

¿Cuál es el Rol de la Vacuna Inactivada
para la Polio (VIP)
en el Control de la Enfermedad ?

Stanley A. Plotkin

Eradicación de la Polio

- Meta fijada en 1988
- Bastante progreso: polio es eliminada de la mayor parte del mundo, **PERO:**
- El éxito ha sido demorado varias veces
- Después de 21 años y 6 mil millones, el virus salvaje y el virus derivado de vacuna todavía son problemas
- La enfermedad continúa en el Sudeste de Asia y en el África subsahariana.

Albert Sabin



Problemas Clave de VOP

Baja eficacia en los trópicos

Poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV)

Virus de polio derivado de la vacuna (VPDV)

Excretores de larga duración

Decreciente inmunidad mucosa

Interferencias con la vacunación de rutina

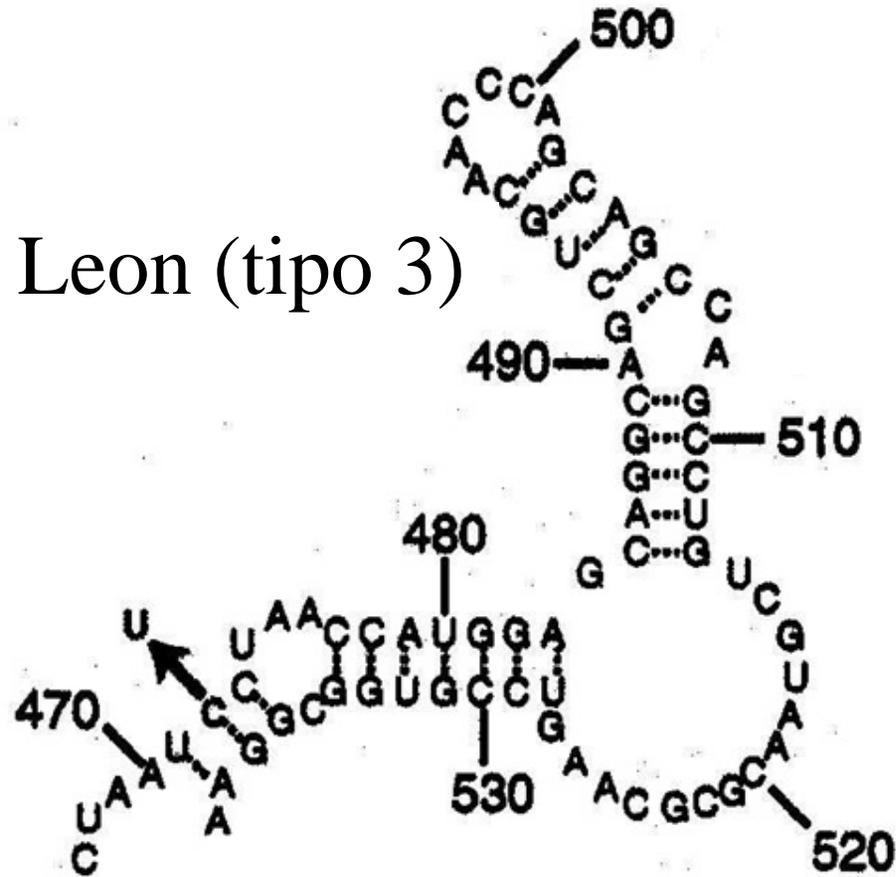
Costo y dificultad de Dias Nacionales de inmunización

Poliomielitis Paralítica Asociada con la Vacuna (PPAV)

- Enfermedad paralítica aguda en la que, de muestras de heces, se aísla poliovirus similar a la cepa de vacuna, y se cree que el virus es el causante de la enfermedad.
- Receptor PPAV: establecimiento de PFA de 4 a 40 días luego de recibir VOP y tiene secuelas neurológicas compatibles con polio, 60 días después del comienzo de la parálisis.

Leon (tipo 3)

Loop 5



Cambios de bases en el fenotipo atenuado



Diferencias en las bases entre los tipos 1,2 y 3

Proporción entre el número de casos de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV) y el número de dosis de VOP trivalente distribuidas en los Estados Unidos, entre 1980 y 1994

Categoría de los casos	Todas las dosis	Primeras dosis	Dosis subsiguientes
Receptor	1:6.6 (46)	1:1.6 (36)	1:24.6 (10)
Contacto	1:7.6 (40)	1:2.2 (26)	1:17.6 (14)
Adquirido en la comunidad	1:37.5 (7)	ND	ND
Immunológicamente anormal	1:11.7 (26)	1:5.7 (10)	1:15.4 (16)
Total	1:2.6 (119)	1:0.79 (72)	1:5.2 (47)

Casos ($n = 139$) de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (VAPP), por país, América Latina, 1981-91.



Andrus JK, Strebel PM, deQuadros CA, Olive J-M.
Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis
In Latin America, 1989-91. Bull WHO, 1995, 73(1):33-40.

