

## **POSTURA DEL CAVEI ANTE LA INCORPORACIÓN DE LA VACUNA INACTIVADA CONTRA POLIOMIELITIS EN EL MARCO DE LA SUSPENSIÓN DEL USO DE OPV Y EVALUACIÓN DE LA INMUNIZACIÓN DEL LACTANTE CON VACUNA HEXAVALENTE**

### **Introducción**

El esfuerzo de décadas por erradicar la poliomielitis parece estar llegando a su fin, en gran medida gracias a la vacuna oral a virus vivo contra la poliomielitis (OPV), Sabin. Sin embargo, el esfuerzo de erradicación ha alcanzado el punto en que se hace necesario un cambio mayor en las políticas de inmunización, el cual implica la incorporación de la vacuna inactivada contra poliomielitis (IPV) y la suspensión del uso de OPV.

El año 2013 los socios de la Iniciativa para la Erradicación Global de la Poliomielitis (GPEI) emitieron el Plan Estratégico para Concreción de la Erradicación de la poliomielitis 2013–2018, en que se destaca en forma detallada los pasos y los tiempos para la erradicación completa de todos los tipos de virus polio (tanto cepas salvajes como derivados de vacunas). En esa línea, el año 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que todos los países que aún estuviesen usando vacuna OPV introdujeran al menos una dosis de IPV en sus esquemas programáticos de inmunizaciones.

En Chile, la decisión de introducir IPV al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) el año 2016 se basó en la obligación de prevenir los raros casos de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna OPV. La incorporación de IPV en forma separada de las otras vacunas de los 2 meses buscó asegurar a) sustentabilidad económica requerida, b) acceso equitativo y c) cumplimiento de la estrategia de erradicación de la enfermedad, la que implica eliminación gradual de OPV.

### **En consideración de los siguientes antecedentes:**

#### **1) Disminución de casos de poliomielitis por virus polio salvaje a nivel mundial**

Los casos de poliomielitis han disminuido a nivel mundial en más de un 99% de los 350.000 estimados en 1988 a los 74 notificados en 2015. Esta reducción es consecuencia de esfuerzos mundiales por erradicar la enfermedad. Actualmente, la poliomielitis es endémica en solo dos países (Afganistán y el Pakistán), en comparación con los 125 países endémicos que había en 1988.

(1)

## **2) Casos de parálisis flácida asociados a OPV**

En casos extremadamente raros, aproximadamente 1 de cada 2,4 millones de dosis distribuidas y de manera más frecuente con la primera dosis de OPV, el virus vacunal puede revertir a su forma neurovirulenta y causar poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPV). La mutación que transforma las cepas vacunales en virulentas puede llevar también a una reversión de la enterovirulencia, lo que provoca un incremento de la transmisibilidad y desencadena brotes por Poliovirus circulantes derivados de la vacuna (PVDV). (2)

En Chile, en base al Informe Ejecutivo número 012 del Instituto de Salud Pública de Chile, con fecha 27 de julio de 2017, se encontraron 7 casos de PPV en el período 1999 a 2017, lo que se encuentra dentro del rango de lo descrito internacionalmente para la vacuna polio oral, pero confirma la presencia de casos de PPV en nuestro país. (3)

## **3) Disponibilidad limitada de vacuna IPV**

Se prevé un abastecimiento mundial limitado de la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV), debido a que los 2 fabricantes a nivel mundial han presentado dificultades técnicas para aumentar producción, situación que recién comenzará a mejorar en el año 2020. (4)

A fin de asegurar que toda la población tenga acceso al menos a una dosis de la vacuna IPV, en reunión celebrada en abril de 2017, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunizaciones (SAGE) recomendó que los grupos técnicos asesores en inmunizaciones a nivel regional y nacional deben recomendar el uso de 2 dosis fraccionadas de IPV (fIPV, una quinta parte de una dosis completa) en los esquemas nacionales de vacunación. (4)

Dos dosis fraccionadas administradas por vía intradérmica a las 6 y a las 14 semanas de vida protegerían mejor que una sola dosis completa administrada por vía intramuscular a las 14 semanas. Este esquema busca expandir la oferta disponible. (4)

Sin embargo, en su recomendación del 11 de agosto de 2017 sobre la implementación del uso de dosis fraccionadas de IPV, el CAVEI consideró que las limitaciones operativas para la implementación de fIPV en Chile eran elementos que, por ahora, justifican que el PNI mantenga el plan de vacunación programática con IPV.

La adquisición por parte del *Serum Institute* de la India (SII) de uno de los dos fabricantes de IPV probablemente va a limitar la disponibilidad de Salk IPV y solo el SII, Shantha y BioE podrán producir nuevas vacunas combinadas que contengan IPV Salk en el corto plazo (antes de 2020). (5)

## **4) ESAVI observados con vacuna pentavalente actualmente en uso**

En base al Informe Ejecutivo número 001, de la sección de Farmacovigilancia en Vacunas del ISP, con fecha 10 de agosto de 2017, el número total de ESAVI asociados a vacuna pentavalente aumentó 85% entre el período enero 2014–mayo 2015 y el período enero 2016–mayo 2017; las apneas aumentaron en un 31%, mientras que en pacientes prematuros específicamente estas registraron un incremento del 400%. (6)

El único cambio entre un período y otro corresponde a la vacuna pentavalente utilizada en el PNI: vacuna pentavalente Quinvaxem® de Sanofi Pasteur/Glaxo Smith Kline en el primer período versus vacuna Pentavalente del SII en el segundo período.

