

SESION CAVEI 15 OCTUBRE 2015

ASISTENTES

PANEL DE EXPERTOS

Dr. Luis Avendaño
Dr. Leandro Biagini
Dr. Jaime Inostroza
Dra. Rosanna Lagos
Dra. Marisol Navarrete
Dr. Gonzalo Valdivia
Dr. Rodrigo Vergara

MINSAL

Dra. Cecilia González- PNI
Dr. Fernando Muñoz- PNI
Dr. Sergio Loayza- Departamento de Epidemiología
EU. Carolina Poulain- Departamento de Epidemiología

ISP

QF. Ximena Silva

SECRETARIA

Magdalena Bastías

NO ASISTEN

Abg. Sr. Eduardo Díaz- Enfermedad.
Dra. Jeannette Dabanch - Enfermedad.
Dra. María Teresa Valenzuela- En el extranjero.

ANEXOS

- Copia de mensaje electrónico respecto de la vacuna contra neumococo y un documento titulado “Impacto de la vacuna neumocócica 10 valente conjugada a proteína D de H. influenzae no tipificable (PCV 10, Synflorix®) en la reducción de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI). Impacto indirecto de PCV10: Protección de rebaño” enviados por el Sr. Juan-Carlos Corbeaux, Gerente General GSK.

Hora inicio: 09:00h

Hora término: 17:30h.

El Presidente del CAVEI, Dr. Vergara, abre la sesión con la revisión de la Tabla:

09:00: 09:10: Declaración posibles conflictos de interés

09:10- 12:00: Sarampión

- Comportamiento componentes plan sostenimiento durante último brote- Dr. Muñoz
- Definiciones operativas y medidas de contención- Dr. Avendaño
- Racionalidad campañas quinquenales- Dr. Avendaño
- Racionalidad primo-vacunación 12 meses- Dr. Avendaño
- Discusión abierta.

12:00- 13:00: Neumococo I

- Revisión de recomendación del Panel de Expertos del CAVEI de Octubre 2014 sobre vacunación anti-neumocócica- Todos

13:00-14:00: Almuerzo

14:00-16:00: Neumococo II

- Vigilancia Laboratorios- Dra. Lagos.
- Vacíos y debilidades de la información local. Recomendaciones para subsanarlos- Dra. Lagos
- Discusión abierta.

16:00-17:30: Rotavirus

- Vigilancia epidemiológica de rotavirus en menores de 5 años en hospitales centinela- EU. Carolina Poulain &Dr. Sergio Loayza.
- Discusión abierta.

I. El Panel de Expertos expresa su situación de posible conflicto de interés:

- Dr. Luis Avendaño: Sin conflictos de interés.
 - Dr. Inostroza: Sin conflictos de interés.
 - Dra. Lagos: Sin conflictos de interés.
 - Dr. Vergara: Sin conflictos de interés.
 - Dr. Valdivia: Sin conflictos de interés.
- Dr. Vergara invita a Dres. Biagini y Navarrete a realizar la declaración de posibles conflictos de interés por escrito en su calidad de nuevos integrantes del Panel de Expertos del CAVEI.

II. Sarampión

1. Definiciones operativas y medidas de contención- Dr. Avendaño

Dr. Avendaño comienza dando cuenta de su admiración a la salud pública de Chile, reconociendo que hay cosas que pueden mejorar aún más. Desde su experiencia como pediatra y virólogo, Dr. Avendaño ha tenido la oportunidad de estudiar y conocer el sarampión por décadas y, a la fecha de hoy, se considera [con humor] un “*experto en una enfermedad inexistente*”.

a) Patogenia del Sarampión.

Con la vía respiratoria y conjuntiva como puertas de entrada, la viremia primaria de 1 a 5 días da paso a la contagiosidad del sarampión, siendo hasta los días 3-4 el tiempo único adecuado para intervenir, ya sea con vacuna o con inmunoglobulina- según corresponda. Una viremia secundaria precede la fase de pródromo en que comienza la fiebre. El período de transmisión corresponde a un rango de 4 días previos y 4 días posteriores a la aparición del exantema; los primeros dos días desde la aparición de exantema son los más contagiosos.

Respecto de la inmunidad, la de tipo natural tiene una duración de por vida, en tanto la inmunidad por vacuna atenuada se estima supera los 20 años de protección, mientras que la inmunidad materna protegería hasta el año de edad; algunas fuentes indican que si la inmunidad de la madre se obtuvo por vacuna, el traspaso de anticuerpos sería menor (difícil evaluar).

Sobre la eficacia de la vacunación, ésta se estima en <90% si se administra antes del año de edad, para alcanzar entre 96-98% a los 12-15 meses. Sobre el propósito de la segunda dosis de vacunación, ésta sostiene una alta seroprevalencia que protege a los no inmunizados.

b) Índice de Reproducción

El índice de reproducción, R_0 , corresponde a la cantidad promedio de infecciones nuevas que un sujeto infectado típico produce en una población completamente vulnerable. Cuando $R_0 > 1$, la infección puede constituir epidemias; si el R_0 es muy alto, la magnitud de la epidemia lo será también, en una población completamente susceptible.

El valor de R_0 de una enfermedad determina el porcentaje de cobertura (P_c) de vacunación necesario para detener la transmisión ($P_c = 1 - (1/R_{0x})$). Para el sarampión, el R_0 estimado es de 12-18. Con un $R_0 = 17$, el $P_c = 95\%$

En un escenario en que la población no es 100% susceptible, como el caso de Chile, en que al menos cuenta con 85% de inmunidad de rebaño ante el sarampión, la utilidad del R_0 teórico puede cuestionarse. Emerge así la posibilidad de considerar el R_0 efectivo o el número reproductivo neto (R). Este corresponde al promedio de casos secundarios; $R = R_0 \times$ (población susceptible). R es mucho menor al R_0 teórico porque no toda la población es susceptible ya sea a raíz de inmunización por infecciones previas o por vacunación. Cuando $R > 1$, la incidencia de la enfermedad aumenta; cuando $R < 1$, la incidencia disminuye.

c) Acumulación de susceptibles y coberturas de vacunación

En Chile, los intervalos de los períodos inter-epidémicos de sarampión se han extendido a partir de la era post-vacuna, siendo éstos de 2 años en la década de 1960, para luego aumentar a intervalos de 4 años libres de epidemia, hasta 9 años sin brote desde fines de los años 1970. Por otro lado, los susceptibles se van acumulando a partir de los nacidos vacunados que no desarrollan inmunidad y de los nacidos no vacunados. Estos en Chile se estiman en alrededor de 45.000 por año, lo que en un quinquenio produce una acumulación de susceptibles de 225.000 niños.

En base al postulado de la acumulación de susceptibles, una alta cobertura de vacunación se lograría por medio de tres tipos de estrategias: *Catch-up* o puesta al día, con foco en los niños de 1-14 años con el propósito de interrumpir la transmisión; *Keep-up* o mantenimiento, enfocado en lactantes de 12-23 meses para mantener la transmisión interrumpida y que requiere 95% de cobertura; *Follow-up* o campañas de seguimiento, con foco en los niños de 1-4 años para mantener la transmisión interrumpida.

En Chile, una gran epidemia de sarampión el año 1991 obligó a incorporar la 2^a dosis en el plan de vacunación. El año 1992 se hizo una puesta al día de niños de 9 meses a 14 años, otro *catch-up* en 1996 para niños de 1-14 años y el 2001 la primera campaña de seguimiento de niños de 1-4 años, para repetirse el 2005 y el 2010-2011.

d) Conclusiones de Dr. Avendaño

- Respecto del plan para la contención de la transmisión durante un brote, acciones que ocurran posterior al tercer día desde el contagio no prosperarán y sólo se traducen en recursos perdidos. En el sistema de vigilancia, la contención es muy débil. La evidencia antigua indicaba que el uso de inmunoglobulina hasta el día 4 podría revertir el cuadro y que su uso hasta el día 7 lo podría atenuar. Sin embargo, cuando hay viremia ya no hay nada que hacer (día 5) y cualquier medida significará pérdida de recursos.
- Muy importante es que las coberturas de vacunación en Chile son buenas, lo que ha permitido alcanzar muy buena inmunidad de rebaño. La evidencia indica que con 90% de

cobertura puede haber brotes, pero que éstos serían muy limitados. Es fundamental mantener las coberturas logradas. Por otro lado, es destacable la capacidad de diagnosticar el sarampión y considero que los casos diagnosticados corresponden a los ocurridos.