Estimado de la OMS del riesgo general de poliomielitis paralítica asociada con la vacuna (PPAV)

Región	Cohorte de nacimientos de 2001 + (millones)	VAPP anual
AFR	26	52-104
AMR	12	24-48
EMR	16	32-64
EUR	7	14-28
SEAR	38	76-156
WPR	26	52-104
Global	125	250-500

+ Cohorte de nacimientos en países que usan VOP

Poliovirus virulentos derivados de vacuna

Cepas de Sabin que mutan >1% de nucleótidos, y que

- ▲ Revierten a virulencia**
- ▲ Se vuelven altamente transmisibles**
- ▲ Se recombinan frecuentemente con otros enterovirus**
- ▲ Causan brotes de parálisis o circulación oculta**

Países en los que han circulado cepas virulentas de poliovirus derivados de la vacuna

Egipto	1982 – 93	Tipo 2
China	1990s	Tipo 2
Israel	1998-99	Tipo 2
Hispaniola	2000	Tipo 1
Filipinas	2001	Tipo 1
Madagascar	2002, 2005	Tipo 2
Japón	2003	Tipo 2
Eslovaquia	2003	Tipo 2
China	2004	Tipo 1
Camboya	2005	Tipo 3
Indonesia	2005	Tipo 1

Fenómenos que pueden conducir a circulación persistente de poliovirus

- ➔ **Excreción persistente por niños con deficiencia de células B**
- ➔ **Introducción por bioterrorismo**

Persistencia de anticuerpos neutralizadores de poliovirus luego de 4-5 dosis de VOP

(Argentina, Nates et al. Viral Immunol, 2007)

Post-vac	%+ para 3 tipos	%+ para tipo 1
1 mes	90	98
2 años	93	96
5 años	86	96
10 años	67	86
18 años	62	84

