



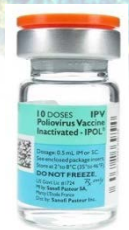
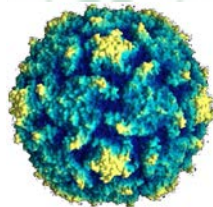
**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"
CENTRO DE INVESTIGACIONES, DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA
DEPARTAMENTO DE VIROLOGÍA**

**NUEVOS APORTES CUBANOS AL PROGRAMA
MUNDIAL DE ERRADICACIÓN DE LA POLIOMIELITIS.
2006-2018.**

Trabajo en Opción al Grado de Doctor en Ciencias

Autora: Dra. Sonia Resik Aguirre
Doctora en Ciencias Médicas

La Habana
2019



**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"
CENTRO DE INVESTIGACIONES, DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA
DEPARTAMENTO DE VIROLOGÍA**

**NUEVOS APORTES CUBANOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE ERRADICACIÓN DE LA
POLIOMIELITIS. 2006-2018.**

Trabajo en Opción al Grado de Doctor en Ciencias

**Autora: Dra. Sonia Resik Aguirre
Doctora en Ciencias Médicas**

**La Habana
2019**

Por la pureza de su amor,
Por su eterna alegría,
Por ser mi razón de ser:
A mi hijo

Porque aunque pasan los años,
siguen siendo mis más fieles maestros:
A mis padres

RESUMEN

Cuba realizó seis ensayos clínicos con la Vacuna Inactivada de Poliovirus, entre los años 2006 y 2017. El sitio clínico se ubicó en la provincia Camagüey e incluyó 15 áreas de salud de los municipios Camagüey, Florida, Vertientes, Nuevitas, Minas y Guáimaro. Los objetivos fueron investigar la reactividad e inmunogenicidad del uso de dosis y esquemas reducidos de la Vacuna Inactivada de Poliovirus administrada por vía intradérmica utilizando inyectores sin aguja; el uso de la Vacuna Inactivada de Poliovirus producida con las cepas Sabin; el empleo de dosis reducidas de Vacuna Inactivada de Poliovirus como reactivación vacunal y el papel de la Vacuna Inactivada de Poliovirus en la excreción de poliovirus. Los ensayos clínicos demostraron la factibilidad operacional de administrar dos dosis fraccionadas de la Vacuna Inactivada de Poliovirus y probaron una mayor inmunogenicidad contra los tres serotipos de poliovirus, al comparar con la administración de una dosis intramuscular completa, siempre y cuando la intradérmica se inoculara apropiadamente. También se evidenció que una dosis de la Vacuna Inactivada de Poliovirus lo mismo completa que fraccionada, es capaz de inducir inmunidad de base (efecto priming) contra los poliovirus. Ello permite afirmar que la Vacuna Inactivada de Poliovirus fraccionada podría utilizarse en campañas para el control de brotes en individuos previamente vacunados contra la polio. Además, los inyectores sin aguja resultaron útiles y seguros para la administración de la Vacuna Inactivada de Poliovirus fraccionada por vía intradérmica. En los ensayos no se observaron eventos adversos serios asociados a la administración de dosis fraccionadas de la Vacuna Inactivada de Poliovirus con jeringuilla y agujas y con inyectores sin aguja. Los resultados científicos de las investigaciones realizadas en Cuba sirvieron de base científica a la Organización Mundial de la Salud para la toma de decisiones en la estrategia global para la erradicación de la polio. De tal suerte surgieron estrategias innovadoras, especialmente para la etapa final de la erradicación de la poliomiелitis y el desarrollo de nuevas políticas de inmunización. Semejante aportación la realizó un equipo de trabajo liderado por la autora e integrado por especialistas del Laboratorio Nacional de Referencia de Polio del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y expertos de otros departamentos de conjunto con el personal de salud del sitio clínico seleccionado para esta investigación en Camagüey con el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud. Los resultados se obtuvieron a partir del desarrollo de proyectos de investigación nacionales e internacionales que a su vez contribuyeron a la formación del personal del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y de otros centros científicos y universidades del país. Los aportes de estas investigaciones se evidencian en publicaciones realizadas por la doctoranda como autora y coautora, en tesis tutoradas o asesoradas y además, recibieron varios premios y reconocimientos. El impacto científico-técnico y social en el ámbito de las enfermedades inmunoprevenibles y la epidemiología, radica en brindar nuevos conocimientos para la prevención de la polio a nivel global y en solucionar problemas prácticos con lo cual se optimiza la fase final del programa mundial de erradicación de la polio, y se contribuyó a la formación de nuevos especialistas e investigadores en Cuba.

LISTADO DE ABREVIATURAS

a.n.e.: Antes de nuestra era

ANOVA: Análisis de Varianza del inglés Analysis of Variance

AMS: Asamblea Mundial de la Salud

ATTC: Colección americana de tipos de tejidos del inglés American Type Tissue Collection

aVDPV: Virus de la Polio Derivado de la Vacuna ambiguo del inglés ambiguos Vaccine Derived Poliovirus

BBIO: Instituto Holandés de Vacunas del inglés Bilthoven Biologicals

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

BPC: Buenas Práctica Clínicas

CDCs: Centros para el Control de las Enfermedades del inglés Control Diseases Centers

CECMED: Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Equipos Médicos

CPHEM: Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología

cVDPV: virus de la Polio Derivado de la Vacuna circulante del inglés circulating Vaccine Derived Poliovirus

D: antígeno D

DSMB: Comité de Control de la seguridad de los estudios clínicos de Polio de OMS del inglés Data Safety Monitoring Board

DTaP: vacuna de Difteria-Tétanos-Pertusis acelular

EA: evento adverso

ECP: Efecto citopático

ELISA: ensayo inmunoenzimático, siglas del inglés Enzyme linked immunosorbent assay

EPI: Programa Ampliado de Inmunización del inglés Extended Programm of Immunization

EUA: Estados Unidos de América

FRC: fuerza relativa de centrifugación

g: gravedades

GPEI: Iniciativa Mundial de Erradicación de la Poliomiélitis del inglés Global Poliomyelitis Eradication Initiative

GPV: Programa Global de Vacunas del inglés Global Programm of Vaccination

IC: intervalo de confianza

IgA: inmunoglobulina A

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

IPK: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

iVDPV: virus de la Polio Derivado de la Vacuna inmunodeficiente del inglés immunodeficiency Vaccine Derived Poliovirus

JPRI: Instituto de Investigación de Poliomiélitis de Japón del inglés Japan Poliovirus Research Institute

MEM: Medio Mínimo Esencial del inglés Minimum Essential Medium

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

NVI: Instituto Holandés de Vacunas del inglés Netherlands Vaccine Institute

OMS: Organización Mundial de la Salud

PBS: solución fosfato salina del inglés Phosphate Buffered Saline

PFA: Parálisis Fláccida Aguda

PPAV: Poliomiélitis paralítica asociada a la vacuna

rpm: revoluciones por minuto

SAGE: Grupo Estratégico Asesor de Expertos en Inmunizaciones del inglés Strategic Advisory Group of Experts on Immunization

SIUM: Sistema Integrado de Urgencias Médicas

SNC: Sistema Nervioso Central

SSI: Instituto de Sueros de Dinamarca del inglés Statens Serum Institute

TCID₅₀: cantidad de virus que infecta al 50% del cultivo celular inoculado del inglés 50% Tissue Culture Infectious Dose

UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia del inglés United Nations International Children's Emergency Fund

VDPV: virus de la Polio Derivado de la Vacuna del inglés Vaccine Derived Poliovirus

VPI: Vacuna de Polio Inactivada

VPIbcg: Vacuna de Polio Inactivada aplicada con jeringuilla BCG

VPIbioject: Vacuna de Polio Inactivada aplicada con inyector Bioject

VPIc: Vacuna de Polio Inactivada dosis completa

VPIf: Vacuna de Polio Inactivada dosis fraccionada

VPIIdpen: Vacuna de Polio Inactivada aplicada con inyector IDPen

VPIsabin: Vacuna de Polio Inactivada Sabin

VPIsabin-AI: Vacuna de Polio Inactivada Sabin con Alúmina

VPIsalk: Vacuna de Polio Inactivada Salk

VPItropis: Vacuna de Polio Inactivada aplicada con inyector Tropis

VPO: Vacuna de Polio Oral

VPOb: Vacuna de Polio Oral bivalente

VPOt: Vacuna de Polio Oral trivalente

Tabla de Contenido

RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS, ASISTENCIALES Y DOCENTES DE LA AUTORA EN SU TRAYECTORIA PROFESIONAL1

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. OBJETIVOS	4
II. ANTECEDENTES	5
II.1. HISTORIA DE LA POLIOMIELITIS	5
II.2. CLASIFICACIÓN DE LOS POLIOVIRUS	5
II.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS POLIOVIRUS.....	6
II.4. ETIOPATOGENIA DE LA POLIOMIELITIS	7
II.5. INMUNOLOGÍA DE LA POLIOMIELITIS	7
II.6. VACUNAS CONTRA LA POLIOMIELITIS.....	9
II.7. CUADRO CLÍNICO	12
II.8. SITUACIÓN DE LA POLIOMIELITIS EN CUBA	13
II.9. ESTADO ACTUAL DE LA POLIOMIELITIS EN EL MUNDO	14
II.10. POLIOMIELITIS EMERGENTE CAUSADA POR LA CIRCULACIÓN DE LOS VIRUS DERIVADOS DE LA VPO.....	15
II.11. ¿CÓMO CONTINUAR LA VACUNACIÓN UNA VEZ ERRADICADA LA ENFERMEDAD?	16
II.12. PROGRAMA MUNDIAL DE LA OMS PARA LA ERRADICACIÓN DE LA POLIOMIELITIS	17
II.13. ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS.....	18
II.14. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS DE INMUNOGENICIDAD	19
II.14.1. TIPOS DE ESTUDIOS PARA EVALUAR LA INMUNOGENICIDAD	20
II.15. MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DE ANTICUERPOS INDUCIDOS POR VACUNAS	20
III. DISEÑO METODOLÓGICO	22
III.1. DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	22
III.1.1. Ensayo clínico para evaluación de la respuesta inmune a dosificación reducida de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada por vía intradérmica. (REGISTRO DEL ENSAYO: controlled-trials.com . IDENTIFICADOR: ISRCTN19673867).....	22
III.1.2. Ensayo clínico para la evaluación de la respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12610001046099)	23
III.1.3. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de dos inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la Vacuna de Polio	

Inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12612000482864)	24
III.1.4. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de los candidatos vacunales VPI-Sabin y VPI-Sabin adyuvada con aluminio, aplicados por vía intramuscular. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12612000465853)	25
III.1.5. Ensayo clínico para la evaluación de inmunogenicidad de dosis fraccionadas de la vacuna antipoliomielítica inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12615000305527).....	25
III.1.6. Ensayo clínico para la evaluación del papel de la vacuna oral bivalente de poliovirus y de la Vacuna Inactivada de Poliovirus en la excreción de poliovirus. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12616000169448).....	26
III.2. ASPECTOS METODOLÓGICOS COMUNES A LOS SEIS ENSAYOS CLÍNICOS	27
III.2.1. EVENTOS ADVERSOS	27
III.2.1.1. MÉTODOS PARA REGISTRARLOS	27
III.2.1.2. PERIODICIDAD Y MÉTODO DE LAS MEDICIONES DE LAS EVENTOS ADVERSOS	28
III.2.1.3. CONDUCTA A SEGUIR FRENTE A LOS EVENTOS ADVERSOS	28
III.2.1.4. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS	29
III.2.2. ALEATORIZACIÓN	29
III.2.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
III.2.4. VACUNAS UTILIZADAS E INYECTORES	30
III.2.5. MUESTRAS CLÍNICAS EMPLEADAS EN LOS ESTUDIOS.....	30
III.2.5.1. MUESTRAS DE SUERO	30
III.2.5.2. MUESTRAS DE HECES	30
III.2.6. TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS.....	31
III.2.6.1. DETERMINACIÓN EN SUERO DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES A POLIOVIRUS	31
III.2.6.2. DETERMINACIÓN EN HECES DE LA EXCRECIÓN VIRAL MEDIANTE EL MÉTODO DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL (PCR tiempo real):.....	33
III.2.7. TÉCNICAS DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	33
III.2.8. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	34
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
IV.1. Ensayo clínico para evaluación de la respuesta inmune a dosificación reducida de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada por vía intradérmica. (REGISTRO DEL ENSAYO: controlled-trials.com . IDENTIFICADOR: ISRCTN19673867).....	35
IV.1.1. Resultados.....	35

IV.1.2. Discusión	39
IV.2. Ensayo clínico para la evaluación de la respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12610001046099)	41
IV.2.1. Resultados.....	41
IV.2.2. Discusión	47
IV.3. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de dos inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la Vacuna de Polio Inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12612000482864)	50
IV.3.1. Resultados.....	50
IV.3.2. Discusión	55
IV.4. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de los candidatos vacunales VPI-Sabin y VPI-Sabin adyuvada con aluminio aplicados por vía intramuscular. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12612000465853)	57
IV.4.1. Resultados.....	57
IV.4.2. Discusión	61
IV.5. Ensayo clínico para la evaluación de inmunogenicidad de dosis fraccionadas de la vacuna antipoliomielítica inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12615000305527).....	63
IV.5.1. Resultados.....	63
IV.5.2. Discusión	68
IV.6. Ensayo clínico para la evaluación del papel de la vacuna oral bivalente de poliovirus y de la Vacuna Inactivada de Poliovirus en la excreción de poliovirus. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au . IDENTIFICADOR: ACTRN12616000169448).....	71
IV.6.1. Resultados.....	71
IV.6.2. Discusión	75
V. CONSIDERACIONES FINALES	77
VI. CONCLUSIONES	81
VII. RECOMENDACIONES.....	82
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
IX. ANEXOS	96

RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS, ASISTENCIALES Y DOCENTES DE LA AUTORA EN SU TRAYECTORIA PROFESIONAL

Grados científicos y académicos:

Doctora en Medicina, graduada por la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, en el año 1987, con Título de Oro. Realizó en el IPK, por vía directa, la especialidad de Primer Grado en Microbiología (perfil Virología) de la cual se tituló en 1990. Logró el grado científico de Máster en Virología, en 1998 y el de Especialista de Segundo Grado en Microbiología, en el 1997. En el año 2008 alcanzó el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Le fue otorgada la categoría investigativa de Agregado, en 1995, de Investigador Auxiliar, en 1999 y de Investigador Titular, en el 2009. Ostenta categoría docente desde 1991 y en 2012 obtuvo la de Profesor Titular.

Trayectoria laboral: Desde el año 1987 y como único centro en su trayectoria laboral, se desempeña en el IPK. Entre 1990 y 1992 fue Responsable del Laboratorio de Rubeola, Sarampión y Parotiditis; entre 1994 y 2005 fue Responsable del Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual y desde el año 2005 es Responsable del Laboratorio Nacional de Referencia de Polio y otros Enterovirus, todos del Departamento de Virología.

Afiliación, asesorías y grupos de expertos:

- Miembro de la Sociedad Cubana de Microbiología y Parasitología desde 1987.
- Miembro de la Sociedad Cubana de Inmunología desde 2010.
- Miembro de la Sociedad Cubana de Farmacología desde 2015.
- Miembro de la Sociedad Mundial de Virología desde 2018.
- Revisora de revistas científicas nacionales e internacionales (Vaccine, IJID, BMC Infectious Diseases, The Journal of Infectious Diseases, Rev Cub Med Trop, entre otras).
- Revisora de Proyectos de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba (MINSAP).
- Miembro de la Comisión de Grados del IPK.
- Miembro del Consejo Científico de la Subdirección de Microbiología del IPK.
- Miembro del Consejo Científico del IPK.
- Miembro del Comité Técnico Asesor de Vacunas del MINSAP.
- Miembro del Comité de Expertos del Programa Nacional de Desarrollo de Vacunas.
- Secretaria del Jurado del XLI Concurso del Premio Anual de Salud 2016.
- Presidenta del Jurado del Concurso Central del Premio Anual de Salud 2017, 2018 y 2019.

- Presidenta de Jurado de Tesis de Maestría y Especialidad del Concurso Nacional del Premio Anual de Salud, en 2017, 2018 y 2019.
- Secretaria de la Comisión Nacional de Erradicación de la Polio, nombrada por el Ministro de Salud Pública desde abril de 2015.
- Coordinadora Nacional de la Comisión de Contención de poliovirus, nombrada por el Ministro de Salud Pública desde junio de 2015.

Premios: Ha recibido más de 40 premios y condecoraciones. De ellos, 16 Logros Nacionales de la Ciencia y la Técnica (en 5 ha sido autor principal). Mención Nacional a Doctorados en Ciencias más Destacadas del MINSAP en el curso 2008-2009. Premio de la Comisión de mujeres científicas de la Academia de Ciencias de Cuba en el 2009. Nueve premios provinciales en el Fórum de Ciencia y Técnica (en 2 de ellos autor principal). Ocho premios en el Concurso Anual de Salud y una mención (4 de autor principal). Cartas de reconocimiento por la actividad realizada en Polio.

Los premios vinculados a la presente investigación son 4.

Publicaciones: 83 publicaciones, la mayoría en revistas de alto impacto (The New England Journal of Medicine, Vaccine, Journal of Infectious Diseases, Clinical Infectious Diseases Journal, Trials in Vaccinology, entre otras). Integró el colectivo de autores del libro Microbiología y Parasitología, editado en Cuba.

Las publicaciones vinculadas a esta investigación son 13.

Proyectos: Ha participado en **10 proyectos internacionales** con financiamiento externo, y en 9 de ellos ha sido la investigadora principal. También ha dirigido o participado en 10 proyectos ramales o de ciencia y técnica, así como en más de 10 tareas de investigación no incluidas en proyectos.

Los proyectos vinculados a la presente investigación son 10.

Las investigaciones realizadas y dirigidas por ella, forman parte de varios proyectos y permitieron la formación de un grupo de especialistas, particularmente de diplomantes, médicos microbiólogos, maestros y doctores en ciencia. Los resultados científicos de la última década, de importancia e impacto a escala nacional e internacional, han contribuido a proporcionar información importante a la iniciativa mundial de erradicación de la poliomielitis de la OMS y a los líderes de salud en América y el resto del mundo para decidir si la vacuna inyectable contra la poliomielitis puede administrarse de una manera más barata y segura, lo cual se traduce en la posibilidad de una cobertura universal de vacunación una vez retirada la vacuna oral de la polio.

Entrenamientos y cursos de postgrado recibidos: Más de 40 entrenamientos, tanto en instituciones nacionales como extranjeras en técnicas de avanzada que le permitieron

transferir la tecnología a Cuba, implementarla en los laboratorios del IPK y ponerla en función de la atención médica, así como desarrollar investigaciones.

Eventos Científicos y Congresos: Ha participado en más de 120 eventos científicos nacionales e internacionales.

Actividades Docentes y Metodológicas:

- Es Miembro del Comité Académico de la Maestría de Virología y responsable del Diplomado II: Generalidades de Virología y de la Unidad III: Enterovirus, de la Maestría de Virología del IPK.
- Desde 1996, imparte conferencias en las Maestrías de Infectología y Epidemiología y en el Tronco común.
- Imparte conferencias a los Residentes de Microbiología, desde 1995 y de Inmunología, desde 1996.
- Imparte conferencias en la Facultad de Biología, tanto en asignaturas de pregrado como de postgrado.
- Imparte cursos teórico-prácticos a estudiantes extranjeros en el IPK.
- Ha sido la Coordinadora de las 4 ediciones del Taller Internacional de Virología que auspicia la Sociedad Cubana de Microbiología y Parasitología.
- Desde 1992, se desempeñó como tutora o asesora de 32 Tesis, de ellas 8 se vinculan a la presente investigación:

a) Tesis de Doctorado: 5 (2 ya discutidas y 3 en curso)

b) Tesis de Terminación de residencia: 4 (3 en Microbiología, 2 ya discutidas y 1 en curso y 1 en Higiene y Epidemiología)

c) Tesis de maestría: 15 (en virología)

d) Tesis de grado: 8

- Ha participado en 48 tribunales de tesis de diferente nivel, como presidente, secretario, miembro o como oponente (9 de residentes, 10 de maestría, 1 de pregrado, 22 pre-defensas de doctorado, 5 de doctorado y una de mínimo de especialidad).

I. INTRODUCCIÓN

La Poliomiелitis es una enfermedad infecciosa aguda causada por cualquiera de los tres serotipos del virus de la Polio. En sus formas graves afecta al Sistema Nervioso Central (SNC). Las infecciones por poliovirus son más frecuentes en niños menores de cinco años y pueden ser asintomáticas o provocar un espectro de manifestaciones que van desde un cuadro clínico inespecífico hasta la parálisis irreversible o la muerte (1). No existen tratamientos antivirales específicos, pero afortunadamente desde la década del 60 del siglo XX se descubrieron dos vacunas preventivas: la Vacuna de Polio Inactivada (VPI) y la Vacuna de Polio Oral (VPO) (2).

La aplicación masiva de la VPO, convirtió a Cuba en 1962 en la primera nación del mundo en erradicar la Poliomiелitis (3-5). Posteriormente y de forma paulatina, unos pocos países alcanzaron este objetivo, hasta que en 1988 la OMS creó la Iniciativa Global de Erradicación de la Polio, proyecto internacional que mediante el empleo de la VPO redujo la incidencia de la enfermedad en un 99% (6).

Si bien se lograron avances sustanciales en el objetivo de la erradicación, todavía en 2019, en tres países la poliomiелitis sigue siendo endémica (7). Las importaciones periódicas llevaron a la propagación de la epidemia en más de 20 países, entre 2009 y 2017. Desde el año 1999, dejó de circular el poliovirus salvaje 2 y se certificó la erradicación mundial de ese serotipo, en 2015 (8).

La VPO de Sabin fue la preferida en el programa de erradicación mundial de la Poliomiелitis, gracias a su eficacia para impedir la transmisión vírica y cortar la circulación de los poliovirus. En el año 2000, se detectó en República Dominicana y Haití y por primera vez en el mundo, un brote de Poliomiелitis provocada por la circulación de poliovirus derivados de la vacuna oral (cVDPV) (9). A partir de esa fecha los brotes continúan en progresión, sobre todo los asociados al componente 2 de la vacuna (87% de los casos por Polio 2 Sabin) y motivo por el cual empezó a cuestionarse el uso de la VPO (10).

La tarea propuesta por la OMS de lograr un mundo sin Poliomiелitis hace más necesarios los estudios para enfrentar la etapa de transición hacia esta erradicación. La comunidad científica internacional asume el reto de cómo continuar la vacunación una vez erradicada la enfermedad.

Hace más de una década inició esta planificación de las políticas de vacunación para la era post- erradicación y en el 2003, un grupo de expertos de la OMS propuso discontinuar la VPO una vez detenida la transmisión global de la enfermedad (10, 11). Gravó la decisión el hecho de que esta vacuna está formulada con virus atenuados los cuales pueden readquirir neurovirulencia por ser genéticamente inestables (12). Por

otra parte, la OMS también asumió el derecho de toda la población a mantener niveles de inmunidad protectora contra la Polio en la etapa pos-erradicación. Se tomó la decisión de aplicar la VPI después de la eliminación del virus salvaje, pues esta vacuna no tiene posibilidades de reversión a la virulencia por estar formulada con virus inactivados (13).

Sin embargo, la OMS consideró que debido al alto precio de la VPI se debían trazar estrategias para lograr una inmunización asequible con esta vacuna, tales como: la aplicación de dosis reducidas; el uso de esquemas de pocas dosis; la adición de adyuvantes que permitan disminuir la carga antigénica en la formulación; la optimización de la producción utilizando procesos de inactivación alternativos y la producción de la VPI-Sabin en los países en vías de desarrollo (14).

Para dar respuesta a la mayoría de estas estrategias trazadas por la OMS se realizaron ensayos clínicos en Cuba. El objetivo fue: investigar la reactogenicidad e inmunogenicidad del uso de dosis y esquemas reducidos de la VPI por vía intradérmica utilizando un inyector sin aguja, como opciones para posibilitar el empleo de la misma en países en vías de desarrollo en la fase final y post-erradicación de la Polio en el mundo.

Cuba ofrece un entorno ecológico y un Sistema de Salud únicos para evaluar la inmunidad serológica conferida por la VPI, debido a la ausencia de circulación de poliovirus salvaje desde mayo de 1962 y a su estrategia exclusiva de administración de la VPO. Desde que la poliomielitis se eliminó de Cuba a comienzos de los años sesenta, la VPO se administra a los niños mediante jornadas de vacunación bianuales. Cada jornada dura una semana de febrero y otra de abril o mayo, dirigiéndose a todos los infantes de más de un mes y hasta tres años de edad. Como estrategia nacional la VPO nunca ha estado disponible en ningún otro momento del año. Estudios realizados en nuestro país, previos a esta investigación, han revelado que el virus de la vacuna desaparece de la población y el ambiente dos meses después del segundo ciclo de la jornada de vacunación (15).

El IPK es una institución con alto reconocimiento mundial, para la investigación de enfermedades infecciosas y brinda atención especializada de salud a nivel terciario. En su sede radican varios centros nacionales de referencia para la microbiología y la clínica de enfermedades infecciosas y medicina tropical. En el Departamento de Virología se encuentran la mayoría de los laboratorios nacionales de referencia y diagnóstico de diversas entidades virales. Durante más de veinte años el Laboratorio de Polio colabora con la OMS en acciones dirigidas al Programa Mundial de Erradicación de la Poliomielitis y desde el 2005, en la búsqueda de alternativas que abaraten la utilización de la VPI para los países más pobres.

Este documento muestra los resultados obtenidos en las investigaciones realizadas durante el último período de colaboración con la OMS y se resaltan los aportes agrupados por ensayos clínicos. La obra concluye con un capítulo de discusión integrada y consigna la bibliografía empleada y los anexos.

I.1. OBJETIVOS

General:

Evaluar alternativas para el uso de la Vacuna de Polio Inactivada con vistas a su generalización en la etapa final y de post-erradicación mundial de la Poliomiélitis.

Específicos:

1. Caracterizar los eventos adversos manifiestos en los participantes incluidos en los ensayos clínicos.
2. Evaluar la inmunogenicidad de dosificaciones reducidas de la VPI aplicadas por vía intradérmica en diferentes grupos poblacionales.
3. Evaluar la inmunogenicidad de esquemas de vacunación reducidos de la VPI aplicada por vía intradérmica e intramuscular en los sujetos incluidos en los ensayos clínicos.
4. Determinar la capacidad de la primera dosis de la VPI de inducir sensibilización inmunológica en los lactantes vacunados.
5. Determinar la influencia de los anticuerpos maternos sobre la inmunogenicidad de la VPI.
6. Evaluar la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada en diferentes grupos poblacionales.
7. Explorar el nivel de aceptación del método de vacunación intradérmica sin aguja (inyectores) por familiares y personal de salud.
8. Evaluar la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso del candidato vacunal VPI-Sabin adyuvado y sin adyugar en adultos jóvenes.
9. Determinar la capacidad del esquema de vacunación VPI+VPOb de disminuir la excreción de Polio 2 después de un reto con VPOT.

II. ANTECEDENTES

II.1. HISTORIA DE LA POLIOMIELITIS

La representación más antigua de un caso de parálisis flácida atribuible a una infección, aparece grabada en una piedra egipcia que data del 1 300 a.n.e. en la cual se observa a un joven con atrofia de una de sus piernas (16). La primera descripción clínica documentada de la Poliomiélitis se le atribuye al médico británico Michael Underwood, quien en 1789 reportó una enfermedad en niños que dejaba como secuela debilidad residual de las extremidades inferiores (1, 17) nombrada inicialmente como "Parálisis infantil". El término médico "poliomiélitis", derivado del griego *polio* (gris) y *myelon* (médula), se utilizó para describir los efectos del daño en la médula espinal causado por el virus (1, 17).

Ivar Wickman, médico suizo, fue el primer investigador en demostrar el carácter infeccioso de la Polio después estudiar una epidemia que tuvo lugar en Suiza, en 1905. Los austríacos Karl Landsteiner, patólogo y biólogo y Edwin Popper, pediatra, sugirieron la naturaleza viral de la enfermedad en 1909 y enviaron muestras al Instituto Pasteur, donde Constantin Levaditi, médico y microbiólogo rumano, logró identificar un agente filtrable que podía transferirse de forma experimental (2, 17, 18).

Otros estudios sobre este virus se realizaron en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard por Frederick Chapman Robbins, John F. Enders y Thomas W. Weller, quienes obtuvieron en 1954 el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Ellos idearon un método para multiplicar el virus de la poliomiélitis sobre tejidos epiteliales y musculares no nerviosos (hasta entonces sólo se había podido cultivar sobre tejido nervioso, que prácticamente es imposible de mantener en condiciones de laboratorio) lo que permitió la obtención de la vacuna antipoliomiélitis en 1952, así como una vacuna contra el sarampión en 1964. (19, 20).

Mientras no se precisaron los mecanismos de la transmisión de la Polio, muchas regiones sufrieron estrictas cuarentenas durante los brotes. Hasta la primera mitad del siglo XX, la costumbre popular era enviar a los pacientes a las montañas a respirar aire puro y los casos con compromiso respiratorio se trataban con el "Pulmón de Hierro", un cilindro rígido en el que se introducían los pacientes para someterlos a presiones mecánicas positivas y negativas sobre su tórax. La verdadera solución no llegó hasta el descubrimiento de las vacunas que pudieron prevenir la enfermedad de forma efectiva (2, 17, 18).

II.2. CLASIFICACIÓN DE LOS POLIOVIRUS

Los poliovirus constituyen el prototipo de una de las más grandes e importantes familias virales: la *Picornaviridae*, constituida por nueve géneros: Enterovirus,

Rhinovirus, Cardiovirus, Aphthovirus, Hepatovirus, Parechovirus, Erbovirus, Kobuvirus y Teschovirus (1, 21, 22).

El género Enterovirus, al que pertenecen los poliovirus, incluye predominantemente patógenos humanos los cuales exhiben una marcada variación en los síndromes que producen. A su vez, los Enterovirus pueden subdividirse en grupos: Enterovirus humano A, B, C, D; Enterovirus de los simios A, Enterovirus bovino y Enterovirus porcino B. Los poliovirus se incluyen en el grupo "Enterovirus humano C" (1, 21, 22).

Existen tres serotipos del virus de la Polio, que se denominan 1, 2 y 3 y dentro de cada serotipo coexisten cepas con apreciables diferencias en las propiedades antigénicas. No se ha determinado el significado biológico de estas diferencias (1, 21, 22).

II.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS POLIOVIRUS

Los poliovirus son partículas pequeñas, redondas, de 30 nm que carecen de una envoltura lipídica externa. La cápside tiene simetría icosaédrica y está compuesta por 60 subunidades o protómeros, dispuestos en ejes de simetría 5:3:2 (1).

Cada una de estos protómeros está formada por cuatro proteínas: VP1, VP2, VP3 y VP4. Las proteínas VP1, VP2 y VP3 se encuentran expuestas en la superficie del virión y VP4 se localiza en estrecha asociación con el genoma. Pueden existir trazas de una quinta proteína, la VP0, si no es completa la escisión para formar VP2 y VP4 durante el ensamblaje del virión (1).

El genoma de los poliovirus consiste en una sola molécula lineal y positiva de ácido ribonucleico (ARN), con un largo de 7 500 nucleótidos, que sirve como ARN mensajero para la síntesis de proteínas virales, es infeccioso y constituye el 30% del peso del virión. El ARN se traduce en una gran poliproteína, que se procesa a través de la escisión proteolítica por dos proteasas codificadas por el virus (21, 22).

Los poliovirus se distinguen de los otros picornavirus por sus propiedades físicas como la densidad de flotación en cloruro de cesio y la estabilidad en ácido débil; sin embargo, comparten la mayoría de las características bioquímicas y biofísicas de los enterovirus (17).

Las partículas virales tienen una densidad de flotación de 1,34g/mL en cloruro de cesio y un coeficiente de sedimentación de aproximadamente 156S. Son relativamente resistentes al calor cuando se estabilizan con cationes de magnesio y son estables de una a tres horas a pH de tres a cinco. También son resistentes a muchos detergentes y desinfectantes comunes, incluyendo el jabón común, detergentes no iónicos, éter, cloroformo y otros solventes de lípidos. Son estables durante varias semanas a 4°C y durante días a temperatura ambiente. Se inactivan fácilmente por la desecación, la luz ultravioleta, el calor, el formaldehído y el cloro libre (1).

II.4. ETIOPATOGENIA DE LA POLIOMIELITIS

Los poliovirus se transmiten por vía fecal-oral y oral-oral y tienen un tropismo limitado a los humanos y primates no humanos. Puede ocurrir transmisión por fómites o moscas, aunque la más frecuente es la vía directa, de persona a persona, existiendo gran número de portadores sanos. En las poblaciones con condiciones sanitarias satisfactorias, la diseminación de tipo oral-oral es de mayor importancia (1, 21, 22).

Los virus se transmiten durante todo el tiempo en el cual son excretados y se pueden detectar en aguas residuales. Los individuos afectados son más infecciosos al final del período de incubación y durante los primeros días del comienzo de los síntomas (1, 21, 22).

El período de incubación es de seis a veinte días. El primer día de la infección ocurre una activa multiplicación primaria en las amígdalas, placas de Peyer y en los ganglios linfáticos regionales, cervicales profundos y mesentéricos. Esta multiplicación conlleva a una viremia primaria transitoria de aproximadamente tres días, en la que el virus se disemina a diversos órganos del sistema retículo endotelial como hígado, bazo y médula ósea, coincidente con el inicio de las manifestaciones clínicas (1, 21, 22).

Después de un período de multiplicación en estos órganos los virus se difunden a la sangre desarrollando una viremia secundaria, prolongada o persistente y pueden localizarse en los tejidos u órganos para los que tienen tropismo (1). Los poliovirus no se multiplican en el músculo *in vivo*, sino que los cambios en los nervios periféricos y en los músculos son producto de la destrucción de las células nerviosas (21, 22).

Los poliovirus pueden propagarse por los cilindroejes de los nervios periféricos hacia el SNC y avanzar a lo largo de las fibras de las motoneuronas inferiores para afectar la médula espinal o el cerebro. Además de los cambios patológicos en el SNC, pueden presentarse miocarditis, hiperplasia linfática y ulceración en las placas de Peyer (21).

El virus de la Polio invade ciertos tipos de células nerviosas, dañándolas o destruyéndolas totalmente. Las astas anteriores de la médula espinal constituyen la principal diana de la infección. Las células nerviosas muestran alteraciones que van desde la cromatolisis leve hasta la necrofagia. En el cerebro se afectan frecuentemente la formación reticular, los núcleos vestibulares y los núcleos cerebelosos profundos; la corteza prácticamente es respetada, excepto la corteza motora a lo largo de la circunvolución precentral (23).

II.5. INMUNOLOGÍA DE LA POLIOMIELITIS

Cuando las partículas virales alcanzan la mucosa intestinal, las células M las transportan por un mecanismo de pinocitosis hacia el bolsillo basolateral que alberga

linfocitos B, T y macrófagos. Estas células M se sitúan en regiones de la membrana mucosa emplazadas sobre folículos linfoides (22, 24).

Los poliovirus se unen a las células que expresan una proteína específica de la membrana plasmática: el receptor del poliovirus (PVR o CD155), un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas (22, 25). La unión al receptor provoca cambios conformacionales en la estructura de la cápside que son necesarios para la liberación del genoma en el citoplasma (22, 25).

Los determinantes antigénicos virales reconocidos por los efectores del sistema inmune se encuentran en las proteínas de superficie VP1, VP2 y VP3, y también en la VP4, situada en la cápside interna. No obstante, la mayoría de los epítomos inmunogénicos se localizan en la VP1 (1, 21, 22).

En la respuesta inmune contra los poliovirus se ponen en marcha mecanismos celulares y humorales que involucran tanto la liberación de efectores inmediatos como la producción de células de memoria que pueden ponerse en evidencia por una rápida respuesta secundaria ante un nuevo contacto con el virus (1, 26).

El principal papel de la inmunidad celular está dado por la eliminación de la infección primaria y la regulación de la respuesta inmune. Las células T cooperadoras contribuyen a la activación y maduración de las células B. Las células T citolíticas pueden provocar la lisis de las células infectadas o liberar citocinas que juegan un papel importante en la respuesta antiviral. Está descrito que las células T pueden reconocer más de un epítomo en las proteínas estructurales y no estructurales del virus; a pesar de esto, la inmunidad mediada por células *per se*, es insuficiente para eliminar la infección (1, 26).

Los anticuerpos neutralizantes aparecen durante los primeros días de exposición al virus, con una frecuencia mayor antes de la aparición de los síntomas y perduran toda la vida. Su formación tan temprana en la infección es el resultado de una activa replicación viral en el tracto intestinal y en estructuras linfáticas (1, 21, 22, 27).

La respuesta inmune humoral inducida por la infección natural o la vacunación, resulta en una rápida producción de inmunoglobulinas serotipo específicas contra antígenos del virus. Los primeros anticuerpos neutralizantes en aparecer son del tipo IgM y más tarde se producen IgG e IgA con iguales especificidades. La IgM no persiste por más de seis meses y no juega un papel importante en la respuesta antiviral, sin embargo, los niveles de IgG y la IgA se mantienen por varios años en virtud de la memoria inmunológica (21, 22).

Los anticuerpos circulantes en sangre tienen una función de neutralización viral y previenen la diseminación del virus al SNC, pero no son capaces de actuar sobre la infección a este nivel una vez que se ha instaurado (1). Por su parte, los anticuerpos

secretores inducidos por la infección natural o la vacunación con VPO previenen la re-infección intestinal (28). Los individuos pueden presentar una respuesta inmunitaria activa dada por la elaboración de anticuerpos cuando se exponen al virus salvaje, la vacunación con la VPO o la VPI o al contacto con cepas provenientes de vacunados con la VPO (26).