Discusión abierta

- Sería óptimo definir con precisión el día de contacto. El Criterio OPS es pecar de más y no de menos- *Dr. Muñoz.*

- El origen de Ro es más antiguo que lo aquí revisado, lo que hace al riesgo de transmisibilidad muy conservador. Emerge la alternativa de evaluar la situación con modelamiento estadístico. Si el Ro fuera menor, la necesidad de cobertura también lo sería. El tema es saber qué ha pasado en otros países con menores coberturas- *Dr. Valdivia.*

- En nuestras discusiones se ha planteado adelantar la edad de la primera dosis, lo cual tendría que buscar apoyo en estudios serológicos. ¿Se adelanta la primera dosis? – *Dr. Vergara.*

- Se supone que al año de edad existe 95% de seropositividad; si adelantamos la vacunación a los 10 u 11 meses se perderá mucho en la parte operativa por una ganancia de 2 puntos porcentuales en protección. La pérdida operativa es mucho mayor que la ganancia- *Dr. Avendaño*
- Existiría también la limitación del registro del producto en el ISP, el que está autorizado para administración a los 12 meses de edad- *QF. X. Silva.*
- No adelantar la edad de la primera dosis, porque si bien existe un control sano programado a los 9 meses, el costo operativo para administrarla a esta edad es muy alto respecto del probable impacto de la medida- *Panel de Expertos.*

- ¿Cuál es su opinión sobre adelantar la segunda dosis, que es en 1° básico, considerando que han pasado 6 años desde la 1° dosis?- *Dra. González.*

- El despliegue para implementar lo anterior es considerable, como el cuidado en las inmunizaciones, además de que la dificultad operativa de adelantar la 2ª dosis pueda conducir a una disminución de las coberturas- *Dr. Valdivia.*
- Lo que hay que conseguir es cobertura. Insisto en la favorable respuesta de la naturaleza en el último brote, el que este año nos enfrentó a 9 casos y existió una

buena contención a partir de la inmunidad rebaño. El gasto en vacuna tal vez se puede evitar, no sé qué dirá la OPS- *Dr. Avendaño*.

- El momento adecuado para administrar la segunda dosis es aquel cuando existe mayor probabilidad de conseguir altas coberturas. La dificultad de lograr cobertura como las que Chile declara en las campañas del 1992 y 1996 hoy es mucho mayor, además de que es difícil creer en coberturas de 99.6 o 100% en una época en que el registro era con palotes. La campaña del 2010 logró 75% cobertura luego de haberse extendido 1 año. Pienso que este año será muy difícil alcanzar 90%, mientras esperamos superar el 80% con equipos especializados en escenarios de vacunación escolar y campañas de emergencia.- *Dr. Muñoz*.
- La última campaña hace el cambio del REM al RNI, lo que constituye un reflejo más cercano de la realidad de las coberturas que las campañas anteriores- *Dra. González*.

2. Comportamiento componentes plan sostenimiento durante último brote- Dr. Muñoz

a) Epidemiología sarampión en Chile

- El año 1963 se introduce la vacuna contra sarampión VAS cuando la incidencia de enfermedad era cercana a los 450 casos/100.000 hab. El año 1991, se introduce la segunda dosis al programa de vacunación a raíz de un brote en que la incidencia era alrededor de 550 casos/100.000 hab.
- Entre los años 1990 y 2010, todos los brotes de sarampión fueron asociados a importación.
- El brote del año 1997 en Bío Bío consistió en 58 casos en las termas de Chillán y se concentró en adultos. El brote de 1998-1999 en Puerto Natales fue de 29 casos, con variabilidad mayor en la edad de ellos.
- El brote del año 2011 fue a causa de tres importaciones independientes (D4, D4 y D9) que produjeron seis casos confirmados.

b) Ausencia de circulación de virus autóctono- Comité nacional de eliminación

- El Comité Nacional de Expertos aprueba documentación del año 2011 y certifica eliminación de virus autóctono el año 2014. Documento interrelaciona evidencia de la epidemiología del sarampión, rubéola y SRC, de la calidad de la vigilancia epidemiológica,

de epidemiología molecular, de la sostenibilidad del programa de inmunizaciones, y evidencia de un análisis de cohorte de población vacunada.

- Los desafíos para mantener la eliminación son, por un lado, mantener coberturas >95% en la vacunación programática de los 12 meses y 1° básico y en las campañas quinquenales. Por otro, vigilancia de alta calidad, fundamentalmente en lo que respecta a vigilancia activa -reporte cuadros exantemáticos- e importaciones.

- El plan Chileno consiste en fortalecer el sistema vigilancia, reforzar capacidad de laboratorio en la genotipificación viral, mejorar coberturas y difusión, y contar con un plan frente a importaciones. Lo último requiere la elaboración de una matriz de riesgo que permita conocer cuál es el riesgo de brote de cada región en el escenario de importación.

- En línea con lo anterior, a la fecha se llevan a cabo proyectos conjuntos OPS y sociedades científicas como el refuerzo de la vigilancia en regiones, búsqueda activa institucional de casos post mundial Agosto-Octubre 2014 y Copa América 2015, curso Online exantemas SOCHINF/OPS/MINSAL, estandarización de la matriz de riesgo, y el refuerzo de vigilancia en laboratorios privados.

c) Brote sarampión Chile 2015

- Viajero chileno de 31 años, el 12 Mayo 2015 presenta cuadro sarampión, genotipo H1, esquema vacunal completo. Se desencadena un brote que afecta a hombres, principalmente. Este viajero se habría infectado o en China o en su viaje de regreso a Chile. El brote es comunitario con 9 casos, de los cuales pudo genotipificarse 8 de tipo H1; el caso que no tuvo genotipificación fue por escasez de muestra.

- Los casos se ubicaron en las comunas de María Pinto, Pudahuel, Santiago, San Joaquín y Las Condes.

- La duración del brote fue de dos meses, con tres cadenas de transmisión. El caso 3 (lactante menor de María Pinto) y el caso 4 (médico de Las Condes) no se pudieron asociar con la fuente.

- El perfil del brote es de baja magnitud por ser 9 casos, de los cuales 2 fueron hospitalizados. La frecuencia por grupo etario del brote fue: <1 año: 2 casos; >10 años: 1 caso; >20 años: 2 casos; >30 años: 3 casos; >40 años: 1 caso.

- Se ha discutido que las cohortes nacidas los años 1971-1981 tendrían menor protección que el resto de la población. En el brote 2015, sólo 2 casos pertenecen a esas cohortes, de los cuales 1 es chileno; el otro caso es dominicano.

- A los nacidos posterior al 1977 les tocó campaña de vacunación, de modo que los nacidos entre 1971 y 1977 podrían tener mayor peso en el grupo con menor protección debido a que no fueron incluidos en campañas. Por lo tanto, si la preocupación sobre menor protección en los nacidos 1971-1981 ha de mantenerse, el grupo de interés sería los que hoy tienen entre 38 y 44 años.

- Principales medidas control durante el brote: Vacunación de 1700 contactos en Región Metropolitana– Ig en grupos específicos–, alerta de establecimientos públicos y privados e intensificación sistemas vigilancia. Medidas especiales fueron la búsqueda activa institucional en Melipilla y María Pinto, y la aplicación de una encuesta auto-administrada a funcionarios.

d) Componentes de la respuesta frente al brote de sarampión como MINSAL

i. Vigilancia: Red Vigilancia Sarampión-Rubéola Chile 1998

- La OPS lidera el proceso de eliminación en Las Américas. En Chile, el nivel central de la red es el MINSAL con el PNI, el Departamento de Epidemiología y el ISP. A nivel intermedio se encuentran los SEREMIS de Salud, hasta el 2004 los Servicios de Salud. A nivel local, están los establecimientos de salud públicos y privados.
- El componente epidemiológico de este modelo dice relación con el modo de vigilancia y con el por qué se hace: es una vigilancia muy sensible y se hace porque son enfermedades eliminadas de alta transmisibilidad, por eso el carácter de urgente e inmediato. La investigación de contactos usualmente involucra viajeros, contexto en que la genotipificación viral resulta fundamental para conocer la procedencia de la importación. La principal medida de bloqueo es la vacunación, en contacto directos y indirectos.
- La matriz de riesgo de brotes de sarampión asociados a importación se construye a partir de variables biológicas (cobertura vacuna SRP 1 año y 1° básico; estudio seroprevalencia regional- 88.8%-), programáticas (índice deserción- PNI- y silencio epidemiológico), y demográficas (fronteras, turismo, etc.).
 - La intensificación de la vigilancia dispara la notificación de casos sospechosos, lo que produce que se bloqueen antes de ser confirmados, esto explica la cifra 1700 vacunas.
 - Se observa variación de notificación de casos sospechosos y casos descartados según región.

- Se hizo búsqueda activa institucional en RM y regiones sede Copa América, no están los resultados aún, por lo que no se conoce el riesgo de esas regiones por haber recibidos hinchas de otros países, especialmente de Brasil.
- ii. Laboratorio**
- En el último brote, nuestro primer caso no terminó el ciclo de confirmación chileno y fue notificado de inmediato a la OPS.
 - La genotipificación de muestras positivas desde el año 1998 al 2015 ha dado cuenta de sarampión C2, D4, D6, D9 y H1.
- iii. Vacunación**
- A partir de la ENS 2009 se obtiene la seroprevalencia de sarampión (88.8%) y de rubéola (93.7%). En términos descriptivos, la seroprevalencia varía por sexo y por región. Sobre las diferencias por sexo, se observa mayor protección en hombres, lo que no coincide con la teoría de que la mujeres debiesen presentar mayor seroprevalencia a raíz de la campaña de rubéola de las que fueron beneficiarias.
- iv. Control de Infecciones**
- Dice relación con el asilamiento de casos sospechosos o confirmados de sarampión según establece la Circular C13 N°07 del 10 de Junio 2015 que define:
 - Caso sospechoso: Paciente de cualquier edad que presenta exantema macular, acompañado de uno o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre >38°C, conjuntivitis, linfadenopatías, artralgias, tos y coriza.
 - Caso confirmado:
 - Aquellos con resultados con detección de anticuerpos IgM específicos contra sarampión, por técnica de Elisa, en dos muestras serológicas obtenida con un intervalo de 2 a 3 semanas, con aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG específicos contra virus sarampión.
 - Casos con antecedente epidemiológico, entendido como el antecedente de contactos con un caso confirmado de sarampión.
- v. Logística e Insumos**
- DIFAI- Coordinación administrativa de la DIPLAS – PNI - CENABAST- ISP.
- vi. Comunicaciones**
- Difusión educacional sobre el sarampión y respuestas estandarizadas para proporcionar al público y al sector de las comunicaciones, respectivamente, fueron elaboradas por el MINSAL. Más preguntas encontrarían respuesta en el servicio Salud Responde.