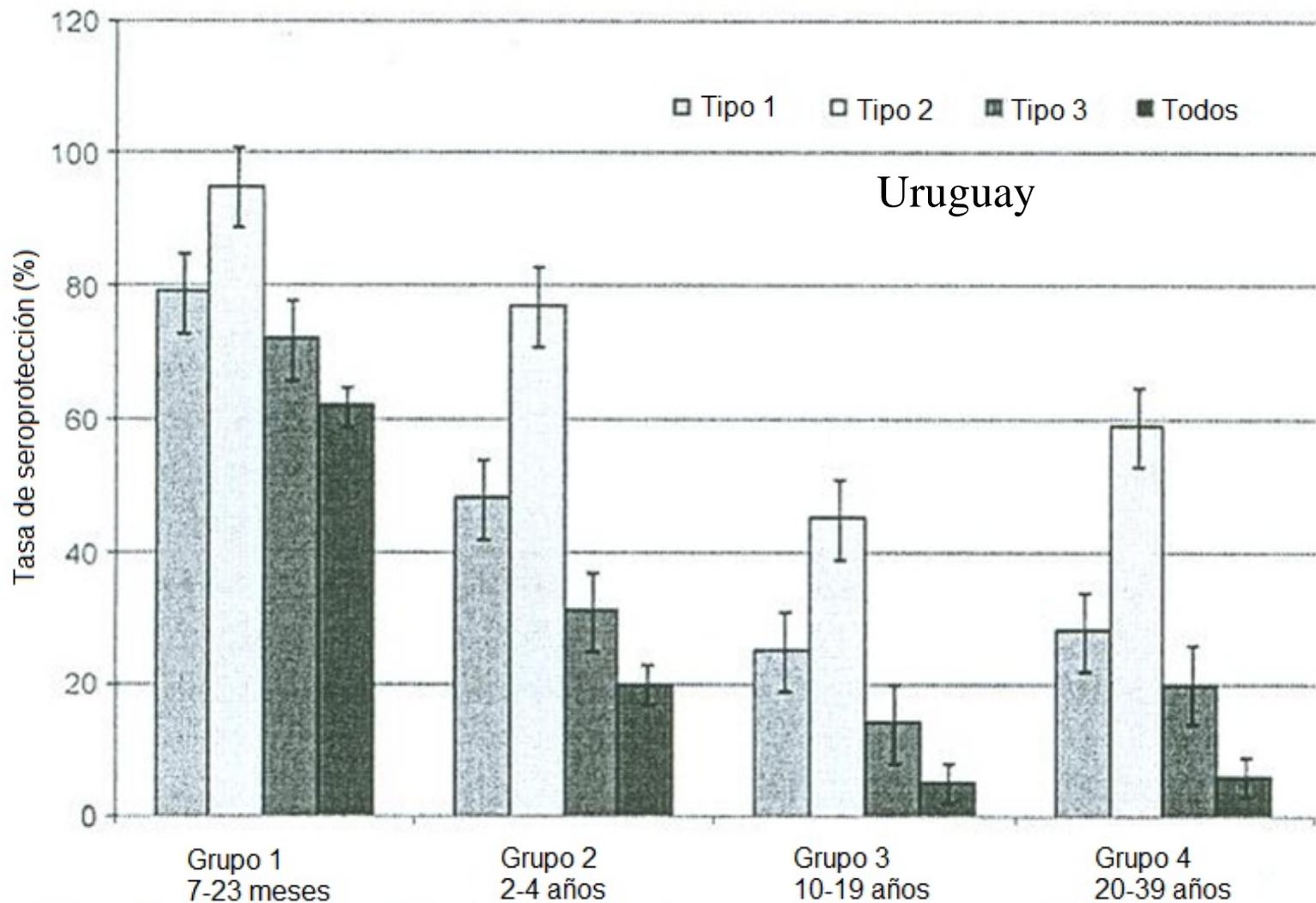
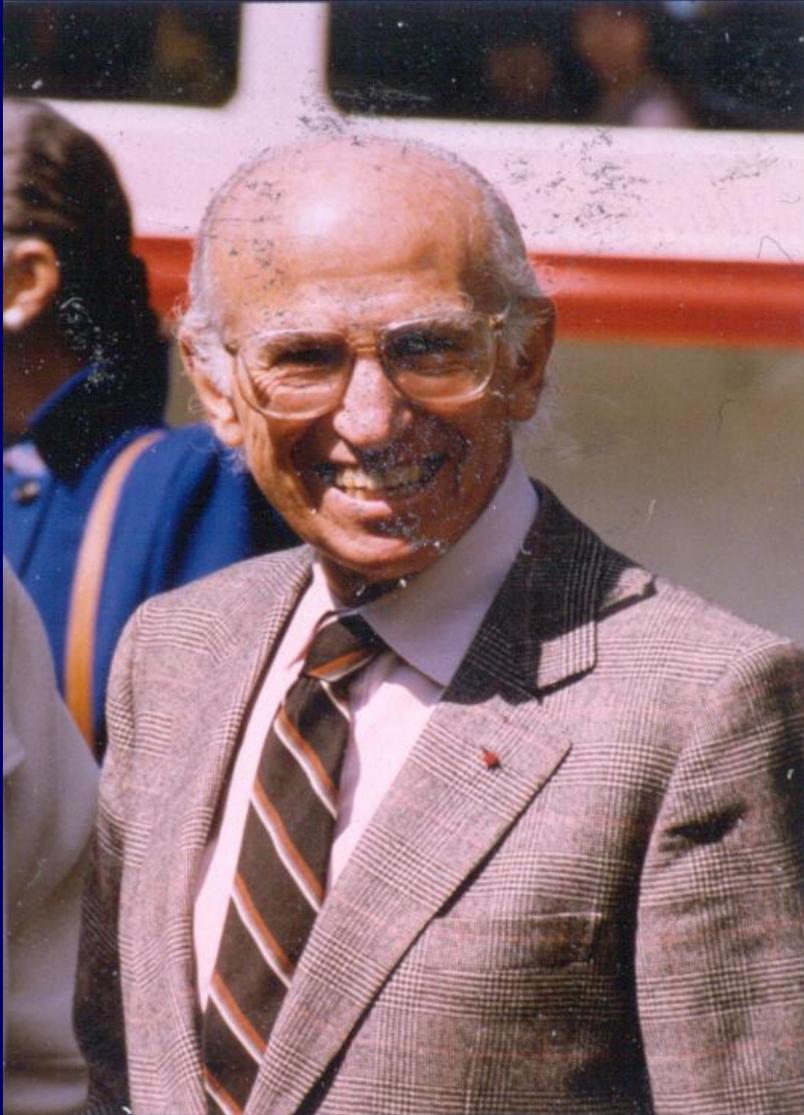


Fig. 1. Tasas de seroprotección para anticuerpos anti poliovirus 1,2 y 3 en cada grupo etario y en general (las diferencias en la seroprotección entre grupos para cada tipo de poliovirus son significativas ($p < 0,001$ a $p < 0,007$) excepto para los poliovirus tipo 1 y 3 en los grupos 3 versus 4).