#### **5) Disponibilidad limitada vacuna pentavalente Quinvaxem**

El laboratorio Glaxo Smith Kline (GSK) no continuará con la producción de vacuna Quinvaxem®. (7)

En el caso de que la vacuna pentavalente deje de ser la vacuna de elección, debido a problemas de disponibilidad, alternativas de vacunas combinadas disponibles en el mercado son:

HBV-Hib-IPV + DTwP

Hib-IPV + DTwP-HBV

HBV-IPV +DTwPHib

IPV + DTwP-Hib-HBV

DTaP HepB –Hib - IPV

#### **6) Incompatibilidad componente pertussis celular (wP) con IPV.**

Evidencia reciente demostraría que el *priming* con vacuna pertussis celular sería superior al *priming* con vacuna acelular (8).

Actualmente la vacuna pentavalente DTwP + hepatitis B + *Haemophilus influenzae* tipo b (DTwP-HBV/Hib) es la vacuna combinada de elección en países de bajos ingresos, con la administración por separado de vacuna OPV. (5) (9)

Las vacunas hexavalentes que contienen IPV actualmente disponibles en el mercado incluyen solo componente pertussis acelular (aP), no células enteras (wP). (5).

No se espera disponer de una vacuna combinada que contenga IPV y wP (probablemente más económica y que elimine el problema teórico de la baja protección a largo plazo del componente pertussis acelular (aP) antes del año 2020.

Dentro de los problemas técnicos para producir una vacuna DTwP-HBV-IPV-Hib está el uso de timerosal en el proceso de fabricación de wP (necesario para destruir la bacteria pertussis e inactivar DT), ya que el timerosal causa pérdida de inmunogenicidad de IPV (5).

Por otra parte, los laboratorios farmacéuticos pueden no estar interesados en invertir en una vacuna así, ya que puede que, gracias a la erradicación de polio no se necesite a futuro una vacuna hexavalente de células enteras con componente IPV (5).

#### **7) Disponibilidad Vacuna hexavalente**

En el escenario descrito, las vacunas hexavalentes que contengan IPV (DTaP HepB/Hib/IPV) son la alternativa, ya que su uso simplificaría el esquema de inmunizaciones y los costos de administración (material desechable, envases, espacio de almacenamiento y cadena de frío, etc.), reduciendo costos asociados a inmunizaciones y probablemente mejorando la adherencia de los pacientes al reducir el número de inyecciones.

El valor de las vacunas hexavalentes disponibles en el mercado debería bajar a medida que aumenta la demanda del mercado (economía de escala).

Vacunas hexavalentes (Difteria, tétanos, pertussis acelular, poliovirus inactivado, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b) disponibles en el mercado son Hexaxim (Sanofi Pasteur) e Infanrix (Glaxo Smith Kline). Una vez disponible Sabin IPV, es posible que otras vacunas hexavalentes alternativas lleguen al sector público. Sin embargo, esto no se prevé antes del año 2025. (5)

**8) Tiempo requerido para asegurar abastecimiento (y distribución, educación, entrenamiento, planificación y gestión adecuada para el cambio de esquema OPV/IPV)**

Una estrategia transitoria y de menor costo al uso de vacuna hexavalente es el uso de IPV por separado (*stand-alone*) en una o más de las múltiples dosis requeridas en administración simultánea con DTwP-HBV/Hib (Estrategia “5 más 1”) (5), actualmente en curso en Chile para la inmunización de los 2 meses de vida.

La ventaja de esta estrategia es que ambas vacunas están disponibles en formatos múltidosis; la desventaja es que existe contraindicación de mezclar vacuna IPV liofilizada con vacuna Pentavalente (10)

**9) Recomendación de la OMS**

“Retiro de OPV e introducción escalonada de IPV en los PNI como paso crucial en la erradicación de la Poliomiélitis” (11)

**10) Recomendación de Global Pertussis Initiative (GPI)**

Vacunación de la embarazada con vacuna pertussis acelular como estrategia principal para la protección de lactantes contra coqueluche, dada su eficacia, seguridad y ventajas logísticas sobre estrategia capullo.

De no ser posible la inmunización de la embarazada o si las familias desean medidas de protección adicional, es recomendable la vacunación de todos los contactos intradomiciliarios de lactantes menores de 6 meses. (12)

**11) Duración de inmunidad con vacuna *pertussis* celular versus vacuna *pertussis* acelular**

Estudios realizados durante las recientes epidemias de tos convulsiva en EEUU y Australia, las cuales presentaron tasas especialmente altas en adolescentes, entregan nueva evidencia de una pérdida más rápida de la inmunidad contra pertussis con el uso de vacunas acelulares (aP) que con vacunas celulares efectivas (wP). Recibir al menos una primera dosis de wP proveería una protección mayor y más duradera, independientemente de las vacunas que se utilicen para completar el esquema. (13) Sin embargo, más allá de la disponibilidad de wP en el mercado, debemos considerar que existen múltiples formulaciones de wP, con diferentes grados de efectividad y reactogenicidad, que los brotes de tos convulsiva son multifactoriales y que existen múltiples estrategias susceptibles de ser combinadas para controlar la enfermedad por Bordetella pertussis.