Las personas con inmunodeficiencias, fundamentalmente en la inmunidad humoral, corren un mayor riesgo de padecer la enfermedad. El período de incubación en estos pacientes es mayor de 28 días. Con la adquisición del poliovirus salvaje o vacunal, pueden desarrollar una forma atípica de la enfermedad con una inusual distribución de las lesiones en el SNC. Estas personas inmunodeficientes exhiben una alta tasa de mortalidad después de haber sufrido síntomas crónicos (29).

Durante el embarazo se pone de manifiesto la inmunidad pasiva natural, debido a que se transfieren al niño anticuerpos del tipo IgG, específicos contra el virus de la Polio, a través de la placenta. Estos anticuerpos desaparecen gradualmente durante los primeros seis meses de vida (30, 31).

Por otra parte, la inmunidad pasiva artificial, dada por la administración de inmunoglobulinas, es eficaz si se administra poco antes de la infección y puede proteger durante unas semanas contra la enfermedad parálitica, pero no tiene valor luego de aparecer los síntomas clínicos y no evita la infección subclínica (32).

II.6. VACUNAS CONTRA LA POLIOMIELITIS

La vacunación constituye uno de los mayores logros de la salud pública a escala mundial. Con la excepción del suministro estable de agua potable, ninguna otra intervención de salud ha tenido impacto en la reducción de la prevalencia de las enfermedades infecciosas. Cada año las vacunas previenen alrededor de tres millones de muertes y evitan incapacidades en cerca de un millón de niños (33-35).

La vacunación es la acción de salud con un mejor balance costo–beneficio al disminuir la inversión en tratamientos y hospitalizaciones, reducir las incapacidades y por supuesto, la improductividad. Los beneficios que se obtienen son a largo plazo y contribuyen activamente al desarrollo económico y social (33, 34).

Antes del descubrimiento de las vacunas, muchos niños estaban expuestos al virus de la Polio y como promedio uno de cada 200 infectados desarrollaba Poliomieltis parálitica. Afortunadamente, en la década del 50 del siglo XX ocurrieron nuevos avances en la prevención de esta enfermedad (36).

En 1955, el médico y virólogo estadounidense Jonas Salk, obtuvo la primera vacuna contra la Poliomieltis: la VPI (37), cultivando los tres serotipos del virus de la Polio en células de riñón de mono y luego inactivándolos con formol.

A principios de la década de 60, se establecieron arbitrariamente las unidades antígeno-D para medir la cantidad de poliovirus inactivados presentes en la VPI. La purificación de preparados virales se realizó por centrifugación utilizando gradientes de sucrosa, de lo cual resultaban dos bandas: una, la fracción D, llamada antígeno-D la cual estaba asociada con los virus intactos infecciosos; y otra, la fracción C, llamada también fracción H porque contenía partículas virales con una estructura parecida a los poliovirus tratados con calor, asociada esta última con una baja infectividad. Por estas razones, la potencia de la VPI comenzó a medirse por su contenido de antígeno-D (38).

La VPI confiere inmunidad humoral contra los tres serotipos de poliovirus y por tanto, previene la diseminación del virus al SNC, pero la baja inmunidad que confiere a nivel del intestino no permite una disminución significativa de la circulación del virus salvaje, razón principal por lo cual no es capaz por sí sola de erradicar la enfermedad (2).

Otras desventajas de esta vacuna son su alto costo de producción, los elevados precios en el mercado farmacéutico y la necesidad de un personal calificado para su aplicación por vía parenteral (6); sin embargo, debido a que es una vacuna no replicativa (37), no existen riesgos de que una reversión de la virulencia produzca casos de Poliomieltis paralítica, siendo la vacuna de elección en los niños inmunodeprimidos y sus contactos (29).

Aunque existe un consenso casi unánime sobre la necesidad de administrar dosis repetitivas de la VPI para mantener la seroprotección (39), en varios estudios se demostró que en casi todos los individuos después una dosis inicial con cantidad suficiente de antígeno-D tiene lugar una respuesta inmune primaria, que puede inducir tanto anticuerpos neutralizantes como memoria inmunológica (40). Esta respuesta se produce aún en ausencia de anticuerpos séricos detectables, lo cual puede estar relacionado con la sensibilidad de los métodos para la cuantificación de anticuerpos neutralizantes (41).

La memoria inmunológica inducida por la VPI puede ponerse en evidencia entre dos y seis meses después de la primera dosis, con una respuesta inmune secundaria caracterizada por una elevación marcada de los títulos de anticuerpos a los siete días de administrarse un refuerzo, en individuos en los que no se detectó inicialmente seroconversión (37). La sensibilización inmunológica inducida por la primera dosis de una vacuna se conoce en la literatura especializada como efecto priming (42, 43).

Unos años después de que Salk hiciera su descubrimiento (1955), Albert Sabin, virólogo polaco nacionalizado estadounidense, logró atenuar los tres serotipos del virus de la Polio por pases sucesivos en cultivos celulares, tanto en células de riñón de mono como en células diploides humanas, creando así en 1961 la VPO (44).

Esta vacuna replicativa formulada con virus atenuados, estimula la producción de anticuerpos séricos e intestinales. Estos últimos funcionan como una barrera efectiva contra el virus salvaje, lo que permite limitar su transmisibilidad además de proteger al individuo de la Poliomiélitis (45).

La VPO tiene la ventaja de administrarse por vía oral, por lo que no necesita de un personal entrenado para su administración y el costo de producción es muy bajo en comparación con la VPI. Por otra parte, como los virus vacunales se excretan por las heces, en los países con malas condiciones higiénico-sanitarias las personas que no reciben la VPO aumentan su nivel inmunitario al ponerse en contacto con las cepas Sabin por vía fecal-oral (2).

Un factor limitante de la VPO es la interferencia. Si el intestino de un niño está infectado con otro Enterovirus en el momento de administrar la vacuna, se puede bloquear la replicación del virus vacunal y no se logra una adecuada respuesta inmune, lo cual puede ser especialmente importante en regiones tropicales (46).

La mayor desventaja de la VPO es que los virus vacunales no escapan a readquirir neurovirulencia por su inestabilidad genética, en particular los poliovirus tipo 2 y 3. En los inmunizados o sus contactos cercanos aparecen raros casos de Poliomiélitis Parálítica Relacionada con la Vacuna (PPRV), causados por virus que han mutado en más de un 1% con respecto a la cepa original, conocidos como poliovirus derivados de la vacuna (VDPV, del inglés vaccine-derived poliovirus). Se estima que hay un caso de PPRV por cada 2,5 millones de dosis administradas, lo cual ocurre fundamentalmente después de la primera dosis en niños inmunodeficientes (47).

Los VDPV pueden circular de forma silente en poblaciones con alto nivel inmunitario. Estos poliovirus circulantes derivados de la vacuna, (cVDPV, del inglés circulating vaccine-derived poliovirus), ocasionan brotes epidémicos de parálisis flácida en nichos susceptibles (47). La primera evidencia de la importancia médica de los brotes de poliomiélitis causados por los cVDPV se reportó en los años 2000 y 2001 en República Dominicana y Haití. Los estudios virológicos de las cepas aisladas de estos pacientes demostraron la circulación del cVDPV tipo 1 (48).

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden excretar virus derivados de la vacuna (iVDPV, del inglés immunodeficient vaccine-derived poliovirus), durante más de seis meses. Potencialmente, los iVDPV pueden provocar casos o brotes de parálisis flácida secundaria (29).

Existen VDPV que no se catalogan como cVDPV ni como iVDPV y se conocen como aVDPV (poliovirus ambiguos derivados de la vacuna, del inglés ambiguous vaccine-derived poliovirus). Los aVDPV no se asocian con brotes epidémicos ni con pacientes

que padecen inmunodeficiencias detectables. También se consideran aVDPV aquellos aislamientos de VDPV en muestras ambientales sin un origen definido (46, 49).

En 1974, gracias a las ventajas de la vacuna de Sabin, se recomendó la VPO para ser incluida en el Programa de Inmunización Mundial y en 1988, se eligió una vez más como la primera opción para la erradicación de la Poliomiélitis a nivel mundial (50). Sin embargo, los riesgos mencionados, tales como el surgimiento de casos aislados de PPRV (44), los brotes epidémicos debidos a los cVDPV (47) y la patogenicidad potencial de los iVDPV (29, 52) motivaron que la OMS sugiriera discontinuar su uso en la era posterior a la erradicación y propusiera mantener los niveles de inmunidad poblacional con el empleo de la VPI (53).

II.7. CUADRO CLÍNICO

Entre el 90 y el 95% de las infecciones causadas por el virus de la Polio transcurren de forma inaparente o asintomática. Entre un cuatro y un ocho por ciento de los individuos infectados desarrollan cuadros no específicos conocidos como Poliomiélitis abortiva; entre el uno y el dos por ciento presentan una meningitis aséptica; y entre el 0,1 y el uno por ciento evolucionan a la forma más grave de la enfermedad, la Poliomiélitis parálitica (21).

En la Poliomiélitis abortiva las manifestaciones clínicas se caracterizan por signos y síntomas relacionados con una enfermedad viral, dados por un cuadro similar a la Influenza o una enfermedad gastrointestinal inespecífica (1). Esta forma no se diagnostica usualmente a menos que se realice un aislamiento viral o se constate la seroconversión (21).

La meningitis aséptica no parálitica tiene un pronóstico favorable y el paciente suele curarse en pocos días. Va precedida por un cuadro febril inespecífico y posteriormente se instaura el cuadro clínico típico de una meningoencefalitis viral. Está asociada con rigidez de nuca, espalda y miembros, así como con un aumento del número de leucocitos de diez a 200 cel/mm³. Los niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo se encuentran ligeramente aumentados de 40 a 50mg/dL (17).

La Poliomiélitis parálitica es la forma más grave de la enfermedad. Se caracteriza por fiebre con signos de irritación meníngea y parálisis flácida asimétrica. En las partes afectadas surgen calambres musculares, espasmos y contorsiones. Se estima que el resultado de víctimas mortales es del dos al cinco por ciento en los niños y del 15 al 30% en los adultos (1, 21).

En dependencia de las manifestaciones clínicas, la Poliomiélitis parálitica se puede clasificar como:

- a) Poliomiелitis espinal, caracterizada por parálisis fláccida aguda secundaria a una destrucción selectiva de las motoneuronas y la subsiguiente pérdida de la inervación de la musculatura esquelética.
- b) Poliomiелitis bulbar, con parálisis de los músculos respiratorios causada por el ataque a las neuronas del tallo cerebral que controlan la respiración.
- c) Poliomiелitis bulboespinal, que exhibe efectos tanto en el tronco encefálico como en la médula espinal (54).

En un 25% de los pacientes que se recobraron de la forma paralítica se describe el Síndrome Post-Polio, que aparece de 25 a 30 años después de la infección aguda y se caracteriza por debilidad, dolor y atrofia de las masas musculares. Tiene un curso clínico gradual, terminando con la total incapacidad de las áreas afectadas, lo que se explica por la posible reactivación de una infección viral persistente, un fenómeno autoinmune o el resultado de la atrofia de las neuronas que inervan a los músculos afectados (55).

II.8. SITUACIÓN DE LA POLIOMIELITIS EN CUBA

Los reportes iniciales de la enfermedad en Cuba datan de 1878, en la localidad matancera de Caibarién. El primer brote epidémico ocurrió en 1909 en la entonces provincia de Las Villas, donde fueron notificados 140 casos de Poliomiелitis paralítica, fundamentalmente en los menores de cuatro años (56).

La enfermedad continuó con un curso endémico y una baja incidencia hasta el año 1934, cuando cambia su comportamiento epidemiológico, para adquirir un carácter endemo-epidémico. Se registraron brotes intensos en los años 1934, 1942, 1946, 1952, y 1955. Esto hizo que se cambiara el criterio de que la Poliomiелitis era rara en los países tropicales y sobre todo en forma de epidemias (57). A partir del 1958, la incidencia de la enfermedad se incrementó progresivamente hasta el año 1961, con un promedio anual de 300 casos (58).

Posterior al triunfo de la Revolución en 1959, se aplican nuevas estrategias para el mejoramiento de la salud de la población. Una de las primeras medidas tomadas fue la introducción de la vacuna contra la Poliomiелitis, enfermedad que desde el año 1932 hasta el 1962 había provocado 4 134 casos de parálisis, 4 134 000 casos infectados y 430 fallecidos (58).

Inicialmente se desarrolló un estudio sobre el comportamiento epidemiológico de la Poliomiелitis. Tomando en consideración los resultados obtenidos, en 1962 se realizó la primera campaña de inmunización, donde se incluyeron los niños de cero a 14 años. Se utilizó la VPO siguiendo la experiencia de los antiguos países socialistas. Fueron

aplicadas dos dosis en forma de campañas masivas con un intervalo de cuatro semanas entre estas, lográndose una cobertura vacunal del 87,5% (59).

Durante los cinco primeros meses de ese año se reportaron 46 casos de la enfermedad, para una tasa de 0,7 por 100 000 habitantes, siendo más baja que la reportada en los diez años anteriores. Después del 26 de mayo de 1962 no se registró ningún caso de Poliomiелitis en el territorio nacional, lo que evidenció el magnífico resultado de la campaña (59).

Los resultados de las encuestas seroepidemiológicas periódicas que se realizaron para conocer el estado inmunitario de la población ayudaron al perfeccionamiento de la estrategia cubana de vacunación contra la polio que destaca por su carácter singular. Continuó la vacunación en forma de campañas masivas, pero se realizaron cambios en las edades de la población a vacunar, en el período de tiempo entre ambas dosis y en la formulación de la vacuna (59, 60).

Desde el 26 de mayo de 1962 hasta nuestros días, sólo han ocurrido 20 casos de Poliomiелitis paralítica asociados a la vacuna (PPAV). En 18 de ellos fue confirmado el origen vacunal a través de estudios moleculares y en los restantes se probó por las condiciones epidemiológicas particulares que orientaron el diagnóstico y por otras técnicas virológicas: capacidad reproductiva a temperaturas supra-óptimas, determinación de los marcadores d y rtc 40 y pruebas de McBride. Estudios de laboratorio confirmaron la no circulación de virus salvaje en el país y se demostró que la circulación de los virus vacunales desaparece regularmente entre los tres y cuatro meses de concluida la campaña de vacunación (5, 15).

II.9. ESTADO ACTUAL DE LA POLIOMIELITIS EN EL MUNDO

En 1988, la OMS se propuso erradicar la Poliomiелitis para el año 2000 (61). Aunque no se logró para la fecha elegida, se realizaron grandes progresos que vislumbran la posibilidad de alcanzar ese objetivo en los próximos años (7).

El último caso autóctono de Poliomiелitis salvaje en las Américas se reportó en 1991 (62); en la región oeste del Pacífico, en 1997 (63) y en Europa, en 1998 (64). Desde el año 1999 se erradicó el poliovirus 2 (65) que fue certificado en 2015 (8) y el poliovirus 3 no se detecta desde noviembre de 2012, por lo cual hoy sólo continúa circulando el serotipo 1 (66).

En el 2019 tres países no han podido declararse libres de Polio endémica: Afganistán, Nigeria y Pakistán (7).

No obstante, la enfermedad no está circunscrita solamente a esos tres países, debido a la reimportación del virus en otras regiones de las cuales se habían erradicado los

poliovirus salvajes autóctonos (7, 67, 68), sobre todo las limítrofes con zonas endémicas y con bajas coberturas de inmunización sistemática (7).

En la mayoría de los países en los cuales ocurrió la reimportación de los poliovirus salvajes, los brotes desaparecieron en menos de seis meses. Sin embargo, existen algunos territorios donde se restableció la transmisión avalada por los análisis de la secuenciación del genoma viral que pusieron en evidencia la persistencia de más de una cadena de transmisión por un período mayor de doce meses (67).

II.10. POLIOMIELITIS EMERGENTE CAUSADA POR LA CIRCULACIÓN DE LOS VIRUS DERIVADOS DE LA VPO

La primera evidencia con importancia médica de la circulación de poliovirus derivados de la VPO se informó entre los años 2000 y 2001 en República Dominicana y Haití. Durante esta epidemia de Poliomieltis se confirmaron un total de 31 casos que incluyeron dos muertes. Los estudios virológicos de las cepas aisladas de estos pacientes demostraron la circulación del poliovirus tipo 1 derivado de la cepa vacunal de Sabin (48).

En los años subsiguientes se reportan nuevas epidemias: Filipinas en el 2001 con un total de tres casos (69), Madagascar en el 2002 con cuatro casos (70), China en el 2004 con dos casos, Indonesia en 2005 con más de 20 casos (71) y EUA en el 2005 con cuatro casos (72, 73). La causa de estas epidemias fue el poliovirus tipo 1 derivado de la cepa vacunal de Sabin.

Retrospectivamente, se confirmó en el año 2001 y por el estudio de cepas conservadas de 30 casos de parálisis fláccida que circuló en Egipto, entre los años 1983 y 1993 el poliovirus tipo 2 derivado de la cepa vacunal de Sabin (74).

En el año 2015 se reportaron brotes debido a poliovirus derivados de la vacuna tipo 1 en tres países: Madagascar, Ucrania y la República Democrática Popular de Laos y dos brotes debido a poliovirus tipo 2 en Nigeria y Guinea (75). En 2016 se reportaron casos en Nigeria y Pakistán producto del cVDPV2 (76).

El brote detectado en 2017 en la República Árabe de Siria, causados por cVDPV2 se detuvo eficazmente con una respuesta integral, y no se han notificado nuevos casos desde septiembre de ese año (77).

En 2018, se originaron o continuaron brotes provocados por cVDPV2 en Kenya, Mozambique, el Níger, Nigeria, Papua Nueva Guinea, la República Democrática del Congo y Somalia (7, 78, 79). Este último continúa en 2019.

En la República Democrática del Congo, en 2019, se detectan cuatro brotes causados por cepas genéticamente diferentes del poliovirus circulante de tipo 2, de origen vacunal. En total, desde que se detectó el primer brote en junio de 2017, se han

confirmado en el país 42 casos, 20 de los cuales se manifestaron en 2018. La OMS considera que el riesgo general para la salud pública que suponen estos cuatro brotes es muy alto a nivel nacional y alto a nivel internacional, dado que se extienden y propagan geográficamente. La respuesta sigue presentando deficiencias operacionales y todavía hay poblaciones de alto riesgo infra-inmunizadas (7).

Un factor común en estas epidemias es el bajo nivel de protección en la población por una cobertura disminuida de inmunización o la no circulación de los serotipos salvajes. Altas tasas de natalidad, malas condiciones higiénico-sanitarias, situaciones beligerantes así como el predominio del clima tropical, constituyen otros factores de riesgo (47).

A medida que la tarea de la erradicación de esta enfermedad se acerca a su concreción, se torna cada vez más importante concebir planes para la transición a un mundo sin Poliomielitis. Alcanzar esta meta ha generado a la comunidad científica internacional la siguiente interrogante:

II.11. ¿CÓMO CONTINUAR LA VACUNACIÓN UNA VEZ ERRADICADA LA ENFERMEDAD?

Hace más de una década comenzó la planificación de las políticas de vacunación para la era posterior a la erradicación. En el 2003 un grupo de expertos de la OMS propuso discontinuar el uso de la VPO una vez detenida la transmisión global de la enfermedad (10, 11), teniendo en cuenta que esta vacuna está formulada con virus atenuados que pueden readquirir neurovirulencia por ser genéticamente inestables (44). Los riesgos derivados de las cepas mutadas son el surgimiento de casos aislados o brotes epidémicos de parálisis flácida (47) y la potencial aparición de estos debido a la posible patogenicidad de los virus excretados de forma prolongada por pacientes con inmunodeficiencias primarias (29, 52).

El Grupo Estratégico Asesor de Expertos de Inmunizaciones (SAGE) es un comité creado para asesorar a la OMS sobre las políticas y estrategias globales para las vacunas y la inmunización. En agosto de 2008, el SAGE estableció un grupo de trabajo para asesorar en dos grandes cuestiones programáticas a la Iniciativa Mundial de Erradicación de la Poliomielitis (GPEI), una alianza entre la OMS, la UNICEF, los Centros para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos (CDCs), el grupo Rotary International y la Fundación Bill y Melinda Gates. Sus principales propuestas fueron:

- a) Recomendar el uso de la VPI en países de bajos y medianos ingresos.
- b) Establecer estrategias para reducir los riesgos asociados a largo plazo con la VPO durante la fase final de erradicación de la polio (80).

En consecuencia, para abril de 2016 se realizó de forma globalizada la retirada del componente 2 de la vacuna Sabin y se introdujo la VPO bivalente (VPOb) en los programas de inmunizaciones (81). El SAGE recomendó introducir al menos 1 dosis de VPI o dos dosis fraccionadas de VPI para mantener la protección contra el serotipo 2 (81).

II.12. PROGRAMA MUNDIAL DE LA OMS PARA LA ERRADICACIÓN DE LA POLIOMIELITIS

El Programa Mundial de la OMS para la Erradicación de la Poliomielitis contempla la aplicación de cuatro estrategias básicas: el alcance y mantenimiento de una alta cobertura de inmunización sistemática con la VPO; los Días Nacionales de Inmunización; la vigilancia de la Parálisis Fláccida aguda (PFA) y la Operación Limpieza (82).

La inmunización sistemática proporciona la base para la erradicación de la Poliomielitis. La OMS recomienda que todos los niños reciban un mínimo de tres dosis de la VPO en el primer año de vida. Con esto se obtienen altos niveles de seroconversión y se interrumpe la circulación del poliovirus salvaje. Sin embargo, en los países tropicales en desarrollo la eficacia de la vacunación con tres dosis de la VPO es de sólo un 70-80%, por lo que la enfermedad no se puede erradicar únicamente con la inmunización de rutina. Mucho más si tomamos en cuenta que la inmunidad poblacional se logra manteniendo coberturas de vacunación de más del 85% entre los niños en el primer año de vida (83).

Por estas razones, es necesaria la aplicación de una medida complementaria: la realización de los Días Nacionales de Inmunización, en los que se administra la VPO a todos los niños menores de cinco años. Esto provoca un rápido aumento de la inmunidad poblacional interrumpiendo así la circulación de poliovirus salvajes (84).

A partir de la experiencia cubana (5) se implementó la utilización del método de vacunación en campaña para la erradicación de la Polio en algunos países de América como México (85) y Brasil (86). Posteriormente, su efectividad y aplicabilidad a nivel mundial fue demostrada en China, Vietnam y otras naciones (87, 88).

A pesar del establecimiento de estas campañas de vacunación, aún persisten pequeños focos de circulación del virus salvaje, por lo cual la OMS desarrolló un esquema de inmunización más activo conocido como Operación Limpieza, con el objetivo de lograr la vacunación de todos los niños en aquellas áreas donde aún persiste la circulación (82).

La vigilancia de los casos de PFA es muy importante en el programa de erradicación. En estos momentos hallar evidencias de pacientes con Poliomielitis es difícil, aunque la parálisis es una manifestación clínicamente visible. Algunos casos se confunden con

otras formas de parálisis como el Síndrome de Guillain-Barré, la Mielitis transversa y otras, de aquí la importancia que a toda PFA en niños menores de 15 años se le realicen estudios en busca del virus (89).

Los datos de vigilancia se utilizan para monitorear las tendencias e identificar poblaciones de alto riesgo donde persiste la transmisión del virus. Existen dos indicadores importantes que se emplean para medir la calidad de los sistemas de vigilancia: la frecuencia anual de casos de PFA y el porcentaje de muestras recogidas de forma adecuada (90).

Una vez identificado un poliovirus, se debe determinar si se trata de una cepa vacunal o salvaje. En este último caso, es importante conocer su origen y determinar el grado de similitud con otras cepas salvajes. Se ha establecido que en el periodo de un año las cepas pueden experimentar mutaciones de hasta un dos por ciento. Cuando esta cifra sobrepasa el diez por ciento se concluye que las cepas provienen de otras áreas (91).

Por otra parte, en el 2004 el Comité Técnico Asesor de la OMS para la Iniciativa de Erradicación de la Polio sugirió seis requisitos que deben cumplirse para minimizar el riesgo de re-emergencia de la Poliomiелitis en los países declarados libres de la enfermedad (92):

- Certificación y apropiada contención de virus salvaje.
- Vigilancia y notificación global.
- Producción de reservas de VPO monovalente y estandarización de estrategias de respuesta ante emergencias.
- Sincronización del cese de la vacunación con VPO.
- Contención del virus Sabin.
- Lograr una VPI asequible para ser utilizada por países de bajos ingresos.

Ante tal situación, se hizo necesario realizar nuevos estudios encaminados a disminuir los costos de la VPI, así como a esclarecer los aspectos relacionados con la inmunogenicidad de esta vacuna y su capacidad para prevenir la transmisión de los poliovirus, ya sean VDPV o salvajes, principalmente en las regiones tropicales (36).

II.13. ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS

Los ensayos o estudios clínicos de vacunas son las investigaciones sistemáticas en seres humanos bajo estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), con el fin de demostrar la seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y protección de los productos biológicos, entre ellos las vacunas, que reúnen esa condición (93, 94). Se clasifican generalmente en cuatro fases, cada una de las cuales es funcional y sus términos no son definidos sobre una estricta base cronológica (95, 96).

Fase I: comienza con la administración inicial de un nuevo candidato vacunal a humanos, una vez superada la fase preclínica de desarrollo. Su principal objetivo es determinar la tolerabilidad local y sistémica del rango de dosis necesario para continuar los estudios clínicos, así como determinar la naturaleza de las reacciones adversas que pueden esperarse. Se emplea un pequeño número de voluntarios, usualmente entre 10 y 40 (95, 96).

Fase II: se estudia la inmunogenicidad, vías de administración, esquemas de inmunización, dosis, reactogenicidad y duración de la protección. Se relacionan con variables como edad, sexo u otros en un número creciente de participantes voluntarios, habitualmente entre 60 y 300, asignados a grupos que permitan la evaluación estadística de los resultados (95, 96).

Los estudios de la fase II se subdividen en:

Fase II-a: diseñada para determinar la reactogenicidad, inmunogenicidad y el mejor esquema de inmunización; incluidas las dosis, vía e intervalos entre las dosis.

Fase II-b: ensayos bien controlados, aleatorizados y a ciegas que permiten la evaluación preliminar de la eficacia, en particular cuando es posible llevar a cabo estudios de reto contra determinados microorganismos, bajo condiciones controladas, y se conocen los niveles de protección. Para estos estudios se requieren lotes de vacunas elaborados bajo normas de Buenas Prácticas de Producción (97).

Fase III: se determina la eficacia de la vacuna preventiva y se evalúa la incidencia de la enfermedad en el grupo experimental y el control, luego de un período de tiempo. Cuando se conoce el nivel protector de anticuerpos, un estudio seroepidemiológico puede ser suficiente para avalar la eficacia clínica (95, 96).

Fase IV: estudios de post-licenciamiento que se basan en el monitoreo sistemático del comportamiento de la vacuna y sus eventos adversos en la población donde se aplica, incluyendo la evaluación de la respuesta inmune inducida por la misma en estas condiciones y nuevas utilizaciones del producto, como en el caso que nos ocupa de estudios de dosis reducidas. (95, 96).

II.14. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS DE INMUNOGENICIDAD

La inmunogenicidad se reconoce como la capacidad de una vacuna para inducir inmunidad, mediada por anticuerpos o por células. Debe estudiarse en grupos cuyas edades correspondan con las indicaciones del producto y teniendo en cuenta las diferencias inmunológicas de acuerdo con la edad (98).

En el caso de las vacunas preventivas los estudios deben ser aleatorizados, controlados y mayormente en voluntarios sanos. En general, deben excluirse las embarazadas, los sujetos alérgicos a los componentes de la vacuna, los que manifiestan procesos febriles

o infecciosos y los que están recibiendo un tratamiento inmunomodulador. Se recomienda la realización de ensayos dosis-respuesta y la evaluación del intervalo óptimo entre las primeras inmunizaciones y las dosis de refuerzo, cuando proceda (95, 96).

Antes de la vacunación, deben tomarse las muestras pertinentes para la evaluación de los efectores de la respuesta inmune involucrados, como es el caso de la obtención de suero para titulación de anticuerpos, pues debe comprobarse una significativa seroconversión, considerando las diferencias entre los títulos inicial y final (99).

En estos estudios se determina el porcentaje de individuos con seroconversión, así como la media geométrica o mediana de los títulos e Intervalos de Confianza (IC) al 95%. Es importante establecer en la hipótesis del protocolo del estudio el nivel de la diferencia que se debe evaluar, para calcular el tamaño de la muestra. Es conveniente, además, establecer la relación entre el nivel de la respuesta inmune y la protección conferida por la vacuna, o sea, el correlato de protección o protección correlativa. Es preferible emplear la seroprotección para el análisis de los resultados (100).

II.14.1. TIPOS DE ESTUDIOS PARA EVALUAR LA INMUNOGENICIDAD

Los tipos de estudios para evaluar la inmunogenicidad son: ensayo de superioridad, ensayo de equivalencia y ensayos de no inferioridad (99).

El ensayo de superioridad, tiene como objetivo primario demostrar que la inmunogenicidad de la vacuna en estudio es superior a la vacuna control. (99).

El ensayo de equivalencia pretende señalar que la respuesta inmune inducida por la vacuna en estudio es similar a una vacuna control, lo que se prueba estadísticamente demostrando que la respuesta inmune detectada se encuentra comprendida entre márgenes de equivalencia, superiores e inferiores, clínicamente aceptables (99).

El diseño de no inferioridad se recomienda para evaluar la inmunogenicidad cuando se cuenta con comparadores activos. Es un ensayo de equivalencia unilateral; su objetivo es demostrar que la respuesta inmune de la nueva vacuna o el nuevo esquema no es inferior, dentro del margen establecido, a una vacuna licenciada empleada como comparador activo. El investigador debe definir con claridad dicha diferencia o límite de no inferioridad, para lo cual tiene que precisar los porcentajes de seroconversión o seroprotección estimados para ambas vacunas o esquemas (99).

II.15. MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DE ANTICUERPOS INDUCIDOS POR VACUNAS

Los anticuerpos inducidos por vacunas o presentes en la población en estudios seroepidemiológicos, pueden ser medidos por técnicas *in vivo* e *in vitro* (99).

Las pruebas *in vivo* son bioensayos que miden la respuesta de anticuerpos usando un modelo animal. Son sensibles y específicas, pero costosas, requieren personal

altamente entrenado, un tiempo prolongado, gran número de animales y un volumen relativamente grande de suero para su ejecución (99).

La interacción entre los anticuerpos y los antígenos vacunales puede ser medida también por diferentes ensayos *in vitro*, tanto funcionales como no funcionales (100). Los ensayos *in vitro* funcionales o biológicos, aunque menos engorrosos que los *in vivo*, son laboriosos pero tienen la virtud de correlacionarse con protección. Dentro de ellos se encuentra la prueba de neutralización en cultivos de tejidos, el ensayo bactericida en suero, la opsonofagocitosis y la inhibición de la adherencia (100).

La prueba de neutralización en cultivos de tejidos se basa en la observación de que la supervivencia de células en cultivo se inhibe por la presencia de antígeno (101-103). Este efecto se neutraliza cuando el anticuerpo específico está presente en las muestras de suero analizadas, las cuales se preparan a diferentes diluciones (103).

Los ensayos no funcionales son simples, sensibles, rápidos y menos costosos, sin embargo, no evidencian directamente las funciones biológicas de los anticuerpos. Dentro de estos se encuentran los inmunoensayos de agregación, el radioinmunoanálisis y el ELISA (Análisis de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, del inglés Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (101, 102).

III. DISEÑO METODOLÓGICO

Esta investigación comprende la realización de seis ensayos clínicos diferentes, desarrollados entre los años 2006 y 2017. El sitio clínico se ubicó en la provincia Camagüey, al oriente de Cuba, e incluyó 15 áreas de salud de los municipios Camagüey, Florida, Vertientes, Nuevitas, Minas, Sibanicú y Guáimaro.

Para una mejor comprensión se describe brevemente el diseño de cada uno de los ensayos y se abordarán de conjunto los elementos comunes a los mismos.

III.1. DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

III.1.1. Ensayo clínico para evaluación de la respuesta inmune a dosificación reducida de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada por vía intradérmica. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.controlled-trials.com IDENTIFICADOR: ISRCTN19673867).

Se realizó un estudio multicéntrico, con diseño experimental, correspondiente a las Fases I-II de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y a simple ciegas, que incluyó 471 lactantes sanos, nacidos entre el 1º de julio y el 31 de agosto de 2006, cuyos padres brindaron su consentimiento por escrito y cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Los lactantes fueron asignados a dos grupos de estudio (VPIf y VPIc). Ambos recibieron la VPI de un lote procedente del Instituto de Sueros de Dinamarca (SSI) autorizado para su uso en esta investigación.

El objetivo central del ensayo fue probar la no inferioridad de la respuesta inmune con la vacunación de una dosificación reducida (0,1 mL de la vacuna) por vía intradérmica frente a la habitual de 0,5 mL por vía intramuscular a las seis, diez y 14 semanas de edad. También se examinó la seguridad y aceptabilidad de este nuevo método de aplicación.

La Fase I incluyó los primeros 40 lactantes (20 por grupo) y evaluó la seguridad en los primeros siete días de administrada la primera dosis. Una vez realizado el corte de seguridad y la aprobación de los organismos regulatorios y del comité de ética se continuó con la Fase II del estudio.

De inicio se seleccionaron 673 gestantes cuya fecha probable de parto correspondía a los meses de julio y agosto de 2006. Los recién nacidos se incorporaron a dos grupos conformados por 235 y 236 lactantes, de forma tal que pudo garantizarse al final del estudio el tamaño muestral adecuado para evaluar la hipótesis nula de inmunogenicidad con una potencia estadística del 90,0%.

Los niños recibieron tres dosis de la vacuna a las seis, diez y 14 semanas de edad. Al grupo de estudio, por la vía intradérmica (VPIf) se le administró la dosis reducida de 0,1 mL de VPI en la cara anterolateral del muslo izquierdo utilizando el inyector sin aguja Biojector® 2000 con espaciador. El grupo control (VPIc) recibió la dosis usual de

0,5 mL por la vía intramuscular profunda, administrada en el mismo sitio descrito anteriormente con una jeringuilla pre-llenada. El simple ciego del estudio se aplicó sólo al personal de laboratorio, que desconoció a qué tipo de vacunación correspondieron las muestras. Para el resto del personal no fue factible el enmascaramiento dadas las características del estudio.

La reactogenicidad se evaluó por el médico de familia a través de la observación durante una hora de los eventos adversos locales y sistémicos en el vacunatorio del policlínico y con frecuencia diaria hasta completar las 72 horas, además, a los siete días y cuatro semanas posteriores a cada aplicación. Se tomaron muestras de sangre del cordón umbilical al nacer y por punción del talón antes de la vacunación a las seis, diez y 14 semanas de edad, así como a las cuatro semanas de aplicada la tercera dosis para la caracterización de la respuesta inmune mediante técnica de neutralización.

III.1.2. Ensayo clínico para la evaluación de la respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12610001046099)

Se realizó un estudio multicéntrico, con diseño experimental, correspondiente a la Fase II de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y a simple ciegas, que incluyó 310 lactantes sanos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, cuyos padres brindaron su consentimiento por escrito. El objetivo central del ensayo fue evaluar la no inferioridad de la respuesta inmune con la vacunación de una dosificación reducida (0,1 mL de la vacuna) por vía intradérmica (VPIf) frente a la habitual de 0,5 mL por vía intramuscular (VPIc); también se examinó la seguridad de este producto y el nuevo método de aplicación.

Se seleccionaron lactantes nacidos entre los meses de marzo y abril de 2009, quienes se incorporaron a cada grupo. Se garantizó así el tamaño muestral adecuado por grupo para evaluar la hipótesis nula de inmunogenicidad con una potencia estadística del 90,0%.

Los niños recibieron dos dosis de la VPI a los cuatro y ocho meses de edad. Al grupo de estudio (VPIf) se le administró por vía intradérmica la dosis reducida de 0,1 mL de VPI en la cara anterolateral del muslo izquierdo utilizando el inyector sin aguja Biojector® 2000. El grupo control (VPIc) recibió la dosis usual de 0,5 mL por la vía intramuscular profunda, administrada en el mismo sitio descrito anteriormente con una jeringuilla desechable.

El simple ciego del estudio se aplicó sólo al personal de laboratorio que desconocía a qué tipo de vacunación correspondieron las muestras. Para el resto del personal no fue factible el enmascaramiento dadas las características del estudio.

El médico de familia evaluó la reactogenicidad a través de la observación de los eventos adversos locales y sistémicos en el vacunatorio del policlínico durante la primera hora después de la vacunación y con frecuencia diaria hasta completar las 48 horas en cada aplicación. Se tomaron muestras de sangre por punción del talón antes de la vacunación a los cuatro meses, antes de la vacunación a los ocho meses, una semana después de esta segunda dosis y a los nueve meses de edad, para la caracterización de la respuesta inmune mediante técnica de neutralización.

III.1.3. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de dos inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la Vacuna de Polio Inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12612000482864)

Se realizó un estudio, con diseño experimental, correspondiente a las Fases I-II de un ensayo clínico en 729 niños sanos de 12-20 meses de edad (nacidos entre el 1º de julio del 2011 hasta el 31 de enero de 2012) que previamente habían recibido dos dosis de VPO, cumplieron con los criterios de inclusión y sus padres brindaron el consentimiento por escrito.

El objetivo del ensayo fue evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la VPI aplicada por vía intradérmica (0,1 mL) con los inyectores sin aguja ID Bioject Pen (VPIldpen) y Pharmajet Tropis (VPItropis), y comparar los resultados con los obtenidos con el inyector sin agujas Bioject B2000 (VPIbioject) y la jeringuilla con aguja (VPIbcg). También se compararon con la aplicación de 0,5 mL por vía intramuscular (VPIc).