Vacuna Inactivada contra la Poliomielitis

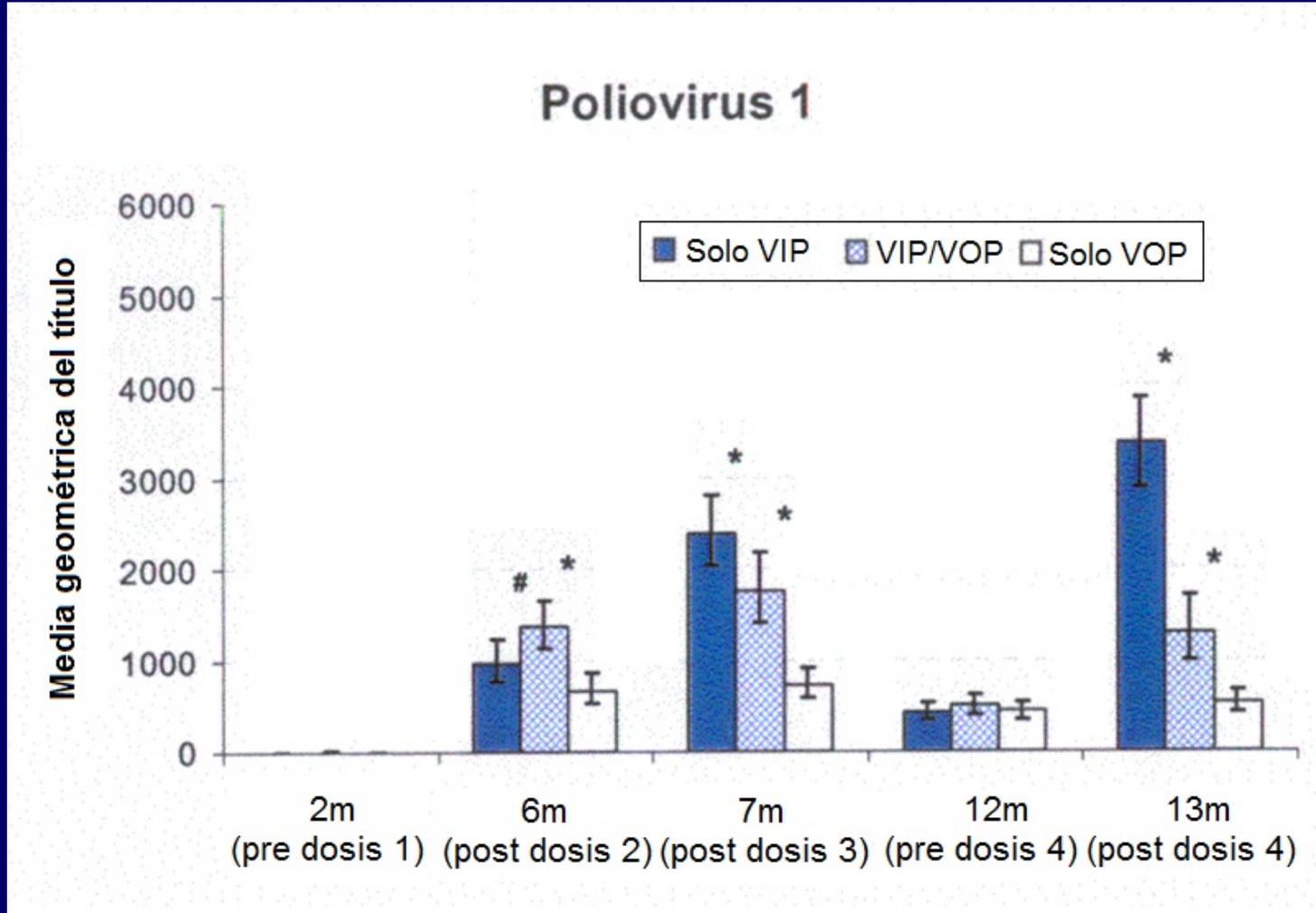


Jonas Salk

Problemas clave de VIP

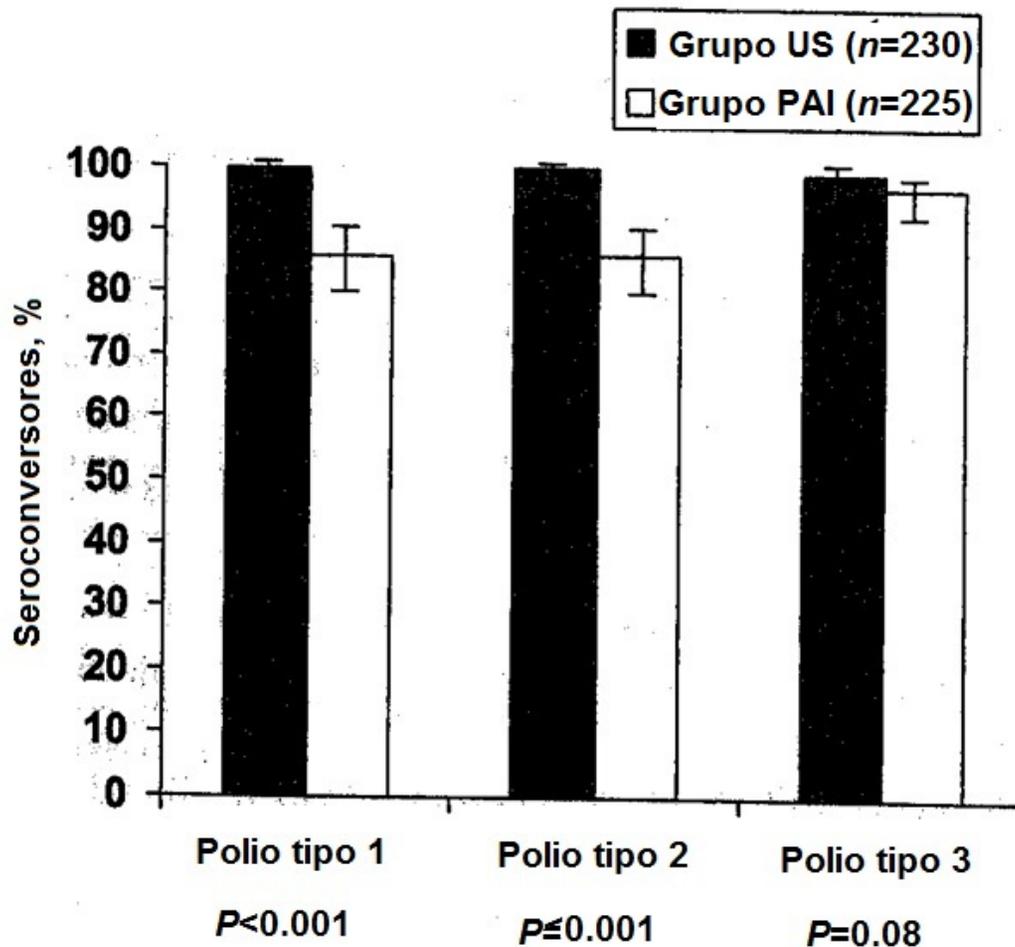
- **Immunogenicidad en el esquema PAI**
- **Influencia sobre la excreción de virus y la transmisión**
- **Protección individual vs. protección colectiva**
- **Utilidad en la eradicación**
- **Oferta**
- **Costo**

