

ACTA REUNION CAVEI

Fecha: JUEVES 08 ENERO 2015

Inicio: 12:15h

Término: 15:20h

PARTICIPANTES

PANEL DE EXPERTOS

Dra. MT Valenzuela
Dra. J Dabanch
Dr. L Avendaño
Dr. J Inostroza
Dr. M O’Ryan
Dr. R Vergara
Dr. G Valdivia
Sr. E Díaz

MINSAL

Dr. F Muñoz (PNI)
Dra. C González (PNI).
Dr. S Loayza (Epidemiología)

Asistente Ejecutiva

M Bastías

No asisten

QF. X Silva. Auditoria al laboratorio ISP 17.025 los días 08 y 09 de Enero 2015.
Dra. Lagos. Vacaciones.
Dra. Aguilera.

Anexo 1. Detalles del estudio chileno IPV002 ABMG

El Secretario Ejecutivo del CAVEI, Dr. Luis Fidel Avendaño, abre la sesión con la revisión del programa estipulado para la jornada. Solicita a cada uno de los miembros expertos expresar si su situación de conflicto de interés ha cambiado desde la última reunión del 02 de Octubre 2014. Las manifestaciones fueron:

- Dr. O’Ryan: Sin conflictos de interés diferentes a los ya declarados.
- Dr. Valdivia: Sin conflictos de interés.
- Dr. Inostroza: En contacto industria farmacéutica por evento “Vacunas para el Bicentenario” de la Universidad de la Frontera -UFRO-, evento en el que figura como *chairman*.
- Dr. Vergara: Sin conflictos de interés.
- Dra. Dabanch: La Sociedad Chilena de Infectología que actualmente preside recibe auspicios de diversos laboratorios para el desarrollo de sus actividades.
- Dr. Avendaño: Sin conflictos de interés.
- Dra. María Teresa Valenzuela: Sin conflictos de interés.

Desarrollo de la Jornada

1. IPV/OPV. Presentación Dr. O’Ryan

Dr. O’Ryan da inicio a su presentación enfatizando en la importancia que el CAVEI comprenda las razones que motivan las propuestas de cambio de esquema de vacunación contra polio en la etapa actual de erradicación. El retiro gradual de la vacuna polio oral con virus vivo (OPV) y su reemplazo por vacuna polio virus inactivado (IPV) es una parte relevante de esta estrategia. En una primera etapa, se dejará de utilizar la vacuna actual OPV con los serotipos 1, 2 y 3 (vacuna trivalente- tOPV) por una vacuna que incluya solamente los serotipos 1 y 3 (vacuna bivalente- bOPV); lo anterior es posible porque el serotipo 2 “salvaje” no ha causado infección en el mundo desde hace 11 años, por lo que se considera virtualmente erradicado. Sin embargo, durante este período no se podrá dejar a la población carente de inmunidad contra el serotipo 2, la cual sería proporcionada por la vacuna IPV en número de dosis a definir. El estudio IPV002 ABMG realizado en Chile, fue diseñado para aportar información sobre el potencial beneficio inmunogénico de una o dos dosis de IPV seguido de bOPV en comparación con tres dosis de IPV para poblaciones que implementarán un paso relativamente rápido a esquemas basados en IPV.

Título

Cambios en los esquemas de vacunación de polio durante la fase “final” hacia la erradicación y contribución del estudio chileno IPV002 ABMG.

En el mundo, los casos polio salvaje al 04 de Dic 2014 fueron 314. Circulación endémica de virus polio está presente en tres países Afganistán, Pakistán, Nigeria. Ultimamente, se podría agregar Guinea Ecuatorial.

→ Conceptos clave en la estrategia cambio OPV/IPV:

- La meta de alcanzar la erradicación de polio en las próximas décadas requiere:

- Alta cobertura.
- Reducir paulatinamente el uso de vacunas que utilizan virus vivo atenuado OPV porque tienen capacidad de revertir a VP “salvaje” (cVDVP) y porque puede producir VAPP, aunque raramente.
- Ir reemplazando OPV por IPV, esta última con virus inactivado.

- Dificultades:

- IPV es inyectable.
- IPV es más cara.
- IPV protege fundamentalmente al individuo, pero el efecto de protección poblacional es, al parecer, reducido.

→ Concepto Principal 1:

Inmunizar a toda la población objeto con IPV en la etapa actual en que existe el riesgo de adquirir polio salvaje y en la que hay bolsones de baja cobertura, no sólo es poco practicable sino que podría retrasar el proceso de erradicación.