Todos los grupos recibieron la VPI de elevada potencia (40-8-32 D) elaborada por los laboratorios Sanofi Pasteur y fue autorizada para su uso en esta investigación. Teniendo en cuenta que esta vacuna está licenciada y precalificada por OMS para su uso, que es altamente segura y que en estudios anteriores realizados en Cuba la aplicación intradérmica con el inyector Bioject B2000 no mostró eventos adversos ni moderados ni serios, se realizó un corte de seguridad con 50 niños por cada grupo. Como no se presentaron eventos adversos serios se continuó la vacunación con el resto de los voluntarios.

Durante el proceso se realizó un seguimiento estricto de la reactogenicidad, evaluándose la misma a través de la observación por el médico de familia de los eventos adversos locales y generales durante la primera hora posterior a la inyección en el vacunatorio del policlínico y a las 24, 48, 72 horas y siete días en el lugar de residencia.

Se tomaron cuatro muestras de sangre del talón a los cero, tres, siete y 28 días de la vacunación. La inmunogenicidad se determinó mediante la comparación de los títulos neutralizantes de anticuerpos y la seroconversión.

Se aplicó un cuestionario de aceptabilidad del inyector a enfermeras y padres.

III.1.4. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de los candidatos vacunales VPI-Sabin y VPI-Sabin adyuvada con aluminio, aplicados por vía intramuscular. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12612000465853)

En el año 2012 se realizó un estudio, con diseño experimental, simple ciego, correspondiente a la Fase I de un ensayo clínico con 60 varones adultos jóvenes sanos de 19 a 23 años de edad. Ellos recibieron vacunación con múltiples dosis de VPO durante su niñez de acuerdo al Programa Cubano de Inmunizaciones. En su historia consta no haber recibido ninguna vacuna de polio después de los nueve años de edad. Brindaron su consentimiento por escrito y cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

El objetivo del ensayo fue evaluar la seguridad e inmunogenicidad de un nuevo candidato vacunal inactivado a partir del poliovirus Sabin con (VPIsabin-AI) y sin adyuvante de aluminio (VPIsabin) fabricado por el Instituto Holandés de Vacunas (NVI) y autorizado para su uso en la investigación. Se aplicó una dosis de 0,5 mL por vía intramuscular cuyas concentraciones de antígeno D fueron de 20:32:64 de polio 1, 2 y 3 respectivamente para la vacuna de polio Sabin sin adyugar y de 10:16:32 para la adyuvada. Se utilizó la vacuna de polio inactivada de Salk (VPIsalk) con concentraciones de antígeno D de 20:32:64 como control del ensayo.

Aunque no se esperaban eventos adversos graves, por tratarse de la primera vez que se usaba este candidato vacunal en el mundo, los voluntarios se observaron de forma ambulatoria por personal médico en busca de los mismos a la primera hora posterior a la vacunación, durante los tres días siguientes y a los siete días. Además, llenaron un formulario de preguntas concernientes a la apreciación de su estado de salud durante ese mismo tiempo.

La inmunogenicidad se evaluó midiendo anticuerpos neutralizantes contra los 3 serotipos de poliovirus a partir de tres muestras de suero obtenidas previo a la vacunación, a los 28 días y entre los 21 y 22 meses de aplicada.

III.1.5. Ensayo clínico para la evaluación de inmunogenicidad de dosis fraccionadas de la vacuna antipoliomielítica inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12615000305527)

Se realizó un estudio entre diciembre de 2014 y enero de 2015, con diseño experimental, simple ciego, correspondiente a las Fases II/III de un ensayo clínico en 534 varones adultos jóvenes sanos entre 18 y 24 años de edad. Ellos brindaron su consentimiento por escrito y cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

El objetivo del ensayo fue evaluar la inmunogenicidad de la vacuna de poliovirus inactivada fabricada por el NVI con concentraciones de antígeno D de 40:8:32, autorizada para su uso en esta investigación. Se aplicó una dosis de 0,5 mL por vía intramuscular (VPIc) y 0,1 mL para la vía intradérmica (VPIf).

Aunque no se esperaban eventos adversos graves, los voluntarios se observaron de forma ambulatoria por el personal médico, en busca de los eventos adversos en la primera hora posterior a la vacunación, durante los 3 días siguientes y a los 7 días. Además, llenaron un formulario de preguntas concernientes a la apreciación de su estado de salud durante ese mismo tiempo.

La inmunogenicidad fue evaluada midiendo anticuerpos neutralizantes contra los tres serotipos de poliovirus, a partir de cuatro muestras de suero obtenidas previo a la vacunación y a los siete, 28 y 56 días de aplicada.

III.1.6. Ensayo clínico para la evaluación del papel de la vacuna oral bivalente de poliovirus y de la Vacuna Inactivada de Poliovirus en la excreción de poliovirus. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12616000169448)

Se realizó un estudio, con diseño experimental, correspondiente a las Fases II-III de un ensayo clínico en 352 niños sanos entre uno y seis meses de edad (nacidos entre el 1º de junio del 2015 y el 31 de diciembre de 2015). Estos niños cumplían con los criterios de inclusión establecidos y sus padres brindaron el consentimiento por escrito.

Un grupo de ellos recibió una dosis completa de VPI a los seis meses de edad (VPIc) y otro grupo recibió la VPI completa más una dosis de VPOb a los seis meses de edad (VPIc+VPOb). Estos dos grupos recibieron un reto con VPO trivalente durante la campaña de vacunación efectuada en 2016. Se conformó un tercer grupo con niños de 2,5 meses de edad que solamente recibieron VPO trivalente durante la campaña (VPOt).

El objetivo del ensayo fue determinar la inmunidad de mucosa tipo 2 inducida por una combinación de VPI y VPOb y comparar con la inmunidad de mucosas inducida por la VPI, así como determinar la inmunidad humoral contra poliovirus inducido por un esquema de vacunación con una dosis de VPI seguido de dos dosis de VPOt.

Se utilizó la VPOb de los laboratorios del Instituto de Sueros de la India, autorizada para su uso en esta investigación. Esta vacuna está licenciada y precalificada por la OMS y es altamente segura. Se realizó un seguimiento estricto de la reactogenicidad, evaluándose la misma a través de la observación de posibles eventos adversos por el médico de familia, durante la primera hora posterior a la inyección en el vacunatorio del policlínico y a las 24, 48 y 72 horas en el lugar de residencia.

La inmunogenicidad se determinó mediante la comparación de los títulos neutralizantes de anticuerpos y seroconversión y se tomaron 3 muestras de sangre del talón a los cero, 22 y 64 días de la vacunación. La inmunidad de mucosa tipo 2 se determinó mediante la comparación de la excreción del poliovirus en heces a los cero, siete, 14, 21 y 42 días de la vacunación.

III.2. ASPECTOS METODOLÓGICOS COMUNES A LOS SEIS ENSAYOS CLÍNICOS

III.2.1. EVENTOS ADVERSOS

III.2.1.1. MÉTODOS PARA REGISTRARLOS

Se consideró evento adverso cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de estas investigaciones clínicas a quien se le administró la vacuna aunque no necesariamente tuviera relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), estuviese o no relacionado con éste (119).

Los EA según el grado de intensidad o severidad se clasificaron en:

Leve: Bien tolerado por el sujeto, causa mínimas molestias y no interfiere en las actividades cotidianas.

Moderado: Es lo suficientemente molesto como para interferir en las actividades cotidianas.

Severo: Impide las actividades cotidianas.

El Evento Adverso Serio, se definió como cualquier ocurrencia desfavorable una vez suministrada la vacuna (104). Se desglosó en:

- Resultante en fallecimiento.
- Como amenaza para la vida.
- Al requerir hospitalización o prolongación de la hospitalización existente.
- Al dar como resultado incapacidad/invalidez persistente o significativa.
- Al producir una anomalía congénita/defecto del nacimiento.

También se utilizó la Regulación 45-2007 del CECMED (104) que clasifica los eventos adversos, según la causalidad, en las siguientes categorías:

- Muy probable/seguro: Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

- Probable: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- Posible: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- Improbable: Evento clínico con una relación temporal que hace improbable una asociación con el medicamento reforzando la creencia de que ha sido causado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- No relacionado: Evento clínico con una relación temporal con el medicamento, incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos aplicados.
- No evaluable/no clasificable: Evento clínico con información insuficiente para evaluarlo.

III.2.1.2. PERIODICIDAD Y MÉTODO DE LAS MEDICIONES DE LAS EVENTOS ADVERSOS

Se describió previamente en el diseño de cada ensayo clínico.

III.2.1.3. CONDUCTA A SEGUIR FRENTE A LOS EVENTOS ADVERSOS

Los recursos necesarios para tratar cualquier evento adverso que pudiera producirse en la primera hora estuvieron disponibles en los vacunatorios, y cuando se produjeron en un período posterior se trataron por prescripción del médico evaluador y previo estudio de cada caso particular.

El vacunatorio de cada policlínico contó con los recursos humanos y materiales necesarios para tratar los eventos adversos severos que pudiesen aparecer tras la administración de las vacunas (colapso, shock, temperatura superior a 40°C, hipotensión arterial, broncoespasmo, edema de la glotis, convulsiones u otros signos y síntomas neurológicos). El vacunado sería tratado en el propio punto de vacunación, según las características del evento.

Antes del inicio de cada ensayo se establecieron las coordinaciones necesarias con las direcciones de los Hospitales Pediátrico Provincial Eduardo Agramante Piña, y Municipales de Vertientes, Florida, Nuevitas, Guáimaro y Sibanicú de manera que contarán con camas listas y disponibles para la recepción de los casos probables, donde sería completado el tratamiento y se le daría seguimiento al paciente el tiempo que fuera prudente, con el objetivo de profundizar el estudio clínico e inmunológico para conocer si la reacción presentada tenía alguna relación con el producto recibido.

En el caso de producirse un evento adverso serio se garantizaría el transporte sanitario mediante llamada por teléfono al Sistema Integrado de Urgencias Médicas (SIUM) para

su traslado a una unidad de cuidados intensivos. Con el servicio SIUM de la provincia se establecieron todas las coordinaciones previas a la realización de cada ensayo clínico.

III.2.1.4. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

En el caso de producirse un evento adverso serio, el pediatra o los médicos evaluadores debían informar de inmediato al investigador responsable en la provincia y éste a su vez al Investigador Principal en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, el cual se pondría en contacto con el patrocinador (OMS). Este último informaría al Comité de Control de la seguridad de los estudios clínicos de Polio de OMS (DSMB). De manera conjunta evaluarían la situación teniendo en cuenta todos los datos de los que se disponía en los Libros de registro individual de cada participante y en las historias clínicas.

De ser necesario se evaluaría el caso junto a la Comisión para la Investigación de Eventos Adversos del MINSAP.

Una vez que se arribara a conclusiones se notificaría a los organismos regulatorios nacionales por parte del Investigador Principal, antes de las 72 horas de conocido por el promotor. El reporte a las autoridades nacionales reguladoras, de eventos adversos serios, se haría en un período de siete días en caso de ser fatal o comprometer la vida del sujeto. De lo contrario, el tiempo de reporte sería de 15 días. De igual manera se informaría a las respectivas Comisiones de Ética a la mayor brevedad.

III.2.2. ALEATORIZACIÓN

La aleatorización siempre fue centralizada, de modo que correspondió un solo número a cada participante. Mediante el paquete estadístico “R” (105) se generó una tabla de números aleatorios, con igual cantidad de voluntarios para cada grupo. Se confeccionaron sobres individuales, debidamente sellados, con el número y el grupo escritos en un papel, de forma que esta información no fuera visible a trasluz. Los padres o tutores de los niños o los adultos participantes seleccionaron un sobre al azar.

III.2.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki (106) y cumpliendo las BPC vigentes en Cuba (107). Se asentaron en el registro de ensayos clínicos de la OMS. Asimismo, para la aprobación de los protocolos fueron sometidos a la consideración de las Comisiones de Revisión y Bioética del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Camagüey (CPHEM) y de la OMS, los cuales fueron informados permanentemente sobre la marcha del estudio y podían participar e intervenir en calidad de observadores. Además, se sometieron a la aprobación del CECMED.

Los Consentimientos Informados de cada ensayo se muestran en los Anexos 1 a 6.

III.2.4. VACUNAS UTILIZADAS E INYECTORES

Las vacunas cumplieron con los requisitos de la Farmacopea Europea. Se produjeron de acuerdo con las recomendaciones para la producción y el control de la VPI de la OMS (109). La utilización en los ensayos clínicos recibió la aprobación del CECMED (Ver Anexos Certificados de aprobación de Ensayos Clínicos).

También se cumplieron los requisitos de buenas prácticas de manufactura para los inyectores sin agujas utilizados en los distintos ensayos que recibieron la aprobación para su uso del CECMED (Ver Anexos Certificados de aprobación de Ensayos Clínicos).

III.2.5. MUESTRAS CLÍNICAS EMPLEADAS EN LOS ESTUDIOS

III.2.5.1. MUESTRAS DE SUERO

Para recoger las muestras de sangre de los lactantes, se utilizó la lanceta Tenderfoot Toddler fabricada por Internacional Technidyne Co., New Jersey, Estados Unidos de América. El sangrado se obtuvo mediante una incisión de la piel del talón. La sangre se recogió en un tubo colector en un volumen no inferior a un mL.

Para recoger las muestras de sangre de los adultos, se utilizó jeringuilla con aguja mediante venipuntura en la cara anterior del antebrazo. Luego se depositó en un tubo colector en un volumen no inferior a cinco mL.

Después de la coagulación, se separó el suero por centrifugación a una fuerza relativa de 3 000g (gravidades) durante cinco minutos, a temperatura ambiente. Posteriormente, se transfirió a tubos de congelación para conservarse a -20°C hasta su uso. Finalmente, los sueros se transportaron, en esas condiciones, al laboratorio de Polio del IPK, en La Habana.

III.2.5.2. MUESTRAS DE HECES

Las tomas fueron realizadas por la mamá del niño y se utilizaron los frascos suministrados por el personal del estudio. Se recolectaron aproximadamente cinco gramos de heces (llenado del frasco hasta un dedo por debajo de la tapa). Las muestras de heces se mantenían en el hogar y el área de salud a 4°C hasta y durante su traslado al laboratorio CPHEM. Las muestras se conservaron a -20 °C en el CPHEM de Camagüey hasta su traslado al IPK, en La Habana, en termos refrigerados que permitieron mantener la temperatura de -20°C. Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Polio del IPK.

III.2.6. TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS

III.2.6.1. DETERMINACIÓN EN SUERO DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES A POLIOVIRUS

El método utilizado para la realización de la Técnica de Microneutralización en Cultivos Celulares fue el recomendado por EPI/OMS (103, 108), y se refiere a continuación:

- Suero control de referencia

Se utilizó suero humano con anticuerpos neutralizantes contra los tres serotipos de poliovirus, el cual se preparó por el Laboratorio Nacional de Referencia de la Polio del IPK y se validó según los procedimientos recomendados por la OMS. El rango de valores que se aceptó para los títulos recíprocos de anticuerpos contra cada serotipo fue de 397-1 589 para Polio 1, 388-1 552 para Polio 2 y 308-1 233 para Polio 3 (103, 108).

- Líneas celulares

Se utilizó la línea celular Hep-2 Cincinnati (ATTC, del inglés American Type Culture Collection), remitida por GPV/EPI/OMS (Programa Global de Vacunas/Programa Ampliado de Inmunización, del inglés, Global Programme on Vaccines / Expanded Programme in Immunization), en suspensión, a una concentración de 200 000 cél/mL a un pH de 7,2 en medio de mantenimiento Medio Mínimo Esencial (MEM, del inglés, Minimal Essential Medium), base Earle, L-glutamina 200mM al 1%, suero fetal bovino al 2% que se fabricó por Eurobio-Francia, bicarbonato de sodio al 7,5%, Hepes 1M y sulfato de neomicina al 0,2% (103, 108).

- Preparación y titulación de los antígenos virales

Se utilizaron las cepas de referencia de poliovirus vacunales Sabin 1, 2 y 3, cedidas por el Instituto Nacional para el Control de Calidad de Estándares Biológicos de Inglaterra, a través del GPV/EPI/OMS.

Las cepas se inocularon a razón de un mL en frascos plásticos de 25 cm² con monocapa confluyente de células HEp-2 Cincinnati previo cambio del medio de crecimiento (MEM - del inglés Minimum Essential Medium - con suero fetal bovino al 10%, L-glutamina al 1% y bicarbonato de sodio al 1%), por el medio de mantenimiento (108).

Los cultivos se incubaron a 37°C y cuando presentaron el efecto citopático (ECP) característico de los poliovirus, se congelaron y descongelaron tres veces para lograr la completa liberación al medio del virus. Posteriormente, se centrifugaron con una fuerza relativa de centrifugación (FRC) de 6 700g, durante diez minutos, a 4°C y el sobrenadante se dispensó en alícuotas y se congeló a -70°C hasta su titulación (108).

Para la titulación viral se realizaron diluciones desde 10^{-1} hasta 10^{-8} en tubos estériles, por micrométodo, en placas de poliestireno de 96 pocillos y fondo plano Sandberg and Schneidewind de Alemania, empleándose la suspensión de células HEp-2 Cincinnati.

Se realizaron 20 réplicas para cada dilución y cuatro réplicas sin inocular para el control celular. Se añadieron 50µL de la dilución del virus, 50µL de medio MEM y 100µL de la suspensión celular, en los pocillos correspondientes. Luego, las placas se incubaron a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%. Se observaron al quinto día en microscopio invertido en busca del ECP (efecto citopático) característico.

El cálculo de las 100 TCID₅₀ (del inglés Tissue Culture Infective Dose 50) se realizó para cada serotipo del virus mediante el método matemático de Kärber (103, 108).

- Procesamiento de las muestras

Las diluciones iniciales de trabajo de 1:8 se prepararon en medio MEM y se les añadió cloroformo en la proporción 9:1. Luego se homogenizó con un agitador tipo Vortex y posteriormente se centrifugó con una FRC de 11 000g durante diez minutos. Este proceder se realizó 30 minutos antes de realizar la prueba (103, 108).

- Determinación de anticuerpos neutralizantes a poliovirus

A partir de la dilución inicial de 1:8 se realizaron diluciones dobles seriadas de los sueros hasta 1:1 024 empleando un dilutor automático WellPro3000 fabricado por ProGroup Instrument Corporation, Illinois, Estados Unidos de América.

Se hicieron tres réplicas de cada una de las ocho diluciones de los sueros, en placas de poliestireno de 96 pocillos y fondo plano marca Sandberg and Schneidewind y se enfrentaron con 100 TCID₅₀ de las cepas Sabin de poliovirus tipo 1, 2, y 3 (48, 117, 124).

Se utilizaron 25µL de la dilución de los sueros y 25µL de la dilución de los virus. El tiempo de contacto virus-suero fue de tres horas a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%. Posteriormente se añadieron 100µL de una suspensión de células HEp-2 Cincinnati y se incubó durante cinco días en atmósfera de CO₂ al 5% (103, 108).

Cada lote de prueba se acompañó de los siguientes controles: control de células, control de la dosis de cada virus y control de titulación utilizando un suero de referencia validado con el control internacional (103, 108).

La lectura se realizó al quinto día por observación visual después de teñir las placas, utilizando como colorante vital el Cristal Violeta al 10% (109) y el cálculo de los títulos de anticuerpos neutralizantes de cada suero se realizó mediante el método matemático de Kärber (103, 108).

III.2.6.2. DETERMINACIÓN EN HECES DE LA EXCRECIÓN VIRAL MEDIANTE EL MÉTODO DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL (PCR tiempo real):

El método que se utilizó para la realización de la Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real fue el recomendado por la OMS (110), y que se refiere brevemente a continuación:

Las muestras de heces se trataron de acuerdo al protocolo de la OMS (103). Se depositó 1 g de heces en un tubo de centrífuga que contenía 9mL de solución fosfato tamponado (PBS). Se agitó utilizando Vortex y luego se centrifugó a 8 000 rpm durante 3 minutos. El sobrenadante fue congelado a -20°C hasta la realización de la extracción del ácido nucleico.

El proceder de extracción se aplicó de acuerdo a las recomendaciones del estuche comercial High Pure Viral RNA Kit (Roche). El volumen inicial de extracción fue de 200 µL, la incubación con la solución de PoliA fue de diez minutos y el volumen de elución de 60uL.

El PCR en tiempo real se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones del estuche de la OMS para diferenciación intratípica de Polio de la Red Mundial de Laboratorios. La corrida y la lectura se realizaron utilizando el equipo Rotorgene Q (Qiagen, Alemania)

Se utilizaron los controles positivos del estuche de la OMS y como control negativo se empleó agua destilada estéril libre de nucleasas (Sigma, EUA).

III.2.7. TÉCNICAS DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los datos generados en el trabajo de campo y en el procesamiento de las muestras en el laboratorio se recogieron en dos bases de datos independientes, utilizando el programa Epiinfo 2002 que se ejecutó sobre sistema operativo Microsoft Windows. Al final de la intervención se conciliaron ambas bases de datos unificándose la información en un solo fichero de Microsoft Access.

Los análisis estadísticos se efectuaron con los paquetes estadísticos R (105) y SAS (111). Se trabajó con un Intervalo de Confianza de 95% en torno a los valores de las medianas (112). Las diferencias en la distribución de los títulos de anticuerpos se evaluaron utilizando el método no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov (113) y las comparaciones en la proporción de seroconversión y excreción se realizaron mediante pruebas de Xi-cuadrado aplicando corrección de Yates o exacta de Fisher, según fuera necesario. Para evaluar la significación estadística de la diferencia de las medianas se utilizó la prueba de ANOVA (113).

III.2.8. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Recíproco del título de anticuerpos: Inverso de la mayor dilución de la muestra en la cual se detectaron los anticuerpos contra los poliovirus por el método de microneutralización en cultivo celular (103).

- Seropositividad: Recíproco del título de anticuerpos contra los poliovirus mayor o igual a ocho, utilizando el método de microneutralización en cultivo celular. Esta definición coincidió con la de seroprotección, teniendo en cuenta los correlatos de protección para la Poliomiélitis (103, 114).

- Seroconversión: Presencia de cualquiera de los siguientes cambios en el recíproco de los títulos de anticuerpos contra los poliovirus en muestras consecutivas (103):

- de no detectables (<8) a detectables (≥8).
- incremento de cuatro veces, en individuos con títulos detectables.
- incremento de cuatro veces sobre la disminución esperada de los títulos de anticuerpos de origen materno, considerando la vida media de la caída de anticuerpos de 28 días, en individuos con títulos detectables.

Se definió que en un individuo podía presentarse la seroconversión solo una vez.

- Sensibilización inmunológica inducida por la primera dosis o efecto priming: Memoria inmunológica derivada de una respuesta inmune primaria inducida por el primer contacto con los inmunógenos de la VPI (42, 43). Para evidenciarla se evaluaron los títulos de anticuerpos a los siete días de haber recibido la segunda inmunización, en los vacunados que no presentaron seroconversión tras la primera dosis. Se calificó como positivo en los voluntarios que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios (115):

- que tuvieran un recíproco del título no detectable (<8) a los ocho meses de edad y un recíproco del título detectable (≥8) a los siete días de la segunda inmunización.
- que presentaran un aumento de cuatro veces el valor del recíproco del título de anticuerpos entre la primera inmunización y a los siete días de la segunda inmunización.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La participación sostenida de Cuba en la colaboración con la OMS se centra en cuestiones relacionadas con la formulación de políticas para el actual Programa Mundial de Erradicación de la poliomielitis. El esfuerzo se concentra, especialmente, en buscar respuestas a preguntas científicas que no podrían hallarse en otro lugar, teniendo en cuenta las características del programa único de vacunación contra la Polio en Cuba: se lleva a cabo en campañas, sólo dos veces al año, generalmente en febrero y marzo/abril.

La investigación aborda varios aspectos de la VPI, como la seguridad de uso de la vacuna, la inmunogenicidad de diferentes esquemas, la asequibilidad, el número de dosis necesarias, la evaluación de nuevas vacunas y dispositivos, la respuesta de refuerzo y el papel de la VPI en la excreción de los virus.

Las evidencias científicas de estos ensayos clínicos realizados en Cuba influyeron decisivamente en las disposiciones de política global de la OMS durante la última década. Gracias a estos hallazgos se facilitó el diseño de nuevas estrategias innovadoras, especialmente para la fase final de erradicación de la poliomielitis (116) y el desarrollo de estrategias de inmunización (117).

A continuación se presentan los resultados de cada Ensayo Clínico:

IV.1. Ensayo clínico para evaluación de la respuesta inmune a dosificación reducida de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada por vía intradérmica. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.controlled-trials.com IDENTIFICADOR: ISRCTN19673867)

IV.1.1. Resultados

Un total de 673 padres consintieron en que sus hijos participaran en el estudio, de estos, se recolectó sangre de cordón de 606 recién nacidos. Ciento treinta y cinco niños fueron excluidos antes de la aleatorización. Un total de 471 recién nacidos fueron aleatorizados en dos grupos de estudio (235 recibieron la VPI en dosis fraccionada (VPIf) y 236 recibieron la VPI en dosis completa (VPIc)).

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas y los niveles basales de seroprevalencia específicos para cada tipo de polio, por grupo de estudio, que no difieren respecto a su homogeneidad, seroprevalencia específica de tipo, o títulos de anticuerpos contra poliovirus. La seroprevalencia de anticuerpos a poliovirus fue del 83,1% al 88,8% para el tipo 1, del 85,6% al 91,0% para el tipo 2, y del 40,1% al 44,1% para el tipo 3.

Tabla 1. Características demográficas y niveles basales de seroprevalencia y mediana de anticuerpos específicos para cada serotipo de polio por grupo de estudio.

Atributos	Grupos de estudio	
	VPIf (n=187)	VPIc (n=177)
Masculino # (%)	96 (51,3)	93 (52,5)
Peso al nacer kg, mediana (95% IC)	3,4 (3,3-3,5)	3,4 (3,3-3,4)
Seropositividad Polio 1		
Seroprevalencia al nacimiento ^a , % sujetos	88,8	83,1
Mediana de títulos (95% IC)	27 (22-37)	37 (22-45)
Seropositividad Polio 2		
Seroprevalencia al nacimiento, % sujetos	85,6	91,0
Mediana de títulos (95% IC)	22 (22-32)	37 (27-45)
Seropositividad Polio 3		
Seroprevalencia al nacimiento, % sujetos	40,1	44,1
Mediana de títulos (95% IC)	<8 (<8-<8)	<8 (<8-8)

^a Título de anticuerpos ≥ 8
 Ninguna diferencia fue significativa al nivel 0,05
 IC-Intervalo de confianza

La seroconversión con el esquema de tres dosis de VPI fue de 53,9%, 85,0% y 69,0% para los serotipos 1, 2 y 3 respectivamente, en el grupo VPIf, en comparación con 89,3%, 95,5%, y 98,9% en el grupo VPIc ($p=0,001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentajes de seroconversión y títulos de anticuerpos después de tres dosis de VPI administradas a las 6, 10 y 14 semanas de edad.

Serotipo Polio	Grupos de estudio		<i>p</i>
	VPIf (n=187)	VPIc (n=177)	
Poliovirus 1			
Seroconversión, % sujetos	52,9	89,3	<0,001
Mediana de títulos (95% IC) ^a	19 (19-22)	85 (54-99)	<0,001
Poliovirus 2			
Seroconversión, % sujetos	85,0	95,5	0,001
Mediana de títulos (95% IC) ^a	45 (45-54)	214 (178-295)	<0,001
Poliovirus 3			
Seroconversión, % sujetos	69,0	98,9	<0,001
Mediana de títulos (95% IC) ^a	32 (24-45)	295 (214-355)	<0,001

^a Mediana de los títulos solo para sujetos que seroconvirtieron
 IC-Intervalo de confianza

Entre los sujetos que seroconvirtieron, hubo diferencias significativas en la mediana de títulos de anticuerpos por grupo de estudio (Tabla 2). En el grupo VPIf, la mediana de títulos fue de nueve, a las seis semanas de edad, y de 11, a las 18 semanas para el tipo 1. Fue de nueve y 45 para el tipo 2 y de < 8 y 13 para el tipo 3. En el grupo VPIc la

mediana de títulos fue de 11, a las seis semanas de edad, y de 74, a las 18 semanas para el tipo 1; de 11 y 214 para el tipo 2 y de <8 y 295 para el tipo 3 (Figura 1).

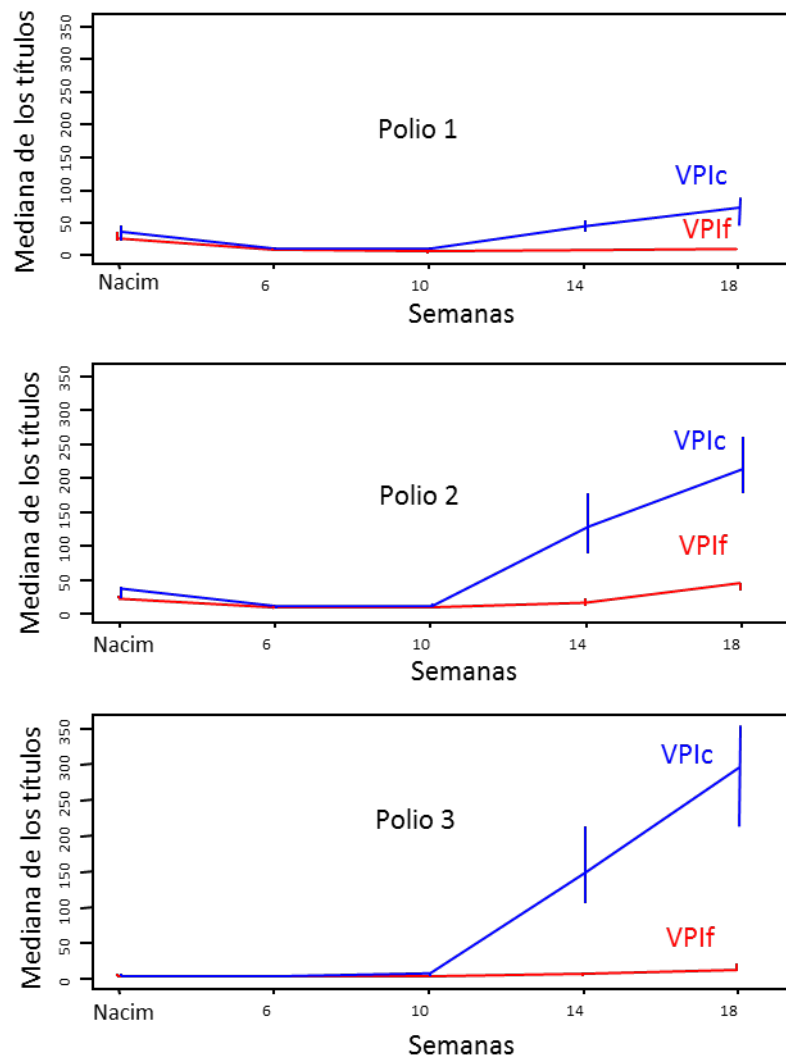


Figura 1. Mediana (IC 95%) de los títulos de anticuerpos a los tres serotipos de poliovirus por grupo.

En la Tabla 3 se muestran niveles de seroconversión por grupos de estudio. La dosis completa de VPI por vía intramuscular fue más inmunogénica que la dosis de VPIf por vía intradérmica.

Los niños del grupo VPIf seroconvirtieron con niveles significativamente más bajos que los incluidos en el VPIc, excepto en la tercera dosis para poliovirus tipo 2 y 3.

Tabla 3. Seroconversión por grupo de estudio y número de dosis.

Dosis	VPIf (n =187)			VPIc (n =177)		
	Polio 1	Polio 2	Polio 3	Polio 1	Polio 2	Polio 3
1ra Dosis	4,8% (9/187)	18,7 % (35/187)	7,5 % (14/187)	19,2% ^a (34/177)	35,6% ^a (63/177)	42,4% ^a (75/177)
2da Dosis	23,6% (42/178)	44,7% (68/152)	38,7% (67/173)	54,6% ^a (78/143)	62,3% ^a (71/114)	88,2% ^a (90/102)
3ra Dosis	27,9% (38/136)	63,1% (53/84)	44,3% (47/106)	44,6% ^a (29/65)	72,1% ^b (31/43)	75,0% ^b (9/12)
Otras**	10,2% (10/98)	9,7% (3/31)	1,7% (1/59)	47,2% ^a (17/36)	33,3% ^b (4/12)	33,3% ^b (1/3)

** Seroconversión entre las dosis 1-2, 2-3 o 1-3

^a p <0,001, ^b p > 0,05; con un IC 95%

La presencia de altos niveles de anticuerpos maternos constituyó un factor de riesgo para la no seroconversión a los tres serotipos de poliovirus en ambos grupos. Sobre la base de la distribución de anticuerpos, se estratificaron en cuartiles, los valores correspondientes a los niños de acuerdo a los niveles de anticuerpos maternos y luego se calcularon los porcentajes de seroconversión para cada cuartil, por grupo de estudio. Para cada serotipo de poliovirus, hay una fuerte asociación entre el cuartil de nivel superior y la menor seroconversión. La seroconversión no se vio afectada por el peso al nacer o el sexo.

No se registraron eventos adversos moderados o severos. Los eventos adversos locales menores fueron frecuentes, especialmente induración, dolor y enrojecimiento en el sitio de inoculación. En el grupo VPIf 33,5% de los niños presentaron 98 eventos adversos después de la primera dosis, 19,0% tuvieron 60 eventos adversos después de la segunda dosis y 15,4% mostraron 49 eventos adversos después de la tercera dosis. En el grupo VPIc 25,7% de los niños tuvieron 95 eventos adversos después de la primera dosis, 20,0%; 51 eventos adversos después de la segunda dosis, y 9,5%; 289 eventos adversos después de la tercera dosis. Sólo la diferencia después de la tercera dosis fue significativa (Fisher Z, p=0,03). La prevalencia de estos eventos fue significativamente más alta en el grupo VPIf que en el grupo VPIc (Tabla 4).

Se calculó la caída de los anticuerpos maternos a la mitad, utilizando los resultados de los títulos de anticuerpos obtenidos de la sangre del cordón umbilical y de las seis semanas de nacidos. Para ser incluidas en el cálculo ambas muestras debían tener títulos de anticuerpos >8. La vida media se estimó en 30,1 días para poliovirus tipo 1; 29,2 días para poliovirus tipo 2 y 34,6 días para poliovirus tipo 3.

Tabla 4. Tipos de eventos adversos por grupo de estudio y dosis de vacuna.

Dosis	Temperatura		Enrojecimiento	Induración	Dolor local	Combinación ^a	Llanto intermitente
	37-37,9°C	>37,9°C					
VPIf (n=187)							
1	38 (20)	1 (0,5)	23 (13) ^b	4 (2,1)	1 (0,5)	26 (14) ^c	3 (1,5)
2	21 (11)	0 (0)	8 (4)	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
3	11 (6)	0 (0)	19 (1) ^d	5 (2,6)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
VPIc (n=177)							
1	32 (18)	2 (1)	8 (4)	2 (1)	1 (0,5)	9 (5)	4 (2)
2	41 (23) ^e	0 (0)	3 (1,6)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1)
3	28 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Datos No. (%) de participantes

^a Combinación de signos y síntomas locales (enrojecimiento, induración y dolor)

^b $\chi^2=8,73$ $p=0,004$

^c $\chi^2=8,23$ $p=0,004$

^d $\chi^2=19,07$ $p<0,001$

^e Fisher Z: -2,52 $p=0,013$

IV.1.2. Discusión

Este ensayo constituyó la primera evaluación a gran escala de VPIf administrada con un dispositivo (inyector) sin aguja. Los resultados del ensayo son más reveladores porque ninguno de los grupos de estudio tuvo exposición secundaria a poliovirus, cosa que había constituido un problema en estudios previos (118, 119). Su impacto favorable también se explica porque la administración intradérmica de VPIf mediante un inyector sin aguja garantiza la estandarización.

Los hallazgos demuestran que la dosis fraccional administrada por vía intradérmica con un inyector sin aguja da como resultado niveles de seroconversión significativamente más bajos que la dosis completa administrada por vía intramuscular para todos los serotipos de poliovirus, así como los títulos de anticuerpos. Ambas vías de administración fueron bien toleradas y sólo se informaron eventos adversos menores.

A diferencia de otros ensayos, podemos descartar las siguientes causas potenciales para la baja inmunogenicidad:

a) variación en la administración intradérmica porque todas las dosis se administraron de forma estandarizada utilizando un inyector sin aguja.

b) baja inmunogenicidad de la vacuna (118) porque los niveles de seroconversión del grupo que recibió la dosis intramuscular fueron comparables o sustancialmente más altos que los informados previamente en los ensayos de VPI de un fabricante diferente, realizados en Cuba (120) y en Puerto Rico (121).

c) la influencia de los anticuerpos maternos porque los niveles en Cuba fueron bajos para los tres serotipos, al compararlos con los países donde la polio es endémica, (sugiriendo que una respuesta inmune mayor debería ser esperada en Cuba) (30, 31, 122).

d) no hay una exposición secundaria a otro poliovirus que no sea el de la vacuna administrada porque este estudio se realizó durante un período en el que Cuba no estaba usando VPOt (123).

Estos hallazgos son lo suficientemente robustos para negar varias hipótesis acerca de la administración intradérmica de VPI en esquemas definidos para edades tempranas. Es evidente que el rendimiento sub-óptimo de VPIf se produjo a pesar de la administración del antígeno en un entorno altamente enriquecido para células inmunocompetentes (dermis); donde el uso de la vía intradérmica no superó el efecto inhibitor de los anticuerpos maternos.

La posibilidad de reducir los costos mediante el uso de dosis fraccionadas de VPI es prometedora. El costo de tres dosis fraccionarias de 0,1 mL (1/5 de la dosis completa) es menor que el de una dosis completa (3/5 del costo de una dosis completa). En términos de costos, incluso un esquema de cuatro dosis fraccionadas requiere menos antígenos que el de una dosis completa (124).

El estudio confirmó el excelente perfil de seguridad de la VPIc y VPIf. Aunque se informaron significativamente más reacciones locales en el grupo VPIf, las mismas fueron muy leves (induración, enrojecimiento y dolor).