Media geométrica del título de anticuerpos (intervalos de confianza del 95%) por tipo de poliovirus, dosis y esquema, Guatemala



Tasas de seroconversión de los poliovirus tipos 1,2,3 luego de 3 dosis de vacuna de poliovirus inactivados, Puerto Rico

Dayan GH, et al. JID 195:12-20, 2007



Seroconversión después de VIP dando 1/5 de la dosis por via intradérmica

	Cuba	Omán
	(6, 10, 14 semanas)	(2, 4, 6 meses)
Tipo 1	53%	97%
Tipo 2	85%	96%
Tipo 3	69%	98%

Excreción de poliovirus luego de la vacunación

	VIP	VOP	No inmunizado
Faringe	0	0	+++
Intestino	++	+	+++

Resultados del estudio de Cuba OPS-CDC

	% de seroconversión			Promedio de virus fecal*
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	
DTP-VIP-Hib 2, 4 meses	90	89	90	2340
DTP-VIP-Hib 6, 10, 14 semanas	94	83	100	2890
DTP-Hib 6, 10, 14 semanas	0	0	0	7700

NEJM 356:1536, 2007

* TCID₅₀/0.2 g **una semana** post-challenge con VOP

Excreción por heces de poliovirus de cualquier tipo luego de la administración de vacunas VOP a vacunados con VIP, a vacunados con VOP, o a infantes no vacunados

(Laassri et al, JID, 2006)

Vacunación previa	1 semana post VOP		3 semanas post VOP			
	<i>N</i>	% PCR Pos.	<i>N</i>	% PCR Pos.	Mediana Copia No.	Promedio Copia No.
Ninguna	48	92 (80-96)	48	81 (67-91)	655	1412
VOP x 2	41	22 (0-26)	42	5 (1-16)	ND	ND
VIP x 2	42	76 (61-88)	38	37 (22-54)	125	470

Eficacia de e-VIP

Senegal (1987) 2 dosis
89% (62-97%)