Resulta importante considerar que OPV e IPV contienen tres virus polio: serotipos 1, 2 y 3; con características y comportamientos distintos entre sí. Serotipo 2 salvaje es más agresivo que los serotipos 1 y 3 y no ha circulado en el mundo en los últimos 11 años. El serotipo 3 está en fase de erradicación bastante rápida. Todos los casos de polio salvaje han sido por Serotipo 1 y 3; principalmente tipo 1. La mayoría de casos de polio asociado a vacuna (VAPP) han sido por serotipo 2. El año 2014 hubo un caso por serotipo 1, 50 por serotipo 2 y ninguno por serotipo 3.

→ Concepto Principal 2:

Existe consenso que se puede dejar de inmunizar con virus atenuado serotipo 2, consenso sobre el que se sustentan las estrategias enfocadas a los próximos años; se debe pasar del uso de tOPV a bOPV con los serotipos 1 y 3. La ventaja de esta estrategia es dejar de usar el virus que más causa cVDVP y mantener las bondades de la protección poblacional asociado a virus vivo para los serotipos 1 y 3. Adicionalmente, se espera que la respuesta inmune a los serotipos 1 y 3 sea mayor que con la generada con tOPV. El paso a IPV + bOPV está planificado desde la OMS a partir del 2016.

El paso masivo de tOPV a bOPV dejaría grandes grupos humanos sin protección contra serotipo 2. Si bien se considera erradicado, aún hay riesgo de contagio con serotipo 2 vaccinal (cVDVP) o por escape desde laboratorio. Se debe asegurar protección individual contra el serotipo 2 y en lo posible poblacional hasta que el riesgo de contagio se reduzca al mínimo. Esta protección deberá ser dada por IPV, que además reforzará la protección contra serotipos 1 y 3. De esto último deriva la pregunta: ¿Por medio de cuántas dosis?

Si bien existen varios grupos de investigación trabajando en la materia, existen dos que son fundamentales apoyados por la Fundación Bill y Melinda Gates. El primero, en el que participan 5 países latinoamericanos está orientado a responder las necesidades de países con bajo nivel de desarrollo y con mayor riesgo de polio, países donde el uso de bOPV para lograr inmunidad poblacional se considera importante: los esquemas a evaluar incluyen bOPV en diferentes presentaciones y edades seguido de IPV 1 o 2 dosis como suplemento. El otro estudio fue realizado en Chile, orientado a países con mayor nivel de desarrollo y con intención de paso a IPV al corto plazo: el objetivo es conocer el impacto en inmunidad del uso de IPV en 1, 2 o 3 dosis con suplemento de bOPV en 2 y 1 dosis respectivamente.

- Principales conclusiones del estudio en Chile

- Esquemas secuenciales IPV-bOPV producen respuesta serológica a serotipos 1 y 3 no inferior comparado con esquema IPV 3 dosis.

- Aproximadamente 2/3 de los sujetos seronegativos a serotipo 2 posterior a primera dosis IPV estaban sensibilizados por la respuesta serológica al *challenge* OPV2. Esto resulta en que sobre el 90% de los niños con una dosis de IPV probablemente están seroprotectados.

- Los esquemas secuenciales demostraron una mejor inmunidad intestinal contra el serotipo 2 que el esquema basado en IPV exclusivo, aunque su impacto epidemiológico no está definido.

Discusión abierta IPV/OPV

Pregunta 1: El cambio de OPV a IPV ¿Es obligatorio para los países? ¿Cuál es el rol que juega la disposición geográfica en relación a los cambios de esquema de países vecinos?- *Dra. González*

- No es obligación hacer el cambio de OPV a un esquema IPV + OPV. La alternativa de pasar directamente a esquema completo IPV es resolución autónoma de cada país- *Dr. Or'Ryan*

Pregunta 2: ¿De qué depende que Chile cambie directamente a 3 dosis de IPV y por qué no hacerlo de una vez si las condiciones están?- *Dr. Avendaño*

- La razón de comenzar con un esquema secuencial es logística, no económica. El desafío es importante en términos de adherencia de la población. Es muy importante evaluar la respuesta de la población al cambio de esquema, que implica un pinchazo extra. La aprehensión de parte de los padres disminuye cuando se les explica y se les muestra cómo se maneja la inyección en niños. Podría capacitarse al personal que vacuna en técnicas lúdicas, pero es preciso considerar que ese personal se dedica a varias tareas más en el mismo centro de salud. Se requiere observar el comportamiento de las regiones en cuanto a coberturas. La evaluación de las tres condiciones planteadas anteriormente se podría plantear para el presupuesto del año 2016. *Dr. Muñoz*

- Los temas logísticos nos son menores, específicamente el número de pinchazos. El uso de hexavalente, que eliminaría el pinchazo extra, presenta la dificultad de pertussis acelular. Los laboratorios han evaluado producir hexavalente con pertussis celular. *Dr. O'Ryan*

- Se requiere observar el cambio tentativo a nivel mundial de OPV a IPV; lo más probable es que la meta con uso de tOPV sobrepase la fecha estimada de término de uso. Los países que dificultan el cambio internacional son Afganistán y Pakistán. *Dr. Muñoz*