Se aplicó un cuestionario de aceptabilidad a los padres que demostró una fuerte preferencia por la vía intradérmica de administración. Cuando se les preguntó por qué, muchos respondieron que "el bebé no llora". Las enfermeras, en su totalidad, mostraron su preferencia por el uso del inyector.

Los resultados de los análisis de la vida media de los anticuerpos maternos confirmaron los obtenidos en los Estados Unidos y en otros países (125, 126) y proporcionaron más evidencias para utilizar el término de 28 días como el tiempo promedio de caída a la mitad de los títulos de anticuerpos maternos para la definición de seroconversión.

El estudio no pudo distinguir si el sitio de administración o la dosis fueron las responsables de la menor inmunogenicidad de las dosis fraccionarias, debido a que en su diseño no se incluyó un tercer grupo que recibiera VPIf administrada por vía intramuscular. Por otra parte, no realizamos un estudio de diferentes dosis fraccionadas; por lo tanto, no podemos hacer ninguna inferencia sobre si una dosis mayor de antígeno, administrada por vía intradérmica, habría dado lugar a una mayor inmunogenicidad.

Los resultados confirmaron sólo de modo parcial los obtenidos previamente (142-144). Las razones son varias:

- a) los ensayos anteriores se realizaron en la India, un país donde el uso de VPOt era continuado, lo que podría haber conducido a la exposición secundaria de los niños en estudio al virus Sabin vacunal (127-129) y por lo tanto, tener diferencias enmascaradas entre los grupos.
- b) La VPI pudo ser administrada por vía subcutánea porque utilizaron aguja y jeringa para la administración intradérmica.
- c) la vacuna fue o pudo ser menos inmunogénica.
- d) las diferencias genéticas entre las poblaciones en estudio fueron responsables de la respuesta a la presentación del antígeno en la piel.

Este estudio demuestra la viabilidad de utilizar dosis fraccionadas de VPI como una estrategia para el ahorro de antígeno (124). Se podrían lograr ganancias adicionales en inmunogenicidad con dosis fraccionadas de VPI aumentando la potencia de la vacuna, ya que observamos diferencias significativas en la inmunogenicidad por serotipo de virus. Sin embargo, la administración de VPIf en esquemas de rutina es improbable que sirva como una estrategia óptima de presentación del antígeno cuando se administra en las edades de seis, diez y 14 semanas, de acuerdo con el calendario del Programa Ampliado de Inmunización.

Debido a la interferencia bien caracterizada de anticuerpos maternos con la inmunogenicidad de la VPI (30, 31, 122), la dosis fraccionada de VPI deberá evaluarse utilizando un esquema que administre la primera dosis después de los dos meses de edad y dosis posteriores a intervalos de dos meses.

IV.2. Ensayo clínico para la evaluación de la respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12610001046099)

IV.2.1. Resultados

Un total de 320 participantes cuyos padres consintieron se asignaron al azar a cada grupo, y 310 participantes (96,9 %) completaron el estudio (157 del grupo VPIf y 153 del grupo VPIc). Diez participantes no completaron el estudio y las razones de la retirada o exclusión fueron las siguientes: tres participantes se mudaron del área de estudio, uno tenía una enfermedad respiratoria y seis tenían evidencia de exposición a la VPO a través del contacto con parientes cercanos que habían sido vacunados durante las campañas de febrero y marzo de 2009.

Tabla 5. Características demográficas, niveles basales de seroprevalencia y mediana de título de anticuerpos específicos para cada serotipo de polio por grupo de estudio.*

Variable	Dosis fraccionada de VPI (n=157)	Dosis completa de VPI (n=153)
Sexo masculino-no. (%)	82 (52,2)	87 (56,9)
Mediana peso al nacer (95%IC)-kg	3,40 (3,55-3,50)	3,42 (3,40-3,54)
Poliovirus tipo 1		
Seroprevalencia- no. (%)	46 (29,3)	51 (33,3)
Mediana recíproco título (95%IC)**	<8(<8-<8)	<8(<8-<8)
Poliovirus tipo 2		
Seroprevalencia- no. (%)	54 (34,4)	71 (46,4)
Mediana recíproco título (95%IC)**	<8(<8-<8)	<8(<8-<8)
Poliovirus tipo 3		
Seroprevalencia- no. (%)	13 (8,3)	14 (9,2)
Mediana recíproco título (95%IC)**	<8(<8-<8)	<8(<8-<8)

*ninguna de las diferencias entre grupos fue significativa excepto para la comparación de la seroprevalencia ($p=0,002$ por χ^2 con corrección de Yates)

La seroprevalencia fue definida como título de anticuerpos de al menos 1:8. VPI significa vacuna de polio inactivada.

**La mediana de los títulos y el correspondiente intervalo de confianza 95% (IC) están por encima o por debajo de los rangos de dilución observados (recíproco del título, 8-1224)

Después de la aleatorización, las características demográficas, la seroprevalencia tipo específico y los títulos de anticuerpos a poliovirus de los dos grupos de estudio fueron similares, excepto en la comparación de la seroprevalencia a poliovirus tipo 2 ($p=0,002$).

La seroprevalencia a poliovirus en los grupos de dosis fraccionada y de dosis completa fue de 29,3 % y 33,3 % para el tipo 1, de 34,4 y 46,4 % para el tipo 2, y de 8,3 % y 9,2 % para el tipo 3, respectivamente (Tabla 5).

Después de una sola dosis de VPI, la seroconversión a los poliovirus 1, 2 y 3 se produjo en el 16,6 %, 47,1 % y 14,7 % de los niños en el grupo de dosis fraccionada y en el 46,6 %, 62,8 % y 32,0 % de los niños en el grupo de dosis completa, respectivamente ($p<0,008$ para todas las comparaciones) (Tabla 6).

La definición de una respuesta inmune de sensibilización (priming) a los poliovirus tipo 1, 2, y 3 se encontró en 90,8%, 94,0%, y 89,6% de los lactantes del grupo de dosis fraccionada y en el 97,6%, 98,3%, y 98,1% de los del grupo de dosis completa, respectivamente. Sólo la comparación entre los grupos para poliovirus tipo 3 fue significativa ($p=0,01$) (Tabla 6).

Los porcentajes acumulados de seroconversión a los poliovirus tipo 1, 2, y 3 después de dos dosis de VPI fueron de 93,6%, 98,1%, y 93,0% para el grupo de dosis

fraccionada y 100%, 100%, y 99,4% para el grupo de dosis completa, respectivamente ($p < 0,006$ para las comparaciones entre los grupos para los tipos 1 y 3) (Tabla 6).

Tabla 6. Rangos de seroconversión y respuesta inmune de sensibilización (priming) a poliovirus tipo 1, 2 y 3 después de una o dos dosis de VPI*.

Respuesta Inmune	Dosis Fraccionada (n=157)	Dosis Completa (n=153)	Valor de p	Diferencia entre grupos (95%IC) porcentajes
	Nro./total Nro. (%)	Nro./total Nro.(%)		
Poliovirus tipo 1				
Seroconversión después 1 dosis	26/157 (16,6)	71/153 (46,4)	<0.001	29,8 (19,2-39,6)
Respuesta <u>priming</u>	119/131 (90,8)	80/82 (97,6)	0,1	6,8 (-1,3-13,7)
Seroconversión e/ 3ª y 4ª visita	2/12 (16,7)	2/2 (100)	0,13	83,3 (-3,2-97,1)
Seroconversión después 2ª dosis	121/131 (92,4)	82/82 (100)	0.01	7,6 (0,9-14,0)
Seroconversión acumulada	147/157 (93,6)	53/153 (100)	0,002	6,4 (2,0-11,7)
Poliovirus tipo 2				
Seroconversión después 1ª dosis	74/157 (47,1)	96/153 (62,7)	0,008	15,7 (4,1-26,6)
Respuesta <u>priming</u>	78/83 (94,0)	56/57 (98,2)	0,42	4,3 (-5,4-12,5)
Seroconversión e/ 3ª y 4ª visita	2/5 (40,0)	1/1 (100)	>0,09	60,0 (NP)
Seroconversión después 2ª dosis	80/83 (96,4)	57/57 (100)	0,41	3,6 (-4,7-10,9)
Seroconversión acumulada	154/157 (98,1)	153/153 (100)	0.26	1,9 (-1,5-5,9)
Poliovirus tipo 3				
Seroconversión después 1ª dosis	23/157 (14,6)	49/153 (32,0)	<0,001	17,3 (7,5-26,9)
Respuesta <u>priming</u>	120/134 (89,6)	102/104 (98,1)	0,01	8,5 (1,5-15,5)
Seroconversión e/ 3ª y 4ª visita	3/14 (21,4)	1/2 (50,0)	0,90	28,6 (NP)
Seroconversión después 2ª dosis	123/134 (91,8)	103/104 (99,0)	0,018	7,2 (0,9-13,7)
Seroconversión acumulada	146/157 (93,0)	152/153 (99,3)	0,006	6,4 (1,6-11,9)

* Seroconversión se definió como un aumento en el título de anticuerpos que fue por lo menos cuatro veces más alto que el valor esperado de la disminución de los anticuerpos derivados de la madre. Seroconversión acumulada refleja la suma de las seroconversiones que ocurrieron después de la primera y de la segunda dosis. Los valores p se calcularon mediante X^2 (con la prueba de corrección de Yates o con la prueba exacta de Fisher si el número de participantes en la celda fue de 5 o menos). NP significa no presente (ej. el número de participantes en la celda fue muy pequeño para calcular significativamente el intervalo de confianza del 95%)

Las diferencias entre los grupos en los porcentajes de seroconversión acumulada después de dos dosis para los diferentes serotipos fueron las siguientes: 6,4 puntos

porcentuales en el caso del tipo 1 (IC 95%: 2,0 a 11,7), 1,9 puntos porcentuales para el tipo 2 (IC 95%: -1,5 a 5,9), y 6,4 puntos porcentuales para el tipo 3 (IC 95%: 1,6 a 11,9) (Tabla 6).

Tabla 7. Mediana del recíproco de los títulos de anticuerpos por grupo y fecha*.

Visita	Dosis Fraccionada (n=157) título (IC 95%)	Dosis Completa (n=153) título (IC 95%)	Valor de p†
Poliovirus tipo 1			
4 meses	<8(<8-<8)	<8(<8-<8)	NS
8 meses	<8(<8-<8)	11 (9-14)	NS
8 meses y 7 días	713 (566-898)‡	≥1448 (≥1448-≥1448)«	<0,001
8 meses y 30 días	450 (357-566) ‡	≥1448 (≥1448-≥1448)«	<0,001
Poliovirus tipo 2			
4 meses	<8(<8-<8)	<8(<8-9)	NS
8 meses	9 (<8-11)	28 (18-36)	NS
8 meses y 7 días	≥1448 (≥1448-≥1448)¶	≥1448 (≥1448-≥1448)»	<0,001
8 meses y 30 días	≥1448 (≥1448-≥1448)¶	≥1448 (≥1448-≥1448)»	<0,001
Poliovirus tipo 3			
4 meses	<8(<8-<8)	<8(<8-<8)	NS
8 meses	<8(<8-<8)	<8(<8-<8)	NS
8 meses y 7 días	357 (225-566)**	≥1448 (≥1448-≥1448)††	<0,001
8 meses y 30 días	71 (36-113)**	898 (566-≥1448) ††	<0,001

* La mediana de los títulos y el correspondiente intervalo de confianza 95% (IC) están por encima o por debajo de los rangos de dilución observados (recíproco del título, 8-1224)

† los valores de p para la distribución de los títulos de anticuerpos fueron calculados de acuerdo con la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. NS significa no significativo.

‡p=0,001 para la comparación dentro del grupo

«p=0,02 para la comparación dentro del grupo

¶p=0,004 para la comparación dentro del grupo

»p=0,30 para la comparación dentro del grupo

**p<0,001 para la comparación dentro del grupo

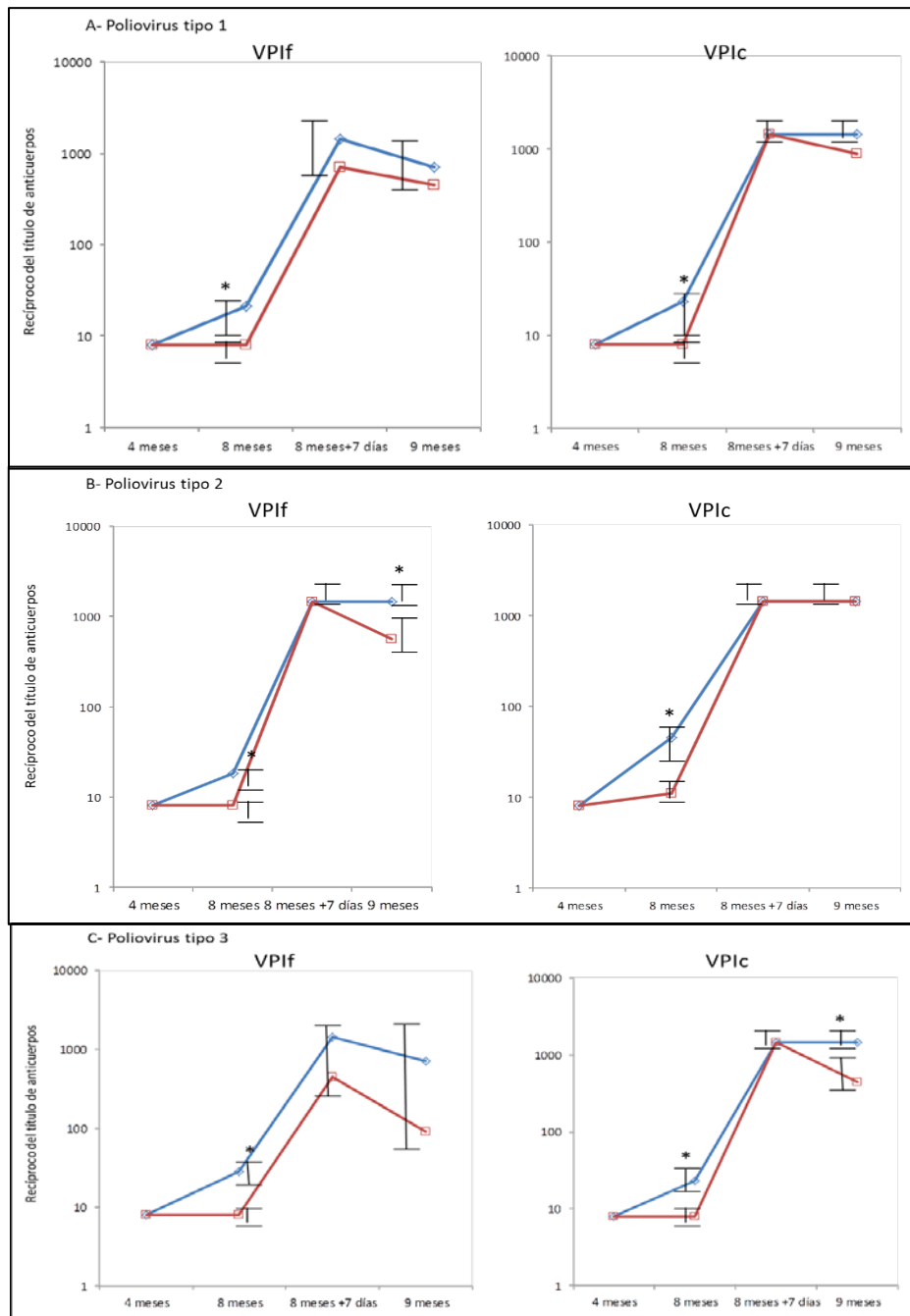
††p=0,001 para la comparación dentro del grupo

Las medianas de los recíprocos de títulos de anticuerpos contra el poliovirus 1 en los dos grupos fueron similares a los cuatro meses (<8) y se mantuvieron inferiores a ocho o aumentaron ligeramente (a 11) a los ocho meses. Sin embargo, a los ocho meses y siete días, los títulos de ambos grupos mostraron un importante incremento (de 713 en el grupo de dosis fraccionada a ≥1 448 en el grupo de dosis completa, p<0,001). Los títulos se mantuvieron relativamente estables a los ocho meses y 30 días (450 en el grupo de dosis fraccionada y ≥1 448 en el grupo de dosis completa, p<0,001). Del mismo modo, la mediana de los recíprocos de los títulos de anticuerpos contra el poliovirus 2 fueron similares a los cuatro meses (<8), aumentó a los ocho meses a nueve en el grupo de dosis fraccionada y a 28 en el grupo de dosis completa, se elevaron a los ocho meses y siete días a ≥1 448 en ambos grupos (p<0,001), y a los

ocho meses y 30 días se mantuvieron en 898 para el grupo de dosis fraccionada y ≥ 1 448 para el grupo de dosis completa ($p < 0,001$).

Por último, la mediana de los recíprocos de los títulos de anticuerpos a poliovirus 3 a los cuatro meses y ocho meses fueron inferiores a ocho en ambos grupos, aumentaron a los ocho meses y siete días a 357 en el grupo de dosis fraccionada y a ≥ 1 448 en el grupo de dosis completa ($p < 0,001$), y luego disminuyó a los ocho meses y 30 días a 71 en el grupo de dosis fraccionada y 898 en el grupo de dosis completa ($p < 0,001$) (Tabla 7).

La Figura 2 muestra la mediana de los recíprocos de los títulos de anticuerpos de acuerdo al grupo de estudio y el estado de seroconversión después de la primera dosis de VPI a los cuatro meses. Como era de esperar, la mediana de los títulos difirió significativamente entre los dos grupos a los ocho meses y no difirió de forma significativa a los ocho meses y siete días o a los ocho meses y 30 días (con excepción del título a poliovirus 2 en el grupo de dosis fraccionada y para poliovirus 3 en el grupo de dosis completa).



- A- Mediana de los títulos de anticuerpos a polio 1
 - B- Mediana de los títulos de anticuerpos a polio 2
 - C- Mediana de los títulos de anticuerpos a polio 3
- Las barras denotan 95% de intervalos de confianza y los * significan $p < 0,05$
 Las líneas rojas denotan no seroconversión después de la primera dosis
 Las líneas azules denotan seroconversión después de la primera dosis

Figura 2. Mediana de los títulos de anticuerpos en cada visita de acuerdo al grupo de estudio y al estado de la seroconversión después de la primera dosis.

La mayoría de los eventos adversos se clasificaron como leves en intensidad y no serios en consecuencia (Tabla 8). Las reacciones leves en el sitio de la inyección fueron frecuentes, especialmente induración, dolor y enrojecimiento. Hubo 114 eventos adversos en el grupo de dosis fraccionada, en comparación con 11 en el grupo de dosis completa. Entre los 114 eventos adversos en el grupo de dosis fraccionada, 84 (73,7%) eran enrojecimiento en el sitio de la inyección, 25 (21,9%) induración en el sitio de la inyección, tres (2,6%) temperatura de 38,5°C o más, y otros dos eventos. Todas las reacciones en el sitio de la inyección, excepto una, involucraron un área más pequeña a los cinco mm de diámetro.

Como era de esperar, la prevalencia de estos eventos en el grupo de dosis fraccionada, que recibió inyecciones intradérmicas, fue significativamente más alta que en el grupo de dosis completa, que recibió inyecciones intramusculares (Tabla 8).

Tabla 8. Eventos Adversos de acuerdo al grupo y a las dosis de vacuna.*

Evento	Dosis Fraccionada VPI (n=157)		Dosis Completa VPI (n=157)	
	Dosis 1 número (%)	Dosis 2 número (%)	Dosis 1 número (%)	Dosis 2 número (%)
Temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (1,3)	0
Infiltración	0	1 (0,6)	0	0
Enrojecimiento	47 (30,0)‡	37 (23,6)»	3 (2,0) ‡	2 (1,3) »
Induración	11 (7,0)¶	14 (8,9)«	2 (1,3) ¶	1 (0,7) «
Otras	1 (0,6)**	0	1 (0,7)††	0

*Entre los 5 niños que elevaron temperatura, esta fue entre 38,0 y 38,9°C, y se clasificó como moderada en intensidad, todos los otros eventos adversos fueron clasificados como leves, excepto en el caso de un niño del grupo de dosis fraccionada quien después de la primera dosis tuvo una induración con medición de diámetro de 0.6mm la cual fue clasificada como moderada.

†Infiltración fue definida como una combinación de signos locales y síntomas (enrojecimiento, induración y dolor)

‡p<0,001 para la diferencia entre los grupos del enrojecimiento después de la dosis 1

» p<0,001 para la diferencia entre los grupos del enrojecimiento después de la dosis 2

¶p=0,03 para la diferencia entre los grupos de la induración después de la dosis 1

« p=0,02 para la diferencia entre los grupos de la induración después de la dosis 2

**Este paciente presentó intranquilidad

†† Este paciente presentó decaimiento

IV.2.2. Discusión

Este estudio proporciona datos sobre una respuesta inmune de sensibilización (priming) después de la administración de una dosis inicial fraccionada de VPI y de la seroconversión tras la administración de una primera dosis, una segunda dosis, o un régimen de dos dosis acumuladas de VPI (cuatro y ocho meses después del nacimiento) que puede ser apropiado para la etapa posterior a la erradicación de los poliovirus salvajes.

El estudio mostró que:

- después de una primera dosis de VPI, la seroconversión y la sensibilización inmunológica (priming) dieron lugar a una respuesta inmune en al menos el 90% de los lactantes.
- la administración de VPI en los niños a los cuatro meses y ocho meses de edad dio lugar a la seroconversión con altos títulos de anticuerpos en más de 90% en los lactantes, independientemente de si se utilizaron dosis fraccionadas o completas.
- aunque la mediana de los títulos de anticuerpos fue alta para ambos grupos de estudio, fue significativamente menor en el grupo de dosis fraccionada tanto a los siete días como a los 30 días después de una segunda vacunación con VPI.

No se identificaron problemas graves de seguridad.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la respuesta inmune de sensibilización (priming) después de una sola dosis de VPI. Los resultados sugieren que el 86,9% o más de los lactantes que no seroconvirtieron después de una primera dosis de VPI tenían respuesta inmune de sensibilización. La magnitud del aumento de la mediana de los títulos de anticuerpos en el período de siete días después de la administración de una segunda dosis de VPI es digna de mención, así como el descenso en los títulos entre las evaluaciones realizadas a los ocho meses y siete días y a los ocho meses y 30 días. No estamos sugiriendo que la respuesta inmune de sensibilización sea protectora contra la enfermedad clínica, pero consideramos que puede convertirse en una certeza cuando se disponga de más datos.

Un ensayo anterior sugiere que la eficacia de una sola dosis de VPI es baja, pero el estudio tuvo limitaciones. Los intervalos de confianza para las estimaciones de la eficacia fueron amplios (130). Por otro lado, los datos de los países en los cuales una sola dosis de VPI fue seguida por una dosis de VPO, como Hungría, y el análisis de los datos de otros países en los que se utiliza un esquema secuencial, sugieren que una sola dosis de VPI ha sido eficaz contra la poliomielitis paralítica asociada a los poliovirus Sabin de la VPO (131, 132).

Los resultados de este estudio fueron científicamente relevantes para los debates políticos respecto al cambio instrumentado globalmente, de la VPO trivalente de rutina por la VPO bivalente y una inmunización suplementaria.

Se encontró que para el poliovirus tipo 2, una sola dosis fraccionada produce seroconversión en casi la mitad de los niños (47,1%) y una respuesta de sensibilización en casi todos aquellos que no tuvieron seroconversión (94,0%). En estudios realizados en Cuba y otros países, los esquemas de dos dosis inducen porcentajes de seroconversión de más de un 80%, en particular cuando se administran a los dos y cuatro meses de edad (134-136). Estos resultados amplían los hallazgos y sugieren que

para la era post-erradicación, el administrar dos dosis de VPI en las edades de cuatro y ocho meses (que en el estudio resultó en casi el 100% de seroconversión y títulos altos de anticuerpos en el grupo de dosis completa, con tasas de seroconversión moderadamente inferiores y significativamente más bajos títulos de anticuerpos en el grupo de dosis fraccionada) podría proporcionar una alternativa de menor costo que los esquemas de tres y cuatro dosis que actualmente se utilizan (137, 138).

Este ensayo también aumenta el número de opciones estratégicas que podrían hacer más asequible el uso de la VPI en los países en desarrollo. Dos dosis fraccionadas de VPI administradas en un programa apropiado (por ejemplo, una edad más avanzada en la administración y un intervalo más largo entre las dosis) inducen seroconversión en una alta proporción de los vacunados (> 90%) y reducen inmediatamente el costo de la vacunación con un esquema al estilo de los actuales, de \$6,00 por persona vacunada (basado en precio de adquisición para la UNICEF de la VPI de aproximadamente \$3,00 por dosis) a \$1,20. Un esquema de una sola dosis de VPI para sensibilización podría reducir aún más el costo a 60 centavos de dólar (139-141).

El estudio tuvo algunas limitaciones. Aunque se hizo todo lo posible para evitar la exposición secundaria al virus de la vacuna, se identificaron y se retiraron seis niños a causa de la exposición demostrada o probable con la VPO administrada durante las campañas de inmunización en Cuba de febrero y mayo de 2009. Un asunto por investigar es la incertidumbre respecto a la persistencia, a largo plazo, de los títulos de anticuerpos en los países en desarrollo. Los datos de los países industrializados indican que los títulos de anticuerpos disminuyen rápidamente después de la inmunización y se mantienen relativamente estables durante muchos años (142).

Hubo mayor cantidad de eventos adversos menores asociados con el uso de VPI en dosis fraccionadas que con la dosis completa de VPI, debido al hecho de que las dosis fraccionadas se administraron por vía intradérmica. Encuestas previas realizadas a los padres demostraron que el aumento de los eventos adversos locales menores, después de la administración intradérmica de VPI, no afecta la preferencia con respecto a la vía de administración (135, 136).

El estudio indica que la administración de una sola dosis fraccionada de VPI para la sensibilización inmunológica es la alternativa de menor costo posible frente a los esquemas en los cuales se utilizan varias dosis completas. También es una alternativa viable para la vacuna VPI en combinación hexavalente cuando esté disponible para su uso en países en desarrollo.

Una dosis fraccionada se puede administrar junto con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) en niños entre cuatro y seis meses de edad, o junto con la vacuna contra el sarampión en niños entre nueve y 12 meses de edad. Si es necesaria

una protección completa contra la poliomielitis (por ejemplo, si se prevé un brote), una segunda dosis fraccionada o una dosis completa podrían administrarse rápidamente en campañas masivas. Se espera que esta segunda dosis pueda aumentar con celeridad los títulos de anticuerpos a niveles altos (especialmente en aquellos cuyo sistema inmunológico ha sido sensibilizado). Además, dado que la eficacia vacunal es probablemente dependiente de la producción de anticuerpos, este refuerzo protegería a cada niño de las consecuencias de la poliomielitis parálítica a un costo asequible.

IV.3. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de dos inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la Vacuna de Polio Inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au. IDENTIFICADOR: ACTRN12612000482864)

IV.3.1. Resultados

Un total de 729 participantes cuyos padres consintieron, se asignaron al azar a cada grupo de estudio: 146 recibieron VPI a dosis completa por vía intramuscular (VPIc); 134 recibieron VPI en dosis fraccionada administrada intradérmicamente con jeringuilla BCG y aguja (VPIbcg); 145 recibieron VPI en dosis fraccionada administrada intradérmicamente con el inyector sin agujas Bioject 2000 (VPIbioject); 153 recibieron VPI en dosis fraccionada administrada intradérmicamente con el inyector sin agujas ID Pen (VPIidpen) y 151 recibieron VPI en dosis fraccionada administrada intradérmicamente con el inyector sin agujas Tropis (VPItropis).

La Tabla 9 muestra que la seroprevalencia el día cero del estudio no difirió entre los grupos y fue por encima del 90% para los serotipos 1 y 2 de poliovirus; y por encima del 80% para el tipo 3. Los títulos de anticuerpos al día cero fueron muy altos en todos los grupos de estudios, pero especialmente para el poliovirus serotipo 1; los título ≥ 1024 se observaron en el 32,8% (239/729), 7,5% (55/729) y 2,9% (21/729) de los niños para los serotipos 1, 2 y 3, respectivamente.

Tabla 9. Seroprevalencia basal (día cero) y final (día 21) entre los niños de los diferentes grupos vacunados con VPIc o VPIf.

	VPIc n=146	VPIbcg n=134	VPIbioject n=145	VPIidpen n=153	VPItropis n=151	TOTAL n=729
Seroprevalencia tiempo 0						
Polio 1						
n (% positivos)	137 (93,8)	123 (91,8)	140 (96,6)	141 (92,2)	141 (93,4)	682 (93,6)
Mediana Títulos (IC95%)	713 (508,898)	713 (566,898)	713 (450,898)	566 (458,898)	713 (566,898)	713 (566,713)
Polio 2						
n (% positivos)	143 (97,9)	127 (94,8)	143 (98,0)	149 (97,4)	148 (98,0)	710 (97,4)
Mediana Títulos (IC95%)	284 (254,357)	357 (284,357)	284 (225,357)	284 (225,284)	284 (225,357)	284 (284,284)
Polio 3						
n (% positivos)	123 (84,2)	108 (80,6)	129 (89,0)	137 (89,5)	133 (88,1)	630 (86,4)
Mediana Títulos (IC95%)	103 (71,142)	102 (64,113)	90 (90,142)	113 (90,142)	90 (71,113)	113 (90,113)
Seroprevalencia final						
Polio 1						
n (% positivos)	144 (98,6)	128 (95,5)	143 (98,6)	151 (98,7)	148 (98,0)	714 (97,9)
Mediana Títulos (IC95%)	4499 (3573,5664)	1423 (1130,1791)	1423 (1423,1791)	898 (713,1130)	1423 (1130,1423)	1423 (1423,1791)
Polio 2						
n (% positivos)	146 (100)	130 (97,0)	143 (98,6)	150 (98,0)	149 (98,7)	718 (98,5)
Mediana Títulos (IC95%)	2839 (2255,3573)	1130 (898,1423)	1130 (713,1423)	566 (450,713)	1130 (898,1130)	1130 (898,1130)
Polio 3						
n (% positivos)	145 (99,3)	127 (94,8)	141 (97,2)	146 (95,4)	144 (95,4)	703 (96,4)
Mediana Títulos (IC95%)	4499 (3573,4499)	1130 (713,1423)	1423 (1130,1791)	566 (357,713)	1423 (898,1791)	1423 (1130,1423)

IC-Intervalo de confianza

Tabla 10. Proporción de niños con respuesta de anticuerpos 21 días después de la vacunación con títulos de base ≤ 362 .

	Grupo de estudio	VPIc**	VPIbcg*	VPIbioject*	VPIidpen*	VPItropis*	Todos los fraccionados excepto VPIidpen
Polio 1	Respuesta inmune (95% IC)	51/57 (89,5%) (78,9-95,1)	21/43 (48,8%) (34,6-63,2)	32/54 (59,3%) (46,0-71,3)	23/57 (40,4%) (28,6-53,3)	28/52 (53,8%) (40,5-66,7)	81/149 (54,4%) (46,4-62,1)
	Respuesta inmune (95% IC)	80/91 (87,9%) (79,6-93,1)	40/81 (49,4%) (38,8-60,0)	45/87 (51,7%) (41,4-61,9)	24/106 (22,6%) (15,7-31,5)	55/101 (54,5%) (44,8-63,8)	140/269 (52,0%) (46,1-57,9)
	Respuesta inmune (95% IC)	120/124 (96,8%) (92,0-98,7)	93/118 (78,8%) (70,6-85,2)	103/125 (82,4%) (74,8-88,1)	54/121 (44,6%) (36,1-53,5)	98/132 (74,2%) (66,2-80,9)	294/375 (78,4%) (74,0-82,3)

**VPI dosis completa

*Vpi dosis fraccionada

IC-Intervalo de confianza

La Tabla 10 muestra el análisis de la respuesta inmune que se restringió a sujetos con título de seroprevalencia inicial ≤ 362 . La respuesta inmune lograda con la jeringa BCG y con los dispositivos Bioject 2000 y Tropis no fue diferente; sin embargo, la respuesta inmune lograda con el dispositivo ID Pen fue significativamente menor ($p < 0,05$) para los tres serotipos. La respuesta inmune después de la administración de la VPI, en dosis fraccionada, fue inferior a la de la dosis completa para los tres serotipos.

La seroconversión entre los días cero y 21 se analizó en niños que fueron seronegativos para el tipo 3, al inicio del estudio. Este análisis no fue posible para los serotipos 1 y 2 porque sólo muy pocos niños fueron seronegativos al inicio del estudio para estos serotipos. El porcentaje de seroconversión inducido por las dosis fraccionadas fue inferior en comparación con la dosis completa (Fig. 3). Esto ocurrió tanto para la administración intradérmica con jeringuilla BCG como para los tres inyectores sin aguja.

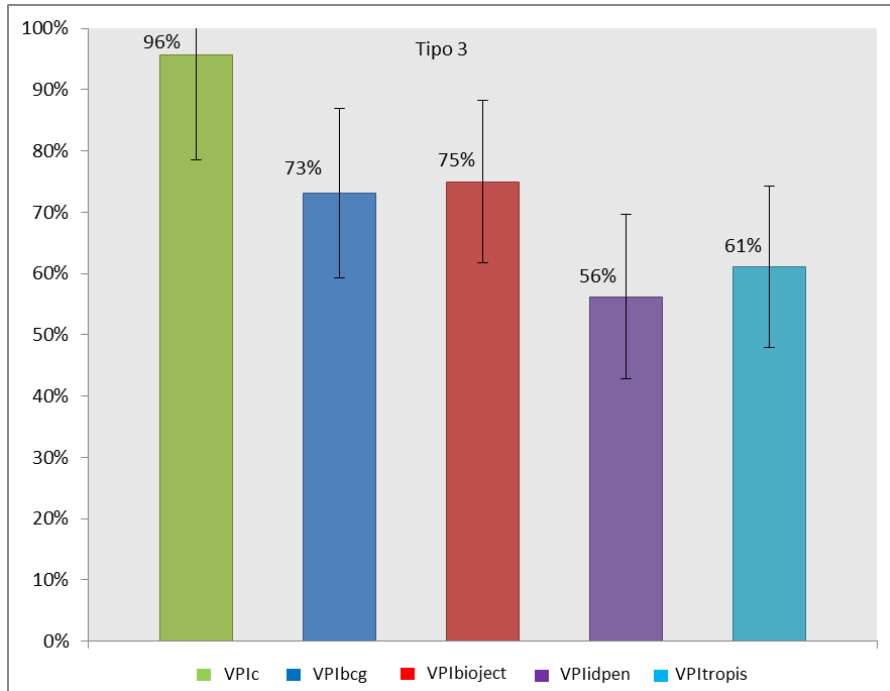


Figura 3. Proporción de niños (IC 95%) con seroconversión a polio 3 a los 21 días después de la administración de VPI entre los seronegativos en tiempo cero.

Debido a que la seroprevalencia inicial y los títulos fueron altos, se realizó un análisis de asociación entre la respuesta inmune y el título al tiempo cero. Para este análisis, excluimos al grupo VPIidpen (inyector ID Pen) y se combinaron los otros tres grupos intradérmicos.

Para los tres serotipos de poliovirus y todos los puntos de corte del título tiempo cero, la aplicación intradérmica de la VPI dio como resultado una menor proporción de respuesta inmune que la aplicación intramuscular de la dosis completa de la VPI. No se observó ninguna tendencia que sugiera una asociación entre el título de tiempo cero y la probabilidad de respuesta inmune (Fig. 4).

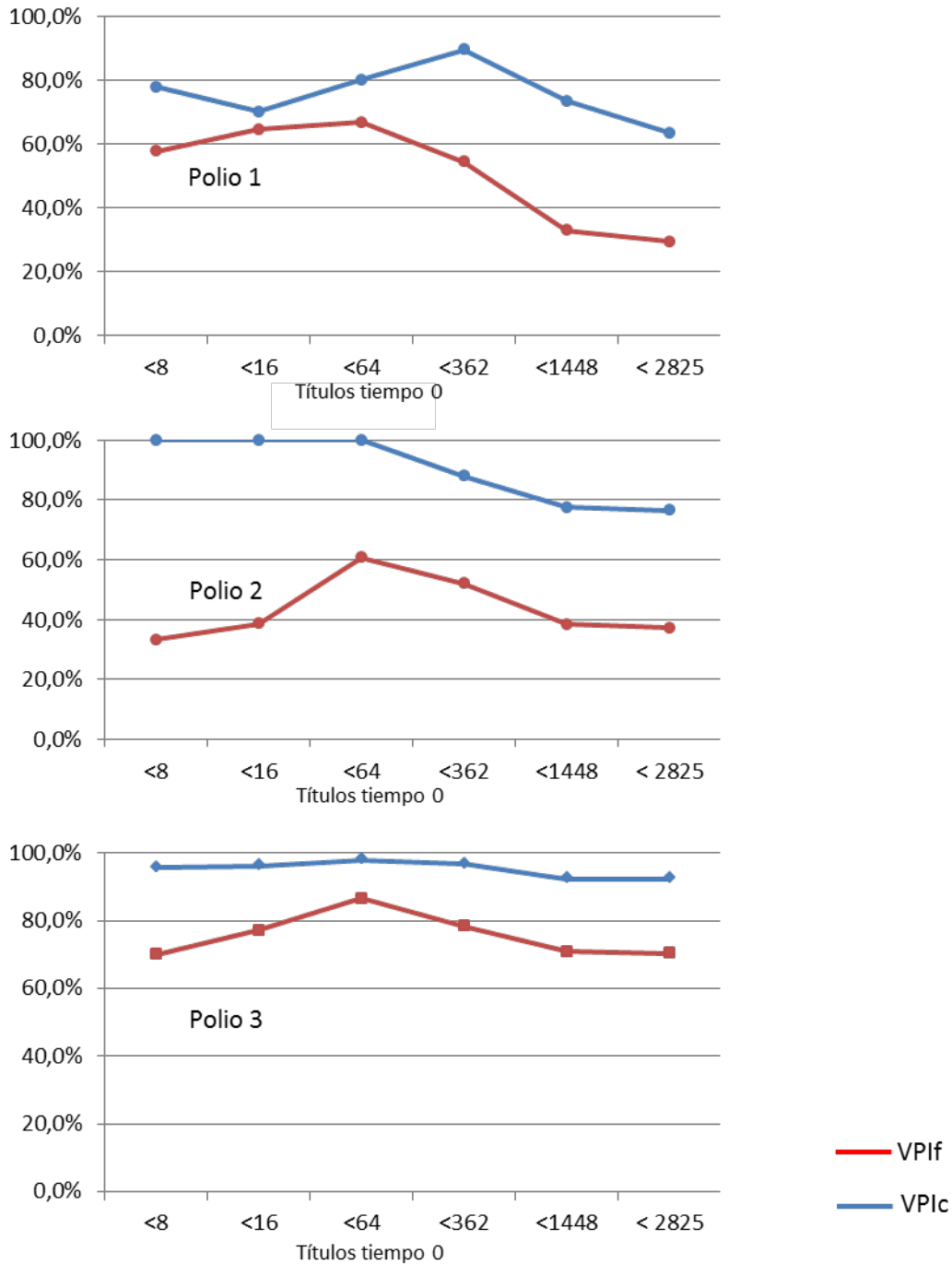


Figura 4. Proporción de niños con respuesta inmune 21 días después de la VPIc o VPIf en relación con los títulos de anticuerpos en tiempo cero (se excluyen los resultados del grupo VPIldipen en los resultados de VPIf).