- Este brote, como fue en la Región Metropolitana, tuvo una gran repercusión pública. Teóricamente, este factor debiese aportar a la campaña.

e) Campaña de seguimiento sarampión 2015

- La campaña comenzó el 1º de Octubre y se extiende hasta el 30 de Noviembre.
- El concepto difundido a la población asociado a la campaña de seguimiento es que esta vacunación corresponde a una dosis extra de vacuna SRP y el razonamiento es que mientras más veces se vacune a una población, más posibilidades de inmunizarlos hay.
- La justificación de la campaña radica en que el riesgo de importación del virus y la posibilidad de reintroducción de su circulación endémica se mantienen a raíz de poblaciones susceptibles en la región de Las Américas y a la circulación endémica en otras regiones.
- A Octubre 2015, la estimación de población de susceptibles entre los 1y 5 años de edad superaría los 250.000 niños, mientras la población objetivo de la campaña alcanza 1.240.534 niños de 1-5 años.
- A partir de la obligatoriedad de la vacunación surge el registro de respaldo a rechazo de vacunación. Este formulario se diseñó a partir de la constatación de que cuando alguien rechazaba la vacuna no había forma de certificar que esa persona estaba cometiendo una falta ante la ley. Quien rechaza la vacunación debe registrar en este formulario que conoce los beneficios de la vacuna, los riesgos de no recibirla y que la vacunación es una obligación, por lo que está al tanto de que puede recibir una sanción a raíz de su rechazo. Otro desafío para reducir el rechazo a la vacunación es la práctica en colegios subvencionados y privados de solicitar a los padres autorización para vacunar. El PNI ha aclarado que aquello no es un requisito para la vacunación en campaña. Todos los formularios de información están disponibles para los padres en el momento de la vacunación y no procede hacer envío de los documentos al hogar anterior a la vacunación. Como PNI reiteramos a los colegios lo que estipula la ley por medio de comunicación escrita frecuente. Por otro lado, existen casos en que la vacuna ha sido rechazada en un momento, pero tiempo después se administra la vacuna; este cambio de estado en el sujeto no es posible de detectar en el sistema.

Discusión abierta

- En relación a las estrategias de vacunación para mantener la interrupción de la transmisión, la OPS indica que hay que cubrir bolsones geográficos, con lo que no estoy de acuerdo porque a lugares donde no llegue el vacunador, tampoco llegará el virus. Es preciso

enfocarse en los lugares con mayor exposición, como la Región Metropolitana en el último brote- *Dr. Avendaño*.

- El escenario de lugares remotos libre de llegada del virus tiene excepciones, como por ejemplo aquellos lugares de difícil acceso y baja densidad poblacional donde exista un centro turístico- *Dr. Muñoz*.

- Sobre las campañas de vacunación, ¿qué estrategia implementa EEUU?- *Dr. Avendaño, Dr. Vergara*.

➤ EEUU está en brote hace 3 años, aproximadamente, y no es un buen ejemplo. Su estrategia es fiscalizar la vacunación al momento de la matrícula en el colegio. No es posible comparar Chile con EEUU por muchas razones técnicas y contextuales, entre ellas, que EEUU tiene muchos estados salpicados por los casos de sarampión - *Dr. Muñoz*.

➤ Es interesante seguir la situación de sarampión en EEUU a partir de las características de sus casos, en los que, tal vez, factores como la afiliación religiosa o corrientes de pensamiento tienen alguna asociación. Volviendo a Chile, la primera campaña de *catch-up* fue fundamental para alcanzar la protección que tenemos hoy. En Inglaterra, ¿se hace campaña?- *Dr. Vergara*

➤ Interesante del brote en Chile es que el caso índice estaba vacunado contra sarampión, sus dos dosis- *Dr. Biagini*.

- El año 1991 se comenzó a administrar la 2ª dosis. De los 8 casos del brote, contactos, a cuántos se les vacunó y cuántas inmunoglobulinas se administró? ¿Cuánto cuesta la campaña en dinero y tiempo? ¿Vale la pena el costo y seguir haciéndolo cada 5 años para ahorrar 5 casos de sarampión?- *Dr. Avendaño*.

➤ Un hombre de 21 años, contacto del caso 2, fue vacunado en la contención, mismo sujeto que presentó un cuadro atenuado de sarampión- *Dra. González*.

➤ Estamos libre de sarampión en relación a la región de Las Américas como conjunto. En toda la región hemos tenido una situación mejor que EEUU; desde México al sur el Sarampión está en condición de eliminación, con excepción de Brasil que está cerrando el brote. Así, el esfuerzo hay que evaluarlo en consideración de la región completa [la vacunación quinquenal]. Las Américas ha sido la única región de la OMS que ha eliminado el Sarampión- *Dr. Muñoz*.

- Sobre la seroprevalencia de anticuerpos contra sarampión en la población mayor de 15 años, ¿qué antecedentes hay sobre la estabilidad biológica de las muestras obtenidas en la ENS 2009? Además, ¿cuánto tiempo se puede mantener la estabilidad biológica de la muestra serológica- *Dr. Valdivia.*

- En concreto, hubo corte del suministro eléctrico en el ISP y se perdió la certeza de que se mantuviera la temperatura, asociado al terremoto [2010], posiblemente- *Dr. Muñoz.*
- Los exámenes del módulo infeccioso se realizan prácticamente en tiempo real de la toma de muestra- *Dr. Valdivia.*
- Para la siguiente ENS, que se adjudicó la Universidad Católica, he solicitado que ese equipo se encuentre con ustedes para discutir sobre las seroprevalencias. Pedí que en la primera batería de exámenes se incluyera serología para comparar con las que ya se tienen. Es la única vía que tenemos para conocer la serología de la población en el contexto que como PNI no contamos con los recursos para conducir un estudio exclusivo- *Dr. Muñoz.*

Conclusiones del Panel de Expertos sobre las medidas para el mantenimiento de la eliminación del sarampión

1. El desempeño del sistema de vigilancia de sarampión y rubéola ha sido bueno.
2. Está de acuerdo con la política actual recomendada por OPS de hacer campañas cada 5 años, pero considerando ese plazo para definir fundadamente– coberturas, censos serológicos, entre otros– si en 5 años más se repite la campaña.
3. Estar atentos a las coberturas durante las campañas de vacunación, a mantenerlas y reforzarlas.
4. No adelantar la primera dosis de vacunación porque la pérdidas operativas, que pueden impactar negativamente las coberturas, superan a las ganancias en protección.

III. Vacunación anti-neumocócica

1. El Panel de Expertos del CAVEI recibió de parte del Sr. Juan-Carlos Corbeaux, Gerente General GSK, un mensaje electrónico respecto de la vacuna contra neumococo y un documento titulado “Impacto de la vacuna neumocócica 10 valente conjugada a proteína D de H. influenzae no tipificable (PCV 10, Synflorix®) en la reducción de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI). Impacto indirecto de PCV10: Protección de rebaño” que se adjuntan a esta acta.

Sobre los anteriores, se comenta:

- Protección cruzada: deben considerar los intervalos de confianza del estimador de protección cruzada de 19A. El ISP no aceptó esa evidencia- *Dra. González.*
- Costo adicional anual: El costo de PCV13 sobre PCV10 es USD 1. Anualmente, son 750.000 dosis- *Dra. González.*
- Existen estudios que GSK ha presentado como evidencia de la protección cruzada con 19A. Esta evidencia no está en concordancia con lo que se ve en Chile- *Dr. Vergara.*
- Ha habido un aumento de casos de ENI por 19A, la mayoría corresponde a pleuroneumonía, niños todos vacunados, casi todos con 3 dosis- *Dra. González.*
- Los distintos ST, ¿tienen distintos grados de morbilidad y letalidad?-*Dr. Biagini.*
- Los serotipos 1, 3, 5, 7 se definen como invasivos. Otros se encuentran en nasofaringe; el altamente invasivo no alcanza a hacer portación nasofaríngea, prácticamente- *Dra. González.*

2. De la recomendación del Panel de Expertos del CAVEI de Octubre 2014 sobre vacunación antineumocócica, se revisa el siguiente párrafo:

EL Panel de Expertos considera que la vacuna 13-valente en Chile podría disminuir casos de ENI por 19A, aunque el efecto sobre el serotipo 3 es incierto. Ante una condición de similar costo de las vacunas PCV10 y PCV13, el Panel de Expertos se inclina por la implementación de la vacuna 13-valente en el menor de 1 año en esquema 2+1. Sin embargo, considera que la decisión a tomar debiera ser apoyada por un estudio de costo-efectividad que considere ambas vacunas, por lo que recomienda al PNI su realización. No existe evidencia de la intercambiabilidad de ambas vacunas por lo que la recomendación actual es que un niño/a debe completar su esquema de vacunación con la misma vacuna. Sin embargo, cuando no sea posible completar el esquema con el mismo producto, la otra vacuna disponible debe ser utilizada ^[5].