- Brasil que hizo el cambio a IPV continúa haciendo campaña de cobertura con OPV. *Dra. Valenzuela*

- En Chile este cambio va más allá de la infraestructura. La principal razón obedece a los efectos adversos; si bien se espera 1 caso en 7.000.000 de habitantes, Chile ha presentado 2 casos en los últimos dos años. *Dr. Muñoz*

Pregunta 3. ¿Cuál es la sensibilidad de la vigilancia de parálisis flácidas?- *Dra. Dabanch.*

- 1 en 100.000 habitantes. *Dr. Avendaño*

- En términos cuantitativos Chile no se encuentra en emergencia alguna - *Dr. Muñoz.*

Pregunta 4. Si para muchas infecciones, por ejemplo, rubeola o sarampión, las tasas de cobertura no superan el 80-85% mientras logran mantener el estado de erradicación ¿Cuál es el nivel de protección serológica para polio en una población?- *Dr. Avendaño*

- Las coberturas de vacunación necesarias para mantener niveles de protección adecuados dependen de la tasa de reproducción de cada agente infeccioso, por lo que es específico para cada agente. En el caso de polio el número promedio de casos secundarios por 1 caso es 5-6, en tanto para sarampión es de 18. *Dra. Valenzuela*

Pregunta 5. ¿Hasta cuándo se sostiene la reciente recomendación del CAVEI en cuanto al esquema de cambio OPV/IPV que fue de introducir una dosis de IPV en el primer encuentro vacunal?

- El Panel de Expertos concluye que el ideal sería el paso a tres dosis de IPV, pero entiende que el cambio debe ser gradual considerando los asuntos logísticos y culturales antes expresados.

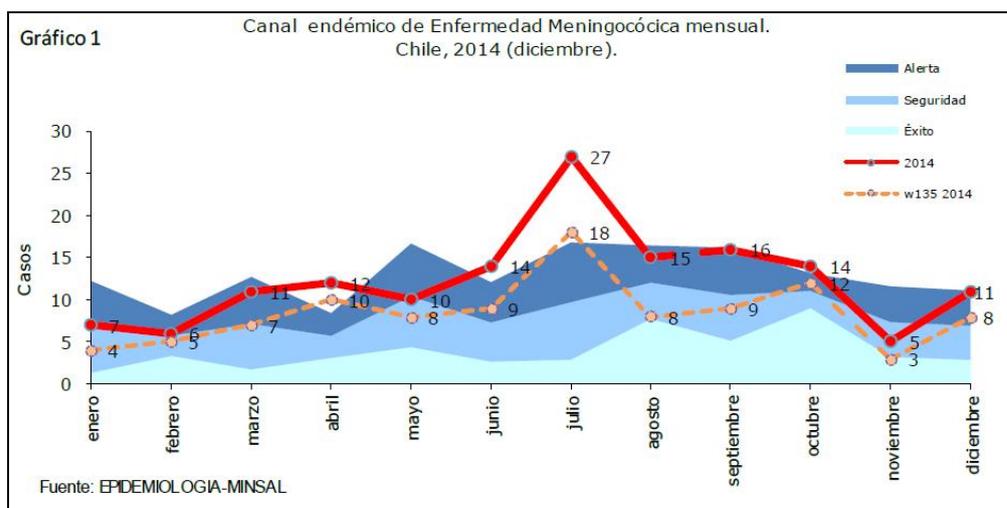
2. Situación Epidemiológica EMI en Chile año 2014. Sergio Loayza.

Se realiza una descripción global de la situación epidemiológica y luego se presentan los resultados específicos.

- El serogrupo W representó el 75% del total de casos confirmados, seguido del grupo B (23%), sumado a otros 2 casos de grupos C y un caso aislado de grupo Y.

- Continúa la tendencia al aumento de la infección por meningococo serotipo W desde el año 2009, junto con la tendencia de la disminución de la cepa B. Los casos totales 2014 superaron la cifra del año 2013.

- El canal endémico se construye considerando los 5 años previos al presente, sin excluir en este caso, los años considerados epidémicos. El año 2012 se detecta el incremento de casos de *N.meningitidis* W destacando por su mayor incidencia los meses de Julio a Septiembre.