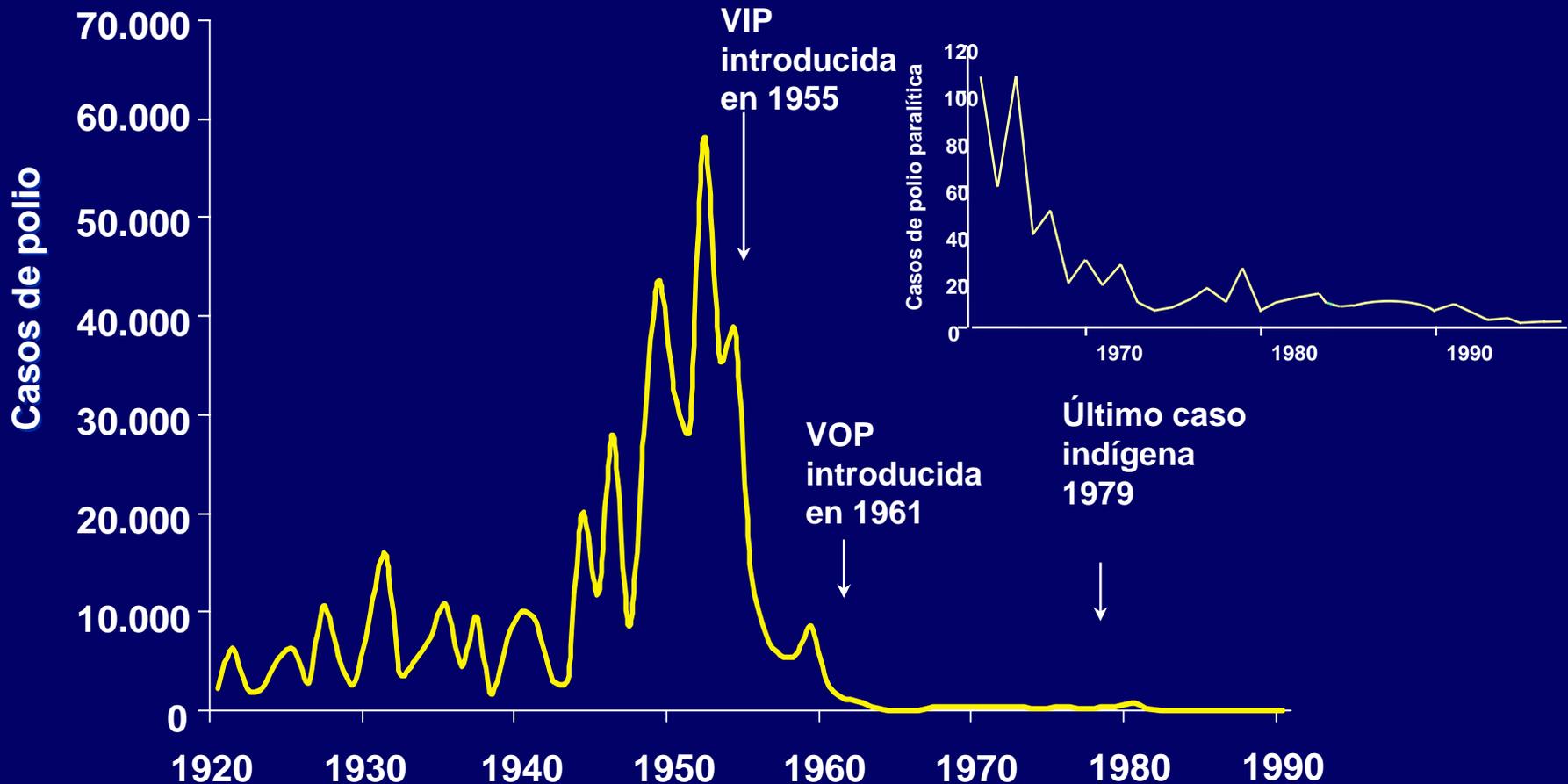
India (1990) 3 dosis
> 90%

Canadá (1959) 3 dosis
96%

Estudio de campo VIP/eVIP, 1980-83. Medio bloque con DPT, medio con DPTP

	DPT	DPTP
N° de niños	3104	3220
Años-niño de estudio	6612	6911
Niños con polio	17	0
Eficacia de la vacuna %	—	100

Incidencia de polio en los EEUU



CDC. Poliomyelitis. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 1998.

Plotkin SA, et al. *Vaccines*. 1994;155-204.

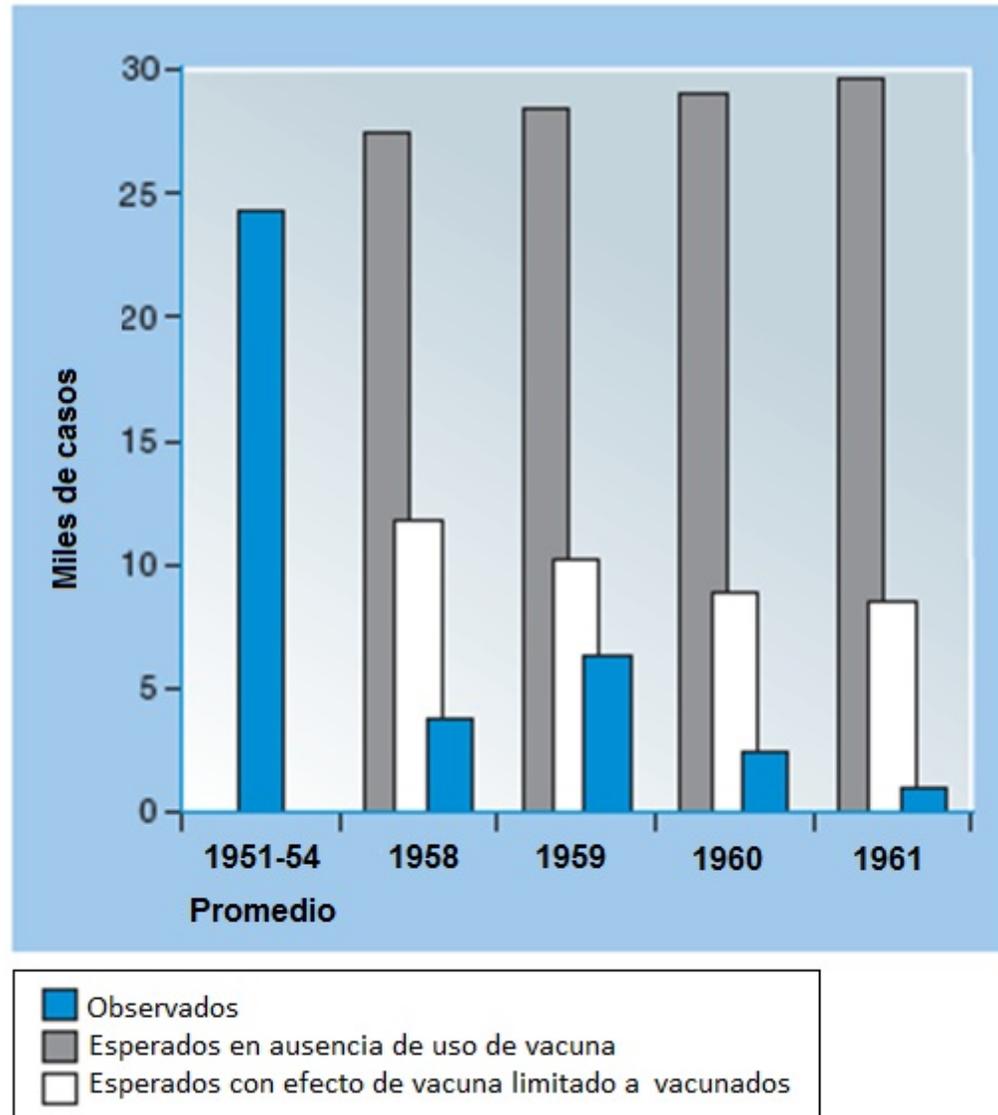
Wolfe S. CDC, personal communication, 1999.