La mayoría de las respuestas inmunes ocurrieron entre el tercer y séptimo día para los tres serotipos y para ambas dosis, completa y fraccionada (Figura 5). No observamos ninguna diferencia estadística en la velocidad de la respuesta inmune entre la dosis

completa y la fraccionada. La respuesta anamnésica fue prevalente para los tres serotipos (>75%), sin embargo, la respuesta anamnésica rápida fue escasa (<10%).

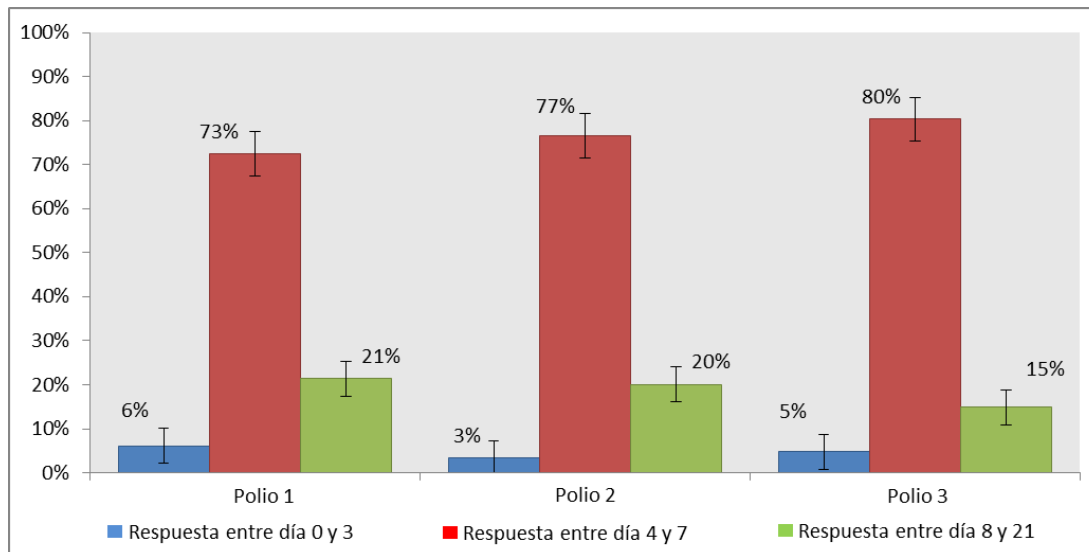


Figura 5. Respuesta inmune rápida: proporción de respuestas inmunes detectadas entre los días cero y tres; cuatro y siete; y ocho y 21.

No se informaron eventos adversos serios después de la administración de VPI en dosis completas o fraccionadas. Los eventos adversos menores incluyeron fiebre y reacciones locales. En los grupos de estudio con inyectores se observó mayor proporción no significativa de enrojecimiento, induración e infiltración que en el grupo vacunado con agujas y jeringas (Tabla 11).

Tabla 11. Eventos adversos observados entre los días cero y siete después de la administración de VPI.

Grupo de estudio	n	Fiebre n (%)	Enrojecimiento n (%)	Induración n (%)	Infiltración n (%)	Otros n (%)
VPIc	146	8 (5,5)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VPIbcg	134	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VPIbioject	145	1 (0,7)	8 (5,5)	10 (6,9)	9 (6,2)	1 ^a (0,7)
VPIidpen	153	2 (1,3)	0 (0)	3 (2)	4 (2,6)	0 (0)
VPItropis	151	6 (4)	1 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,7)	0 (0)

^a debilidad

IV.3.2. Discusión

El estudio mostró que la vacunación intradérmica de la VPI con el inyector Tropis, de nuevo desarrollo, indujo una respuesta inmune similar cuando se compara con la administración con jeringuilla BCG y aguja, así como con el inyector convencional Bioject 2000. Además, los trabajadores de la salud preferían utilizar los inyectores sin

aguja más que la jeringuilla de BCG con aguja para administración intradérmica y no expresaron preocupaciones acerca de la seguridad de los inyectores sin aguja.

Los datos serológicos sugieren una respuesta inmune más baja luego de la administración de la VPIf por vía intradérmica en comparación con VPIc administrada por vía intramuscular. La dosis fraccionada indujo una respuesta inmune inferior para los tres serotipos de poliovirus en su efecto de refuerzo, así como en la seroconversión para el serotipo 3. Sin embargo, los altos títulos de anticuerpos al tiempo cero, especialmente para el serotipo 1, pudieron influir en la magnitud de la respuesta inmune. Por esta razón se intentó discriminar el efecto que el título alto al tiempo cero podría haber tenido en la respuesta inmune. No obstante, para cada valor de título la dosis completa indujo una mayor proporción de respuesta inmune que VPIf.

Se lograron altos títulos iniciales de anticuerpos contra la polio con dos dosis de VPO producida por Novartis que había sido administrada a todos los niños durante la campaña antipoliomielítica de 2012, como parte del programa de inmunización de Cuba. Se ha descrito que administrar VPO en campañas da como resultado una mayor inmunogenicidad que con su utilización en la inmunización de rutina (143-145). En consecuencia, las diluciones de suero se realizaron por encima del valor de la que comúnmente se utiliza, de 1: 1 024 (146, 147).

El estudio demostró la rapidez de la respuesta inmune después de la administración de VPI y sugiere que, en la mayoría de los casos, el aumento en los títulos de anticuerpos ocurre entre tres y seis días después de la vacunación; y que para el día siete la mayoría de las respuestas se logran. Este hallazgo enfatiza nuevamente la importancia de una respuesta rápida para combatir los brotes y puede ayudar a formular recomendaciones de inmunización para viajes desde y hacia áreas infectadas por la polio (148-150).

Un estudio previo realizado en Cuba, sobre la administración de VPIf, demostró una excelente inmunogenicidad cuando se aplica en un esquema de tres dosis con la edad e intervalo apropiados entre dosis (135); también demostró que una sola dosis de VPIf indujo >90% de respuesta inmune (ya sea a través sensibilización inmunológica o seroconversión) en niños de cuatro meses no vacunados previamente (151).

Los resultados de la presente investigación son sin embargo, más comparables a los de otro llevado a cabo en la India donde también la VPIf indujo una respuesta inmune significativamente más baja que la VPIc (163). Una explicación plausible podría ser que los altos títulos de anticuerpos preexistentes detectados al inicio del estudio en India, así como en este ensayo en Cuba, neutralizan el antígeno de la vacuna diferencialmente para la administración intradérmica que incluye sólo 1/5 del antígeno contenido en una dosis completa. La menor respuesta inmune lograda después de la

VPIf en este estudio merece una futura evaluación. Sin embargo, al final del estudio, los porcentajes de seropositividad fueron similares en los grupos de intervención. La dosis fraccionada puede adecuarse como un sustituto de la dosis completa en vacunaciones iniciales o como una dosis única para sensibilización y seroconversión en niños no previamente inmunizados (153).

Los decisores deben evaluar si la menor inmunogenicidad de la dosis fraccionada de VPI es suficiente para proporcionar una protección adecuada a nivel poblacional en el escenario final de la erradicación de la poliomielitis, y si la disminución de inmunogenicidad justifica el ahorro de costos. Algunos países pudieran considerar duplicar el contenido de antígeno en la dosis fraccionada (desde 1/5 a 2/5 de la dosis de VPI) o utilizar dos dosis de VPIf secuencialmente (154).

El estudio demostró que el inyector Tropis, recientemente desarrollado, facilitaría y estandarizaría la administración intradérmica de la VPIf.

IV.4. Ensayo clínico para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de los candidatos vacunales VPI-Sabin y VPI-Sabin adyuvada con aluminio aplicados por vía intramuscular. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12612000465853)

IV.4.1. Resultados

Un total de 86 sujetos que consintieron fueron seleccionados para participar en el estudio; de estos, 26 fueron excluidos por las siguientes causas: tres no cumplieron los criterios de inclusión debido a niveles de aminotransferasas elevados y 23 no se presentaron para la vacunación. No hubo abandono en los inscritos. Los sesenta incluidos fueron asignados al azar a cada grupo de estudio: 20 recibieron la VPI Sabin por vía intramuscular a dosis completa (VPIsabin); 20 recibieron la VPI Sabin adyuvada con aluminio por vía intramuscular a dosis completa (VPIsabin+Al) y 20 recibieron la VPI Salk por vía intramuscular a dosis completa (VPIsalk). Este último grupo constituyó el control del estudio.

El 100% de los voluntarios completaron las visitas de seguimiento. Durante el período de estudio, los sujetos no quedaron expuestos a la VPO porque no hubo una campaña de inmunización durante ese período, y la VPO no es parte del esquema de vacunación de rutina en Cuba.

En la Tabla 12 se muestran las características demográficas iniciales, la seroprevalencia basal y el título de anticuerpos neutralizantes contra los tres serotipos de poliovirus. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos, por lo que se consideraron homogéneos. Antes de la vacunación, el porcentaje de seroprevalencia (% de aquellos con títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 8) fue de 80-95%, 90-100%, 85-90% contra los poliovirus tipos 1, 2 y 3, respectivamente.

Tabla 12. Características demográficas iniciales, seroprevalencia basal y título de anticuerpos neutralizantes contra los tres serotipos de poliovirus.

		VPIsabin (n=20)	VPIsabin+AI (n=20)	VPIsalk (n=20)
Edad (DE)		21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2
Años de la última VPO (DE)		12 ± 2	12 ± 2	12 ± 2
Seroprevalencia	Polio 1	95%	90%	80%
	Polio 2	90%	90%	100%
	Polio 3	90%	90%	85%
Mediana (95% IC)	Títulos Polio 1	36 (25,5-102)	71 (14-225)	57 (23-90)
	Polio 2	57 (36-179)	90 (57-128)	51 (28-90)
	Polio 3	28 (18-71)	32 (18-67,5)	37 (23-57)

DE: desviación estándar

IC: intervalo de confianza

En general, todos los eventos adversos fueron menores y la frecuencia y la gravedad de los mismos fue similar entre los grupos. La Tabla 13 muestra el número de sujetos con reacciones locales y sistémicas en cada grupo.

Tabla 13. Número de sujetos con eventos adversos reportados durante los primeros siete días de vacunados de acuerdo al grupo de estudio.

Evento adverso	VPIsabin (n=20)	VPIsabin+AI (n=20)	VPIsalk (n=20)
Locales			
Dolor*	7	1	3
Reducción de movimientos	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0
Edema	0	0	0
Induración	0	0	0
Absesos	0	0	0
Necrosis	0	0	0
Otras	0	0	0
Sistémicos			
Fiebre	0	0	1**
Cefalea	0	2	0
Decaimiento	0	0	0
Shock anafiláctico	0	0	0
Otras	0	0	0

* todos los dolores fueron clasificados como menores

** (Fiebre) temperatura axilar >37,5°C y asociada a enfermedad respiratoria alta no relacionada con la vacunación

El 18% de los sujetos (siete en el grupo VPIsabin, uno en el VPIsabin+AI y tres en el VPIsalk) experimentaron dolor leve. En todos los voluntarios el dolor desapareció en las primeras 24 horas, a excepción de un sujeto que aún notó dolor leve a las 24 horas, el cual desapareció en las siguientes. No se documentó dolor moderado o severo ni otros eventos adversos locales.

La fiebre se definió como la temperatura corporal axilar documentada $>37,5^{\circ}\text{C}$. La Tabla 14 muestra el promedio, la mínima y máxima temperatura del cuerpo medida antes de la vacunación y 24 h, 48 h, 72 h y siete días después para los tres grupos. Un sujeto del grupo VPIsalk experimentó una temperatura de 38°C a las 24 h, que se asoció con una enfermedad respiratoria y se resolvió dentro de las próximas 24 h. Dos sujetos del grupo VPIsabin+AI presentaron cefalea leve a las 24 h que se resolvió después de 48 h. No se observó ninguna otra reacción adversa sistémica.

Tabla 14. Temperatura corporal axilar antes y después de la vacunación por grupo de estudio.

Temperatura corporal axilar ($^{\circ}\text{C}$) *						
Grupo		1 hora	24 horas	48 horas	72 horas	7 días
VPIsabin (n=20)	Mediana	36,3	36,2	36,1	36,1	36,2
	Mínima	35,2	35,7	35,7	35,5	36
	Máxima	36,7	36,5	36,5	36,5	36,8
VPIsabin+AI (n=20)	Mediana	36,2	36,3	36,1	36,1	36,2
	Mínima	35,5	36	35,7	35,6	35,7
	Máxima	36,8	36,6	36,5	36,7	36,5
VPIsalk (n=20)	Mediana	36,3	36,3	36,2	36,2	36,3
	Mínima	35,5	35,7	36	35,8	36
	Máxima	37,1	38	36,5	36,5	36,6

* (Fiebre) temperatura axilar $>37,5^{\circ}\text{C}$

La Tabla 15 muestra el porcentaje de sujetos seropositivos y la mediana de títulos de anticuerpos después de la vacunación por grupo de estudio. La totalidad de sujetos de todos los grupos resultaron seropositivos contra todos los serotipos de poliovirus. La respuesta inmune de refuerzo fue del 100%, excepto para el grupo VPIsabin+AI contra el tipo 1 (90,0%) y el grupo VPIsalk contra el tipo 2 (90,0%). Hubo un aumento significativo de más de 6 veces en las medianas de los títulos de anticuerpos pre y post-vacunación contra los de poliovirus tipos 1-3 en los tres grupos ($p<0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de los títulos post-vacunales en todos los grupos contra todos los serotipos.

Tabla 15. Seroprevalencia de anticuerpos y mediana de títulos por serotipo de poliovirus y grupo de estudio 28 días después de la vacunación.

Prevalencia	VPIsabin (n=20)	VPIsabin+AI (n=20)	VPIsalk (n=20)
Polio 1			
Seroprevelencia (%)	100%	100%	100%
Respuesta de refuerzo (%)	100%	90%	100%
Mediana títulos ^a (95% IC)	8053 (4036-11 300)	4036 (2255-5664)	3573 (2839-5664)
Polio 2			
Seroprevelencia (%)	100%	100%	100%
Respuesta de refuerzo (%)	100%	100%	90%
Mediana títulos ^a (95% IC)	7130 (5664-8976)	8053 (5081-10138)	5664 (4036-8976)
Polio 3			
Seroprevelencia (%)	100%	100%	100%
Respuesta de refuerzo (%)	100%	100%	100%
Mediana títulos ^a (95% IC)	4499 (3206-5664)	6397 (3669-16068)	4036 (2023-10 138)

IC: intervalo de confianza

^a Proporción de sujetos con seroconversión desde seronegativos (títulos <8) a seropositivos (títulos ≥8) o como un incremento de >4 veces el título de anticuerpos 28 días después de la vacunación

A los 21-22 meses, todos los sujetos tenían títulos de anticuerpos detectables para todos los tipos de poliovirus Sabin, con mediana de títulos de anticuerpos más altas para poliovirus tipos 1 y 2 en el grupo de estudio VPI Sabin, y para poliovirus tipo 3, en un grupo VPI Sabin adyuvada. Las medianas de los títulos fueron más bajas para todos los serotipos de poliovirus en el grupo VPI Salk (Tabla 16).

Tabla 16. Mediana de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra poliovirus, 21-22 meses después de la vacunación.

	VPIsabin (n=20)	VPIsabin+AI (n=20)	VPIsalk (n=20)
Polio 1			
Título de anticuerpos	508	450	450
IC 95%	(284-1130)	(225-566)	(357-713)
Polio 2			
Título de anticuerpos	404	357	255
IC 95%	(284-566)	(179-566)	(179-450)
Polio 3			
Título de anticuerpos	450	566	321
IC 95%	(225-713)	(113-898)	(255-566)

IC: intervalo de confianza

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la disminución de títulos de anticuerpos entre el día 28 y los 21-22 meses, para los grupos VPIsalk, VPIsabin y VPIsabin-AI, con un porcentaje de reducción relativa en las medianas de títulos de anticuerpos por serotipo de poliovirus de 92,1%, 92,1%, 87,4% para poliovirus tipo 1 ($p=0,54$, $p=0,61$, respectivamente); 96,0%, 95,0%, 95,0% para poliovirus tipo 2 ($p=0,66$; $p=0,93$, respectivamente); y 93,7%, 92,1%, 93,7% para poliovirus tipo 3 ($p=0,67$; $p=0,50$, respectivamente).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de incremento relativo en las medianas de los títulos de anticuerpos entre el día cero y los 21-22 meses para los grupos VPIsalk, VPIsabin y VPIsabin-AI, por serotipo de poliovirus: 1121,3, 1028,5, 893,0, para poliovirus tipo 1 ($p=0,53$; $p=0,40$, respectivamente); 458,7, 694,7, 402,8 para poliovirus tipo 2, ($p=0,71$; $p=0,95$, respectivamente); 320,5, 450,0, 566,0, para poliovirus tipo 3 ($p=0,72$; $p=0,54$, respectivamente).

IV.4.2. Discusión

El estudio documentó la reactogenicidad e inmunogenicidad de la VPI Sabin y la VPI Sabin adyuvada en una población adulta de un país tropical en desarrollo, demostrando la seguridad e inmunogenicidad de ambas VPI Sabin de alta potencia y confirmando los hallazgos de un ensayo previo realizado en Polonia (155).

No hubo problemas de seguridad ni eventos adversos graves detectados. La mayoría de los eventos adversos fueron locales y se resolvieron dentro de las 24-28 horas. Los únicos eventos adversos sistémicos consistieron en fiebre y dolor de cabeza, que también se resolvieron dentro de las 24-28 horas. Los datos respaldan el excelente perfil de seguridad de la VPI (156) y más recientemente de la VPI Sabin (157, 158).

La inmunogenicidad de la VPI Sabin y la VPI Sabin adyuvada, en este ensayo, fue comparable con la de la VPI Salk convencional, similar a lo hallado en un estudio previo (37). El primer ensayo clínico con VPI Sabin fue publicado en 1988. La vacuna utilizada entonces se produjo en células primarias de riñón de mono y contenía 20: 12,5: 35 unidades de antígeno D por dosis de 0,5 mL. Se probaron tres dosis diferentes de la vacuna en varones adultos sanos que se habían inmunizado con la VPO y la VPI durante la infancia. Antes de la vacunación, el 69% de los sujetos tenían títulos detectables de anticuerpos neutralizantes preexistentes para los tres serotipos de poliovirus. Después de la inmunización con 0,25; 0,5 o 1 mL de la VPI Sabin, todos los sujetos respondieron con un aumento de más de cuatro veces en el título de anticuerpos. Sólo se informaron reacciones adversas leves en el sitio de inyección (159).

En 2001, el Instituto de Investigación de Poliomiélitis de Japón (JPRI, Tokio, Japón) (160) publicó el resultado de un ensayo Fase I con la VPI Sabin con un contenido de

antígeno D de 30:30:50 unidades por dosis para poliovirus tipo 1, 2 y 3, respectivamente. Diez hombres adultos sanos, sin historia de vacunación contra la polio, y 31-42 niños seronegativos fueron inmunizados dos veces con la vacuna, en un intervalo de cuatro semanas.

Un estudio reciente de Fases II/III con DTaP-VPI Sabin que contiene la VPI Sabin producida por JPRI a granel, confirmó la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna (158). En agosto de 2012, la Agencia Japonesa de productos farmacéuticos y dispositivos Médicos licenció dos VPI Sabin combinadas (DTaP-Sabin VPI) (161, 162).

El Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas en Kunming también desarrolla una VPI Sabin. En el primer ensayo clínico Fase I, se estudiaron tres dosis de la VPI Sabin en adultos, niños y lactantes: dosis alta (45: 64: 67,5 D), dosis media (30:32:45 D) y dosis baja (15:16:22,5 D). Los adultos y los niños recibieron una dosis única de la VPI Sabin de dosis media o alta. Los lactantes recibieron tres inyecciones con dosis baja, media o alta. No se reportaron eventos adversos graves. Después de tres dosis, se encontraron anticuerpos neutralizantes contra poliovirus en el suero de todos los lactantes. Los títulos de anticuerpos contra polio tipo 2 fueron menores que contra poliovirus tipos 1 y 3. En 2011, el Instituto realizó un ensayo de Fase II, con 100 niños por grupo, con la VPO y la VPI Salk como controles. Todos los grupos de la VPI Sabin (dosis alta, media y baja) mostraron más del 95,0% de inmunogenicidad contra los tres serotipos después de tres dosis (157).

El estudio en animales predijo que el hidróxido de aluminio permitía una reducción de la dosis del 50%. En el estudio actual, los títulos de neutralización de virus en el grupo que recibió VPI Sabin y VPI Sabin con aluminio y la mitad del antígeno, fueron equivalentes. Esto sugiere que este adyuvante (es decir, hidróxido de aluminio) puede permitir un 50,0% (o más) de reducción de dosis. No hubo un aumento de las reacciones locales o sistémicas en el grupo con adyuvante (157).

Una sola dosis de la VPI Sabin con o sin adyuvante produjo un aumento significativo en la mediana de los títulos de anticuerpos (>3 500) contra los tres serotipos de poliovirus en todos los grupos, incluidos los sujetos seronegativos. Este resultado también es consistente con un estudio publicado donde niños vacunados con la VPI o la VPO, incluso sin anticuerpos detectables después de la vacunación, muestran respuestas inmunes anamnésicas rápidas después de la exposición a poliovirus.

En el estudio de dosis única de la VPI en Cuba, >90,0% de los sujetos que no seroconvirtieron después de una sola dosis, exhibieron una respuesta anamnésica vigorosa dentro de los siete días posteriores a la exposición a una segunda dosis de VPI (de medianas de títulos <1:8 a \geq 1:1 448), sugiriendo que estos sujetos habían sido previamente sensibilizados (151). Del mismo modo, en Moradabad, India, siete días

después de la administración de una dosis de la VPI completa, el 100% de los sujetos seroconvirtieron contra el serotipo 2, y el 90,0% contra el tipo 3. Este estudio también sugiere que incluso los lactantes seronegativos tuvieron una respuesta anamnésica dentro de los siete días (152).

La presente investigación fue la primera en evaluar la disminución de los anticuerpos neutralizantes contra poliovirus Sabin más allá de 28 días, después de una dosis de refuerzo con la VPI Salk, la VPI Sabin y la VPI Sabin adyuvada con aluminio, en adultos que recibieron dosis múltiples de la VPO durante la infancia. No se encontraron diferencias entre los grupos de estudio.

Sólo otra investigación previa evaluó la disminución de anticuerpos neutralizantes contra el poliovirus Sabin más allá de 28 días después de la vacunación. Fue realizada por Okada y colaboradores, en Japón. Sin embargo, se concentró en evaluar los títulos de anticuerpos inducidos en niños de seis a 18 meses de edad, después de administrar tres dosis de vacuna combinada DTaP-VPI Sabin. La disminución porcentual relativa en la mediana de los títulos de anticuerpos entre el día 28 y los seis-18 meses fue de 75,3%, 63,9%, 86,3%, para poliovirus tipos 1, 2 y 3, respectivamente (163).

La mayor disminución encontrada en el estudio de Cuba con las VPI Sabin puede deberse a la vacunación previa que los sujetos tuvieron con la VPO durante su infancia, en contraste con los niños japoneses que no fueron previamente inmunizados.

La rápida respuesta inmune obtenida después de la re-exposición a poliovirus en este estudio, también contribuye a la discusión sobre la protección a largo plazo inducida por la VPO. Este fue un estudio de Fase I, con un pequeño número de adultos, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de diferentes formulaciones de la VPI Sabin. Los hallazgos necesitan ser replicados y validados en otros estudios de Fase II y III.

En conclusión, tanto la VPI Sabin con adyuvante como sin adyuvante pueden ser una alternativa segura e inmunogénica a la VPI Salk para países en desarrollo, incluidos los de entornos tropicales.

IV.5. Ensayo clínico para la evaluación de inmunogenicidad de dosis fraccionadas de la vacuna antipoliomielítica inactivada. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12615000305527)

IV.5.1. Resultados

Se reclutaron 676 adultos y 534 se incluyeron en el estudio; 268 se asignaron aleatoriamente al grupo que recibió la dosis fraccionada de la VPI (VPIf) y 266 al grupo que recibió la dosis completa de la VPI (VPIc). Quinientos tres participantes (94,2%) completaron el estudio. Todos los incluidos fueron varones, con una edad media de 24 años para ambos grupos de estudio.

En la Tabla 17 se muestran las características demográficas y los niveles basales de seroprevalencia específicos para cada tipo de polio por grupo de estudio. Los niveles de seroprevalencia basal fueron más altos para el tipo 1 (91,0% en el grupo VPIf y 87,6% en el grupo VPIc) y el tipo 2 (88,4% y 87,2%, respectivamente) que para el tipo 3 (70,2% y 66,9%, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en cuanto a edad y niveles de seroprevalencia basal para los serotipos de poliovirus 1, 2 y 3.

Tabla 17. Características demográficas y niveles basales de seroprevalencia específicos para cada tipo de polio por grupo de estudio.

Variable	VPIf		VPIc	
	Proporción ^a	Valor	Proporción ^a	Valor
Mediana edad (IC 95%)*	-	23,9 (23,5-24,4)	-	24,1 (23,7-24,6)
Seroprevalencia por serotipo (IC 95%)				
Polio 1**	244/268	91,0 (87,0-93,9)	233/266	87,6 (83,1-91,0)
Polio 2***	237/268	88,4 (84,1-91,7)	232/266	87,2 (82,2-90,7)
Polio 3****	188/268	70,2 (64,4-75,3)	178/266	66,9 (61,1-72,3)

IC: intervalo de confianza

^a Proporción: # voluntarios seropositivos/ # de voluntarios

* p=0,54; ** p=0,20; *** p=0,67; **** p=0,42

El principal objetivo del estudio fue evaluar la respuesta inmune (es decir, la seroconversión o el aumento de cuatro veces en el título). En las tablas 17, 18 y 19 se presentan resultados de inmunogenicidad específicos por tipo, y por grupo de estudio, la Tabla 20 presenta los resultados de inmunogenicidad específicos del serotipo por estado serológico, en el día cero.

Todos los participantes seronegativos seroconvirtieron a los tres serotipos de polio para el día siete, a excepción de un participante del grupo VPIc, que no seroconvirtió al poliovirus tipo 3 el día 56. No hubo diferencias significativas en las tasas de seroconversión entre los grupos del estudio para cualquier serotipo: el porcentaje con seroconversión el día 56 fue del 100% para los serotipos 1 y 2 en ambos grupos, el VPIf y el VPIc y 100% y 98,7% para el serotipo 3 respectivamente (p=0,469).

Tabla 18. Porcentaje de seroconversión por grupo entre los días cero y siete; cero y 28; y cero y 56.

Polio	Grupo	Seroconversión Día 0 a 7			Seroconversión Día 0 a 28			Seroconversión Día 0 a 56		
		n/N	% (IC95%)	p	n/N	% (95%CI)	p	n/N	% (95%CI)	p
1	VPIf	22/22	100 (85,1-100)	1,00	22/22	100 (85,1-100)	1,00	21/21	100 (84,5-100)	1,00
	VPIc	33/33	100 (89,6-100)		33/33	100 (89,6-100)		31/31	100 (89,0-100)	
2	VPIf	31/31	100 (89-100)	1,00	31/31	100 (89-100)	1,00	31/31	100 (89,0-100)	1,00
	VPIc	34/34	100 (89,9-100)		34/34	100 (89,9-100)		33/33	100 (89,6-100)	
3	VPIf	77/78	98,7 (93,1-99,8)	0,48	76/77	98,7 (93-99,8)	0,47	75/76	98,7 (92,9-99,8)	0,47
	VPIc	86/86	100 (95,6-100)		87/87	100 (95,8-100)		86/86	100 (95,7-100)	

IC: intervalo de confianza

n/N: # de participantes que seroconvirtieron/# total de participantes

Al inicio del estudio (día cero), las medianas de los títulos fueron bajas (<50) para todos los serotipos. Al día siete, hubo un aumento significativo en las medianas de los títulos con respecto al día cero, pero aunque los títulos resultaron altos, fueron consistentemente menores para el grupo VPIf en comparación con el grupo VPIc para los tres serotipos, con títulos de 3 573 (95% IC: 2 839-4 499) en el grupo VPIf y 4 499 (IC 95%: 4 499 a ≥5 664) en el grupo VPIc contra el serotipo 1 (p<0,001), 2 839 (IC 95%: 1791-3573) en el grupo VPIf y 4 499 (IC 95%: 4 499 a ≥5 664) el grupo VPIc (p<0,001) contra el serotipo 2, y ≥5 664 (IC 95%: ≥5 664 a ≥5 664) en el grupo VPIf y ≥5 664 (IC 95%: ≥5 664 a ≥5 664) en el grupo VPIc (p<0,001) contra el serotipo 3. Sin embargo, para el día 28, mientras que las diferencias entre los grupos del estudio permanecieron estadísticamente significativas, la magnitud de esta significación disminuyó (p=0,040; p=0,006 y p=0,035 para los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus, respectivamente) y se mantuvo baja hasta el día 56 (p=0,023, p=0,024, y p=0,384 para poliovirus tipos 1, 2, y 3, respectivamente). Hubo muy pocos cambios en los títulos de anticuerpos para cualquiera de los grupos de estudio entre los días 28 y 56 (es decir, después de recibir la segunda dosis de la vacuna) (Tabla 19).

Tabla 19. Título de anticuerpos por grupo y serotipo de poliovirus los días cero, siete, 28 y 56.

Polio	Grupo	Día 0		Día 7		Día 28		Día 56	
		Mediana IC95%	p	Mediana IC95%	p	Mediana IC95%	p	Mediana IC95%	p
1	VPIf	45 36-57	0,90	3573 2839-4499	<0,01	4499 3573-4499	0,04	2839 2839-3573	0,02
	VPIc	45 36-57		4499 4499-≥5664		4499 3573-4499		3573 2839-3573	
2	VPIf	36 28-45	0,84	2839 1791-3573	<0,01	2839 2839-3573	0,006	2839 2255-2839	0,02
	VPIc	36 28-45		4499 4499-≥5664		4499 3573-4499		2839 2839-3573	
3	VPIf	14 11-18	0,75	≥5664 4499-≥5664	<0,01	≥5664 4499-≥5664	0,04	3573 3573-4499	0,38
	VPIc	14 11-18		≥5664 ≥5664- ≥5664		≥5664 ≥5664-≥5664		3573 3573-4499	

IC: intervalo de confianza

Tabla 20. Porcentaje de respuesta inmune por grupo de estudio y serotipo de poliovirus entre los días cero y siete; cero y 28; y cero y 56.

Polio	Grupo	Respuesta inmune Día 0 a 7			Respuesta inmune Día 0 a 28			Respuesta inmune Día 0 a 56		
		n/N	% (IC95%)	p	n/N	% (95%CI)	p	n/N	% (95%CI)	p
1	VPIf	238/257	92,6 (88,7-95,2)	0,002	239/252	94,8 (91,4-97)	0,06	234/249	94 (90,3-96,3)	0,07
	VPIc	246/250	98,4 (96-99,4)		250/255	98,0 (95,5-99,2)		241/247	97,6 (94,8-98,9)	
2	VPIf	239/258	92,6 (88,8-95,2)	0,01	248/253	98 (95,5-99,2)	1,00	245/250	98 (95,4-99,1)	0,75
	VPIc	248/254	97,6 (94,9-98,9)		254/259	98,1 (95,6-99,2)		247/251	98,4 (96,0-99,4)	
3	VPIf	250/257	97,3 (94,5-98,7)	0,55	248/252	98,4 (96-99,4)	0,45	247/249	99,2 (97,1-99,8)	1,00
	VPIc	249/253	98,4 (96-99,4)		256/258	99,2 (97,2-99,8)		248/250	99,2 (97,1-99,8)	

IC: intervalo de confianza

La respuesta inmune general se definió como una seroconversión o un aumento de cuatro o más veces el título de anticuerpos. Más de un 92,0% de los participantes de ambos grupos de estudio tuvo una respuesta inmune el día siete y más de un 94,0% los días 28 y 56 para todos los serotipos. Los niveles de respuesta inmune entre los grupos del estudio fueron estadísticamente significativos al día siete para poliovirus tipo 1 (92,6%, en el grupo VPIf y 98,4% en el grupo VPIc; $p=0,002$) y para el tipo 2 (92,6% en el grupo VPIf y 97,6% en el grupo VPIc; $p=0,012$) pero no para el tipo 3 (97,3% en el grupo VPIf y 98,4% en el grupo VPIc; $p=0,545$). Sin embargo, en los días 28 y 56, las diferencias ya no eran significativas para ningún serotipo (Tabla 20).

Los resultados del análisis de no inferioridad se muestran en la Tabla 21. La diferencia en la proporción de participantes con respuesta inmune entre los grupos del estudio demostró la no inferioridad de la VPIf en comparación con la VPIc (es decir, el límite superior del IC 95% de la diferencia fue $<10\%$) para todos los serotipos de poliovirus en los días siete, 28 y 56. Para el día 28, no se evidencia inferioridad para todos los serotipos (es decir, los límites superiores del IC 95% de la diferencia fueron 6,4%, 2,4% y 2,7% para los tipos 1, 2 y 3, respectivamente).

Tabla 21. Ensayo de no inferioridad de la respuesta inmune de refuerzo por serotipo de poliovirus después de recibir la VPIf y la VPIc entre los días cero y siete; 28 y 56.

Polio	Días 0 a 7	Días 0 a 28	Días 0 a 56
	% Diferencia (IC 95%)	% Diferencia (IC 95%)	% Diferencia (IC 95%)
1	5,8 (2,2-9,4)	3,2 (-0,02-6,4)	3,6 (0,1-7,1)
2	5,0 (1,3-8,7)	0,1 (-2,4-2,4)	0,4 (-1,9-2,7)
3	1,1 (-1,4-3,7)	0,8 (-1,1-2,7)	0,0 (-1,6-1,6)

IC: intervalo de confianza

No se informaron eventos adversos graves. En un 10,5% (IC 95%: 7,3-14,7) de los incluidos en el grupo VPIf y en un 7,1% (IC 95%: 4,6-10,9) del grupo VPIc se registró un evento adverso en algún momento de la observación (es decir, una hora, 48 horas, 72 horas y siete días), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,564$; Tabla 22). En total se informaron 73 eventos adversos.

Tabla 22. Eventos adversos reportados por grupo de estudio.

Grupo	Algún evento adverso		
	n/N	Porcentaje (IC 95%)	p
VPIf	28/268	10,5 (7,3-14,7)	0,564
VPIc	19/266	7,1 (4,6-10,9)	

IC: intervalo de confianza

Eventos adversos incluyen: temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, debilidad, anafilaxis, eritema, induración, inflamación, dolor, inmovilidad, necrosis u otro recogido en cualquier momento (1 hora, 24 horas, 7 días después de la vacunación) antes de la primera o la segunda dosis

IV.5.2. Discusión

El estudio demostró que:

- sólo un adulto de los que recibieron la VPO previamente no presentó una respuesta anamnésica después de la dosis de refuerzo con VPIf.
- la rapidez de la respuesta y el nivel de títulos de anticuerpos aumentó en los dos grupos de estudio, con la demostración de altos niveles de anticuerpos contra los tres serotipos, siete días después de la vacunación.
- este aumento de la respuesta inmune fue independiente de si los anticuerpos fueron detectables o no antes de la vacunación.
- el aumento en los títulos de anticuerpos finales fue un poco más lento para el grupo de estudio VPIf.
- la segunda dosis de la VPI no contribuyó a aumentar más los títulos de anticuerpos.

Se ha demostrado que la VPI aumenta rápidamente los títulos de anticuerpos en individuos previamente vacunados (37), pero no se habían reportado tales datos para la dosis fraccionada, en adultos que recibieron sus dosis previas de la VPO durante la infancia (menos de nueve años de edad) y no habían recibido ninguna dosis de la vacuna contra el poliovirus en los últimos 15 años. Lo que es más importante, se logró la no inferioridad con una dosis fraccionada en los días siete, 28 y 56 para todos los serotipos.

El estudio de la cinética de los títulos de anticuerpos demostró que, siete días después de la administración de la VPIf, los títulos ya estaban extremadamente altos (mediana del recíproco del título, $\geq 2\ 839$). Este incremento fue similar al observado en otro estudio realizado en Cuba (164), en niños de 12-20 meses a los que se les administró la VPI aproximadamente un año después de haber recibido las primeras dos dosis de la VPO y en los que se midió se midió la rapidez del aumento en el título de anticuerpos a los tres y siete días. En estos niños, una proporción relativamente pequeña (aproximadamente el diez por ciento) demostró un aumento en el título de anticuerpos

para el día tres, pero la mayoría tuvo un aumento en el día siete (164). En general, la VPI puede aumentar los títulos de anticuerpos rápidamente en personas previamente inmunes, si los títulos anteriores son bajos (151, 165).