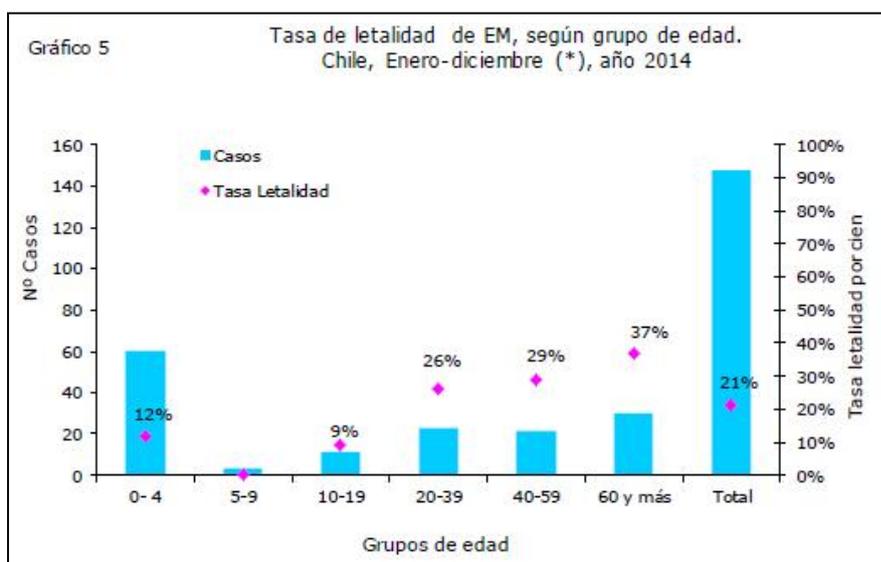
Fuente: Informe Vigilancia de Enfermedad Meningocócica Semana 52 año 2014. Departamento de Epidemiología-DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública

- En relación a las tasas por región, se aprecia un desplazamiento de los casos de EM hacia el norte, con excepción de la región de Los Ríos, los 4 casos constituyen la tasa más alta del país. En la RM, si se compara el año 2013 con el 2014 se observa un número de casos similares de EMI-W; posiblemente, se estaría llegando a un *plateau*. En regiones, se observó un aumento en los primeros dos trimestres respecto del año anterior.

- La incidencia de EMI-W por grupo etario muestra que el menor de un año es el más afectado, concentrando el 25% de los casos totales, seguido del grupo 1-4 años. Se observa aumento de la incidencia en todos los grupos etarios. El grupo de 1-4 años podría explicarse por disminución de cobertura de vacunación porque todos los casos de EMI 1-4 años no habían recibido vacuna. No ha habido, sin embargo, fracaso vacunal.

- La letalidad por cepa W mantiene su distribución por grupo etario de años anteriores. La letalidad del menor de un año es alrededor del 5%. En los grupos jóvenes varía bastante por el bajo número de casos, mientras aumenta en los grupos mayores a 10 años.

- La letalidad por cepa B presenta un aumento en el menor de un año y en el grupo de 1-4 años.



Fuente: Informe Vigilancia de Enfermedad Meningocócica Semana 52 año 2014. Departamento de Epidemiología-DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública

- Con fines de esta presentación, se expone en términos muy generales resultados del estudio caso y control en torno a los factores asociados a los casos de EM en Chile durante los años 2012 y 2013. De acuerdo a la Universidad del Desarrollo, encargada del estudio, los principales factores de riesgo de EM corresponden a:

- Método de calefacción: leña.
- Meningitis en la familia, sin haber sido caso secundario.
- Vacunación anti-meningocócica, principal factor protector.
- Hacinamiento.
- Viviendas de menores ingresos.

- Madre con baja escolaridad.
- Proximidad con otros niños.
- Adultos que saluden en la boca a menores de 14 años.
- Antecedentes de enfermedad crónica.
- Uso de corticoides.

Discusión abierta

Pregunta 1. ¿Cuáles son los esfuerzos para disminuir la letalidad en la población mayor de 65 años-
Dr. Valdivia.

- Avanzar en la detección oportuna del cuadro séptico. *Dr. Loayza*

- En Reino Unido el 50% de las consultas primarias son dadas de alta y en las siguientes consultas se establece el diagnóstico de EM. *Dr. Vergara.*

- La detección tardía en el adulto implica un promedio de 3 consultas previas, habiendo casos de pacientes que son dados de alta sin diagnóstico definido, aunque taquicárdicos, hipotensos y febriles, y regresan confirmándoseles una EM. Caso pediátrico con cultivo de cocobacilo gram negativo dado de alta por *Haemophilus influenzae* con Amoxicilina como tratamiento. Énfasis en que se requiere detección oportuna en la consulta y también capacitación de personal de laboratorio. *Dra. Dabanch.*

- La toma de hemocultivo en niño que consulta por cuadro febril ha disminuido. *Dra. González.*

En este escenario epidemiológico, pensando en W-135, Dra. Valenzuela consulta al Panel de Expertos:

1. ¿Considera alguien necesario un cambio de esquema?
2. En caso de cambio de esquema, ¿qué medidas debiesen considerarse para ese cambio?

La discusión que genera estas preguntas arrojan los siguientes puntos:

–La importancia de conocer el impacto en costo de la mortalidad por EMI en el menor de 4 meses-
Dr. Vergara.