- Si se desea hacer un estudio de costo-efectividad, el que debiese establecer los parámetros para ello es el Panel de Expertos del CAVEI. En general, los datos de efectividad vacunal sobre neumonía y meningitis son parecidos; la diferencia radica en la otitis, cuadro que no es grave, pero los casos son numerosos. Un estudio de GSK en esta materia arroja como dominante a PCV10 sobre PCV13; mientras, un estudio de Pfizer demuestra lo contrario, ambos desarrollados con similar metodología y publicados este año. Si el CAVEI quiere conocer real efectividad de la vacuna, es preciso que considere su desempeño en la otitis. Ahora bien, lo que corresponde es seguir la línea de la política, es decir, si ocuparse de la otitis o de los casos graves- *Dr. Biagini.*
- Hay que considerar estudios de eficacia, y los resultados de GSK presentan cifras bajas- *Dr. Vergara.*
- Los títulos de anticuerpos no alcanzan a ser protectores en un período corto, esto en el contexto de los casos de 19A antes mencionados- *Dra. González.*
- Se necesita una concentración de anticuerpos mínima de 0.35 µg/mL para producir una inmunogenicidad efectiva, que en mucosa sería sobre 1.3 µg/mL. En el caso de sujetos con vacunación completa podría haber inmunodeficiencia selectiva, en que la concentración de anticuerpos cae marcadamente, bajo los 0.20 µg/mL. En un estudio de meningitis bacterianas de n=72, 8.3% de la muestra presenta inmunodeficiencia y aproximadamente 50% no logra niveles protectores. En el caso de PCV13, una concentración de anticuerpos contra siete serotipos que sea mayor a 1.3 µg/mL logra función protectora. Sobre los casos de ENI por 19A en niños vacunados, ¿sería posible hacerles serología?- *Dr. Inostroza.*
- ¿Es el ST19A más peligroso que otros ST?- *Dr. Biagini.*
- El 19A tiene más resistencia antibiótica que otros ST. Además, la pleuroneumonía, que es el cuadro que ha afectado a la mayoría de los niños, requiere un tratamiento que implica medidas invasivas, lo que aumenta el riesgo para el sujeto- *Dra. González.*
- El 19A tiene un comportamiento oscilante, como los serotipos 1 y 5. Cuando el 19A se presenta sin PCV, su impacto no es mayor, como en su momento fue el ST5. La diferencia es hoy día, cuando ante el uso de PCV10 el 19A ha aumentado- *Dr. Vergara.*
- No está demostrado que el 19A sea cíclico- *Dr. Inostroza.*

3. Vigilancia de laboratorio *Streptococcus pneumoniae*- Dra. Lagos.

Por medio de e-mail se nos consultó sobre re-consideración de la recomendación sobre vacunación contra neumococo. La discusión es pertinente porque: 1) Las dos vacunas son equivalentes en cuanto a efectividad y eficacia para lo cual están hechas. 2) El precio de la vacuna alternativa es mayor que la vacuna en uso. ¿Cuánto mayor? Lo que sea, es mayor. El costo en más debe ser considerado. Si ambas fueran equivalentes en precio, no habría preocupación.

Mi propuesta sería tratar de impulsar argumentos locales para la discusión, sin desconocer la evidencia internacional. A los que habría que justificar el cambio de vacuna, con un incremento de costo, son gente a quien no le es relevante el detalle fino, es decir, el programa fue aprobado para prevenir enfermedades neumocócicas graves en niños con un presupuesto determinado en aquel momento.

Las preguntas que rondan son:

- 1) ¿Cuál es la carga de enfermedad residual que no está siendo prevenida con la vacuna en uso y susceptible de ser evitada con PCV13?
 - La potencial ganancia de impacto/efectividad con los ST adicionales, no es directa de la incidencia de enfermedad causada por ST exclusivos de PCV13.
- 2) Tendencia de la incidencia de enfermedad causada por ST específicos contenidos en la vacuna alternativa, tras una implementación de PCV10.
 - El fenómeno de reemplazo está definido como un aumento sostenido de la incidencia de enfermedad causada por ST no contenido en la vacuna en uso, sobrepasando los niveles registrado antes de su implementación.
- 3) La eficacia de la formulación PCV13 es superior en términos de prevención y colonización nasofaríngea y si sus efectos indirectos pueden ser mejores. Efectos indirectos incluyendo protección en grupos etarios no vacunados, reducción de la prevalencia cepas resistentes, otros.
 - Reemplazo y los beneficios indirectos resaltan de un re-acomodo de la prevalencia relativa de las variantes antigénicas de *S.pneumoniae* en su nicho natural, la nasofaringe.

La discusión debiese, por tanto, examinar tres asuntos:

- 1) Evolución de la mortalidad y morbilidad grave asociada a *S.pneumoniae* (ENI), en la población objetivo y en otros grupos etarios. General y por otros ST. El efecto biológico de la vacuna se mide sobre ENI.
- 2) El comportamiento de síndromes clínicos potencialmente graves (que demandan prestaciones de salud costosas) donde cabe sospechar de la participación de *S.pneumoniae*, aún cuando no exista prueba bacteriológica.
- 3) Los datos oficiales son conocidos por todos. La vigilancia laboratorial fue diseñada para monitorizar los serotipos y susceptibilidad, en ningún caso para inferir estimaciones de impacto o no-impacto, o de efectos directos o indirectos.

Incidencia hospitalizaciones por ENI niños 0 a 59 meses, RM 1994-2007 (N=2.582)

- Este proyecto no corresponde a una vigilancia; se basó en la observación pasiva de los casos, sin intervenir sobre la práctica.
- En cuadros más benignos también se encuentra ENI: bacteremias sin foco aparente, un 20% progresaría a focalización de la bacteremia.
- Se observa una tendencia al alza de ENI. Con información clínica y demográfica de los casos, más visitas regulares a los laboratorios de bacteriología de todos los hospitales estatales que atienden niños en la RM para pesquisar aislamientos de *S. pneumoniae* invasor, el aumento de la incidencia tiene varias explicaciones:
 - i. Diferencias significativas entre laboratorios en lo que respecta a tasas de contaminación de los cultivo, recuperación de *S.pneumoniae*, y referencia. Se hizo una estandarización de métodos e insumos para el procesamiento de hemocultivos y cultivos de fluidos estériles. Transporte de todos los aislamientos al Laboratorio de Referencia Nacional. Hubo mejora en la pesquisa laboratorial.
 - ii. Por síndromes clínicos:
 - La recta ajustada al comportamiento de las neumonías se asemeja a la recta del aumento de incidencia de ENI.

- Las bacteremias sin foco se disparan. Los cuadros de baja carga bacteriana requieren sofisticación de parte de laboratorio y medios altamente sensibles para ser detectadas.
- La meningitis y sepsis presentan una pendiente negativa.
- “Otros síndromes” presentan un comportamiento oscilatorio.

La sumatoria de los comportamientos de cada síndrome constituye el comportamiento de la incidencia total.

- iii. Por edades específicas, también se aprecian fuerzas contrarias, como en el caso de los síndromes clínicos. En el grupo de niños de 0-59 meses de edad es donde los casos de meningitis y sepsis se acumulan.
- iv. Variaciones seculares de la incidencia de ENI por serotipos específicos. Las variaciones interanuales de ST1 y ST5 tiene un comportamiento epidémico. Los ST de la discordia, 19A, 3, 7F y 23F, tienen variaciones seculares propias, independientes de la intervención. Si uno considera su comportamiento para tomar decisiones sobre qué PCV usar, es preciso contar con historias largas.

- La vacunación con PCV previene una proporción de neumonía atribuible a neumococo con ciertas manifestaciones clínico-radiológicas. Monitoreo de impacto de ese segmento de enfermedad necesita entrenamiento y metodología especial. Es susceptible de ser implementado en centros centinelas con personal entrenado, pero no es posible ni tampoco necesario un sistema de vigilancia universal porque es suficientemente frecuente como para que una vigilancia bien armada pueda arrojar la información que se requiere con base de población más pequeña a diferencia de los casos de ENI que son sumamente escasos.

Síntesis– Dra. Lagos:

- Esta fue una pincelada recordatoria de lo que fue la historia de ENI registrada en la RM durante los años 1994-2007. Estos datos han sido utilizados para diseñar los manuales para indicar qué hacer y qué no hacer en la vigilancia. Por ejemplo, qué no se debe hacer para monitorizar el impacto de la vacuna: No reforzar la vigilancia cuando empiece la vacuna, o sea, adelante si se quiere; o tampoco corresponden esos casos en que la vigilancia se suspende durante la espera de presupuesto, hecho que constituye una aberración durante un procedimiento que debe ser rutinario.