La respuesta de refuerzo no difirió si los participantes tenían o no anticuerpos detectables al momento de la vacunación. Ello confirma que los individuos sin títulos de anticuerpos detectables tenían inmunidad preexistente (o sus títulos de anticuerpos habían disminuido o no menos probable, el sistema inmune había sido sensibilizado primariamente más de 20 años atrás). Sin embargo, los títulos de anticuerpos en el grupo que no tuvo anticuerpos detectables al tiempo cero fueron altos (la menor mediana de anticuerpos fue 898), pero significativamente menores al compararlos con los del grupo de individuos con anticuerpos detectables al tiempo cero, independientemente de si estaban en el grupo VPIf o VPIc. Finalmente, una segunda dosis de la VPI no contribuyó a mayores ganancias de inmunogenicidad.

El único individuo que no seroconvirtió a poliovirus 3, después de una dosis única, tampoco seroconvirtió (a poliovirus tipo 3) después de una segunda dosis. Igualmente, los títulos de anticuerpos fueron menores en la visita del día 56 (28 días después de una segunda dosis de la VPI), sugiriendo que los títulos empezaron a disminuir después del día 30; pero debido a que todavía estaban muy altos, la segunda dosis no fue capaz de aumentar aún más estos niveles.

La investigación no generó ningún dato preocupante respecto a la seguridad. No se reportaron eventos adversos serios y la frecuencia y severidad de los eventos adversos menores se correspondió con reportes previos (164, 167). Todos estos eventos adversos se resolvieron rápidamente.

Entre las limitaciones de nuestra pesquisa estuvo el restringir el reclutamiento a hombres adultos y, por lo tanto, no se pueden extrapolar estos hallazgos directamente a mujeres adultas. Sin embargo, en otro estudio, donde se pudo estratificar a los participantes por sexo, no se detectó ninguna diferencia en la inmunogenicidad por sexo (135).

Los resultados de esta investigación incrementan la evidencia científica pre-existente (152, 164, 167). A partir de estos datos, podemos concluir que, sin lugar a dudas, una dosis de refuerzo de la VPIf en adultos previamente vacunados, conduce a un aumento rápido de los títulos de anticuerpos y resulta en títulos de anticuerpos detectables. Esto no debe confundirse con seroconversión, porque la cinética de la respuesta de anticuerpos sugirió que estos adultos tenían inmunidad preexistente y que los títulos de anticuerpos habían disminuido por debajo de niveles detectables.

La interpretación de los hallazgos de otros estudios es menos obvia. La no inferioridad medida por la seroconversión no se logró con la VPIf en lactantes sin inmunizaciones

previas (135, 165) y también en el refuerzo de lactantes y niños pequeños (152, 167). Además, en estudios que comparan dosis a dosis los títulos de anticuerpos se demuestra que la VPIf induce menores títulos de anticuerpos. Adicionalmente, en todos los estudios que evaluaron la sensibilización inmunológica (priming) una gran proporción de sujetos sin seroconversión demostraron sensibilización inmunológica (151, 165). La relevancia para la salud pública de estos hallazgos se desconoce totalmente y sería útil profundizar en esta materia.

En nuestros días y como respuesta a la elevada disminución del suministro de la VPI, un esquema de dos dosis fraccionadas de la VPI resulta más atractivo científicamente (165). Tal esquema podría preservar los suministros limitados (aproximadamente un 60% de ahorro de dosis) y proporcionar una mejor inmunogenicidad para todos los serotipos, incluido el poliovirus tipo 2 (168).

En un estudio realizado en Bangladesh, el 39,0% de los participantes seroconvirtió después de recibir una dosis completa de la VPI a la edad de seis semanas, en comparación con el 81,0% que recibió dos dosis fraccionadas administradas a las seis y 14 semanas (165). En Cuba, el 63,0% seroconvirtió después de recibir una dosis completa a la edad de cuatro meses, en comparación con el 98,0% después de la recepción de dos dosis de la VPIf a las edades de cuatro y ocho meses (151).

Quedan algunas interrogantes científicas por despejar. Aunque demostramos un aumento rápido de la inmunidad humoral después de dos décadas, no hemos verificado aún que la dosis fraccionada también aumente con celeridad la inmunidad de la mucosa, como se había demostrado para la dosis completa en la India (169). Esta pregunta no fue abordada en este estudio que nos ocupa. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la inmunidad de la mucosa no difiere después de la recepción de la VPIf en comparación con la recepción de la VPIc (136, 165).

En conclusión, este estudio sugiere que la VPIf podría emplearse en todas las personas previamente vacunadas contra la poliomielitis, en campañas para controlar los brotes epidémicos (149). Esta opción es menos costosa y ahorra dosis de vacuna, lo que permite que con el limitado suministro de la VPI que se constata mundialmente, se pueda extender la vacunación a más individuos aun cuando los desafíos para el programa y la logística deben ser considerados (138).

IV.6. Ensayo clínico para la evaluación del papel de la vacuna oral bivalente de poliovirus y de la Vacuna Inactivada de Poliovirus en la excreción de poliovirus. (REGISTRO DEL ENSAYO: www.ANZCTR.org.au IDENTIFICADOR: ACTRN12616000169448)

IV.6.1. Resultados

Se reclutaron 352 niños para lo cual los padres brindaron su consentimiento y de ellos 333 se incluyeron en el estudio; 113 se asignaron aleatoriamente al grupo que recibió la dosis completa de la VPI (VPIc) a los 6 meses de edad; 116 al grupo que recibió la VPIc más la VPOb (VPIc+VPOb) a los seis meses de edad y 104 al grupo que recibió la VPOt durante la campaña de vacunación de 2016 y que tenían entonces 2,5 meses de edad.

Tabla 23. Indicadores demográficos a tiempo cero, seroprevalencia y mediana de títulos de anticuerpos contra los serotipos de polio por grupo de estudio al tiempo cero y al final del estudio.

Indicadores	Grupo de estudio		
	VPIc	VPIc+VPOb	VPOt
Sexo Femenino n/N (%)	47/113 (42%)	65/116 (56%)	51/104 (49%)
Edad captación (meses) Mediana (IC 95%)	6,2 (5,6-6,7)	6,2 (5,4-7)	2,5 (2,2-2,8)
Peso (kgs) Mediana (IC 95%)	8,2 (7,7-8,9)	7,9 (7,3-8,8)	5,7 (5,2-6,5)
Seroprevalencia tiempo 0			
Polio 1 n/N (% , IC 95%)	8/113 (7%, 3-13%)	3/116 (3%, 0-7%)	41/104 (39%, 30-49%)
Título (mediana, IC95%)	<8, <8-<8	<8, <8-<8	<8, <8-<8
Polio 2 n/N (% , IC 95%)	6/113 (5%, 2-11%)	4/116 (3%, 1-9%)	37/104 (36%, 26-46%)
Título (mediana, IC95%)	<8, <8-<8	<8, <8-<8	<8, <8-<8
Polio 3 n/N (% , IC 95%)	6/113 (5%, 2-11%)	1/115 (1%, 0-5%)	10/103 (10%, 5-17%)
Título (mediana, IC95%)	<8, <8-<8	<8, <8-<8	<8, <8-<8
Seroprevalencia final			
Polio 1 n/N (% , IC 95%)	109/113 (96%, 91-99%)	109/116 (94%, 88-98%)	101/104 (97%, 92-99%)
Título (mediana, IC95%)	283, 179-508	897, 713-1130	449, 283-566
Polio 2 n/N (% , IC 95%)	109/113 (96%, 91-99%)	105/116 (91%, 84-95%)	99/104 (95%, 89-98%)
Título (mediana, IC95%)	357, 225-449	320, 225-357	225, 179-283
Polio 3 n/N (% , IC 95%)	108/112 (96%, 91-99%)	105/116 (91%, 84-95%)	100/104 (96%, 90-99%)
Título (mediana, IC95%)	805, 566-1130	449, 357-566	283, 142-449

IC: intervalo de confianza

Los datos demográficos iniciales se muestran en la Tabla 23. Al momento de la inscripción, la edad promedio de los niños en los grupos VPIc y VPIc+VPOb fue de 6,2 meses; mientras que en el grupo VPO fue de 2,5. No hubo diferencia estadística en la seroprevalencia basal de anticuerpos maternos que fue <10% para todos los serotipos en los grupos de estudio VPIc y VPIc+VPOb.

En el grupo VPOb, la seroprevalencia de anticuerpos maternos estuvo entre 10-40%. Después del reto con la VPOt la seroprevalencia final osciló entre 94,0-97,0%, 91,0-96,0% y 91,0-96,0% para los serotipos 1, 2 y 3, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la seroprevalencia final entre los grupos del estudio, sin embargo, el título mediano para Polio 1 fue significativamente mayor en el grupo VPIc+VPOb que en el resto de los grupos (ANOVA $p < 0,001$).

Se midió la seroconversión en los grupos de estudio VPIc (después de una dosis de la VPI) y VPIc+VPOb (después de una dosis de la VPI y la VPOb) (Figura 6). No hubo diferencias estadísticas en la proporción de niños que seroconvirtieron entre estos dos grupos de estudio, sin embargo, hubo diferencia estadística en la mediana de títulos de anticuerpos para el serotipo 1 (17 y 449 para estos dos grupos, respectivamente) (ANOVA $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas para el serotipo 3 (44 frente a 71, ANOVA $p = 0,25$).

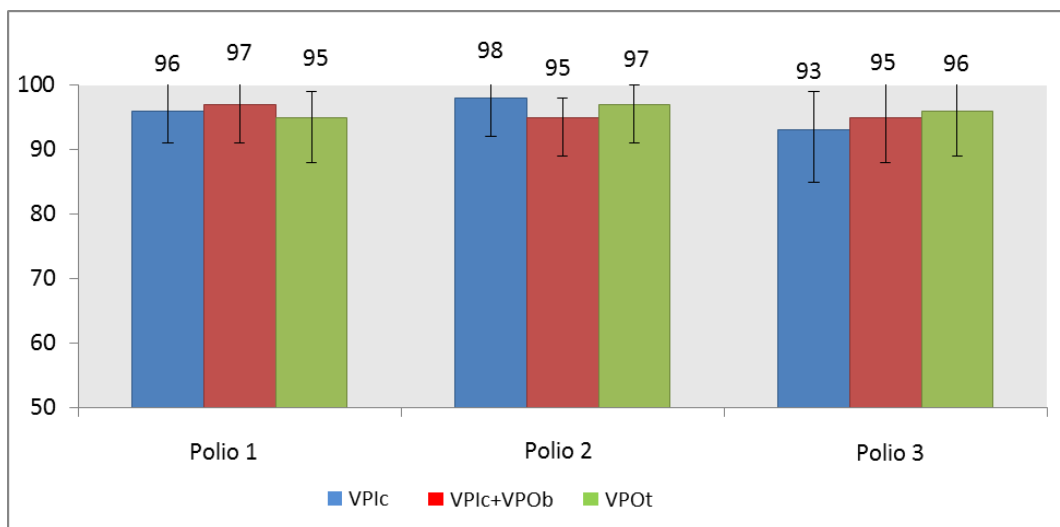


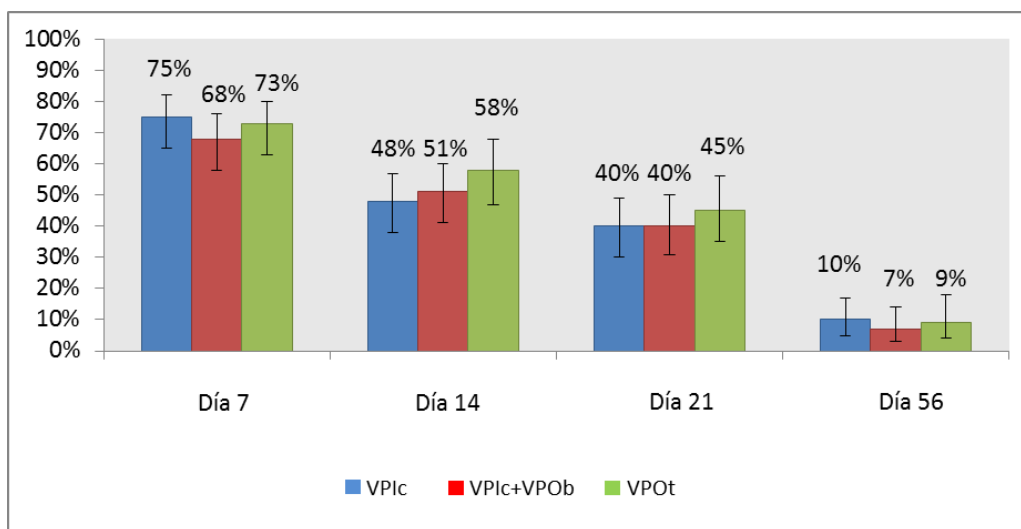
Figura 6. Seroconversión (porcentaje e IC 95%) después de una dosis de vacuna por grupo de estudio.

La seroconversión después de una dosis de la VPOt (en el grupo VPOt) fue de 95,0; 97,0 y 96,0% para los serotipos 1, 2 y 3 y resultó significativamente menor entre los que tenían anticuerpos maternos detectables que entre los que no tenían anticuerpos maternos al inicio del estudio (Polio 1: 83,0% frente a 97,0%; Polio 3: 64,0% frente a

96,0%; $p < 0,01$). Esta significación no se presentó para el serotipo 2 (Polio 2: 95% frente a 94%, $p = 0,8$).

Durante la recolección de la muestra fecal inicial ningún niño excretó Polio 2 (antes del reto con la administración de la VPOt). La excreción de Polio 2 en las heces y su duración, se muestran en la Figura 7. La excreción fue mayor el día siete (75,0; 68,0 y 73,0% para los grupos de estudio VPIc, VPIc+VPOb y VPOt, respectivamente); la excreción disminuyó con cada muestra de heces posterior y fue del 7,0-10,0% en el día 49.

La duración media de la excreción de Polio 2 en días fue de 11,0 (IC95%: 8,9-13,1); 10,5 (IC95%: 8,4 - 12,6); y 11,2 (IC95%: 9,0-13,4) para los grupos de estudio VPIc, VPIc+VPOb y VPOt, respectivamente. No hubo diferencias estadísticas ni en la proporción de niños que excretaron Polio 2, ni en la duración de la excreción de Polio 2 entre los grupos del estudio (Figuras 7 y 8).



Día 7: VPIc n=112, VPIc+VPOb n= 111, VPOt n=102

Día 14: VPIc n=113, VPIc+VPOb n= 112, VPOt n=110

Día 21: VPIc n=111, VPIc+VPOb n= 114, VPOt n=99

Día 56: VPIc n=110, VPIc+VPOb n= 107, VPOt n=99

Figura 7. Proporción de niños excretando Polio 2 en cualquier momento después del reto con la VPO trivalente.

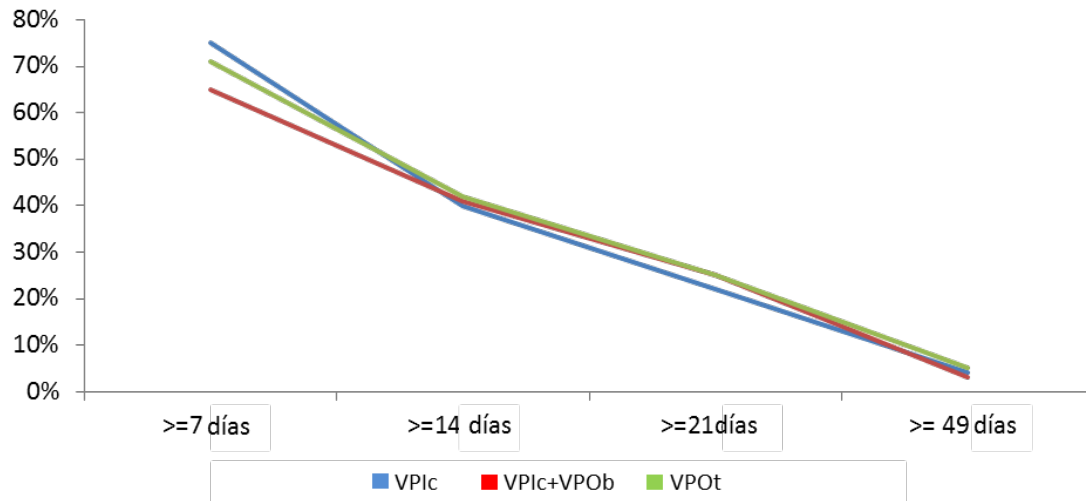


Figura 8. Duración de la excreción de Polio 2 después del reto con la VPO trivalente.

Los niños del grupo VPlc+VPOb que estaban excretando Polio 1 o Polio 3 el día del reto con la VPOt tuvieron mayor probabilidad de excreción de Polio 2 en cualquier momento después de la exposición a la VPOt, que aquellos niños del mismo grupo que no habían excretado Polio el día de la exposición a la VPOt (58/74, 78% vs 29/42, 62%, $p=0,2$) y tuvieron una mayor duración de la excreción de Polio 2 (12,4 días, IC95%: 5,8-19 frente a 6,6 días, IC95%: 1,6-11,6, $p=0,008$).

La diferencia en la duración de la excreción alcanzó significación estadística mientras que la diferencia en la tasa global de excreción no.

Para el análisis de la excreción de Polio 1 y Polio 3, se excluyeron los niños que estaban excretando el poliovirus de tipo específico antes de la administración de la VPOt (se excluyeron 1/113 del grupo de estudio VPlc, 66/114 del grupo de estudio VPlc+VPOb y 1/103 del grupo VPO). Era de esperar una alta proporción de niños excluidos en el grupo VPlc+VPOb porque fueron receptores de la VPOb.

En la figura 9 mostramos el análisis de la excreción de Polio 1 o Polio 3 en cualquier momento después de la exposición a la VPOt. Los niños del grupo de estudio VPlc+VPOb excretaron significativamente menos Polio 1 que los niños incluidos en los otros dos grupos ($p<0,001$). Esta diferencia, sin embargo, no se presentó para Polio 3 ($p=0,5$).

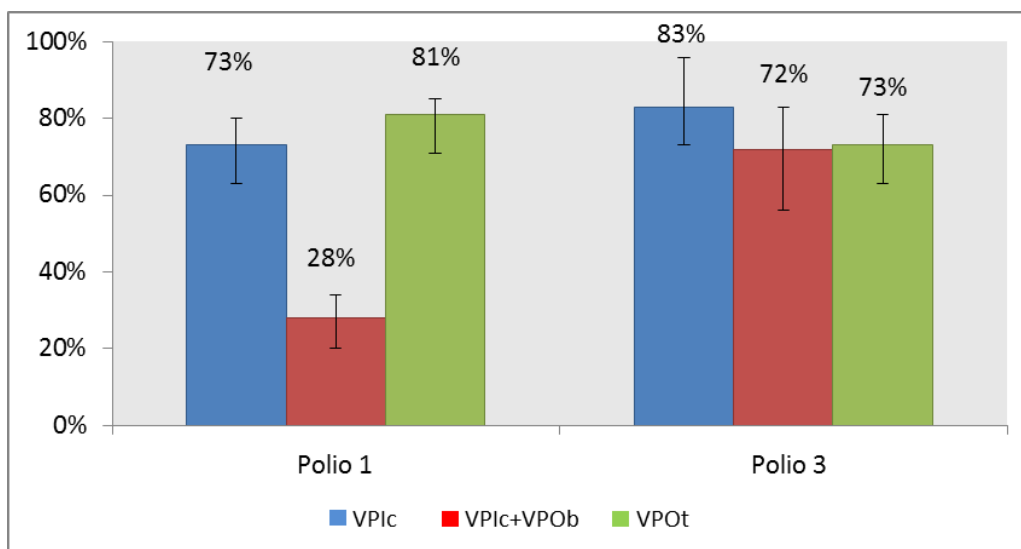


Figura 9. Excreción de Polio 1 y 3 en cualquier momento después del reto con la VPO trivalente.

IV.6.2. Discusión

En el estudio no se observó una reducción en la excreción de Polio 2 después de la exposición a la VPOT en niños que habían recibido la VPI+VPOb en comparación con aquellos que sólo habían recibido la VPI o que no habían recibido ninguna vacuna de poliovirus previamente. No se observó inmunidad cruzada de mucosa para Polio 2 cuando se administró una combinación de la VPI y la VPOb.

Se observó una elevada seroconversión después de la administración de una dosis de la VPI o con la combinación de la VPI y la VPOb. La seroconversión para Polio 2, después de una dosis de la VPI, fue más alta que la encontrada en estudios previos realizados en Cuba (95,0% en este estudio en comparación con 63,0% informado anteriormente) (151). Esta diferencia probablemente se atribuya a una mayor edad (seis meses) al momento de recibir la primera dosis de la VPI cuando la interferencia con los anticuerpos maternos ya es prácticamente nula (30, 31).

El grupo de estudio VPOT tuvo una respuesta serológica inesperadamente alta a una dosis de la VPOT (>95,0% para todos los serotipos). Esto fue descrito anteriormente en Cuba (170). La inmunogenicidad de la VPOT aumenta cuando se administra en campañas masivas y cuando la higiene y la situación socio-económica son buenas (143-145).

Como era de esperar, la excreción de Polio 1 se redujo significativamente después de la exposición a la VPOT en los niños que habían recibido la VPOb previamente. Sin embargo, en el caso de Polio 3, no sucedió así, tal vez porque Polio 1 es un serotipo más dominante que Polio 3 e indujo una respuesta intestinal con mayor facilidad que

Polio 3 (44). El porcentaje y la duración de la excreción de Polio 2 después de la exposición a la VPOt aumentaron en los niños que excretaron previamente Polio 1 o Polio 3. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la exposición previa a otros serotipos de poliovirus mejora las probabilidades de respuesta de la mucosa a los serotipos de poliovirus restantes.

En este ensayo clínico las limitaciones están dadas por la finalización tardía de los reclutamientos. Los procedimientos de estudio aún estaban en curso cuando se inició la primera ronda de la Campaña Nacional de Inmunización de Polio en Camagüey; por lo tanto, es posible que algunos de los niños reclutados hayan estado expuestos a la vacuna poliovirus que circulaba en el medio ambiente.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, el Programa Mundial de Erradicación de la Polio de la OMS no puede aseverar que el esquema actual de vacunación contra la poliomiелitis estimule una respuesta de mucosa contra Polio 2, lo que significa que no se interrumpe la circulación de este serotipo. Este esquema contempla la administración de una dosis de la VPI después de las 14 semanas de edad y tres dosis de la VPOb. Por lo tanto, desde el punto de vista programático, las acciones de control a los brotes actuales que involucran un virus Polio 2 derivado de la vacuna (cVDPV2) deben ser con la VPO tipo 2 monovalente, para lograr interrumpir la transmisión del cVDPV2.

El estudio también demostró una excelente respuesta inmune humoral de la VPI o en combinación con la VPOb, proporcionando evidencia adicional de que el nuevo esquema de inmunización basado en la Estrategia Final de Erradicación de la Polio de la OMS (116) es suficientemente protector contra la parálisis causada por poliovirus salvajes o por derivados de la vacuna.

V. CONSIDERACIONES FINALES

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) tomó la decisión de erradicar la poliomielitis para el año 2000 (6). Aunque no se ha logrado la consecución de la meta final sí se evidencian grandes progresos. El poliovirus salvaje 2 se detectó por última vez en 1999 y el más reciente reporte de poliovirus salvaje 3 data de noviembre de 2012 (8). Las Comisiones Regionales de Certificación declararon cuatro de las seis regiones de OMS como libres de Polio (61).

Estos avances hicieron posible que desde hace más de una década comenzara la planificación de las políticas de vacunación para la era posterior a la erradicación de la Polio. En el 2003 la OMS propuso discontinuar el uso de la VPO una vez detenida la transmisión global de los virus salvajes, teniendo en cuenta que esta vacuna está formulada con virus vivos atenuados que pueden readquirir neurovirulencia y causar casos aislados o brotes de parálisis (171, 172).

Por otra parte, la Directora General de la OMS entonces, Dra. Margaret Chang, en la 61 AMS reconoció y defendió el derecho de toda la población a mantener niveles de inmunidad protectora contra la Polio en la etapa post-erradicación y admitió que debido al alto precio de la VPI se debían trazar estrategias para lograr una inmunización asequible con esta vacuna para los países de medianos y bajos ingresos (173).

Durante más de 20 años nuestro país colabora científicamente con la OMS en acciones dirigidas al Programa Mundial de Erradicación de la Poliomielitis (174, 175). Desde el año 2005 cooperamos en la búsqueda de alternativas que abaraten la utilización de la VPI para los países más pobres.

Cuba ha trabajado en:

- la evaluación de la reducción del contenido de la vacuna basada en la administración intradérmica y la utilización de inyectores sin aguja para su aplicación por esta vía.
- la evaluación de esquemas de vacunación que utilicen una dosis menor de vacuna y los períodos de tiempo inter-dosis.
- la evaluación de candidatos vacunales producidos con tecnologías más baratas, como la VPI Sabin.
- la utilización de la VPI como refuerzo de la inmunidad en individuos previamente vacunados.
- Determinar el papel de la VPI en la excreción de los poliovirus y la inmunidad de mucosa.
- Continuar monitoreando la seguridad de esta vacuna.

La Iniciativa Global de Erradicación de la Polio utilizó los resultados de Cuba como basamento científico con el fin de preparar el Plan Estratégico Final correspondiente al período 2013-2018, aprobado por la AMS en 2012 (116). Este Plan incluyó la eliminación del componente Sabin 2 de la VPO (responsable de alrededor del 95,0% de los casos de poliomyelitis causada por virus derivado de la vacuna) y su sustitución por la VPO bivalente, que sólo contiene los polio Sabin tipo 1 y 3. Este cambio ocurrió globalmente y de forma sincronizada en abril de 2016 (176, 177). Para mitigar los riesgos asociados a la no presencia del componente dos en la formulación bivalente, este Plan también contempló la introducción de al menos una dosis de la VPI en los esquemas de inmunización de rutina y la AMS de mayo de 2015 aprobó esta política en su Resolución final (178).

En marzo de 2016, la OMS publicó la nueva posición de la organización (81) respecto a la vacunación mundial contra la Polio donde reforzó la utilización de al menos una dosis de la VPI, la vacunación a una edad no menor de 14 semanas de nacido cuando la inmunogenicidad es mayor y se evita la interferencia de anticuerpos maternos. También propuso como alternativa a esta única dosis completa intramuscular, la utilización de dos dosis fraccionadas por vía intradérmica, separando las dosis como mínimo cuatro meses. En este documento dejan claro que la utilización de dos dosis fraccionadas de la VPI provee mejor inmunidad que una dosis completa por vía intramuscular.

En abril de 2017, el Grupo Estratégico Asesor de Expertos de la OMS sobre inmunizaciones (SAGE por sus siglas en inglés) recomendó a los Grupos Técnicos Asesores regionales la utilización de dos dosis fraccionadas de la VPI en los esquemas de rutina (179), lo cual quedó refrendado en la 70 AMS por los estados miembros (180).

Hasta la fecha, seis países introdujeron las dos dosis fraccionadas en sus esquemas de rutina: Bangladesh (181), India (182), Nepal (183), Sri Lanka (184), Cuba (185) y Ecuador (185), y varios países de la Región de las Américas están en proceso de adopción de ese enfoque (186). El Grupo Estratégico Asesor de Expertos de la OMS sobre inmunizaciones recomendó además, que los países que aún no han podido introducir la VPI deberán administrar una dosis completa o dos dosis fraccionadas de la VPI, lo más rápida y eficazmente posible a las “cohortes perdidas” que no han recibido aún la vacuna, como política de rescate (187, 188).

El uso de la VIPf permite optimizar el aprovechamiento de la cantidad limitada de VIP que existe hoy en el mundo, permitiendo la vacunación de una población más numerosa y de muchas más áreas geográficas. Por tanto, posibilita un control más eficiente de las epidemias y es la opción a utilizar para el desarrollo de campañas masivas de inmunización, tanto para control de brotes como para recuperar cohortes

no vacunadas. Debido a la escasez de la VIP el SAGE no recomienda su uso para el control de epidemias, excepto en situaciones especiales y usándola en dosis fraccionadas (189-192). Los resultados de Cuba apoyaron científicamente esta recomendación.

Uno de los retos con los cuales se enfrenta la estrategia del uso de las dosis fraccionadas por vía intradérmica, lo constituye la complejidad técnica de la utilización de jeringuillas con agujas. Los trabajadores de la salud tienen que entrenarse, pues una incorrecta administración puede conllevar a la aparición de eventos adversos o a una inmunidad inadecuada. Sin embargo, se han desarrollado nuevas tecnologías de inyección entre las que se encuentran los inyectores sin agujas como una alternativa a la jeringuilla BCG con aguja convencional, para facilitar la ruta intradérmica (138, 193).

Cuba también aportó evidencias científicas para la utilización de inyectores sin agujas en la aplicación de dosis fraccionadas de la VPI por vía intradérmica. La respuesta inmune obtenida contra los tres serotipos de Polio, utilizando los inyectores sin aguja Tropis y Biojector 2000 (control) fue comparable a la conseguida con jeringuilla BCG y aguja. Estos inyectores mostraron un buen perfil de seguridad, sólo presentándose eventos adversos leves. Se logró una mayor homogeneidad de la inyección intradérmica con una mínima necesidad de entrenamiento y mayor preferencia con respecto al uso de la jeringuilla entre el personal de salud y los padres de los niños vacunados.

Gracias a los resultados de Cuba la OMS decidió que el prototipo Tropis reunía las características necesarias y realizó un estudio de factibilidad y seguridad de su uso en condiciones de campaña, en áreas de alto riesgo en Karachi, Paquistán (194). Con todas las evidencias acumuladas, la OMS pre-cualificó el inyector Tropis con vistas a su extensión mundial y la transferencia de esa tecnología a países en desarrollo (195). En 2019 Cuba está realizando el estudio piloto de introducción de esta tecnología en la vacunación de rutina con la VIP, en toda la provincia de Camagüey.

Otra de las estrategias para reducir el costo de la VPI es el desarrollo de vacunas inactivadas a partir de cepas de Polio Sabin atenuadas, tecnología que puede ser transferida a países en desarrollo (196). La OMS estableció una colaboración con el Instituto Intravacc de Holanda para la producción de la VPI Sabin que fue posteriormente evaluada en Cuba.

La VPI Sabin adyuvada con aluminio y sin adyuvante mostró excelente inmunogenicidad y perfil de seguridad. Con una dosis de ambas se alcanzó un 100% de seroconversión 28 días después de la vacunación y todos los voluntarios se mantuvieron seropositivos después de dos años de vacunados, con altos niveles de anticuerpos a Polio 1, Polio 2 y Polio 3. Estos resultados sugieren que estas vacunas podría jugar un importante papel

en la etapa post-erradicación ya que la OMS estima que la VPI será necesaria al menos por diez años después de obtenida la erradicación mundial de los tres serotipos de polio salvaje (196).

Después de una década de desarrollo, China y Japón ya licenciaron la VPI Sabin y hoy día la utilizan en sus esquemas de vacunación de rutina (197-199). Adicionalmente, la tecnología de producción se está transfiriendo a Corea del Sur, India, China y México y próximamente a Irán y Rusia (200).

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

Desde el punto de vista programático la OMS no puede asumir que el actual esquema de vacunación que se está aplicando en el mundo induce la aparición de inmunidad de mucosas contra el Polio 2 y que para responder ante un brote de parálisis por poliovirus Sabin 2, derivado de la vacuna, hay que continuar utilizando la VPO monovalente 2 para cortar la circulación. El excelente perfil de inmunidad humoral demostrado en el estudio de Cuba provee una fuerte evidencia de que el nuevo esquema de vacunación protege contra las parálisis causadas por virus derivados de vacuna (146, 201).

Resumiendo, los resultados científicos de las investigaciones realizadas en Cuba sirvieron de base a la OMS para la toma de decisiones de política global en polio y posibilitaron el avance de estrategias innovadoras, especialmente para la etapa final de la erradicación de la poliomielitis (116) y para el desarrollo de nuevas políticas de inmunización (117).

VI. CONCLUSIONES

1. Los datos generados por las investigaciones desarrolladas en Cuba fueron el basamento científico para la formulación y aprobación por la 66ª Asamblea Mundial de la Salud, en mayo de 2013, de la nueva estrategia de erradicación de la Poliomielitis y la fase final 2013-2018.
2. Se demuestra la capacidad de inducción de sensibilidad inmunológica después de la administración de una dosis de la VPI.
3. La aplicación de 1/5 de la dosis de la VPI por vía intradérmica resulta inmunogénica en lactantes mayores de cuatro meses de edad.
4. La utilización de un inyector sin aguja para la administración intradérmica de la VPI es segura y muestra aceptabilidad entre los familiares y el personal de salud.
5. Una sola dosis de la VPI provee suficiente inmunidad poblacional para minimizar el riesgo de emergencia del Virus de la Polio derivado del virus vacunal 2 y para mitigar los brotes epidémicos.
6. Los resultados corroboraron científicamente una alternativa de bajo costo para mantener la inmunidad antipoliomielítica en los países más pobres, utilizando dos dosis fraccionadas de la formulación actual de la VPI, en las etapas finales de erradicación y post-erradicación.
7. La VPI Sabin con y sin adyuvante puede ser una alternativa segura e inmunogénica a la VPI Salk para países en desarrollo, incluidos los de entornos tropicales.

VII. RECOMENDACIONES

1. Estudiar el comportamiento en el tiempo de la protección contra el poliovirus 2 en los niños vacunados con el nuevo esquema de VPI+VPOb.
2. Ampliar las investigaciones acerca de la inmunidad de mucosas conferida con los diferentes esquemas de inmunización utilizados por el Programa de Erradicación de la Poliomiелitis de la OMS.
3. Continuar la colaboración con la OMS en todo lo referente al Programa Mundial de Erradicación de la Polio.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pallansch MA, Oberste MS, Whitton JL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 490-530.
2. Blume S, Geesink I. A Brief History of Polio Vaccines. *Science*. 2000;288(5471):1593-4.
3. Sabin AB. [The eradication of poliomyelitis.]. *Rev Cubana Pediatr*. 1962;34:28-33.
4. Mas Lago P. Eradication of poliomyelitis in Cuba: a historical perspective. *Bull World Health Organ*. 1999;77(8):681-7.
5. Beldarraín E. Una batalla ganada: la eliminación de la poliomiélitis en Cuba. *História, Ciências, Saúde*. 2015;22(3):961-83.
6. Assembly World Health. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 41.28. ed. WHO, Geneva; 1988.
7. Greene SA, Ahmed J, Datta SD, et al. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, January 2017–March 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(4):458–62.
8. Lopalco PL. Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. *Epidemiol Infect*. 2017;145(3):413-9.
9. Minor PD. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine*. 2009;27(20):2649-52.
10. Heymann DL, Sutter RW, Aylward RB. A vision of a world without polio: the OPV cessation strategy. *Biologicals*. 2006;34(2):75-9.
11. Aylward RB, Sutter RW, Heymann DL. Policy. OPV cessation--the final step to a "polio-free" world. *Science*. 2005;310(5748):625-6.
12. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology*. 2015;479-480:379–392.
13. World Health Organization. Sixty-First World Health Assembly WHA61.1 Agenda item 11.2: Poliomyelitis: mechanism for management of potential risks to eradication. 24 May 2008. [citado el 20 de diciembre de 2018] Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/WHA61_Resolution_English.pdf
14. World Health Organization. Brief report: Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication--Geneva, Switzerland, October 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(46):1186-8.
15. Más LP, Gary H, Sarmiento L, Caceres V, Barrios J, Palomera R, Bello M, Jiménez P, Pallansch M, González R. Poliovirus detection in wastewater and heces following an immunization campaign in Havana, Cuba. *Int J Epidemiol*. 2003;32(5):772-7.
16. Zaidi SSZ, Asghar H, Sharif S, Alam MM. Poliovirus Laboratory Based Surveillance: An Overview. In: Javier Martín editor. *Poliovirus, Methods and Protocols* New York: Springer Science+Business Media; 2016. p:11-8.
17. De Jesus NH. Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Viol J*. 2007;4:70-87.
18. Schwick HG. [Poliomyelitis in Landsteiner's time and today]. *Wien Klin Wochenschr*. 1991;103(5):136-40.

19. Enders JF, Robbins FC, Weller TH. Classics in infectious diseases. The cultivation of the poliomyelitis viruses in tissue culture by John F. Enders, Frederick C. Robbins, and Thomas H. Weller. *Rev Infect Dis.* 1980;2(3):493-504.
20. Koike S. [Poliovirus susceptibility in cultured cells--an answer to Enders]. *Uirusu.* 2006;56(1):59-66.
21. Stellrecht KA, Lamson DM, Romero JR. Enteroviruses and Parechoviruses. In: Jorgensen JH and Pfaller MA editors. *Manual of clinical microbiology.* 11th ed. Washington DC: ASM Press; 2015. p. 1536-50.
22. Kew OM. Enteroviruses: Polio. In: R.A. Kaslow et al. (eds.). *Viral Infections of Humans.* New York: Springer Science+Business Media; 2014. p.277-336.
23. Racaniello V. Picornaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology.* 6th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2013. p. 453-89.
24. van der Linden L, Wolthers KC, van Kuppeveld FJ. Replication and Inhibitors of Enteroviruses and Parechoviruses. *Viruses.* 2015;7(8):4529-62.
25. Bowers JR, Readler JM, Sharma P, Excoffon KJDA. Poliovirus Receptor: More than a simple viral receptor. *Virus Res.* 2017;242:1-6.
26. Fernández-Cruz Pérez E, Rodríguez-Sainz C. Poliovirus immunology: vaccines, problems for the prevention/eradication and future interventions. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87(5):443-54.
27. Anastasina M, Domanska A, Palm K, Butcher S. Human picornaviruses associated with neurological diseases and their neutralization by antibodies. *J Gen Virol.* 2017;98(6):1145-58.
28. Parker EPK, Grassly NC. Unravelling mucosal immunity to poliovirus. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1310-1311.
29. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, Wassilak SG, Pallansch MA, Kluglein S, et al. Patients with Primary Immunodeficiencies Are a Reservoir of Poliovirus and a Risk to Polio Eradication. *Front Immunol.* 2017;8:e685.
30. Gaensbauer JT, Gast G, Bandyopadhyay AS, O’Ryan M, Saez-Llorens X, Rivera L, et al. Impact of Maternal Antibody on the Immunogenicity of Inactivated Polio Vaccine in Infants Immunized With Bivalent Oral Polio Vaccine: Implications for the Polio Eradication Endgame. *Clin Infectious Dis.* 2018;67(Suppl 1):S57–S65.
31. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O’Brien KL, Perera R, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171:637-46.
32. Rinaldo CR, Jr. Passive immunization against poliomyelitis: the Hammon gamma globulin field trials, 1951-1953. *Am J Public Health.* 2005;95(5):790-9.
33. Ozawa S, Yemeke TT, Thompson KM. Systematic review of the incremental costs of interventions that increase immunization coverage. *Vaccine.* 2018;36(25):3641-9.
34. Mauskopf J, Standaert B, Connolly MP, Culyer AJ, Garrison LP, Hutubessy R, et al. Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health.* 2018;21(10):1133-49.

35. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clin Exp Immunol.* 2019;196(2):157-66.
36. Kew O, Pallansch M. Breaking the Last Chain of Poliovirus Transmission: Progress and Challenges in Global Polio Eradication. *Annu Rev Virol.* 2018;5:7.1-7.25.
37. Vidor E. 2018. Poliovirus vaccine-inactivated. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines.* 5th ed. New York: Saunders Elsevier; 2008. pp. 841–65.
38. Wilton T. Methods for the Quality Control of Inactivated Poliovirus Vaccines. In: Javier Martín editor. *Poliovirus, Methods and Protocols* New York: Springer Science+Business Media; 2016. p:279-98.
39. Salk J. Are booster doses of poliovirus vaccine necessary? *Vaccine.* 1990;8(5):419-20.
40. Salk J, Stoeckel P, van Wezel AL, Lapinleimu K, van Steenis G. Antigen content of inactivated poliovirus vaccine for use in a one- or two-dose regimen. *Ann Clin Res.* 1982;14(5-6):204-12.
41. Kreil TR, Farcet MR. Immunoglobulins and virus antibody titers: of past needs, current requirements, and future options. *Transfusion.* 2018;58 (Suppl 3):S3090-S5.
42. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines.* 5th ed. New York: Saunders Elsevier; 2008. p:17-36.
43. Ensan S, Krishna KM, Sutter RW. Priming after Inactivated Poliovirus Vaccine: Implications for Polio Eradication. *J Vaccines.* 2017;8:370-5.
44. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward RB. 2018. Poliovirus vaccine—live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines.* 5th ed. New York: Saunders Elsevier; 2008. p:866–917.
45. Garon J, Sutter RW, Orenstein W. High population immunity reduces poliovirus community transmission. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1009-11.
46. Parker EP, Kampmann B, Kang G, Grassly NC. Influence of enteric infections on response to oral poliovirus vaccine: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2014;210(6):853-64.
47. Burns CC, Diop OM, Sutter RW, Kew OM. Vaccine-derived polioviruses. *J Infect Dis.* 2014;210(Suppl.1):S283-S93.
48. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science.* 2002;296(5566):356-9.
49. Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Handsher R, Swartz T, Delpeyroux F, et al. Neurovirulent vaccine-derived polioviruses in sewage from highly immune populations. *PLoS One.* 2006;1(1):e69.
50. World Health Organization. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(23):213-28.
51. Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, Orenstein WA. Polio vaccination: past, present and future. *Future Microbiol.* 2015;10(5):791-808.
52. Guo J, Bolivar-Wagers S, Srinivas N, Holubar M, Maldonado Y. Immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus (iVDPV) cases: a systematic review and implications for polio eradication. *Vaccine.* 2015;33(10):1235-42.

53. Famulare M, Selinger C, McCarthy KA, Eckhoff PA, Chabot-Couture G. Assessing the stability of polio eradication after the withdrawal of oral polio vaccine. *PLoS Biol.* 2018;16(4):e2002468.
54. Jasmine C, Menantand S, Gandevia C. Poliomyelitis. In: Randwick, Sydney, NSW, Balance, Gait, and Falls B.L. Day and S.R. Lord, Editors. *Australia Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 159 (3rd series). Neuroscience Research Australia: Elsevier B.V; 2018. p:337-44.
55. Suzuki S, Misawa S, Ota T, Li Y, Kuwabara S, Ikusaka M. Post-Polio-Like Syndrome. *Am J Med.* 2017;130(11):e491-e2.
56. Recio A. Informe al Dr. Guiteras sobre el brote de Poliomiélitis en las Villas. Marzo 21 de 1910.
57. Paul JR; Ramírez- Corria F, Horatman D.M. Analysis from a tropical epidemic of Poliomyelitis wich occurred in Florida and Cuba in 1946. *Amer J Trop Med.* 1949;29:543-54.
58. Rodríguez CR. Cuba: Mass Polio Vaccination Program, 1962-1982. *Rev Infect Dis.* 1984;6:408-12.
59. Más LP, Farran JL, Veiga MG, Cartaya I, Chacón W, Palomera R. et al. Aspectos de laboratorio en el control de la poliomiélitis en Cuba. Consejo Científico. MINSAP. Cuba. 1984.
60. Ferrer H, Más LP. Estado actual de la campaña de erradicación de la Polio en Cuba. *Bol Hig Epid.* 1967;5:145-55.
61. Cochi SL, Jafari HS, Armstrong GL, Sutter RW, Linkins RW, Pallansch M, et al. A World Without Polio. *J Infect Dis.* 2014;210(S1):S1–S4.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of Poliomyelitis Eradication the Americas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43(39):720-2.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of Poliomyelitis Eradication- Western Pacific Region. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;50(1):1-3.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of Poliomyelitis Eradication— European Region. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(26):572-4.
65. Centers for Disease C, Prevention. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(12):222-4.
66. Cases of Wild Poliovirus by Country and Year. World Health Organization; 2019 [citado el 30/03/2019]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Wildpolioviruslist.aspx>
67. World Health Organization. First Meeting of the GPEI Independent Monitoring Board. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(12):101-12.
68. Skern T. 100 years poliovirus: from discovery to eradication. A meeting report. *Arch Virol.* 2010;155(9):1371-81.
69. Thorley B, Paladin F, Shimizu H. Poliomyelitis due to vacuna-derived polio viruses in the Philippines. Presented at the XIIth International Congress of Virology, Paris, 27 July to August 1, 2002.

70. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Dispatch: Poliomyelitis – Madagascar. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(28):622.
71. Katz SL. Polio-new challenges in 2006. *J Clin Virol.* 2006;36(3):163-5.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Poliovirus infections in four unvaccinated children-Minnesota, August-October 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(41):1053-5.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Imported vacuna-associated paralytic poliomyelitis-United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(4):97-9.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward Poliomyelitis Eradication Egypt. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(14):305-7.
75. Morales M, Tangermann RH, Wassilak SG. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(18):470-3.
76. Jorba J, Diop OM, Iber J, et al. Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide, January 2016–June 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1185–91.
77. Khan F, Datta D, Quddus A, Vertefeuille JF, Burns CC, Jorba J, et al. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, January 2016–March 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(18):524–8.
78. Mbaeyi C, Alleman MM, Ehrhardt D, Wiesen E, Burns CC, Liu H, et al. Update on Vaccine-Derived Poliovirus Outbreaks — Democratic Republic of the Congo and Horn of Africa, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(9):225-30.
79. Eboh VA, Makam JK, Chitale RA, Mbaeyi C, Jorba J, Ehrhardt D, et al. Notes from the Field: Widespread Transmission of Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Identified by Environmental Surveillance and Immunization Response — Horn of Africa, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(28):787–9.
80. World Health Organization. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;85(23):213-28.
81. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper - March, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;91(12):145-68.
82. SA Matlin, M Haslegrave, M Told, J Piper. The Global Polio Eradication Initiative: achievements, challenges and lessons learned from 1988-2016. Geneva: Global Health Centre, the Graduate Institute of International and Development Studies. Published February 2017.
83. Bahl S, Bhatnagar P, Sutter RW, Roesel S, Zaffran M. Global Polio Eradication - Way Ahead. *Indian J Pediatr.* 2018;85(2):124-31.
84. Plans-Rubió P. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage. *Hum Vacc & Immunotherapeutics.* 2012;8(2):184-8.
85. Esteves-Jaramillo A, Richardson López-Collada VL. Hacia la erradicación de la poliomiélitis: logros y retos en México. *Salud Publica Mex.* 2012;54(5):537-43.
86. Nathanson N, Kew OM. From Emergence to Eradication: The Epidemiology of Poliomyelitis Deconstructed. *Am J Epidemiol.* 2010;172(11):1213–29.

87. Centers for Disease Control and Prevention. Final stages of poliomyelitis eradication--Western Pacific Region, 1997-1998. JAMA. 1999;281(18):1690-1.
88. National poliomyelitis immunization days--People's Republic of China, 1993. Can Commun Dis Rep. 1994;20(6):49-51.
89. Tangermann RH, Lamoureux C, Tallis G, Goel A. The critical role of acute flaccid paralysis surveillance in the Global Polio Eradication Initiative. Int Health. 2017;9(3):156-63.
90. Levitt A, Diop OM, Tangermann RH, Paladin F, Kamgang JB, Burns CC, et al. Surveillance systems to track progress toward global polio eradication - worldwide, 2012-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(16):356-61.
91. Jorba J. Phylogenetic Analysis of Poliovirus Sequences. In: Javier Martín editor. Poliovirus, Methods and Protocols New York: Springer Science+Business Media; 2016. p:227-38.
92. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008. Geneva Switzerland, 2004:22.
93. Schulz KF, Moher D, Altman DG, Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, et al. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. Lancet. 2005;366(9480):172-4.
94. Vischer N, Pfeiffer C, Joller A, Klingmann I, Ka A, Kpormegbe SK, et al. The Good Clinical Practice guideline and its interpretation – perceptions of clinical trial teams in sub-Saharan Africa. Tropical Medicine and International Health. 2016;21(8):1040–8.
95. Mahan VL. Clinical Trial Phases. Int J Clin Med. 2014;5(21):1374-83.
96. Thorat SB, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, Thorat RM. Clinical Trial: A Review. Int J Pharm Sci Rev Res. 2010;1(2):101-6.
97. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: 48 report. Geneva: World Health Organization; 2013. [citado 8 Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986anex2.pdf?ua=1
98. Raymond A, Strikas AC, MawleLK, Orenstein WA. Active Immunization. In: Drs. Sarah Long, Charles Prober, and Marc Fischer editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Fifth Edition. New York: Elsevier; 2018. p.43-71.
99. Ochoa RF. Inmunoepidemiología y estrategias de vacunación. Segunda ed. Ciudad de la Habana: Finlay Ediciones; 2008.
100. Plotkin SA. Complex correlates of protection after vaccination. Clin Infect Dis. 2013;56(10):1458-65.
101. Allen Staat M, Stadler LP, Donauer S, Trehan I, Rice M, Salisbury S. Serologic testing to verify the immune status of internationally adopted children against vaccine preventable diseases. Vaccine. 2010;28(50):7947–55.
102. European Medicine Agency. Guideline on clinical evaluation of vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1, 2018.

103. World Health Organization. Polio laboratory manual. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
104. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 45-2007: Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. La Habana, 2007.
105. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Computing. 2010 [updated 2010; cited 2011 Jan 15]. Disponible en: <http://www.r-project.org/>
106. Declaracion helsinki
107. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 52-2008: Requerimientos para la certificación de buenas prácticas clínicas. La Habana, 2008.
108. World Health Organization. Dept. of Immunization Vaccines and Biologicals. Manual for the virological investigation of polio. Geneva, Switzerland: WHO/EPI/GEN/97.01; 1997: 44-55.
109. Rweyemamu MM, Booth JC, Head M, Pay TW. Microneutralization tests for serological typing and subtyping of foot-and-mouth disease virus strains. *J Hyg (Lond)*. 1978;81(1):107-23.
110. Gerloff N, Suna H, Mandelbauma M, Maherb M, Nixa WA, Zaidic S, et al. Diagnostic Assay Development for Poliovirus Eradication. *J Clin Microbiol*. 2018;56(2):e01624-17.
111. SAS Institute. SAS/STAT user's guide: version 6. 4th ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.
112. Chernick MR. Bootstrap methods: a practitioner's guide. New York: Wiley; 1999.
113. Eubank RL. Nonparametric regression and spline smoothing. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999.
114. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055-65.
115. Sutter RW, Suleiman AJ, Malankar P, Al-Khusaiby S, Mehta F, Clements GB, et al. Trial of a supplemental dose of four poliovirus vaccines. *N Engl J Med*. 2000;343(11):767-73.
116. Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013 (WHO/POLIO/13.02).
117. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2016 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(48):561-82.
118. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. *J Infect Dis*. 1997; 175(suppl 1):S215–27.
119. Ramsay ME, Begg NT, Ghandi J, Brown D. Antibody response and viral excretion after live polio vaccine or a combined schedule of live and inactivated polio vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(12):1117-21.
120. Cuba IPV Study Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1536-44.

121. Dayan GH, Thorley M, Yamamura Y, Rodríguez N, McLaughlin S, Torres LM, et al. Serologic response to inactivated poliovirus vaccine: a randomized clinical trial comparing 2 vaccination schedules in Puerto Rico. *J Infect Dis.* 2007;195(1):12-20.
122. Sormunen H, Stenvik M, Eskola J, Hovi T. Age- and dose-intervaldependent antibody responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Med Virol.* 2001; 63:305–10.
123. Más Lago P, Cáceres VM, Galindo MA, Gary HE Jr, Valcarcel M, Barrios J, et al. Persistence of vaccine derived poliovirus following a mass vaccination campaign in Cuba: implications for stopping polio vaccination after global eradication. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:1029–34.
124. Okayasu H, Sein C, Blanc DC, Ramirez Gonzalez A, Zehrunge D, Jarrahan C, et al. Intradermal Administration of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine: A Dose-Sparing Option for Polio Immunization. *J Infect Dis.* 2017; 216(Suppl. 1):S161–S7.
125. Cohen-Abbo A, Culley BS, Reed GW, Sannella EC, Mace RL, Robertson SE, et al. Seroresponse to trivalent oral poliovirus vaccine as a function of dosage interval. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:100–6.
126. World Health Organization Collaborative Study Group on Oral Poliovirus Vaccine. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a prospective evaluation in Brazil and the Gambia. *J Infect Dis.* 1995;171(5):1097–106.
127. Samuel BU, Cherian MD, Sridharan G, Mukundan P, John TJ. Immune response to intradermally injected inactivated poliovirus vaccine. *Lancet.* 1991;338 (8763):343–4.
128. Samuel BU, Cherian MD, Rajasingh J, Raghupathy P, John TJ. Immune response of infants to inactivated poliovirus vaccine injected intradermally. *Vaccine* 1992;10(2):135.
129. Nirmal S, Cherian T, Samuel BU, Rajasingh J, Raghupathy P, John TJ. Immune response of infants to fractional doses of intradermally administered inactivated poliovirus vaccine. *Vaccine.* 1998;16(9-10):928–31.
130. Robertson SE, Traverso HP, Drucker JA, Rovira EZ, Fabre-Teste B, Sow A, et al. Clinical efficacy of a new, enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. *Lancet* 1988; 1(8591):897-9.
131. Kapusinszky B, Molnár Z, Szomor KN, Berencsi G. Molecular characterization of poliovirus isolates from children who contracted vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) following administration of monovalent type 3 oral poliovirus vaccine in the 1960s in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;58(2):211-7.
132. Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA* 2004;292(14):1696-701.
133. Yousafzai MT. Role of Fractional-Dose Intradermal Inactivated Poliovirus Vaccine in Halting Polio Transmission: Finding the Missing Piece for Global Polio Eradication. *J Infect Dis.* 2018;218(12):1855-7.
134. Sutter RW, Cáceres VM, Mas Lago P. The role of routine polio immunization in the post-certification era. *Bull World Health Organ.* 2004;82(1):31-9.
135. Resik S, Tejada A, Lago PM, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine

- administered intradermally by needle-free device in Cuba. *J Infect Dis.* 2010;201(9):1344-52.
136. Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, Kurup PJ, Elamir E, Shaban MM, et al. Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2351-9.
 137. Immunization Systems Management Group of the Global Polio Eradication Initiative. Introduction of Inactivated Poliovirus Vaccine and Switch from Trivalent to Bivalent Oral Poliovirus Vaccine — Worldwide, 2013–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(25):699-702.
 138. Patel M, Zipursky S, Orenstein W, Garon J, Zaffran M. Polio endgame: the global introduction of inactivated polio vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(5):749–62.
 139. Sangrujee N, Cáceres VM, Cochi SL. Cost analysis of post-polio certification immunization policies. *Bull World Health Organ.* 2004;82(1):9-15.
 140. Griffiths UK, Botham L, Schoub BD. The cost-effectiveness of alternative polio immunization policies in South Africa. *Vaccine.* 2006;24(29-30):5670-8.
 141. Plotkin SA. Poliovirus vaccine and vaccine-derived poliovirus. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1870; author reply 1870-1.
 142. Böttiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis.* 1987;19(6):595-601.
 143. Richardson G, Linkins RW, Eames MA, Wood DJ, Campbell PJ, Ankers E, et al. Immunogenicity of oral poliovirus vaccine administered in mass campaigns versus routine immunization programs. *Bull World Health Organ.* 1995;73(6):769–77.
 144. Andrianarivelo MR, Boisier P, Rabarijaona L, Ratsitorahina M, Migliani R, Zeller H. Mass vaccination campaigns to eradicate poliomyelitis in Madagascar: oral poliovirus vaccine increased immunity of children who missed routine programme. *Trop Med Int Health.* 2001;6(12):1032–9.
 145. Reichler MR, Kharabsheh S, Rhodes P, Otoum H, Bloch S, Majid MA, et al. Increased immunogenicity of oral poliovirus vaccine administered in mass vaccination campaigns compared with the routine vaccination program in Jordan. *J Infect Dis.* 1997;175(Suppl.1):S198–S204.
 146. Sutter RW, Pallansch MA, Sawyer LA, Cochi SL, Hadler SC. Defining surrogate serologic tests with respect to predicting protective vaccine efficacy: poliovirus vaccination. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;754:289–99.
 147. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Division of communicable diseases. Manual for the virological investigation of poliomyelitis. Geneva: World Health Organization; 1990.
 148. Duintjer Tebbens RJ, Thompson KM. Costs and Benefits of Including Inactivated in Addition to Oral Poliovirus Vaccine in Outbreak Response After Cessation of Oral Poliovirus Vaccine Use. *MDM Policy Pract.* 2017;2(1):e2381468317697002.
 149. Habib MA, Soofi S, Mach O, Samejo T, Alam D, Bhatti Z, et al. Effect of booster doses of poliovirus vaccine in previously vaccinated children, *Clinical Trial Results* 2013. *Vaccine.* 2016;34(33):3803–9.

150. Thompson KM, Pallansch MA, Tebbens RJ, Wassilak SG, Cochi SL. Modeling population immunity to support efforts to end the transmission of live polioviruses. *Risk Anal.* 2013;33(4):647–63.
151. Resik S, Tejada A, Sutter RW, Diaz M, Sarmiento L, Alemani N, et al. Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *N Engl J Med.* 2013;368(5):416–24.
152. Estivariz CF, Jafari H, Sutter RW, John TJ, Jain V, Agarwal A, et al. Immunogenicity of supplemental doses of poliovirus vaccine for children aged 6–9 months in Moradabad, India: a community-based, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(2):128–35.
153. Anand A, Molodecky NA, Pallansch MA, Sutter RW. Immunogenicity to poliovirus type 2 following two doses of fractional intradermal inactivated poliovirus vaccine: a novel dose sparing immunization schedule. *Vaccine.* 2017;35(22):2993–8.
154. Sutter RW, Zaffran M. Addressing the inactivated poliovirus vaccine shortage. *Lancet.* 2019 May 16. pii: S0140-6736(19)30766-4. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30766-4. [Epub ahead of print].
155. Verdijk P, Rots NY, van Oijen MG, Weldon WC, Oberste MS, Okayasu H, et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine based on Sabin strains with and without aluminum hydroxide: a phase I trial in healthy adults. *Vaccine.* 2013;31(47):5531–6.
156. Wattigney WA, Mootrey GT, Braun MM, Chen RT. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Pediatrics.* 2001;107(5):e83.
157. Liao G, Li R, Li C, Sun M, Li Y, Chu J, et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine made from Sabin strains: a phase II, randomized, positive-controlled trial. *J Infect Dis.* 2012;205(2):237–43.
158. Okada K, Miyazaki C, Kino Y, Ozaki T, Hirose M, Ueda K. Phase II and III clinical studies of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine containing inactivated polio vaccine derived from sabin strains (DTaP-sIPV). *J Infect Dis.* 2013;208(2):275–83.
159. Murph JR, Grose C, McAndrew P, Mickiewicz C, Mento S, Cano F, et al. Sabin inactivated trivalent poliovirus vaccine: first clinical trial and seroimmunity survey. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7(11):760–5.
160. Doi Y, Abe S, Yamamoto H, Horie H, Ohyama H, Satoh K. Progress with inactivated poliovirus vaccines derived from the Sabin strains. *Dev Biol (Basel).* 2001;105:163-9.
161. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine.* 2016;34(16):1975-85.
162. Deng Y, Cai W, Li J, Li Y, Yang X, Maa Y, et al. Evaluation of the genetic stability of Sabin strains and the consistency of inactivated poliomyelitis vaccine made from Sabin strains using direct deep-sequencing. *Vaccine.* 2019;37(1):130-6.
163. Pharmaceutical and Medical Devices Agency review of adsorbed diphtheria purified pertussis-tetanus-inactivated polio (Sabin strain) combined vaccine. 2012. Quattrovac subcutaneous injection syringe. [citado el 5 junio 2013]. Disponible en: <http://www.pmda.go.jp/files/000153291.pdf>

164. Resik S, Tejeda A, Mach O, Sein C, Molodecky N, Jarrahan C, et al. Immune responses after fractional doses of inactivated poliovirus vaccine using newly developed intradermal jet injectors: a randomized controlled trial in Cuba. *Vaccine*. 2015;33(2):307-13.
165. Anand A, Zaman K, Estivariz CF, Yunus M, Gary HE, Weldon WC, et al. Early priming with inactivated poliovirus vaccine (IPV) and intradermal fractional dose IPV administered by a microneedle device: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2015;33(48):6816-22.
166. Cadorna-Carlos J, Vidor E, Bonnet MC. Randomized controlled study of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally with a needle in the Philippines. *Int J Infect Dis*. 2012;16(2):e110–6.
167. Soonawala D, Verdijk P, Wijmenga-Monsuur AJ, Boog CJ, Koedam P, Visser LG, et al. Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31(36):3688–94.
168. Lewis I, Ottosen A, Rubin J, Blanc DC, Zipursky S, Wootton E. A Supply and Demand Management Perspective on the Accelerated Global Introductions of Inactivated Poliovirus Vaccine in a Constrained Supply Market. *J Infect Dis*. 2017;216(Suppl.1):S33-S9.
169. Jafari H, Deshpande JM, Sutter RW. Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science*. 2014;345 (6199):922-5.
170. Mas Lago P, Ramon Bravo J, Andrus JK, Comellas MM, Galindo MA, de Quadros CA, et al. Lessons from Cuba: mass campaign administration of trivalent oral poliovirus vaccine and seroprevalence of poliovirus neutralizing antibodies. *Bull World Health Organ*. 1994;72(2):221-5.
171. World Health Organization. Cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use after global polio eradication. Framework for national policy makers in OPV-using countries. (WHO/POLIO/05.02), 2005.
172. Sutter RW, Platt L, Mach O, Jafari H, Aylward RB. The New Polio Eradication End Game: Rationale and Supporting Evidence. *J Infect Dis*. 2014;210(S1):S434-S8.
173. World Health Organization. Poliomyelitis: mechanism for management of potential risks to eradication. Geneva: World Health Organization; 2007.
174. Resik S, Mach O, Tejeda A, Galindo MA, Sutter RW. Cuba's Scientific Contributions to Global Polio Eradication. *MEDICC Review*. 2018;20(2):40-2.
175. López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. *Rev Panam Salud Pub*. 2018;42:e34.
176. Immunization Systems Management Group of the Global Polio Eradication Initiative. Introduction of inactivated poliovirus vaccine and switch from trivalent to bivalent oral poliovirus vaccine-worldwide, 2013–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(25):699-702.
177. Garon J, Patel M. The polio endgame: rationale behind the change in immunization. *Arch Dis Child* 2017;0:1–4.

178. World Health Organization. World Health Assembly resolution: poliomyelitis, Geneva, Switzerland: World Health Organization, Sixty-Eighth World Health Assembly, May 26, 2015, Resolution no. WHA 68,3. [citada 10 junio 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R3-en.pdf
179. World Health Organization. 14th Meeting of the SAGE Polio Working Group. Conclusions and recommendations. 12-13 September, 2017. [citada 20 abril 2018]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_polio_SAGE_Note_for_the_Record_Sep_2017_final.pdf
180. World Health Organization. Document A70/14 of the Seventieth World Health Assembly. Mayo 2017. [citada 20 noviembre 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_14-en.pdf
181. Estivariz F, Snider CJ, Anand A, Hampton LM, Bari TI, Billah MM, et al. Lessons Learned From the Introduction of Inactivated Poliovirus Vaccine in Bangladesh. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl.1):S122-S9.
182. Haldar P, Agrawal P, Bhatnaga P, Tandon R, McGray S, Zehrung D, et al. Fractional-dose inactivated poliovirus vaccine, India. *Bull World Health Organ.* 2019;97(3):328-34.
183. Hasman A, Garg G, Noble DJ. Inactivated polio vaccine introduction in south Asia-1 year on. *Lancet.* 2016;4(3):e150-1.
184. Bahl S, Hasman A, Eltayeb AO, Noble DJ, Thapa A. The Switch From Trivalent to Bivalent Oral Poliovirus Vaccine in the South-East Asia Region. *J Infect Dis.* 2017;216(S1):S94-S100.
185. Pan-American Health Organization. Ad hoc Virtual TAG Meeting 2018 Third Ad hoc Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases 19 March 2018 Washington, DC United States of America. [citado 20 de agosto 2018]. Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/11/2018_WHO_UNICEF_Consultation_Mtg_Report_FINAL.pdf
186. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017-conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(48):729-48.
187. Global Polio Eradication Initiative. Use of fractional dose IPV in routine immunization programmes: Considerations for decision making. 2017. [citado 11 enero 2018] Disponible en: http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/inactivated_polio_vaccine/fIPV_considerations_for_decision-making_April2017.pdf
188. Mashunye TR, Ndwandwe DE, Dube KR, Shey M, Shelton M, Wiysonge CS. Protocol for a systematic review and metaanalysis of fractional dose compared with standard dose inactivated polio vaccination in children. *BMJ Open.* 2019;9(3):e023308.
189. Gamage D, Mach O, Palihawadana P, Zhang Y, Weldon WC, Oberste S, et al. Boosting of Mucosal Immunity After Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine. *J Infect Dis.* 2018(12):1876-82.
190. World Health Organization. Summary of the meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, 17-18 April 2018. [cited 10 enero 2019]. Disponible

- en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/sage_meeting_summary_apr2018.pdf?ua=1
191. World Health Organization. Fractional dose IPV shown effective to stop outbreaks. [citado 11 enero 2018]. Disponible en: <http://polioeradication.org/news-post/fractional-dose-ipv-shown-effective-to-stop-outbreaks/>
 192. Lewis I, Ottosen A, Rubin J, Blanc DC, Zipursky S, Wootton E. Supply and Demand Management Perspective on the Accelerated Global Introductions of Inactivated Poliovirus Vaccine in a Constrained Supply Market. *J Infect Dis.* 2017;216(S1):S33-S9.
 193. Farag NH, Mansour Z, Torossian L, Said R, Snider CJ, Ehrhardt D. Feasibility of jet injector use during inactivated poliovirus vaccine house-to-house vaccination campaigns. *Vaccine.* 2018;36(32 Pt B):4935-8.
 194. Yousafzai MT, Saleem AF, Mach O, Baig A, Sutter RW, Zaidi AKM. Feasibility of conducting intradermal vaccination campaign with inactivated poliovirus vaccine using Tropis intradermal needle free injection system, Karachi, Pakistan. *Heliyon* 2017; 3:e00395.
 195. Yousafzai MT. Role of Fractional-Dose Intradermal Inactivated Poliovirus Vaccine in Halting Polio Transmission: Finding the Missing Piece for Global Polio Eradication. *J Infect Dis.* 2018;218(12):1855–7.
 196. Okayasu H, Sein C, Hamidi A, Bakker WA, Sutter RW. Development of inactivated poliovirus vaccine from Sabin strains: A progress report. *Biologicals* 2016;44(6):581-7.
 197. Hotta C, Ogawa T, Shirasawa H. Surveillance of immunity acquired from poliovirus immunization including vaccination with the Sabin strain-derived inactivated vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(5):1154-9.
 198. Hu Y, Wang J, Zeng G, Chu K, Jiang D, Zhu F, et al. Immunogenicity and Safety of a Sabin Strain-Based Inactivated Polio Vaccine: A Phase 3 Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2019 Apr 8. pii: jiy736. doi: 10.1093/infdis/jiy736. [Epub ahead of print].
 199. World Health Organization. 14th WHO/UNICEF Consultation with OPV & IPV Manufacturers and National Regulatory Authorities. Note for the record, October 29, 2015. [citado 12 enero 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/oral_polio_vaccine/Polio_consultation_29_October2015.pdf
 200. Global Polio Eradication Initiative. Research agenda critical to ensuring successful trivalent OPV to bivalent OPV switch. *PolioPipeline* 2015, Issue 11. [citado 29 abril 2016]. Disponible en: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PolioPipeline_11.pdf
 201. Sutter RW. Unraveling the Mucosal Immunity of Inactivated Poliovirus Vaccine. *J Infect Dis.* 2018;217(3):344-6.

IX. ANEXOS

Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO: RESPUESTA INMUNE A DOSIFICACIÓN REDUCIDA DE LA VACUNA DE POLIO INACTIVADA (VPI) APLICADA POR VÍA INTRADÉRMICA.

Número de registro (ID) del sujeto: ___ ___ ___

Nombre y Apellidos de la Madre _____

Para los padres:

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado en una conversación detallada acerca del estudio en el que mi hijo/a participará. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación de mi hijo/a en el estudio de la Vacuna de Polio Inactivada. Se me entregará hoy una copia de este documento firmado para que la guarde.

Sé que mi consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesitar explicar. Sé que el médico del estudio podrá detener la participación de mi hijo/a si la salud de mi hijo/a puede ser afectada en el caso de que su participación continuase. Sé que cualquier causa de retiro no perjudicará el derecho a la asistencia médica que mi hijo pueda necesitar.

Comprendo los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tengo el derecho de ser notificado de cualquier nueva información que pueda ser de importancia a la continuación de mi hijo/a en el estudio. Si tengo cualquier preocupación puedo ponerme en contacto con el médico en cualquier momento.

La vacuna de Polio Inactivada que se aplicará en el estudio es bien conocida y utilizada desde los años 50 y la utilidad por vía intramuscular e intradérmica se conoce que es segura y eficaz. El uso del inyector Biojector® 2000 está aprobado para su uso en humanos para la administración de vacunas y medicamentos por vía intramuscular y subcutánea y el espaciador que se utilizará para la vía intradérmica forma parte de la investigación.

Me comprometo a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Les informaré inmediatamente de cualquier alteración que observe en mi hijo/a durante todo el tiempo que dure el estudio. Debo consultar con mi médico de familia antes de administrar o recibir cualquier otro tratamiento médico para mi hijo/a (excepto en casos de emergencia).

Convengo que las muestras de sangre y los datos de mi hijo/a podrán ser utilizados en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados si no nos identifican a mi niño y a mí.

Declaración sobre el registro y la transmisión de la información médica y sobre la inspección del informe médico:

Otorgo mi consentimiento para que la información médica sobre mi hijo/a se pueda registrar confidencialmente por el IPK y el personal del estudio. El IPK puede compartir con la OMS los datos solamente en una forma anónima en la cual no sea posible identificar a mi hijo/a o a mi persona.

Nombre y Apellidos y firma de la madre o del tutor

Fecha

Nombre y Apellidos y firma del padre o del tutor

Fecha

Nombre y Apellidos y firma del Testigo

Fecha

Nombre y Apellidos y firma del Médico que realiza la captación

Fecha

Anexo 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO: RESPUESTA INMUNE A DOS DOSIS REDUCIDAS DE LA VACUNA DE POLIO INACTIVADA (VPI) APLICADA INTRADÉRMICAMENTE A LOS 4 Y 8 MESES DE EDAD.

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado verbal y con documento escrito acerca del estudio en el que mi hijo/a participará. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación de mi hijo/a en el estudio Respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada (VPI) aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. Se nos entregará hoy una copia de este documento firmado para que la conservemos.

Sabemos que nuestro consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesitar explicar, que el médico del estudio podrá detener la participación de nuestro hijo/a si su salud pudiera verse afectada en el caso de que su participación continuase y que cualquier causa de retiro no perjudicará el derecho a la asistencia médica que nuestro hijo pueda necesitar.

Comprendemos los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tenemos el derecho de ser notificados de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para la continuación de nuestro hijo/a en el estudio. Si tenemos cualquier preocupación podemos ponernos en contacto con el médico en cualquier momento.

Nos comprometemos a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Le informaremos inmediatamente de cualquier alteración que observemos en nuestro hijo/a durante todo el tiempo que dure el estudio. Debemos consultar con el médico de familia antes de administrar cualquier otro tratamiento médico a nuestro hijo/a (excepto en casos de emergencia).

Convenimos que las muestras de sangre y los datos de nuestro hijo/a podrán ser utilizados en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados sin que se nos identifique.

Declaración sobre el registro y la transmisión de la información médica y sobre la inspección del informe médico:

Otorgamos nuestro consentimiento para que la información médica sobre nuestro hijo/a se pueda registrar confidencialmente por el IPK y el personal del estudio. El IPK puede compartir con la OMS los datos solamente en una forma anónima en la cual no sea posible identificar a nuestro hijo/a o a nuestra persona.

_____ Nombre y Apellidos de la madre o tutor	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del padre o tutor	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del Médico	_____ Firma	_____ Fecha

Anexo 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO: EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD ASOCIADA AL USO DE 2 INYECTORES SIN AGUJA PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRADÉRMICA DE LA VACUNA DE POLIO INACTIVADA (VPI).

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado verbal y con documento escrito acerca del estudio en el que mi hijo/a participará. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación de mi hijo/a en el estudio EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD ASOCIADA AL USO DE 2 INYECTORES SIN AGUJA PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRADÉRMICA DE LA VACUNA DE POLIO INACTIVADA (VPI). Se nos entregará hoy una copia de este documento firmado para que la conservemos.

Sabemos que nuestro consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesitar explicar, que el médico del estudio podrá detener la participación de nuestro hijo/a si su salud pudiera verse afectada en el caso de que su participación continuase y que cualquier causa de retiro no perjudicará el derecho a la asistencia médica que nuestro hijo pueda necesitar.

Comprendemos los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tenemos el derecho de ser notificados de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para la continuación de nuestro hijo/a en el estudio. Si tenemos cualquier preocupación podemos ponernos en contacto con el médico en cualquier momento.

Nos comprometemos a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Le informaremos inmediatamente de cualquier alteración que observemos en nuestro hijo/a durante todo el tiempo que dure el estudio. Debemos consultar con el médico de familia antes de administrar cualquier otro tratamiento médico a nuestro hijo/a (excepto en casos de emergencia).

Convenimos que las muestras de sangre y los datos de nuestro hijo/a podrán ser utilizados en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados sin que se nos identifique.

Declaración sobre el registro y la transmisión de la información médica y sobre la inspección del informe médico:

Otorgamos nuestro consentimiento para que la información médica sobre nuestro hijo/a se pueda registrar confidencialmente por el IPK y el personal del estudio. El IPK puede compartir con la OMS los datos solamente en una forma anónima en la cual no sea posible identificar a nuestro hijo/a o a nuestra persona.

_____ Nombre y Apellidos de la madre o tutor	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del padre o tutor	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del Médico	_____ Firma	_____ Fecha

Anexo 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO: EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD ASOCIADA AL USO DE LOS CANDIDATOS VACUNALES VPI-SABIN Y VPI-SABIN ADYUVADA CON ALUMINIO APLICADOS POR VIA INTRAMUSCULAR.

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado verbal y con documento escrito acerca del estudio en el que participaré. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación en el estudio EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD ASOCIADA AL USO DE LOS CANDIDATOS VACUNALES VPI-SABIN Y VPI-SABIN ADYUVADA CON ALUMINIO APLICADOS POR VIA INTRAMUSCULAR. Se me entregará hoy una copia de este documento firmado para que la conserve.

Sé que mi consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesitar explicar, que el médico del estudio podrá detener mi participación si mi salud pudiera verse afectada en el caso de que mi participación continuase y que cualquier causa de retiro no perjudicará mi derecho a la asistencia médica que pueda necesitar.

Comprendo los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tengo el derecho de ser notificado de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para mi continuación en el estudio. Si tengo cualquier preocupación puedo ponerme en contacto con el médico en cualquier momento.

Me comprometo a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Le informaré inmediatamente de cualquier alteración que observe o sienta durante todo el tiempo que dure el estudio. Debo consultar con el médico antes de recibir cualquier otro tratamiento médico (excepto en casos de emergencia).

Convengo que las muestras de sangre y mis datos podrán ser utilizados en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados sin que se me identifique.