–Estudiar las cepas chilena B y W con prueba MATS (Meningococcal Antigen Typing System) para conocer la capacidad potencial de vacuna meningococo B para proteger sobre cepas chilenas de meningococo B y W, con la intención de que una vacuna podría impactar sobre ambos serogrupos en niños menores de 12 meses- *Dr. O Ryan y Dra. Valenzuela.*

–En ningún lugar del mundo la portación de cepa W es alta, el problema es su virulencia. Se recomienda estudiar estas cepas. Las técnicas están montadas en Italia, el ISP no las posee, pero está dispuesto a colaborar frente a una solicitud del CAVEI. El propósito es conocer el *matching*

entre B y W. El costo es cero y los resultados se entregarían al país. Se propone establecer un acuerdo de colaboración entre Italia y Chile- *Dra. Valenzuela*.

–Las vacunas utilizadas en Chile han demostrado una efectividad muy alta ¿Qué pasa con la efectividad en la salud del adulto mayor? - *Dr. Avendaño y Dr. Valdivia*

–*Catch-up* en adolescentes para lograr impactar en el menor de un año y en los adultos mayores en comunas donde se concentra el problema, por incidencia. En Chile, sin embargo, no se conoce la curva en adolescentes, lo que significa que no hay seguridad que ellos sean reservorio- *Dra. Valenzuela, Dr. Vergara*.

Las conclusiones del Panel de Expertos en esta materia son:

- No hacer cambios al esquema en el corto plazo y dirigir esfuerzos para la obtención de evidencia en esta materia, como el estudio de las cepas B y W con la prueba MATS y el estudio de reservorio. Esta información podrá aportar a nuevas propuestas incluyendo la vacunación del niño menor de un año.

- Hacer refuerzos permanentes en capacitación tanto a equipos de salud de la red pública como a los pares de servicios privados, incluyendo los laboratorios, en conjunto a centros formadores de profesionales de la salud como universidades e institutos.

3. Temas Prioritarios.

a. Del Reglamento Interno. Artículo 15

Art. 15 “De acuerdo con las políticas de la Subsecretaría de Salud Pública, las sesiones del CAVEI serán grabadas y los registros de las mismas serán accesibles a las personas interesadas.”

El Sr. Abogado Eduardo Díaz explica que en distintos organismos colegiados, la principal manera de comunicar sobre las labores realizadas en las sesiones es por medio de difusión de actas oficiales. Duda que para el CAVEI aplique la grabación como medio de difusión y no le parece que la grabación sustituya el acta como medio oficial. Por otro lado, aclara que el Panel de Expertos evacúa una propuesta de Reglamento Interno y que ésta ha de pasar por evaluación de la Subsecretaría, la que puede aceptar o rechazar la propuesta.

Dr. Muñoz aclara que la existencia del artículo 15 en el Reglamento Interno del CAVEI responde a una solicitud del Subsecretario de Salud Pública. La difusión del acta no aparece como alternativa.

Las opiniones de los miembros expertos en esta materia son:

– Dr. Valdivia menciona que el acta es el medio adecuado en tanto refleja el trabajo de un equipo compuesto por expertos elegidos en concurso abierto. El uso de la grabación genera desconfianza y merma la expresión del experto.

- Dr. O’Ryan no tiene oposición a la grabación. Agrega que la implementación de esa medida requiere cambios mayúsculos en la forma de trabajar, en la estructura de la reunión.
- Dr. Avendaño se opone rotundamente, porque significa la posibilidad de judicialización de nuestras opiniones. Se inhibiría de opinar. Esta es una dedicación altruista.
- Dra. Valenzuela considera que el medio apropiado de difusión es el acta: oportuna, revisada y aprobada por todos los miembros que quede a disponibilidad de toda la población.
- Dr. Vergara no se opone y plantea que el lado positivo de la grabación sería, por ejemplo, respaldar lo sesionado ante denuncias públicas.
- Dra. Dabanch señala las dificultades que impone el uso de la grabación en las sesiones en que se compartan datos no publicados o avances de resultados, los que no pueden constituir una grabación. Las sesiones incorporan elementos de carácter reservado y otros francamente abiertos. Así, se presenta la dificultad de que parte de una sesión se puede grabar y otra no. No ve inconveniente en que la grabación esté a disposición de la Subsecretaría, pero no a toda la población.

La conclusión del Panel de Expertos respecto del Artículo 15 del Reglamento Interno que estipula la grabación de las sesiones es que rechaza su inclusión en la propuesta de Reglamento Interno que someterá a la consideración de la Subsecretaría de Salud Pública.

b. Del Código de Conducta. Artículo 11

El Sr. Abogado Eduardo Díaz presenta su redacción del artículo, a continuación:

“Los miembros del CAVEI deberán actuar conforme a los más altos estándares éticos en el desempeño de su cargo.