- Para una evaluación de un antes y un después de una intervención, las condiciones en torno al fenómeno a lo largo del tiempo deben ser las mismas; lo que cambia es la

intervención. Los comportamientos seculares de los serotipos, por ejemplo, son variables por las que se controla en el análisis.

- Tengo otro material, un modelo de maqueta o modelo de evaluación del impacto de la vacuna. Estoy proponiendo al PNI un levantamiento retrospectivo de datos laboratoriales, clínicos y estadísticos de la Región Metropolitana. A magnitud de escala, están todos los elementos necesarios para interpretar el impacto de la vacuna desde su introducción, incluidos aquellos para distinguir los artefactos que podrían alterar las mediciones.

Discusión abierta

- Consideramos 19A un serotipo no-vacunal. ¿Cuánto tiempo tenemos para pensar que tendremos repuesta a estos planteamientos? Cualquier vacuna demostrará que ha sido efectiva en globo sobre ENI. Independiente que sea o no reemplazo, quizás es importante conocer qué tan importante es para la población- *Dr. Vergara*

- En primer lugar, distinguir enfermedad residual de reemplazo. Luego, ¿hay más posibilidad de prevenir más enfermedad con una vacuna alternativa?– Independiente si es residual o reemplazo– y si es así, ¿cuánta se puede prevenir y a qué costo?. Yo no tengo una postura, y ésta pasa por saber los anteriores. Me resisto de entrar en el análisis con poca historia y por cada ST y sin considerar el panorama completo- *Dra. Lagos.*

- Las vacunas conjugadas aportan sobre la portación y eso tiene un reflejo indirecto sobre los adultos, cierto efecto rebaño. Ahora se está discutiendo si la vacuna pneumo23 del adulto debe complementarse con la PCV13. Algunos países indican que esa ventaja es transitoria y que no sirve como rebaño para los adultos. Es otro elemento que podría pesar, pensar en los adultos- *Dr. Avendaño.*

- Eso sería ponernos un desafío que proviene de otro enfoque, uno que dista de la discusión que estamos sosteniendo hoy. Requiere un análisis distinto al que estamos haciendo. No lo podríamos ver ahora. *Dr. Vergara*

- Deben centrarse esfuerzos para mejorar el tratamiento de los datos locales- *Dra. Navarrete.*

- La PCV es la vacuna más cara que se haya incorporado a un programa de inmunización. Es el negocio más grande que un laboratorio haya hecho en Chile. Independiente de eso, es de completa justicia levantar los datos para la evaluación de impacto ahora que se cumplen 5 años de su implementación. Los datos existen y se puede hacer el análisis, representativo y suficiente. Está lo más importante. La práctica clínica y los estándares de manejo de

síndromes infecciosos tenemos evidencia que son consistentes en el tiempo y permiten trazar una línea con lo que se espera, lo que faculta interpretar sobre lo sucedido y rendir cuentas - *Dra. Lagos*.

- A partir los datos de casos de ENI 19A en niños vacunados, impresiona que a medida que la enfermedad disminuye y se producen re-arreglos, lo prioritario es reforzar el sistema de vigilancia— cambio prácticas médicas, actitud usuarios, infraestructura, entre otros—. Un incremento de USD1.100.000 producto del cambio de vacuna puede no ser mucho, pero hay que cuidar los recursos. No estamos en condiciones de respaldar adecuadamente el cambio de PCV10 a PCV13 porque tampoco somos capaces de respaldar la intervención que se ha mantenido hasta la fecha- *Dr. Valdivia*.

- Dra. Lagos planteó las preguntas ¿Cuál es el impacto de la vacuna en uso? y ¿Cuál sería el impacto de vacuna alternativa superando el impacto de la actual?, preguntas a las que uno podría agregar la siguiente: ¿Cuánto costaría esto último?. Es preciso responder la primera pregunta para resolver las siguientes. La inquietud, por tanto, es: ¿Quién va a convertir la información disponible a datos a usar para el análisis?- *Dr. Biagini*.

- Yo y mi equipo. Es momento que el PNI de cuenta de la dedicación y la inversión en la protección contra *S.pneumoniae*, más allá del conteo de vacunas- *Dra. Lagos*.

- Si tenemos problemas locales de vigilancia y laboratorio, podríamos demorar demasiado en obtener la información para hacer cambios. Paralelamente, las cosas van avanzando: antes no había vacuna, luego PCV7, seguida de PCV10 y ahora disponible PCV13. Quizás no somos capaces de producir la información local y esto podría retrasarnos en acceder al nivel siguiente que ya está probado.- *Dr. Avendaño*.

- Los estudios de costo-efectividad hechos en Chile de PCV10 y PCV13 entregan evidencia contradictoria. Falta evidencia epidemiológica, en primer lugar. Primero el desafío es epidemiológico: rendimiento de la vacuna, efectividad. Luego, correspondería preguntarse cuánto cuesta conseguir ese rendimiento- *Dr. Biagini*.

- Es preciso ajustar la vigilancia a las necesidades del programa. La actual es vigilancia laboratorial que no cuenta con un componente clínico. Con esta vacuna sabemos que lo que se visibilizará con los aislamientos es la señal biológica de su funcionamiento, pero el impacto real de salud pública está bajo esa señal. Lo que es urgente es que esta vigilancia sea mixta, clínica y laboratorial- *Dra. Lagos*.

- Primero, es indispensable hacer el estudio de impacto; Chile tiene la base para hacer una comparación completa. Lo que no comparto es que sea un requisito contar con datos locales para tomar decisiones; cada país no va a producir su evidencia para la toma de decisiones.

En el escenario que el estudio de impacto no se haga en Chile, ¿quedaremos detenidos sin tomar decisiones?- *Dr. Vergara*

- Si bien hay que ser cautelosos, no se pueden responder las preguntas de relevancia nacional y epidemiológica al ritmo de los laboratorios- *Dr. Biagini.*

- Un escenario muy complicado sería aquel en el que se produzca una muerte por 19A estando nosotros en conocimiento de la disponibilidad de una vacuna que protege contra ese serotipo. ¿Podemos limitar el acceso de la población a un producto probado en su protección contra 19A?- *Dr. Avendaño, Dr. Inostroza.*

- Cuando presentó GSK, mostró un estudio en que se observó aumento de 19A en un país europeo después de la implementación de PCV13. Uno podría tomar ese argumento también. En el fondo, hay evidencia para argumentar a favor de ambos lados, o en contra de cualquiera de las dos- *Dr. Vergara.*

Conclusiones del Panel de Expertos del CAVEI sobre la vacunación anti-neumocócica en Chile

1. Es preciso fortalecer la solicitud del estudio de impacto de la vacunación anti-neumocócica.
2. Establecer un sistema de vigilancia mixta: clínica y laboratorial.
3. Estudiar el impacto del serotipo 19A.

4. Vigilancia Epidemiológica de Rotavirus en Menores de 5 años en Hospitales Centinela- EU Carolina Poulain, Dr. Sergio Loayza.

a) Defunciones por diarrea menores de 5 años, según causa 1990-2013

- Cinco muertes por rotavirus, último caso el año 2008. Es presumible que estos casos de mortalidad por rotavirus no tengan otra causa básica de mortalidad (en base a certificado de defunción).

b) Egresos hospitalarios

- Anualmente, los egresos hospitalarios por diarrea son entre 8.000-13.000.
- La diarrea por rotavirus constituye la segunda causa de egreso, lo que en el período 2001-2011 equivale al 15.4% del total de egresos hospitalarios.

c) Vigilancia de rotavirus.

- La vigilancia del rotavirus tiene por objetivo la caracterización integral de la EDA causada por rotavirus en niños menores de 5 años en Chile, a través de la vigilancia en hospitales centinela.

- Caso sospechoso: Niños menor de 5 años hospitalizado por diarrea aguda.

- Niño menor de 5 años: 0-4 años, 11 meses y 29 días.
- Hospitalizado: niño ingresado a sala de rehidratación o que reciba rehidratación oral o EV en el hospital o en sala de hospitalización.
- Diarrea: ≥ 3 evacuaciones líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas, con hasta 14 días de duración.

- Caso confirmado: Caso sospechoso que tiene una muestra de heces oportuna (tomada hasta 48 horas del ingreso hospitalario), con resultado positivo para rotavirus en el ISP.

- Caso descartado: Caso sospechoso que tiene una muestra de heces oportuna, con resultado negativo para rotavirus en el ISP.

- A nivel local de vigilancia se identifica el caso, se toma la muestra y se reporta por medio de un sistema de notificación online que constituye una base de datos centralizada de acceso restringido a encargados de vigilancia, epidemiólogos SEREMI, encargado nacional de laboratorio y epidemiología. Una muestra positiva para rotavirus confirmada por el ISP activa la aplicación de un segundo formulario al caso, más extenso.

d) Algunos resultados:

- Hasta el mes de Agosto 2015, el 6.8% de las hospitalizaciones en centros centinelas estudiadas para esta vigilancia fueron por diarrea.