Polio Eradication



120-01

Efecto rebaño inducido por la vacuna de polio a virus inactivados, en los Estados Unidos, 1958 – 1961.



Casos de PPAV en los EEUU

1985	8	
1986	10	
1987	9	
1988	9	
1989	11	
1990	6	
1991	10	
1992	6	
1993	4	
1994	8	
1995	7	← Aumenta el uso de VIP
1996	5	
1997	5	← Se recomienda VIP/VOP
1998	1	
1999	0	← Se recomienda solo VIP

Este trabajo estudia la posibilidad de que haya virus de polio asociado con vacuna, circulante en la población de Estados Unidos (altamente inmunizada con VIP) que vive en la frontera con México (inmunizada con VOP). Un total de 653 muestras de heces de niños y 20 muestras de líquidos cloacales recolectados en el lado de EEUU de la frontera, se estudiaron para la presencia de poliovirus.

Todas las muestras fueron negativas.

Los resultados sugieren que el riesgo de virus circulante derivado de la vacuna es bajo en poblaciones inmunizadas con VIP en países desarrollados que limitan con poblaciones que usan VOP.

Experiencia en los Países Bajos con la introducción de polio salvaje

(Oostvogel et al, Lancet 1994)

1968-1993

174 casos de polio
100% no vacunados

En 1992-93

71 casos de tipo 3
70 en un grupo religioso de 500.000
no vacunados
1 en una persona “normal” no vacunada
No hubo otra evidencia de dispersión

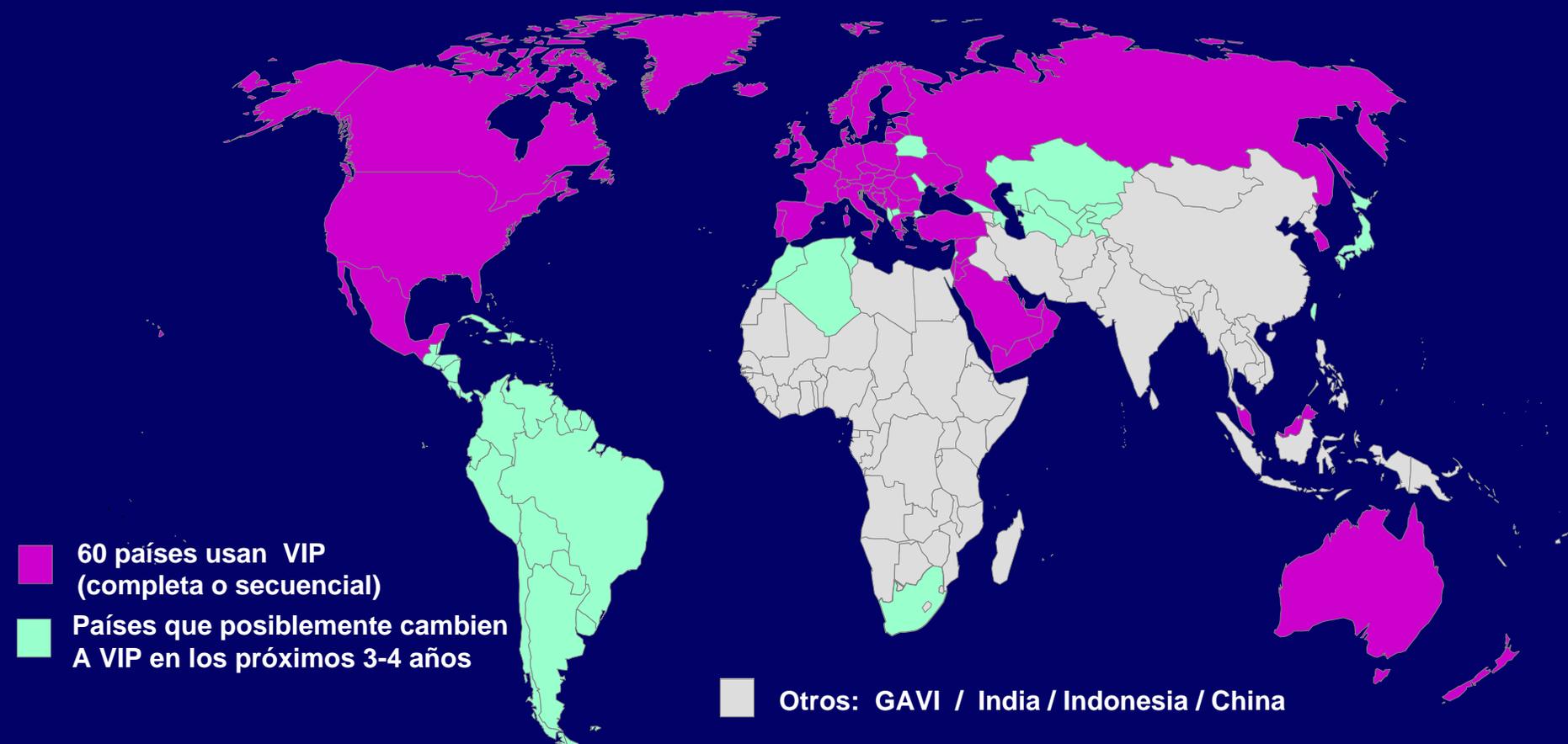
Infección con polio tipo 3 en una escuela religiosa holandesa