En consecuencia, ninguno de los miembros podrá discutir personalmente con partes interesadas alguna de las materias sometidas a la decisión actual del Comité, a menos que lo comunique al Presidente al más breve plazo, indicando las circunstancias de dicha conversación o discusión. Lo anterior con el fin que éste cite a la persona natural o jurídica para que exponga, en la sesión más próxima, su postura, opinión o visión sobre un tema a tratar en el CAVEI.

Lo dispuesto en el inciso precedente no obsta a la posibilidad que tiene cada uno de los miembros del Comité, en el ámbito de su desempeño profesional, de relacionarse con empresas, centros de investigación o en general cualquier persona natural o jurídica relacionada con el ámbito de las vacunas.

Será obligación primordial de los integrantes del Panel dar estricto cumplimiento a las normas sobre inhabilidades y conflictos de interés que se expresan más adelante.”

En Panel de Expertos del CAVEI solicita la modificación del segundo párrafo en su frase “la sesión más próxima”. Lo que debe quedar expresado allí es que en el caso que un laboratorio contacte a un miembro del CAVEI, la persona sea referida al presidente del CAVEI y éste evalúe incorporar su participación en alguna sesión cuando la agenda sea compatible

4. Conclusiones de la sesión del 08 de Enero 2014

1. En relación al cambio de esquema vacunal OPV/IPV, el Panel de Expertos del CAVEI conceptualmente considera ideal el paso a tres dosis de IPV, pero entiende que el cambio debe ser gradual considerando los asuntos logísticos y culturales en la sesión expresados.
2. En materia de enfermedad meningocócica, el Panel de Expertos estima adecuado no hacer cambios al esquema de vacunación en el corto plazo, pero dirigir esfuerzo para la obtención evidencia en esta materia, como el estudio de las cepas B y W con la prueba MATS y el estudio de reservorio. Insisten en la importancia de hacer refuerzos permanentes en capacitación tanto a equipos de salud de la red pública como a los pares de servicios privados, junto a centros formadores de profesionales de la salud como universidades e institutos.
3. La conclusión del Panel de Expertos respecto del Artículo 15 del Reglamento Interno que estipula la grabación de las sesiones es que rechaza su inclusión en la propuesta de Reglamento Interno que someterá a la consideración de la Subsecretaría de Salud Pública.
4. En Panel de Expertos del CAVEI solicita la modificación del segundo párrafo del artículo 11 del Código de Conducta para los miembros expertos en su frase “la sesión más próxima”. Lo que debe quedar expresado allí es que en el caso que un laboratorio contacte a un miembro del CAVEI, la persona sea referida al presidente del CAVEI y éste evalúe incorporar su participación en alguna sesión cuando la agenda sea compatible.

FECHA PROXIMA REUNION CAVEI: 09 Abril 2015.

MTV/MB.

ANEXO 1

Detalles del estudio chileno IPV002 ABMG. Dr. O’Ryan

i. Background

1- Esquemas IPV-bOPV-bOPV o IPV-IPV-bOPV, ¿Inducen respuesta inmune (en suero) contra serotipos 1 y 3 igual o mejor que IPV-IPV-IPV? Pregunta sobre la idea de que el uso de vacuna viva produce inmunidad más potente.

2- ¿Cuán buena es la respuesta inmune en suero contra polio serotipo 2 en lactantes que reciben una o dos dosis IPV, comparado con el grupo que recibirá tres dosis de IPV?

3- En caso de enfrentarse a un poliovirus serotipo 2, lactantes vacunados con una o dos dosis de IPV, ¿Montarán una respuesta de memoria rápida que los proteja contra una diseminación de la infección? ¿Cómo se compara con tres dosis IPV?

4- ¿Cuál es el impacto de 1, 2, 3 dosis IPV en disminuir la excreción viral en deposiciones de poliovirus serotipo 2? Esto medido a través de la excreción del *challenge* de mOPV2. Un asunto es la protección sérica, otra, la exposición a serotipo 2: ¿Qué niño tendrá menos excreción de serotipo 2 en deposición, el que recibió 1, 2 o 3 dosis de IPV? La exposición a serotipo 2 fue por medio de la administración de vacuna monovalente tipo 2 como un *proxy*.

5- ¿Interferencia inmunológica entre bOPV y vacuna rotavirus?

ii. Objetivos

Primario

Demostrar que respuesta humoral, básicamente seroconversión, comparando estado pre y post esquema de vacunación en los sujetos bajo esquema de 1 o 2 dosis de OPV no era inferior a los que otorgaría tres dosis de IPV.