- De ellas, el 43.6% se estudiaron por cumplir la definición de caso sospechoso.

- El 10.3% de las hospitalizaciones por diarrea se debieron a rotavirus, con un total de hospitalizaciones por rotavirus de 0.7%
- En el período 2007-2015, en los hospitales centinela se observa aproximadamente 200 casos mensuales de diarrea por rotavirus. De éstos, 57.7% corresponde a hombres y los menores de 1 año concentran mayor número de casos.
- Sobre la genotipificación que hace el ISP, las muestras superan a los sujetos a raíz de que no todas las muestras son ingresadas al sistema. El propósito de identificar los genotipos circulantes es para que el día en que se introduzca la vacuna se pueda evaluar si hay cambio de genotipo posterior a la intervención.

Discusión abierta

- Sobre la mortalidad en el menor de 1 año, ¿Están los datos?- *Dr. Avendaño*
 - Sí, pero no está preparada.- *EU. Poulain y Dr. Loayza*
- ¿Constituye la enfermedad por rotavirus una prioridad en vacunas para ustedes?- *Dr. Avendaño.*
 - Nuestras cifras son más benignas en comparación con otros países de Latinoamérica, región donde 14 países administran la vacuna y algunos de ellos han recibido apoyo financiero de parte de la OPS para su implementación. El rotavirus no es una fuente de estrés para nuestro departamento- *Dr. Loayza.*
 - No es la etiología predominante de hospitalización por diarrea- *Dr. Valdivia.*

Conclusión del Panel de Expertos del CAVEI sobre la vacunación contra rotavirus en Chile

1. La epidemiología de la diarrea por rotavirus no amerita considerar acciones preventivas por medio de vacunación.

-FIN DE LA SESION-

Próxima Sesión ordinaria del CAVEI: Jueves 14 de Enero 2016.

De: Juan-Carlos Corbeaux <[REDACTED]>
Asunto: Importante y urgente respecto de la Vacuna Contra Neumococo
Fecha: 13 de octubre de 2015 17:16:32 GMT-03:00
Para: [REDACTED]

Estimados señores miembros del CAVEI

Me permito, respetuosamente, comunicarme con ustedes, considerando las opiniones y conceptos vertidos durante los últimos meses en diversos congresos por nuestra competencia, a través de los cuales se ha intentado desmejorar la posición de nuestra vacuna "Synflorix", PCV10.

Teniendo en cuenta lo antes expuesto, a continuación me permito adjuntar información relevante sobre este asunto, así como también algunas de nuestras consideraciones:

- 1-Un cambio en la vacuna , desde PCV10 a 13, representa un costo adicional del programa en 1. 100. 000 dólares anuales, imposibles de justificar, especialmente en los duros momentos económico que vive el país, donde no es posible cubrir otras prioridades de salud.
- 2-Dicho Costo que no trae beneficios a los niños, ya que como todos ustedes ya saben , Synflorix cuenta con recomendación positiva de la EMA para cobertura de 19A, indicación que será registrada a muy corto plazo en Europa. Dicha indicación ya está presentada en Chile al ISP y esperamos su pronta aprobación también. La presión que hace nuestra competencia , se aleja de la observación objetiva de los resultados de la vacunación en Chile.
- 3-El efecto rebaño está siendo demostrado en Chile, tal como lo demuestran los datos del ISP. Nuestro departamento Médico les hará llegar la información.
- 4-Tomar una resolución de cambio sin haber realizado el estudio comprometido por el

Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud con las 250 000 dosis de PCV13, adquiridas de manera irregular, y cuya adquisición está siendo investigada por la Contraloría General de la República, sólo confirmaría nuestros argumentos de que esa compra representa una grave irregularidad. Comprar la vacuna PCV13 en forma directa, gastando alrededor de 2690 millones de pesos sin respaldo y sin que se cumplieran los requisitos para este tipo de adquisición, representa una situación muy grave.

5-Insistir en cambiar la vacuna sin nueva evidencia, y muy por el contrario desestimando la nueva evidencia que respalda la efectividad de la PVC10 , parece más bien intentar justificar por parte del PNI(Departamento de Inmunizaciones) , un acto irregular en el proceso de compra de esas vacunas de PCV13. Esto en lugar de focalizarse en el bienestar de los niños, y especialmente de los otros programas que quedarán sin presupuesto por cambiar la vacuna, a una más cara sin fundamento. Esos 1. 100. 000 de dólares al año , sin duda se pueden usar mejor en otra vacuna o bien medicamentos escasos , especialmente los de alto costo donde las personas no tienen acceso.

6- El debate sobre éste tema recién comienza, y con las discusión del Presupuesto de la Nación en el Congreso , sin duda un gasto sin justificación técnica , tomará relevancia.

Agradeciendo su tiempo, los saluda muy cordialmente a ustedes,

Juan Carlos Corbeaux
Gerente General
GlaxoSmithKline Chile

Impacto de la vacuna neumocócica 10 valente conjugada a proteína D de H. influenzae no tipificable (PCV 10, Synflorix®) en la reducción de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI)

Impacto indirecto de PCV10: Protección de rebaño

Uno de los aspectos a considerar al evaluar el impacto indirecto de las vacunas, es la denominada protección de rebaño. Se define protección de rebaño como la reducción de los casos de ENI en un segmento de la población que no ha sido vacunada, como resultado de la vacunación de una proporción de la población. ¹

Debe tenerse en cuenta, que el desarrollo de la protección de rebaño se ve afectado por diversos factores, todos los cuales deben ser considerados en la evaluación del impacto de una vacuna contra ENI. ^{2,3,4}

Entre los principales factores, deberán contemplarse: ^{2,3,4}

- Cobertura de la vacunación (número de dosis recibidas por la población objetivo)
- Uso de dosis de nivelación (catch up) en niños mayores
- Esquema de vacunación utilizado
- Tendencia secular de los serotipos
- Patrón de contactos sociales
- Cambios en el sistema de vigilancia (modificación en la frecuencia de muestras, intensificación de la vigilancia en otros grupos etarios, cambios en la metodología y técnicas de laboratorios, etc.)
- Uso o no de vacunación previa en la población con vacuna conjugada contra el neumococo (PCV7)

La protección de rebaño comienza a observarse con posterioridad a la protección directa de la vacunación, y en general conlleva un tiempo el cual depende de todas las variables mencionadas.

Una cuestión que ha sido objeto de discusión reciente, es si la vacuna elegida por el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), para inmunizar contra el *Streptococcus pneumoniae* a los niños chilenos, ha generado impacto indirecto, es decir, si ha demostrado inducir un protección de rebaño en la población no vacunada.

Considerando que Chile no había utilizado ninguna vacuna conjugada de rutina previo a la introducción de la vacuna PCV10; que el PNI inició la vacunación en 2011 utilizando originalmente un esquema 3+1 y que cambió a un esquema 2+1 al año de su introducción; que no utilizó dosis de nivelación o catch up en ningún grupo etario; que las coberturas de la dosis de refuerzo a 12 meses, están por debajo del 90% e inicialmente fueron más bajas; que se está intensificando la vigilancia de la ENI en los adultos debido al interés de conocer más detalles de su epidemiología entre otros factores; es de esperar, que el protección de rebaño se empiece a evidenciar más tardíamente en comparación con otras experiencias publicadas en países con condiciones epidemiológicas y socioeconómicas diferentes, incluyendo la más ampliamente conocida con la vacuna PCV7. ⁴

PCV10 está demostrando protección de rebaño en la población chilena

En Chile, tras cuatro años de implementación de PCV10 en el PNI, se ha comenzado a observar evidencia de protección indirecta contra la ENI, en otros grupos etarios no vacunados (población mayor de 5 años).

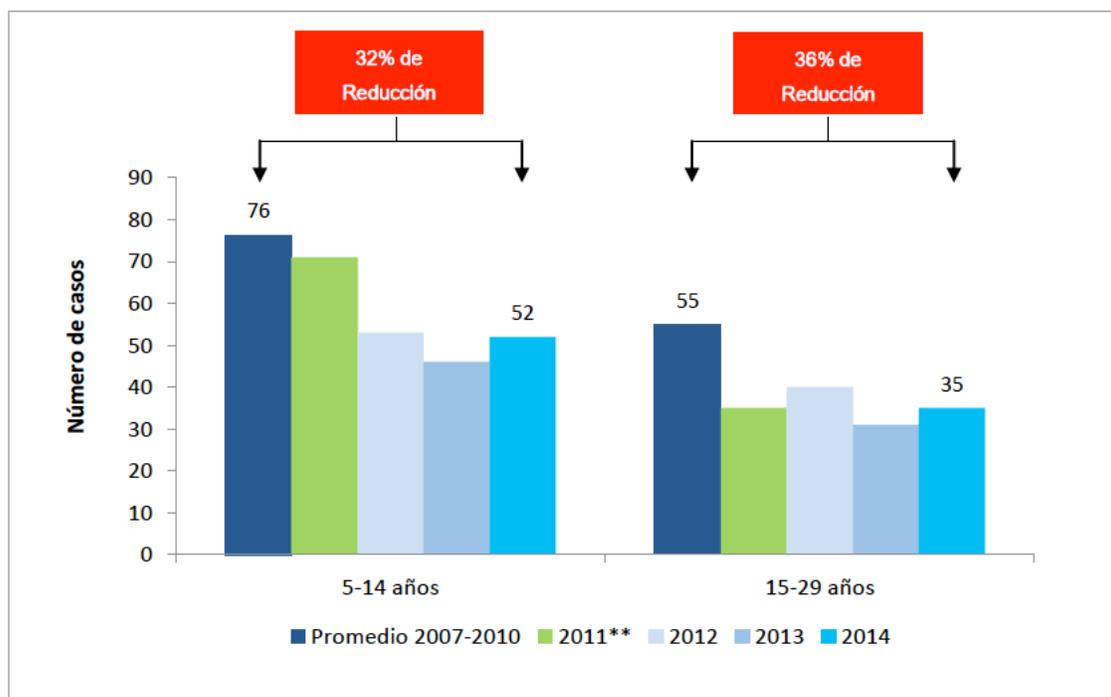
Para analizar la protección de rebaño en la población chilena, utilizamos como base la información proporcionada por el sistema de vigilancia publicada por el laboratorio nacional de referencia del Ministerio de Salud (ISP). Se estimó el impacto de PCV10 a partir de la reducción de ENI en la población mayor de 5 años no vacunada.⁵

