VPOb no disminuye la excreción de poliovirus ni el tiempo de excreción.
- Los resultados científicos de las investigaciones realizadas en Cuba sirvieron de base a la OMS para la toma de decisiones de política global en polio y han hecho posible el avance de nuevas estrategias innovadoras, especialmente para la etapa final de la erradicación de la poliomiélitis y para el desarrollo de nuevas políticas de inmunización.

Los resultados científicos de las investigaciones realizadas en Cuba sirvieron de base a la OMS para la toma de decisiones de política global en polio y han hecho posible el avance de nuevas estrategias innovadoras, especialmente para la etapa final de la erradicación de la poliomiélitis y para el desarrollo de nuevas políticas de inmunización. Los resultados corroboran que pudiera obtenerse una alternativa de bajo

costo para mantener la inmunidad antipoliomielítica en los países más pobres utilizando la VPI en las etapas finales de la erradicación y poserradicación.

Publicaciones de los resultados

1. Resik S, Tejeda A, Fonseca M, Alemañi N, Diaz M, Martínez Y, García G, Okayasu H, Burton A, Bakker W, S Verdijk P, Sutter R. Reactogenicity and Immunogenicity of Inactivated Poliovirus Vaccine Produced from Sabin Strains: a Phase I Trial in Healthy Adults in Cuba. *Vaccine*. 2014, 32:5399-404.
2. Resik S, Tejeda A, Mach O, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Garcia G, Hung LH, Martinez Y, Sutter R Immune responses after fractional doses of inactivated poliovirus vaccine using newly developed intradermal jet injectors: A randomized controlled trial in Cuba. *Vaccine*. 2015; 33:307-313.
3. Resik S., Tejeda A., Fonseca M., Sein C., Hung L.H., Martinez Y., Diaz M., Okayasu H., Sutter R.W. Decay of Sabin inactivated poliovirus vaccine (IPV)-boosted poliovirus antibodies. *Trials in Vaccinology* 2015, 4: 71-74.
4. Resik S, Tejeda A, Mach O, Sein C, Molodecky N, Jarrahian C, Saganic L, Zehring D, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Garcia G, Hung LH, Martinez Y, Sutter RW. Needle-free jet injector intradermal delivery of fractional dose inactivated poliovirus vaccine: Association between injection quality and immunogenicity. *Vaccine* 2015; 33: 5873-7.
5. Resik S, Tejeda A, Diaz M, Okayasu H, Sein C, Molodecky N, Fonseca M, Alemany N, García G, Hung LH, Martínez Y, Sutter RW. Boosting Immune Responses Following Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine: A Randomized, Controlled Trial. *J Infect Diseases* 2017; 215: 175-82.
6. Resik S, Tejeda A, Mach O, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Hung LH, Aleman Y, Mesa I, Garcia G, Sutter, RW. Does Simultaneous Administration of Bivalent (Types 1 and 3) Oral Poliovirus Vaccine and Inactivated Poliovirus Vaccine Induce Mucosal Cross-immunity to Poliovirus Type 2? 2018. Aceptado para publicar en *Clinical Infectious Diseases Journal*
7. Resik S, Mach O, Tejeda A, Galindo MA, Sutter RW. Cuba's Scientific Contributions to Global Polio Eradication. *MEDICC Review*, 2018, 20(2): 40-2.
8. López L, Egües LI, Pérez A, Galindo BM, Galindo MA, Resik S, Tejeda A. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42: 40-7.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

Dra. Sonia Resik Aguirre. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Autopista Novia del Mediodía km 61/2, entre Carretera Central y Autopista Nacional, Apdo. Postal 601, Marianao 13. Correo electrónico: sresik@ipk.sld.cu y sresik@infomed.sld.cu