Secundario

Demostrar inmunidad contra serotipo 2 en los diferentes grupos y apreciar la respuesta 7 días después del *challenge*.

iii. Esquema vacunación

Tabla 1. Esquema de vacunación

Grupo	Semana 8 Dosis 1	Semana 16 Dosis 2	Semana 24 Dosis 3	Semana 28 Challenge
1	IPV	bOPV	bOPV	mOPV2
2	IPV	IPV	bOPV	mOPV2
3	IPV	IPV	IPV	mOPV2

Cada grupo se compuso de 190 sujetos. Muestra de sangre basal anterior inicio esquemas y a las 28 y 29 semanas en todos los sujetos. Adicionalmente, muestra de sangre a las 16 semanas en grupo 1 y 24 semanas en el grupo 2 para un total de 4 muestras de sangre por niño. En semanas 28 a 32, muestra de excreción viral poliovirus serotipo 2, muestras analizadas en el CDC por cultivo y confirmadas por PCR. De esta manera se logra detección de virus polio semanal y cuantificación, lo que permite generar el índice de excreción viral que consiste, gruesamente, en el área bajo la curva

de excreción que considera la cantidad y la duración de la excreción. La hipótesis es que a mayor dosis de serotipo 2 debiese haber excreción viral menor.

iv. Método

Lactantes de 7-9 semanas reclutados en 6 CESFAM de Santiago. Muestra 570. Un criterio exclusión estructural es OPV en miembros de la familia en últimos 6 meses o planificado para los siguientes 6 meses. Los grupos de estudio eran comparables en edad, peso, lactancia materna y asistencia a sala cuna.

v. Resultados

- Anticuerpos semana 8, serotipos 1, 2 y 3

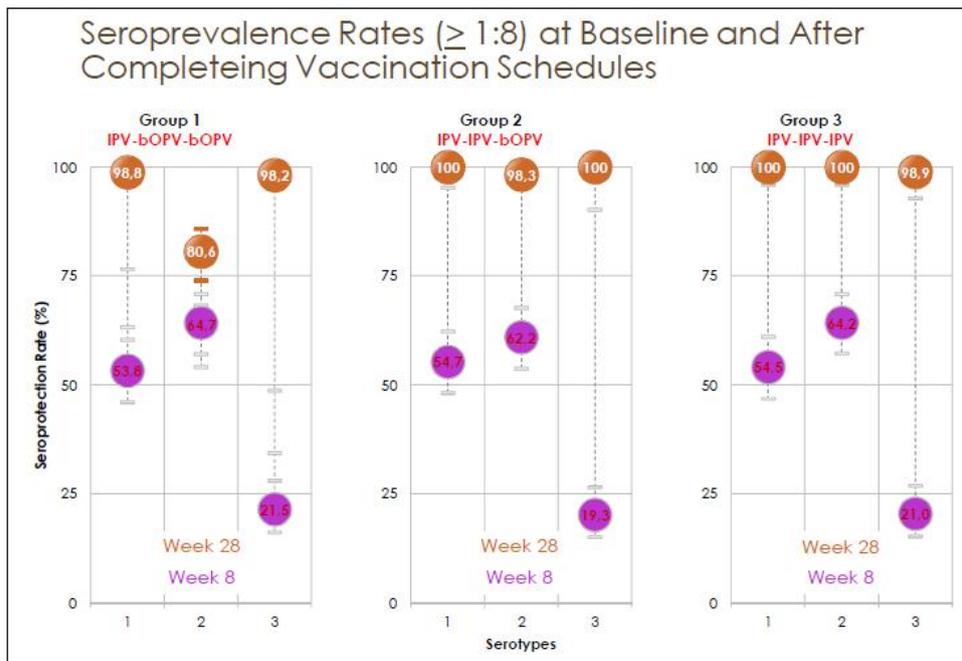
Seroprotección pre vacuna, transmisión materna probablemente, cifra promedio aproximada para los tres grupos: 54% serotipo 1, 63%-65% serotipo 2, 19%-22% serotipo 3.

- Presencia de anticuerpos

Tabla 2. Presencia Anticuerpos Poliovirus 1, 2, y 3 por grupo. Semana 8 (inicio) comparado con semana 28 (final del esquema).

Grupo	Presencia de Anticuerpos (%)		
	Serotipo 1	Serotipo 2	Serotipo 3
1 IPV-bOPV-bOPV	98.8	80.6	98.2
2 IPV-IPV-bOPV	100	98.3	100
3 IPV-IPV-IPV	100	100	98.9

Imagen 1.