Con tal fin, se comparó el número de casos promedio entre los años 2007-2010 (período pre vacunación), contra el número de casos reportados en los años 2012 al 2014. Se consideró

el año 2011 como año de transición (implementación) entre el período pre vacunación y pos vacunación.

En el gráfico 1, se puede observar, la reducción en el número de casos de ENI en la población de 5 a 14 años y en la población de 15 a 29 años. Puede observarse una reducción del 32% y 36% de los casos, respectivamente, comparando el período 2007-2010 con el año 2014, lo cual evidencia una protección indirecta de la vacunación.

Gráfico 1. Reducción del número de casos de ENI totales, período pos vacunación 2012 - 2014, comparado con el período basal 2007-2010, por grupo de edad

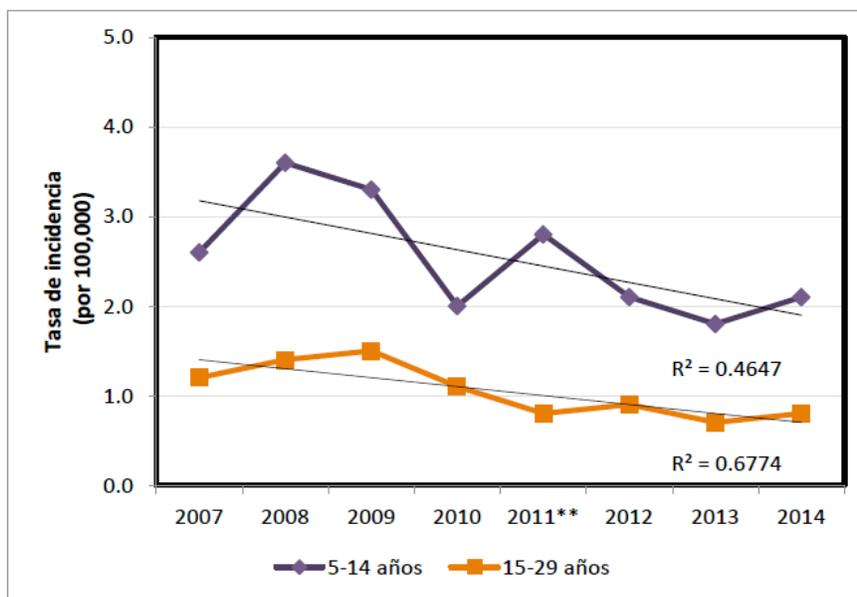


** Año de Transición

Fuente: Boletín Instituto de Salud Pública, Julio 2015.⁵

Además de la reducción relativa, también se ha logrado observar una tendencia a la reducción en las tasas de incidencia específicas para la edad en el grupo 5-14 y 15-29 (Gráfico 2)

Gráfico 2: Análisis de tendencia de la Tasa de incidencia por edad de las ENI en los años 2007-2014, en los grupos etarios 5-14 años y 15-29 años.

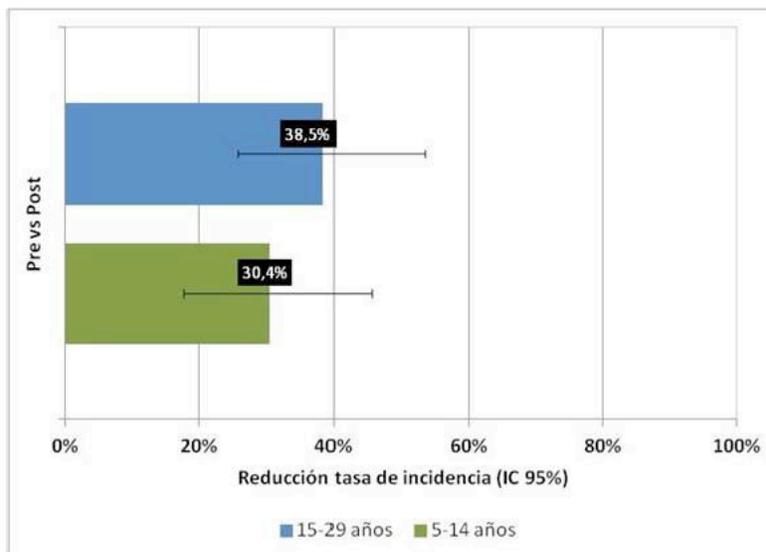


** Año de Transición

Fuente: Boletín Instituto de Salud Pública, Julio 2015.⁵

Por último, también se estimó la reducción de la tasa de incidencia con IC 95% para los grupos 5-14 años y 15-29 años, comparando los períodos pre (2007-2010) y pos (2012-2014) vacunación (Gráfico 3).

Gráfico 3: Estimación de la reducción de la tasa de incidencia para los grupos 5-14 años y 15-29 años con IC 95%, Pre (2007-2010) vs Pos (2012-2014) vacunación



Fuente: Boletín Instituto de Salud Pública, Julio 2015.⁵

Estos hallazgos estarían sustentados como se señala en el Boletín de vigilancia del ISP, a partir de la reducción porcentual de serotipos de neumococo en la población no vacunada.⁵

“En el grupo de 5 a 14 años, destaca una disminución de la representación porcentual del serotipo 1, del 52% en el periodo 2007-2010 a 21% en el año 2014.”

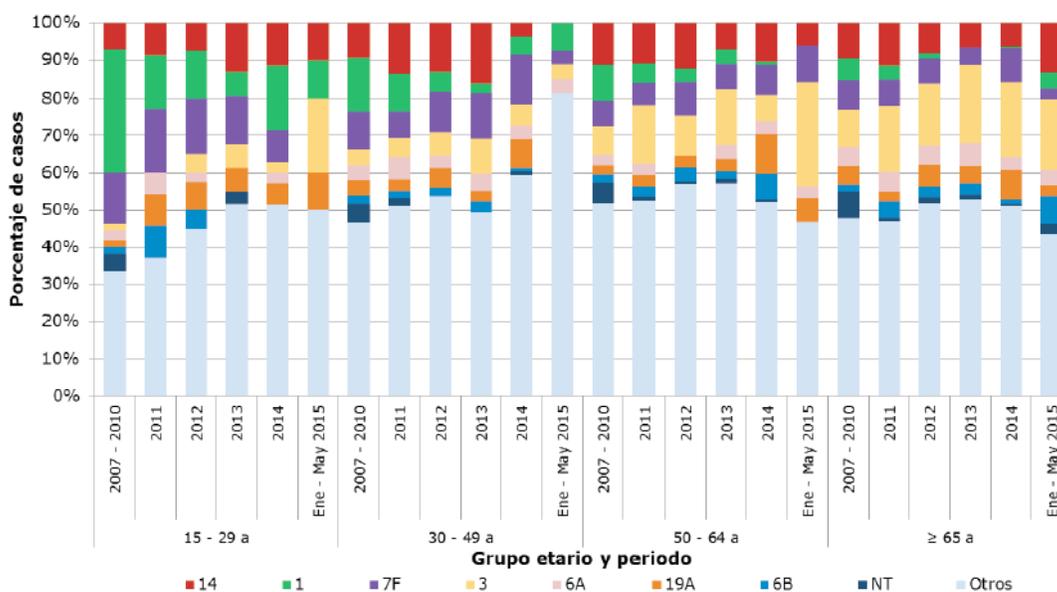
“En el grupo de 15 a 29 años se observa una disminución del porcentaje de cepas correspondientes al serotipo 1, de 33% en el periodo 2007 -2010 al 17% en el 2014.”

La figura 7 del mismo reporte nos permite observar una reducción porcentual de serotipos de neumococo, en la población mayor de 14 años, al comparar los porcentajes promedio 2007-2010 con los porcentajes de casos reportados en los años 2011 al 2014.⁵

En el grupo de 15 a 29 años se puede observar una reducción de los serotipos 1, 7F y 6B; en el grupo de 30 a 49 años se reducen los serotipos 14, 1 y 6B y en el grupo de 50 a 64 años se ve una reducción del ST1. En los mayores de 65 años se aprecia una disminución de los serotipos 1 y 6B.