No vacunados	60%
Vacunados con VIP	22%

Francia

VIP	1956 - 1963
VOP	1963 - 1983
Predominantemente VIP:	1983 al presente
Polio: Último PPAV	1983
Último caso salvaje	1989
Último aislamiento salvaje de aguas cloacales -	1988
95% de cobertura por vacuna VIP x4	

El cambio a inmunización con VIP aumenta; las barreras a superar por los países de bajos ingresos incluyen la financiación y una oportuna capacidad de despegue



La adopción continuada de VIP ayudará a asegurar que la producción iguale a la demanda futura, pero se requiere apoyo continuo para superar las barreras para su uso universal

Fabricantes de VIP

Fabricante

Donde se hace

Sustrato celular

Sanofi Pasteur*

Francia, Canadá

Vero, MRC-5

Novartis

Italia

Vero

GlaxoSmithKline*

Bélgica

Vero

National Biological
Laboratory (S.B.L.)

Suecia

Vero

NVI

Países Bajos

Vero

Statens Serum Institut
(SSI)

Dinamarca

Vero

Panacea

India

?

*Autorizada en EEUU

Estado de la oferta de VIP

- **Capacidad actual de la oferta: 100 millones de dosis.**
- **Se están haciendo inversiones muy significativas para aumentar la capacidad hasta cerca de 200 millones de dosis.**
- **Se necesitarán inversiones adicionales para aumentar la capacidad total hasta los 300 millones de dosis.**

Ventajas y desventajas de esquemas de vacunación todo-VOP, todo-VIP o de esquemas mixtos

Aspecto	Todo VOP	Todo VIP	VIP/VOP
PPAV	1 caso por 790,000 primeras vacunaciones	Sin casos	No
Riesgo de VDPV	Sí	No	Sí
Inmunidad sistémica	Variable	Buena	Buena
Inmunidad de Mucosas	Buena	Leve a moderada en intestino, buena en faringe	Excelente
Eficacia	Variable	Excelente	Excelente
Transmisión a contactos y vacunación secundaria	Sí	No	Alguna
Inyecciones extra	Sí	Sí, si es monovalente No, si es parte de una combinación	Igual para todas las VIP
Costo	bajo	Más alto, aunque la diferencia de precio depende del uso de combinaciones	Más alto

Conclusiones (1)

La erradicación todavía es la meta fijada de la OMS.

Sin embargo, la erradicación ha resultado costosa, difícil e incierta.

Si se abandona la erradicación, el uso de VIP deberá generalizarse.

Si se logra la erradicación, solo VIP puede prevenir el recrudecimiento de la polio.

Conclusiones (2)

VIP podría ser útil, antes de la erradicación, para la prevención de la parálisis debida a virus salvajes o derivados de vacuna, y para corregir la baja seroconversión por VOP.

VIP podría ser útil, después de la erradicación, para prevenir el recrudecimiento de las parálisis debidas a poliovirus salvajes o derivados de la vacuna

Conclusiones (3)

VIP se podría usar sola o junto con VOP si se desea un máximo de inmunidad

No deberíamos tolerar la polio debida a vacunación, ni rehusarnos a usar dos poderosas vacunas para controlar la enfermedad.

Conclusiones (4)

Para América Latina, VIP en una vacuna combinada proveería la mejor protección de los individuos vacunados.