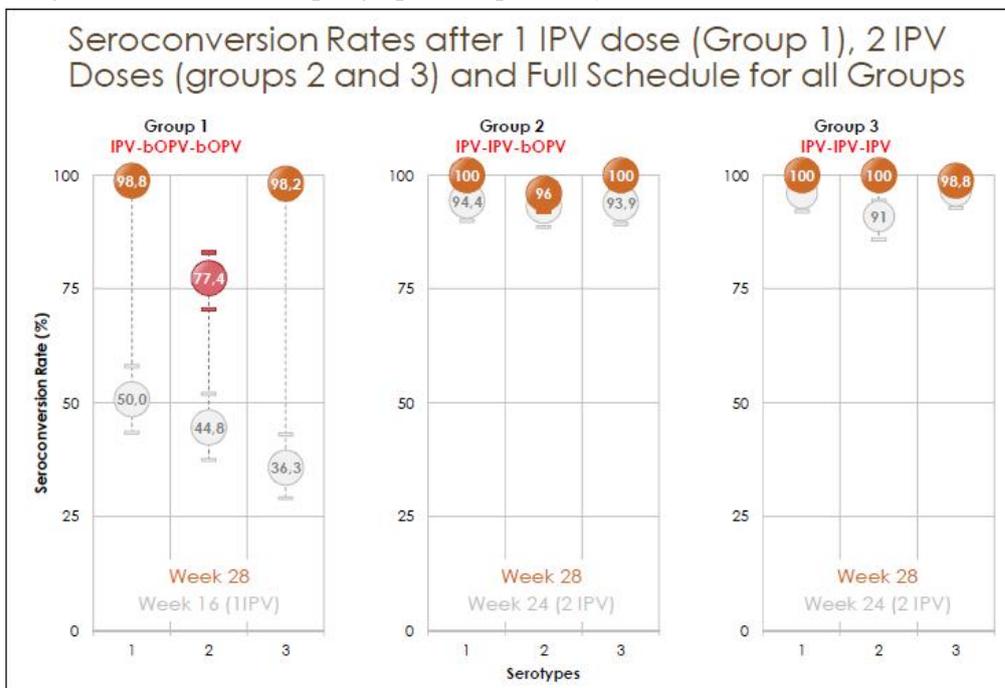


Fuente: Dr. O'Ryan, *Cambios en los esquemas de vacunación de polio durante la fase "final" hacia la erradicación y contribución del estudio chileno IPV002 ABMG*. PPT.

Es importante considerar el proceso dinámico de pérdida (anticuerpos maternos) y adquisición de anticuerpos.

- Seroconversión

Imagen 2. Seroconversión por grupo serotipos 1, 2 y 3



Fuente: Dr. O Ryan, *Cambios en los esquemas de vacunación de polio durante la fase “final” hacia la erradicación y contribución del estudio chileno IPV002 ABMG*. PPT.

A la semana 29, el porcentaje de seroconversión es de 94% para el total de la muestra analizada. Hubo 9 sujetos que no presentaron respuesta ni al inicio ni posterior al *challenge*. Pareciera que tener anticuerpos maternos produce un bloqueo para el logro de títulos en la fase final. A medida que pase el tiempo y disminuya la cantidad de anticuerpos maternos, la respuesta será mejor.

- Índice de excreción viral- *Shedding index*

Grupos 1 y 2 presentan un índice significativamente menor que grupo 3. Esto se traduce que el recibir OPV implica menor excreción del *challenge*, mOPV2. El 50% de los sujetos del grupo 1 presentan un índice de excreción inferior a 3, comportamiento similar en el grupo 2. En el grupo 3, un 75% tiene un índice mayor a 3. La explicación posible es que aquellos sujetos que reciben dosis inicial de *priming* y recibiendo virus vivo intestinal aunque no sea del serotipo 2 produce, probablemente, inmunidad local que cuando ese sujeto recibe una dosis de mOPV2 ya cuenta con mejor inmunidad intestinal y su excreción viral es menor. Estos son hallazgos nuevos y se está abierto a la especulación.

La diferencia en el índice de excreción viral entre los grupos de estudio si bien es significativa, no es de gran magnitud. El impacto de esta diferencia en salud pública es difícil de estimar. Los sujetos *prime* presentan un índice de excreción viral similar que el resto de los sujetos.

- Seguridad

La seguridad de vacuna es alta. Hubo 1 efecto adverso serio (SAE) de invaginación intestinal probablemente relacionado vacuna. El sujeto presentó el SAE 3 días posterior a la dosis mOPV2.

- Resumen

- Esquemas secuenciales IPV-bOPV producen respuesta serológica a serotipos 1 y 3 no inferior comparado con esquema IPV 3 dosis.

- Aproximadamente 2/3 de los sujetos seronegativos a serotipo 2 posterior a primera dosis IPV estaban sensibilizados por la respuesta serológica al *challenge* mOPV2. Esto resulta en que sobre el 90% de los niños con una dosis de IPV probablemente están seroprotegidos.

- Los esquemas secuenciales demostraron una mejor inmunidad intestinal, aunque su impacto epidemiológico no está definido.