Lamentablemente no se mencionan datos para los serotipos 4, 9V, 18C, 19F y 23F, los cuales prácticamente han desaparecido en los menores de 2 años.

Figura 7: Distribución porcentual de cepas de *Streptococcus pneumoniae* por laboratorio de ENI por serotipo y periodo en mayores de 14 años. Chile, 2007 - 2015*



*Datos hasta mayo 2015.
Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2015.

Fuente: Boletín Instituto de Salud Pública, Julio 2015.⁵

La protección de rebaño observada en Chile, se obtuvo utilizando un esquema de vacunación 2+1 a partir del año 2012 y sin la utilización de una dosis de nivelación (catch up).

Ya se ha reportado clara evidencia de la protección de rebaño en países que han utilizado la vacuna PCV10 en sus PNI. Como ejemplo, luego de 2 a 3 años de la implementación de

PCV10 en los PNI en Finlandia (Esquema 2+1 sin dosis de nivelación) y Brasil (Esquema 3+1 con uso de una dosis de nivelación en los niños menores de 24 meses), se observaron reducciones en ENI asociadas a los serotipos vacunales y en las meningitis neumocócicas globales (Brasil) en poblaciones que no fueron elegidas para la vacunación. ⁷

En el año 2010, Brasil introdujo PCV10 en su PNI con un esquema 3+1 (2-4-6m y el refuerzo entre los 12 a 18 meses), con una dosis catch up a niños entre los 12 y <24 meses de edad. La cobertura alcanzada al año 2012 fue del 80%.

Usando los datos de vigilancia de laboratorio de Brasil se evaluó la efectividad de PCV10 luego de dos años de implementada la vacuna. Se comparó el número de casos promedio de los serotipos vacunales y no vacunales entre el período enero 2008 - diciembre 2009 (pre vacunación) con el período enero 2011 - diciembre 2012 (período pos vacunación).⁶

Como se observa en la siguiente tabla, la prevalencia de ENI por los STV declinó significativamente en el grupo vacunado y se puede observar un protección de rebaño significativo en todos los grupos etarios mayores de 5 años, exceptuando el grupo ≥65 años.⁶

Table 1. Comparison of PCV10-types between pre- and post-PCV10 vaccination

Age group	Pre-PCV10		Post-PCV10		PCV10 types Post- vs Pre-PCV10	PCV10 Effectiveness
	*No. PCV10 types	*No.Total	*No. PCV10 types	*No.Total	p-value	
<2y	131	169	43	125	<0.005	85%
2-<5y	58	78	42	70	0,048	50%
5-49y	180	341	156	390	0.005	40%
50-64y	38	82	50	160	0.021	47%
≥65y	24	60	41	112	0.662	—

*Annual media of number of isolates

Fuente: Brandileone et. al. ISPPD 2014 , 9–13 March. Abstract : P-262 ⁶

Después de 3 años de uso de la vacunación en Brasil se observó una disminución significativa en la tasa de hospitalización por neumonía, tanto en los grupos de edad específicos para la vacunación, como en niños no vacunados y adultos. ⁸

La tasa de hospitalizaciones por neumonía disminuyó 14.4% (p=0.024), 17.4% (p=0.001), 14.1% (p=0.000), 15.2% (p=0.000) 4.8% (p=0.141), para los grupos de, 2-4 años, 5-9 años, 10-17 años, 18-39 años, y 40-64 años, respectivamente.

Table. Percentage change in hospitalization rates in the post-PCV10 vaccination period (2011-2013)

Age-group	Observed cumulative rates	Predicted cumulative rates	Number of averted pneumonia hospitalizations	% Change in pneumonia* rates	P-value	% Change in control outcome [§] rates	P-value
2-23 mo	9,148.63	10,966.91	97,693	-16.6 (-32.1; -1.0)	0.016	13.6 (1.6; 25.6)	0.000
2-11 mo	11,301.57	13,085.21	47,152	-13.6 (-24.3; -3.0)	0.046	15.1 (3.2; 27.1)	0.000
12-23 mo	7,326.93	9,177.12	50,606	-20.2 (-38.1; -2.3)	0.002	11.6 (1.5; 21.6)	0.000
2-4 y	2,967.60	3,466.35	47,105	-14.4 (-28.1; -07)	0.024	-4.5 (-15.0; 6.0)	0.060
5-9 y	871.01	1,053.96	35,190	-17.4 (-30.1; -4.6)	0.001	-5.9 (-10.7; -1.1)	0.000
10-17 y	308.46	359.28	24,737	-14.1 (-26.7; -1.6)	0.000	5.1 (1.2; 9.1)	0.000
18-39 y	288.45	340.23	60,949	-15.2 (-29.1; -1.3)	0.000	-5.6 (-10.8; -0.5)	0.002
40-64 y	668.56	702.51	34,769	-4.8 (-24.3; 14.6)	0.141	-9.2 (-17.1; -1.4)	0.004
≥ 65 y	3,887.26	3,538.14	-37,713	9.9 (1.7; 18.1)	0.004	-5.3 (-9.2; -1.3)	0.007

* Excluding influenza pandemic months.
[§] Control outcome for children aged <5 years was hospitalization due to congenital malformation. Control outcome for the other age groups was the group of hospitalizations for nonrespiratory causes.

Fuente: Andrade et al. ESPID 2015 ⁸

Por otra parte, ya se ha demostrado evidencia de la protección de rebaño observada tempranamente luego de la implementación del PCV10 en el PNI de Finlandia, también para los niños mayores de 5 años.⁷

Finalizado el primer año de reclutamiento del estudio FinIP (año 2011) se observó una reducción del 29% (IC 95%: -6 - 35) en los casos de sospecha de ENI (no confirmada por laboratorio), en los niños no vacunados (≥5 años de edad). En el segundo año (2012), se observó una disminución de 32% (IC 95%: 11- 47) de las ENI por STV confirmada por cultivo. ⁷

La protección de rebaño en Finlandia también se refleja en el 56% (IC 95%; 24 a 76) de reducción de ENI por STV en niños no vacunados de entre 7 a 71 meses de edad. ⁹

Tasa de ENI y reducción de las tasas en la cohorte no vacunada versus la cohortes de referencia.

	Tasa de incidencia por 100,000 personas-año		Tasa reducción relativa (IC95%):
	Cohortes referencia 2005-2006 & 2007-2008	Cohorte blanco 2012-2013	Cohorte blanco vs cohortes ref. combinadas
ST's vacunales	12.8	5.7	56 (24-76)
Cualquier ENI confirmada por cultivo	16.4	8.5	48 (18-69)

Adaptado de: Jokinen et al. Plos One 2015 ⁹

Conclusiones

Diversos factores pueden acelerar o retrasar la observación de la protección de rebaño (impacto de la vacuna en la población no vacunada), con las diversas vacunas conjugadas contra neumococo. Existe clara evidencia demostrando esta protección con el uso de la vacuna PCV10 en diversos países que la han seleccionado para sus programas nacionales de vacunación, incluyendo diferentes esquemas de inmunización.

Acorde a los datos analizados, existe en la actualidad evidencia en Chile, que señala que la protección rebaño comienza a hacerse presente en las poblaciones no vacunadas.

Hasta donde nosotros tenemos conocimiento, solo PCV10 ha demostrado protección de rebaño en América Latina.

Referencias

1. Jacob J, Reuben S. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *European Journal of Epidemiology*. 2000;16: 601-606
2. Hausdorff W, Hoet B, Adegbola A. Predicting the impact of new pneumococcal conjugate vaccines: serotype composition is not enough. *Expert Rev. Vaccines* Early online, 1–16 (2014)
3. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014; 33 Suppl 2:S140-51
4. Feikin D, Kagucia E, Loo J, Link-Gelles R, Puhon M, Cherian T, Levine O, Whitney C, O'Brien K, Moore M. and Serotype Replacement Study Group. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. *PLOS Medicine* 2013; 10(9): e1001517
5. Vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente de enfermedad invasora. Chile, 2007- 2015. *Boletín Instituto de Salud Pública*, Julio 2015; 5(7):1-17
6. Brandileone et. al. ISPPD 2014 , 9–13 March. Abstract : P-262
7. Mrkvan T, Hausdorff WP, Moreira M, et al. Evidence of early herd protection after infant vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV): a review (abstract no. P6). In: *Nordic Vaccine Meeting*, 23–25 April 2014, Bergen.
8. Andrade, E.T. Afonso, E.B. Cristo, O.L. Morais-Neto, G. Policena, C.M. Toscano, A.L. Bierrenbach, R. Minamisava. OVERALL AND INDIRECT EFFECT OF PCV10 ON PNEUMONIA HOSPITALIZATIONS IN CHILDREN IN BRAZIL AFTER 3 YEARS OF VACCINATION. *ESPID 2015 Leipzig* 12-16 May 2015 Poster 551, Abstract 0808
9. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - A population-based study. *Plos One* 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0120290.