**El CAVEI recomienda la incorporación de la vacuna inactivada contra poliomielitis, en el marco de la suspensión de uso de OPV, en esquema de 4 dosis de vacuna hexavalente.**

**En el internanto, y a modo de transición, se recomienda el uso de vacuna IPV más vacuna pentavalente solo para primera o para primera y segunda dosis de vacunación contra poliomielitis y pertussis.**

**De no contar con vacuna IPV, se respalda el uso de vacuna OPV más vacuna pentavalente para tercera dosis y refuerzo a la edad de 18 meses contra poliomielitis y pertussis.**

Dicha recomendación del Comité debe coincidir con las siguientes medidas:

- Procurar altas coberturas de vacunación con dTap de la embarazada y de los refuerzos en primero y octavo año básico. El PNI debe dirigir esfuerzos a las comunas que presenten coberturas inferiores a 80%. Dado que aproximadamente el 70% de las cohortes vacunadas logran desarrollar inmunidad adecuada contra *pertussis*, si las coberturas caen bajo el 80% el cúmulo de susceptibles es muy alto. Nótese que el año 2016 la cobertura pentavalente/hexavalente en Chile fue de 87%, 88% y 82% para los 18 meses, 1° básico y 8° básico, respectivamente.
- Mejorar la capacidad diagnóstica de la infección por *Bordetella pertussis*, implementando técnicas moleculares, como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o el *Film Array*, como herramienta diagnóstica en los laboratorios de referencia a lo largo del país. Lo anterior implica dejar a disposición de la red de laboratorios un manual de diagnóstico, que comprenda toma de muestra, transporte, almacenamiento, procesamiento e informe.
- Reforzar la notificación de la infección por *Bordetella pertussis*, pesquisa de contactos y su quimioprofilaxis.
- Explicar a los Servicios de Salud, Sociedades Científicas y Universidades que cuentan con carreras de la salud a través de un documento escrito el cambio hacia la vacunación con hexavalente y sus ventajas.
- Incorporar la vacunación con dTap de grupos especiales (personal de salud de unidades de neonatología y pediatría, educadores de párvulos) y reemplazar la vacuna antitetánica por dTap toda vez que se deba administrar refuerzo antitetánico.

*Comité Asesor en Vacunas e Inmunizaciones de Chile.  
Santiago, 10 enero 2018.*

## Referencias

1. World Health Organization: Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine preventable diseases. Vaccines monitoring system, 2016. Global Summary Reference Time Series: POLIO [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepolio.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepolio.html)
2. Vaccine Types. Niaid.nih.gov. 2016. <https://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/Pages/typesVaccines.aspx>
3. Informe Ejecutivo número 012, Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago, 27 de junio de 2017.
4. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization meeting, abril 2017.
5. Kutub Mahmood, Sonia Pelkowski, Deborah Atherly, Robert Sitrin & John J Donnelly (2013). Hexavalent IPV-based combination vaccines for public-sector markets of low resource countries. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 9:9, 1894-1902, DOI: 10.4161/hv.25407.
6. Informe Ejecutivo número 001, Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, Sección de Farmacovigilancia en Vacunas, Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago, 10 de agosto de 2017.
7. Informe GSK Chile, agosto 2017. Se solicitó documento oficial.
8. WHO. Immunization, vaccines and biologicals: Summary of the SAGE April 2014 meeting. [www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report\\_summary\\_april\\_2014/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report_summary_april_2014/en/)
9. Pentavalent vaccine support: GAVI Alliance. 2014. [www.gavialliance.org/support/nvs/pentavalent/](http://www.gavialliance.org/support/nvs/pentavalent/)
10. Heleen Kraan, Rimko ten Have, Larissa van der Maas, Gideon Kersten, Jean-Pierre Amorij. Incompatibility of lyophilized inactivated polio vaccine with liquid pentavalent whole-cell-pertussis-containing vaccine. *Vaccine* 34 (2016) 4572–4578.
11. Manish Patel, Simona Zipursky, Walt Orenstein, Julie Garon and Michel Zaffran. Polio endgame: the global introduction of inactivated polio vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 14(5), 749–762 (2015).
12. Kevin Forsyth, MD, PhD, Stanley Plotkin, MD, Tina Tan, MD, Carl Heinz Wirsing von König, MD. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. *PEDIATRICS* Volume 135, number 6 (2015).
13. Sarah L Sheridan, Katie Frith, Thomas L Snelling, Keith Grimwood, Peter B McIntyre and Stephen B Lambert. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev. Vaccines* 13 (9), 1081–1106 (2014).