Declaración sobre el registro y la transmisión de la información médica y sobre la inspección del informe médico:

Otorgo mi consentimiento para que la información médica sobre mi persona se pueda registrar confidencialmente por el IPK y el personal del estudio. El IPK puede compartir con la OMS los datos solamente en una forma anónima en la cual no sea posible identificarme.

Nombre y Apellidos del Voluntario

Firma

Fecha

Nombre y Apellidos del Médico

Firma

Fecha

Anexo 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO: EVALUACIÓN DE IMMUNOGENICIDAD DE DOSIS FRACCIONADAS DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA INACTIVADA (IPV).

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado verbal y con documento escrito (Información a los voluntarios) acerca del estudio en el que participaré. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación en el estudio EVALUACIÓN DE IMMUNOGENICIDAD DE DOSIS FRACCIONADAS DE LA VACUNA ANTIPOLIOMIELÍTICA INACTIVADA (IPV). Se me entregará hoy una copia de este documento firmado para que la conserve.

Sé que mi consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesitar explicar, que el médico del estudio podrá detener mi participación si mi salud pudiera verse afectada en el caso de que mi participación continuase y que cualquier causa de retiro no perjudicará mi derecho a la asistencia médica que pueda necesitar.

Comprendo los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tengo el derecho de ser notificado de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para mi continuación en el estudio. Si tengo cualquier preocupación puedo ponerme en contacto con el médico en cualquier momento.

Me comprometo a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Le informaré inmediatamente de cualquier alteración que observe o sienta durante todo el tiempo que dure el estudio. Debo consultar con el médico antes de recibir cualquier otro tratamiento médico (excepto en casos de emergencia).

Convengo que las muestras de sangre y mis datos podrán ser utilizados en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados sin que se me identifique.

Certificado de Consentimiento:

He leído la información anterior. He tenido la oportunidad de hacer preguntas al respecto y cualquier pregunta que he pedido ha sido contestada a mi satisfacción. Doy mi consentimiento voluntariamente para participar como participante en esta investigación.

_____ Nombre y Apellidos del Voluntario	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del Médico	_____ Firma	_____ Fecha

Hago contar que recibí copia de este Consentimiento informado que acabo de firmar.

_____ Firma	_____ Fecha
----------------	----------------

Anexo 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO: EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LAS VACUNAS ORAL BIVALENTE DE POLIOVIRUS (bVOP) Y DE LA VACUNA INACTIVADA DE POLIOVIRUS (VPI) EN LA EXCRECIÓN DE POLIOVIRUS.

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado verbal y con documento escrito acerca del estudio en el que mi hijo/a _____, Carné de Identidad _____ participará. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación de mi hijo/a en el estudio EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LAS VACUNAS ORAL BIVALENTE DE POLIOVIRUS (bVOP) Y DE LA VACUNA INACTIVADA DE POLIOVIRUS (VPI) EN LA EXCRECIÓN DE POLIOVIRUS. Se nos entregará hoy una copia de este documento firmado para que la conservemos.

Sabemos que nuestro consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesitar explicar, que el médico del estudio podrá detener la participación de nuestro hijo/a si su salud pudiera verse afectada en el caso de que su participación continuase y que cualquier causa de retiro no perjudicará el derecho a la asistencia médica que nuestro hijo pueda necesitar.

Comprendemos los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tenemos el derecho de ser notificados de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para la continuación de nuestro hijo/a en el estudio. Si tenemos cualquier preocupación podemos ponernos en contacto con el médico en cualquier momento.

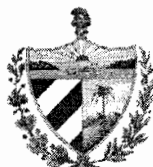
Nos comprometemos a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Le informaremos inmediatamente de cualquier alteración que observemos en nuestro hijo/a durante todo el tiempo que dure el estudio. Debemos consultar con el médico de familia antes de administrar cualquier otro tratamiento médico a nuestro hijo/a (excepto en casos de emergencia).

Convenimos que las 3 muestras de sangre y 5 muestras de heces, los datos de nuestro hijo/a podrán ser utilizados en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados sin que se nos identifique.

Declaración sobre el registro y la transmisión de la información médica y sobre la inspección del informe médico:

Otorgamos nuestro consentimiento para que la información médica sobre nuestro hijo/a se pueda registrar confidencialmente por el IPK y el personal del estudio, quedándome con una copia de este documento. El IPK puede compartir con la OMS los datos solamente en una forma anónima en la cual no sea posible identificar a nuestro hijo/a o a nuestra persona.

_____ Nombre y Apellidos de la madre o tutor	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del padre o tutor	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre y Apellidos del Médico	_____ Firma	_____ Fecha



**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 178 del 8 de Octubre de 1991 y una vez satisfechas las exigencias establecidas en el mismo para la autorización de inicio de ensayos clínicos en humanos, según los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y bajo el compromiso de velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas en el proceso de investigación – desarrollo del producto, se otorga el Certificado para:

AUTORIZACION INICIO ENSAYO CLINICO

A: Dr. Gustavo Kourí
Director IPK

Ensayo Clínico: “Respuesta inmune a dosificación reducida de la vacuna de Polio inactivada (VPI) aplicada por vía intradérmica. Versión 2”.

Producto: IPV Vacuna SSI (polio inactivada).

No. de Registro: No registrado en Cuba.

Forma Farmacéutica: Inyectable.

Vía de administración: ID, IM

Dosis a utilizar: Según esquema 6-10-14 semanas.

Composición: Cada jeringa pre-llenada (0.5 mL) contiene:

Sustancia	Cantidad	Ref. de Calidad
Poliovirus tipo 1 inactivado	40 unidades de antígeno D	OMS / F. Eur.
Poliovirus tipo 2 inactivado	8 unidades de antígeno D	OMS / F. Eur.
Poliovirus tipo 3 inactivado	32 unidades de antígeno D	OMS / F. Eur.
Medio 199 csp	0.5 mL	Fabricante

Observación: La vacuna contiene trazas de formaldehído residual.

Lote No.: 612601 -2

Plazo de validez: 18 meses.

Condiciones de Almacenamiento: Temperatura de 2 a 8 °C.

Ensayo Clínico: Fase I - II

Descripción del Ensayo Autorizado:

Se trata de un estudio multicéntrico, con diseño experimental, controlado, aleatorizado y a simple ciegas, con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad de una dosis reducida de la vacuna de polio inactivada (VPI) aplicada por vía intradérmica (ID) usando como método de vacunación un inyector sin aguja, Biojector® 2000.

El ensayo será conducido de manera ambulatoria en 2 etapas, e incluirá un total de 278 lactantes sanos de 6 semanas de edad, seleccionados en los municipios de Camaguey (9 áreas de salud), Vertientes, Florida y Nuevitas.

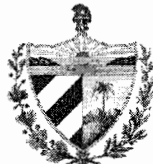
Se conformarán 2 grupos de estudio (139 por grupo), ambos recibirán un lote de vacuna de polio inactivada del Instituto de Sueros de Dinamarca (IPV SSI). El grupo en estudio recibirá la vacunación a dosis reducida (0,1 mL) por vía ID usando el inyector sin aguja Biojector® 2000 y el grupo control recibirá la dosis usual (0.5 mL) por vía IM profunda con jeringuilla pre-llenada, según esquema 6-10-14 semanas. El sitio de administración será la cara anterolateral del muslo izquierdo.

En la primera etapa (Fase I), se administrarán las vacunas (estudio y control) a 40 lactantes para evaluar la reactogenicidad del inyector sin aguja, y se entregará al CECMED el informe de seguridad luego de la evaluación de eventos adversos. Esta evaluación se realizará al 7mo día de la vacunación. De no presentarse evento adverso grave asociado de forma causal a la administración de la VPI con el inyector sin aguja, o de no encontrarse la aparición de otros eventos adversos que hagan clínicamente inaceptable el uso de la vía ID, se continuará con la inclusión del resto de los niños en una segunda etapa (Fase II), hasta completar el tamaño muestral previsto.

La evaluación de seguridad se realizará de forma activa bajo régimen de observación estricta durante la primera hora en el vacunatorio y luego de forma ambulatoria en el consultorio del médico de familia. Esta evaluación se efectuará a través del interrogatorio y examen físico (toma de temperatura, examen físico general e inspección del sitio de inyección) durante las primeras 24, 48 y 72 horas y a los 7 y 30 días en ambas etapas.

La inmunogenicidad se evaluará mediante la cuantificación de títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, seroconversión (incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos entre 2 sueros sucesivos), seroprotección (título \geq 1:8) y cálculo de la interferencia de anticuerpos maternos (diferencia de medias entre los sueros 01 y 02). Las extracciones para las mediciones se realizarán: al nacer (del cordón umbilical); a las 6, 10, 14 semanas antes de cada vacunación y a los 30 días después de aplicada la tercera dosis, por punción del talón.

Se considerará fracaso terapéutico, la aparición de uno o más eventos adversos graves en el grupo en estudio y que exista una diferencia \geq del 20% en la seroconversión de los niños vacunados por vía IM con respecto a la vía ID.



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Recomendaciones:

Garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en consideración la modificación realizada y que se trata de lactantes sanos, lo que requiere de una organización extrema, logística adecuada y monitoreo estricto para garantizar el cumplimiento del cronograma y conclusión del estudio en el tiempo.

Garantizar la preparación y entrenamiento del personal profesional, técnico y de servicios, involucrado en la investigación, teniendo en cuenta que el método de vacunación a usar (inyector sin aguja) es nuevo y no se cuenta con experiencia suficiente de su uso en la vía de administración objeto de este estudio.

Brindar un adiestramiento especializado a los investigadores que se encargarán del llenado del Cuaderno de Recogida de Datos, estableciendo un monitoreo sistemático para el control de dicha actividad.

Notificar al CECMED la fecha de inicio del estudio, previo a la 1ra inclusión, así como, la aparición de reacciones adversas inesperadas graves en las 72 horas siguientes de haberse presentado.

Establecer los mecanismos adecuados para garantizar la detección temprana de las RAM en el estudio.

Una vez realizado el corte de seguridad, entregar al CECMED el informe del mismo para su evaluación y autorización para la continuación del estudio en su segunda etapa.

Fecha de Autorización: 2 JUN 2006

Período de Validez de la Autorización: 2 DIC 2006


DR. RAFAEL PÉREZ CRISTIÁ
DIRECTOR

Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 06 Folio 000204 No. 02/05-012-06-B Fecha 09/06/22 Firma 



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 178 del 8 de Octubre de 1991 y una vez satisfechas las exigencias establecidas en el mismo para la autorización de inicio de ensayos clínicos en humanos, según los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y bajo el compromiso de velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas en el proceso de investigación – desarrollo del producto, se otorga el Certificado para:

AUTORIZACION INICIO ENSAYO CLINICO

A: Dr. Gustavo Kourí
Director IPK

Ensayo Clínico: “Respuesta inmune a dos dosis reducidas de la vacuna de polio inactivada (VPI) aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. Versión 1”.

Producto: IPV Vacuna NVI (polio inactivada).

No. de Registro: , No registrado en Cuba.

Forma Farmacéutica: Inyectable.

Vía de administración: ID, IM

Dosis a utilizar: 0.5 mL, según esquema 4 y 8 meses.

Composición: Cada ampula (0.5 mL) contiene:

Sustancia	Cantidad
Poliovirus tipo 1 inactivado (Mahoney)	40 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF-1)	8 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 inactivado (Saukett)	32 unidades de antígeno D
Medio 199	Hasta 0.5 mL
Formaldehído	Cantidades mínimas residuales



Lote No.: 811B

Plazo de validez: 24 meses.

Condiciones de Almacenamiento: Temperatura de 2 a 8 °C.

Ensayo Clínico: Fase II

Descripción del Ensayo Autorizado:

Se trata de un estudio multicéntrico, con diseño experimental, controlado, aleatorizado y a simple ciegas, con el objetivo de evaluar la seguridad y no inferioridad de la respuesta inmune de una dosificación reducida (0,1 mL) de la vacuna de polio inactivada (VPI) aplicada por vía intradérmica (ID) usando como método de vacunación un inyector sin aguja, Biojector® 2000.

El ensayo será conducido de manera ambulatoria e incluirá un total de 278 lactantes sanos de 4 meses de edad, seleccionados en los municipios de Camaguey (9 áreas de salud), Vertientes, Florida y Nuevitas.

Se conformarán 2 grupos de estudio (139 por grupo), ambos recibirán un lote de vacuna de polio inactivada del Instituto Holandés de Vacunas (NVI). El grupo en estudio recibirá la vacunación a dosis reducida (0,1 mL) por vía ID usando el inyector sin aguja Biojector® 2000 y el grupo control recibirá la dosis usual (0.5 mL) por vía IM profunda con jeringuilla desechable, según esquema 4 y 8 semanas. El sitio de administración será la cara anterolateral del muslo izquierdo.

La reactogenicidad se evaluará de forma activa por el médico de familia a través de la observación estricta durante la primera hora en el vacunatorio de los eventos adversos locales y sistémicos durante y a través del interrogatorio y examen físico (toma de temperatura, examen físico general e inspección del sitio de inyección) durante las primeras 48 horas.

La inmunogenicidad se evaluará mediante la cuantificación de títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, seroconversión (incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos entre 2 sueros sucesivos) y seroprotección (título \geq 1:8). Las extracciones para las mediciones se realizarán a las 4 y 8 meses antes de cada vacunación y a los 7 y 30 días después de aplicada la 2da dosis, por punción del talón.

Se considerará fracaso terapéutico, la aparición de 1 evento adverso grave (serio) que comprometa la vida de un lactante vacunado tanto en el grupo de estudio como en el control y que causalmente se relacione con el producto en estudio y que exista una diferencia \geq del 20% en la seroconversión de los niños vacunados por vía IM con respecto a la vía ID.



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Recomendaciones:

1. Garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en consideración que se trata de lactantes sanos, lo que requiere de una organización extrema, logística adecuada y monitoreo estricto para garantizar el cumplimiento del cronograma y conclusión del estudio en el tiempo.
2. Garantizar la preparación y entrenamiento del personal profesional, técnico y de servicios, involucrado en la investigación, teniendo en cuenta que el método de vacunación a usar (inyector sin aguja).
3. Brindar un adiestramiento especializado a los investigadores que se encargarán del llenado del Cuaderno de Recogida de Datos, estableciendo un monitoreo sistemático para el control de dicha actividad.
4. Notificar al CECMED la fecha de inicio del estudio, previo a la 1ra inclusión, así como, la aparición de reacciones adversas inesperadas graves en las 72 horas siguientes de haberse presentado.
5. Establecer los mecanismos adecuados para garantizar la detección temprana de las RAM en el estudio.

Fecha de Autorización: 10 ABR 2009

Período de Validez de la Autorización: 10 OCT 2009


DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
DIRECTOR

Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 00 Folio 000410 No. 273/05-00709-B Fecha 2009-04-15 Firma 



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 178 del 8 de Octubre de 1991 y una vez satisfechas las exigencias establecidas en el mismo para la autorización de inicio de ensayos clínicos en humanos, según los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y bajo el compromiso de velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas en el proceso de investigación – desarrollo del producto, se otorga el Certificado para:

AUTORIZACION INICIO ENSAYO CLINICO

A: Dr. Jorge Pérez Ávila
Director IPK

Iniciar el Ensayo Clínico: Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de 2 inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada (VPI).
Versión 1

Productos: Vacuna de polio inactivada (Imovax Polio)

No. de Registro: No registrado en Cuba.

Forma Farmacéutica: Solución para inyección.

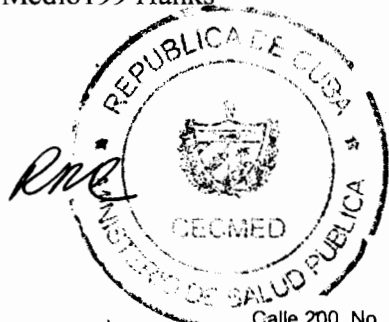
Vía de administración: Intradérmica e Intramuscular.

Dosis a utilizar: Dosis única.

Composición:

Cada bulbo de 5 mL contiene:

Poliovirus tipo 1 inactivado (Brunhilde)	40 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF-1)	8 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 inactivado (Säukett)	32 unidades de antígeno D
2-phenoxyethanol	2.5 µL
Formaldehído	12.5 mg
Medio 199 Hanks	5 mL



Plazo de Validez: 24 meses.

Condiciones de Almacenamiento: 2- 8 °C. No congelar.

Lote: J7075-1

Fecha de vencimiento: 31/01/2015

Cada jeringa prellenada de 0.5 mL contiene:

Poliovirus tipo 1 inactivado (Brunhilde)	40 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF-1)	8 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 inactivado (Saukett)	32 unidades de antígeno D
2-phenoxyethanol	2.5 µL
Formaldehído	12.5 mg
Medio199 Hanks	0.5 mL

Plazo de Validez: 12 meses.

Condiciones de Almacenamiento: 2- 8 °C. No congelar.

Lote: h7024-5

Fecha de vencimiento: 31/01/2014

Ensayo Clínico: Fase I/II

Descripción del Ensayo Autorizado:

Se trata de un estudio con diseño experimental, multicéntrico, aleatorizado y controlado a realizar en las zonas urbanas de los municipios Camagüey, Florida, Vertientes, Minas y Nuevitas de la provincia de Camagüey, con el objetivo de evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna inactivada de polio aplicada por vía intradérmica con los inyectores sin aguja ID Bioject Pen y Pharmajet Tropis y comparar los resultados con los obtenidos con el inyector sin agujas Bioject B2000, la jeringuilla 0,1 mL vía intradérmica y la habitual aplicación de 0,5 mL por vía intramuscular.

El ensayo será conducido de manera ambulatoria, en 1000 lactantes sanos de 12 a 18 meses de edad que hayan recibido dos dosis de VPO durante la campaña de 2012. Se conformarán 5 grupos de estudio (200 lactantes por grupo), de los cuales 4 recibirán una dosis de VPI (Imovax Polio de Snofi Paterur) de 0.1 mL por vía intradérmica, 3 con inyectores sin aguja (Bioject B2000, ID Bioject Pen y Tropis Pharmajet) y 1 con jeringuilla y el quinto grupo (control), recibirá 0.5 mL de VPI por vía intramuscular con jeringuilla, las cuales serán aplicadas en el tercio medio superior del brazo derecho.

Se evaluará la seguridad y la reactogenicidad en 2 etapas. La primera se llevará a cabo durante las 72 horas inmediatas a la vacunación en los primeros 50 voluntarios incluidos en el estudio y después de concluida la misma, se entregará al CECMED un informe parcial de seguridad. De no presentarse eventos adversos grave asociados de forma causal al uso del inyector para la aplicación de la vacuna intradérmica o la aparición de otros eventos que hagan clínicamente inaceptable el uso de la vía intradérmica se continuará con la inclusión del resto de los niños en una segunda etapa, hasta completar el tamaño muestral.

La evaluación de seguridad se realizará de forma activa por el médico a través de la observación estricta durante la primera hora en el vacunatorio de los eventos adversos locales y sistémicos y a través del interrogatorio y



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

La inmunogenicidad se evaluará mediante el cálculo de la media geométrica y mediana de los títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, porcentaje de seroconversión (incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos entre 2 sueros sucesivos) y porcentaje de seroprotección (título $\geq 1:8$). Las extracciones para las mediciones se realizarán antes de la vacunación y a los 3, 7 y 28 (+3 días) después de la misma.

Se considerará fracaso terapéutico, la aparición de 1 evento adverso grave (serio) que comprometa la vida de un lactante vacunado tanto en los grupos de estudio como en el control y que causalmente se relacione con los productos en estudio.

Recomendaciones:

1. Garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en consideración que se trata de lactantes sanos, lo que requiere de una organización extrema, logística adecuada y monitoreo estricto para garantizar el cumplimiento del cronograma y conclusión del estudio en el tiempo.
2. Garantizar la preparación y,entrenamiento del personal profesional, técnico y de servicios, involucrado en la investigación.
3. Brindar un adiestramiento especializado a los investigadores que se encargarán del llenado del Cuaderno de Recogida de Datos, estableciendo un monitoreo sistemático para el control de dicha actividad.
4. Notificar al CECMED la fecha de inicio del estudio, previo a la 1ra inclusión, así como, la aparición de reacciones adversas inesperadas graves en las 72 horas siguientes de haberse presentado.
5. Establecer los mecanismos adecuados para la realización de un interrogatorio exhaustivo y examen físico a los incluidos con el fin de garantizar la detección temprana de las RAM en el estudio.
6. Notificar al CECMED la culminación del ensayo clínico ejecutado hasta 60 días posteriores al cierre del mismo, así como enviar el informe final de los resultados hasta un año posterior al cierre del estudio.


Fecha de Autorización: 24 de Enero 2013.

Período de Validez de la Autorización: 24 de Julio de 2013.


DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIA
DIRECTOR GENERAL



Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 06 Folio 000502 No. 077/0502/12 B Fecha 2013-01-30 Firma 



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 178 del 8 de Octubre de 1991 y una vez satisfechas las exigencias establecidas en el mismo para la autorización de inicio de ensayos clínicos en humanos, según los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y bajo el compromiso de velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas en el proceso de investigación – desarrollo del producto, se otorga el Certificado para:

AUTORIZACION INICIO ENSAYO CLINICO

A: Dr. Jorge Pérez Ávila
Director IPK

Iniciar el Ensayo Clínico: Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de los candidatos vacunales VPI-SABIN y VPI-SABIN adyuvada con aluminio aplicados por vía intramuscular. Versión 1.

Productos: VACUNA IPV Sabin y VACUNA IPV Sabin adyuvada

No. de Registro: No registrado en Cuba.

Forma Farmacéutica: Inyectable.

Vía de administración: IM

Dosis a utilizar: Dosis única

Composición: Cada 0.5 mL contiene:

VACUNA IPV Sabin

Cada 0.5 mL contiene:

Poliovirus tipo 1 Sabin	20 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 Sabin	32 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 Sabin	64 unidades de antígeno D
2-phenoxyethanol	2.5 mg
Formaldehído	12.5 mg
Tampón fosfato	0.5 mL



Calle 200 No. 1706 entre 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, La Habana, Cuba. C.P. 11600, A.P. 16065.

Tel: (53) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 E-mail: cecmed@cecmecmed.sid.cu Web: www.cecmecmed.sid.cu

Plazo de Validez: 18 meses

Condiciones de Almacenamiento: 2- 8 °C. No congelar.

Lote: PS1009

Fecha de vencimiento: 19 Abril 2012

VACUNA IPV Sabin adyuvada

Cada 0.5 mL contiene:

Poliovirus tipo 1 Sabin	10 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 Sabin	16 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 Sabin	32 unidades de antígeno D
2-phenoxyethanol	2.5 mg
Formaldehído	12.5 mg
Hidróxido de aluminio	0.30 – 0.36 mg/mL
Tampón fosfato	0.5 mL

Plazo de Validez: 18 meses

Condiciones de Almacenamiento: 2- 8 °C. No congelar.

Lote: PS1006

Fecha de vencimiento: 19 Abril 2012

VACUNA IPV NVI (Control)

Cada 0.5 mL contiene:

Poliovirus tipo 1 inactivado (Mahoney)	40 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 Sabin	8 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 Sabin	32 unidades de antígeno D
2-phenoxyethanol	2.5 mg
Formaldehído	12.5 mg
Tampón fosfato	Hasta 0.5 mL

Plazo de Validez: 24 meses

Condiciones de Almacenamiento: 2- 8 °C. No congelar.

Lote: IPV819

Fecha de vencimiento: 13 Julio 2013

Ensayo Clínico: Fase I



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

Descripción del Ensayo Autorizado:

Se trata de un estudio con diseño experimental, simple ciego a realizar en Consultorio Médico de la Universidad de Camagüey con el objetivo de evaluar la seguridad e inmunogenicidad de los candidatos vacunales (adyuvado y sin adyugar) de vacuna de polio inactivada para uso intramuscular producida a partir de las cepas Sabin I, II y III por el Instituto de Vacunas de Holanda.

El ensayo será conducido de manera ambulatoria e incluirá un total de 60 voluntarios masculinos sanos con edad comprendida entre 18 a 24 años.

Se conformarán 2 grupos de estudio, uno para cada vacuna VPI Sabin (adyuvada y sin adyugar) y un grupo control que recibirá la vacuna VPI Salk (20 voluntarios por grupo) los cuales recibirán una dosis de 0,5mL por vía intramuscular en el tercio medio superior del brazo izquierdo (músculo deltoideos).

La evaluación de seguridad se realizará de forma activa por el médico a través de la observación estricta durante la primera hora en el vacunatorio de los eventos adversos locales y sistémicos y a través del interrogatorio y examen físico (toma de temperatura, examen físico general e inspección del sitio de inyección) durante las primeras 24, 48 y 72 horas y a los 7 días.

La inmunogenicidad se evaluará mediante la cuantificación de títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, cálculo de la mediana de los títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, porcentaje de seroconversión (incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos entre 2 sueros sucesivos) y porcentaje de seroprotección (título $\geq 1:8$). Las extracciones para las mediciones se realizarán antes de la vacunación y a los 28 días posteriores a la misma.

Se considerará fracaso terapéutico, la aparición de 1 evento adverso grave (serio) que comprometa la vida de un lactante vacunado tanto en los grupos de estudio como en el control y que causalmente se relacione con los productos en estudio.

Recomendaciones:

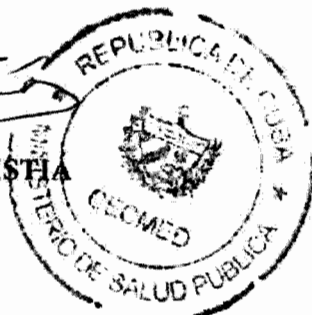
1. Deben presentar, tan pronto como sea posible, la solicitud de extensión del período de validez de los productos en estudio. La vacunación no podrá efectuarse hasta que no esté aprobado el mismo.
2. Garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en consideración que se trata de voluntarios sanos, lo que requiere de una organización extrema, logística adecuada y monitoreo estricto para garantizar el cumplimiento del cronograma y conclusión del estudio en el tiempo.

3. Garantizar la preparación y entrenamiento del personal profesional, técnico y de servicios, involucrado en la investigación.
4. Brindar un adiestramiento especializado a los investigadores que se encargarán del llenado del Cuaderno de Recogida de Datos, estableciendo un monitoreo sistemático para el control de dicha actividad.
5. Notificar al CECMED la fecha de inicio del estudio, previo a la 1ra inclusión, así como, la aparición de reacciones adversas inesperadas graves en las 72 horas siguientes de haberse presentado.
6. Establecer los mecanismos adecuados para la realización de un interrogatorio exhaustivo y examen físico a los incluidos con el fin de garantizar la detección temprana de las RAM en el estudio.
7. Notificar al CECMED la culminación del ensayo clínico ejecutado hasta 60 días posteriores al cierre del mismo, así como enviar el informe final de los resultados hasta un año posterior al cierre del estudio.

Fecha de Autorización: 29 de marzo del 2012.

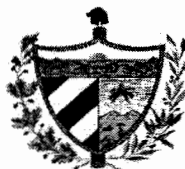
Período de Validez de la Autorización: 29 de septiembre del 2012

R. Pérez
DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIA
DIRECTOR GENERAL.



Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 06 Folio 000537 No. 304/05-001/12-B Fecha 2012-04-05 Firma 



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 178 del 8 de Octubre de 1991 y una vez satisfechas las exigencias establecidas en el mismo para la autorización de inicio de ensayos clínicos en humanos, según los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y bajo el compromiso de velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas en el proceso de investigación – desarrollo del producto, se otorga el Certificado para:

AUTORIZACION INICIO ENSAYO CLINICO

A: Dr. Jorge Pérez Ávila
Director IPK

Iniciar el Ensayo Clínico: “Evaluación de inmunogenicidad de dosis fraccionadas de la Vacuna Antipoliomielítica Inactivada (IPV)”. Versión 1

Producto: Vacuna de polio inactivada (Bilthoven Biologicals BV).

No. de Registro: B-14-131-J07

Forma Farmacéutica: Suspensión para inyección.

Vía de Administración: IM

Dosis a Utilizar: Esquema de 2 dosis (0 y 28).

Composición: Cada dosis (0.5 mL) contiene:

Poliovirus tipo 1 inactivado (Mahoney)	40 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF-1)	8 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 inactivado (Saukett)	32 unidades de antígeno D
Formaldehído	12.5 mcg
2 fenoxietanol	2.5 mg
Medio 199	0.1 mL
Buffer fosfato de sodio concentrado	Hasta 0.04 mL
Fluido de dilución concentrado	0.04 mL
Agua para inyección	0.5 mL

Plazo de Validez: 24 meses.

Condiciones de Almacenamiento:	2- 8 °C. No congelar.
Lote:	IPV831C
Fecha de vencimiento:	19/03/2017
Ensayo Clínico:	Fase II/III

Descripción del Ensayo Modificado:

Se trata de un estudio con diseño experimental, multicéntrico, aleatorizado, controlado y a ciegas a realizar en las áreas de salud de los municipios Camagüey, Florida, Vertientes, Minas y Nuevitas de la provincia de Camagüey, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de la respuesta inmune de refuerzo después de la administración de una y dos dosis de IPV por vía ID al compararla con una y dos dosis de IPV por vía IM en adultos jóvenes sanos con historia previa de vacunación con OPV.

El ensayo será conducido de manera ambulatoria, en 600 voluntarios masculinos sanos de 18 a 30 años de edad. Se conformarán 2 grupos de estudio (300 por grupo) y se aplicará un esquema de 2 dosis (0 y 28), el grupo en estudio recibirá la IPV 0.1 mL, por vía intradérmica (ID) y el grupo control la vacuna IPV 0.5 mL, por vía intramuscular (IM), las cuales serán aplicadas en el tercio medio superior del brazo izquierdo (músculo deltoides).

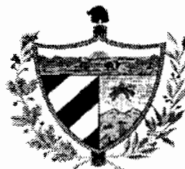
La evaluación de seguridad se realizará de forma activa por el médico a través de la observación estricta durante la primera hora en el vacunatorio de los eventos adversos locales y sistémicos y a través del interrogatorio y examen físico (toma de temperatura, examen físico general e inspección del sitio de inyección) durante las primeras 24, 48 y 72 horas y a los 7 días.

La inmunogenicidad se evaluará mediante el cálculo de la media geométrica y mediana de los títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, porcentaje de seroconversión (incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos entre 2 sueros sucesivos) y porcentaje de seroprotección (título \geq 1:8). Las extracciones para las mediciones se realizarán antes de la vacunación y a los 7, 28 y 56 días después de la misma.

Se considerará fracaso terapéutico, la aparición de 1 evento adverso grave (serio) que comprometa la vida de un voluntario vacunado, tanto en el grupo de estudio como en el control y que causalmente se relacione con el producto en estudio.

Recomendaciones:

1. Garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en consideración que se trata de voluntarios sanos, lo que requiere de una organización extrema, logística adecuada y monitoreo estricto para garantizar el cumplimiento del cronograma y conclusión del estudio en el tiempo.
2. Garantizar la preparación y entrenamiento del personal profesional, técnico y de servicios, involucrado en la investigación.
3. Brindar un adiestramiento especializado a los investigadores que se encargarán del llenado del Cuaderno de Recogida de Datos, estableciendo un monitoreo sistemático para el control de dicha actividad.



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

4. Establecer los mecanismos adecuados para la realización de un interrogatorio exhaustivo y examen físico a los incluidos con el fin de garantizar la detección temprana de las RAM en el estudio.
5. Notificar al CECMED la culminación del ensayo clínico ejecutado hasta 60 días posteriores al cierre del mismo, así como enviar el informe final de los resultados hasta un año posterior al cierre del estudio.

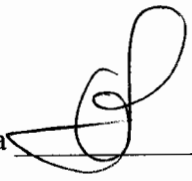
Fecha de la Autorización: 15 de diciembre 2014.

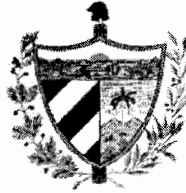
Periodo de Validez de la Autorización: 15 de Junio de 2015.


DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
DIRECTOR GENERAL



Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 06 Folio 000640 No. 1494/05.013.1400 Fecha 2014/12/18 Firma 



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 178 del 8 de Octubre de 1991 y una vez satisfechas las exigencias establecidas en el mismo para la autorización de inicio de ensayos clínicos en humanos, según los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos vigentes y bajo el compromiso de velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas en el proceso de investigación – desarrollo del producto, se otorga el Certificado para:

AUTORIZACION INICIO ENSAYO CLINICO

A: Dr. Jorge Pérez Ávila
Director IPK

Iniciar el Ensayo Clínico: "Evaluación del papel de las vacunas oral bivalente de poliovirus (BVOP) y de la vacuna inactivada de poliovirus (VIP) en la excreción de poliovirus".

Productos: Vacuna de polio inactivada (IPV).
Vacuna de polio oral bivalente b(OPV)

No. de Registro: IPV: B14-131-J07.
b(OPV): no procede.

Formas Farmacéuticas: IPV: Suspensión para inyección
b(OPV): Suspensión oral

Vía de Administración: IPV: IM
b(OPV): Oral

Dosis a Utilizar: IPV: 0.5 mL
b(OPV): 2 gotas (0,1mL)

Composición:

Cada dosis de IPV (0.5 mL) contiene:

Poliovirus tipo 1 inactivado (Mahoney)	40 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF-1)	8 unidades de antígeno D
Poliovirus tipo 3 inactivado (Saukett)	32 unidades de antígeno D
Formaldehído	12.5 mcg
2 fenoxietanol	2.5 mg
Medio 199	0.1 mL
Buffer fosfato de sodio concentrado	Hasta 0.04 mL
Fluido de dilución concentrado	0.04 mL
Agua para inyección	0.5 mL

Cada dosis (0.1 mL) de b(OPV) contiene:

Poliovirus tipo 1 vivo atenuado (cepa L5-c2ab)	6.2 log 10 CCID50
Poliovirus tipo 3 vivo atenuado (cepa Leon I2alb)	6.1 log 10 CCID50
Cloruro de magnesio	1 M
Sulfato de Neomicina	15 mcg
Tween 80 (Polisorbato 80)	10 µg
Agua para inyección csp	0.1 mL

Plazo de Validez: IPV: 36 meses
b(OPV): 24 meses

Condiciones de Almacenamiento: 2- 8 °C. No congelar

Lote: 18005050 b(OPV) *

Fecha de vencimiento: Mayo 2017 b(OPV) *
* Los lotes de IPV y su fecha de vencimiento se registrarán durante su aplicación, pues serán los utilizados en la campaña de vacunación anti polio del MINSAP.

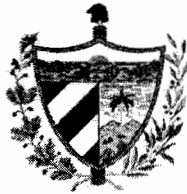
Ensayo Clínico: Fase II/III

Descripción del Ensayo Modificado:

Se trata de un estudio con diseño experimental, multicéntrico, aleatorizado y controlado a realizar en las áreas de salud de los municipios Camagüey, Florida, Vertientes, Minas y Nuevitas de la provincia de Camagüey, con el objetivo de es determinar la inmunidad de mucosa tipo 2 inducida por una combinación de VPI y bVOP y comparar con la inmunidad de mucosas inducida por la VPI así como determinar la inmunidad humoral contra Poliovirus inducido por un esquema de vacunación con una dosis de VPI seguido de dos dosis de tVOP.

El ensayo será conducido de manera ambulatoria, en 300 lactantes sanos de 1 a 6 meses de edad. Se conformarán 3 grupos (100 por grupo) de ellos 2 grupos de estudio, Grupo A recibirá 0.5mL de la vacuna VPI por via IM y Grupo B recibirá 0.5mL de la misma vacuna más dos gotas de la bVOP por via oral (falta el intervalo de dosis), y el Grupo C (control) que recibirá 2 gotas de tVOP.

La evaluación de seguridad se realizará de forma activa por el médico a través de la observación estricta durante la primera hora en el vacunatorio de los eventos adversos locales y sistémicos y a través del interrogatorio y examen físico (toma de temperatura, examen físico general e inspección del sitio de inyección) durante las primeras 24, 48 y 72 horas y continuará de forma pasiva hasta que finalice el estudio. La inmunogenicidad se evaluará mediante el cálculo de la media geométrica y mediana de los títulos de anticuerpos IgG antipolio 1, 2 y 3, porcentaje de seroconversión (incremento de 4 veces o más del título de anticuerpos entre 2 sueros sucesivos) y porcentaje de seroprotección (título \geq 1:8). Las extracciones para las mediciones se realizarán a los 0, 22 y 64 días de la vacunación. La inmunidad de mucosa contra el virus tipo 2 será determinada mediante la comparación de la excreción del poliovirus en heces a los 0, 7, 14, 21 y 42 días de la vacunación



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED

Se considerará fracaso terapéutico, la aparición de 1 evento adverso grave (serio) que comprometa la vida de un voluntario vacunado, tanto en el grupo de estudio como en el control y que causalmente se relacione con el producto en estudio.

Recomendaciones:

1. Garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, teniendo en consideración que se trata de lactantes sanos, lo que requiere de una organización extrema y logística.
2. Garantizar la preparación y entrenamiento del personal profesional, técnico y de servicios, involucrado en la investigación.
3. Brindar un adiestramiento especializado a los investigadores que se encargarán del llenado del Cuaderno de Recogida de Datos.
4. Establecer los mecanismos adecuados para la realización de un interrogatorio exhaustivo y examen físico a los incluidos con el fin de garantizar la detección temprana de las RAM en el estudio.
5. Notificar al CECMED la culminación del ensayo clínico ejecutado hasta 60 días posteriores al cierre del mismo, así como enviar el informe final de los resultados hasta un año posterior al cierre del estudio.


Fecha de la Autorización: 7 de enero 2016.

Período de Validez de la Autorización : 7 de junio del 2016.


DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIA
DIRECTOR GENERAL



Registro de la Secretaría del CECMED/

Tomo 06 Folio 00000025 No. 009/05.000.113PV Fecha 2016/01/08 Firma 

PUBLICACIONES DE LA AUTORA VINCULADAS A LAS INVESTIGACIONES PRESENTADAS EN ESTA TESIS (1998-2018).

1. **Resik S**, Tejeda A, Mas P, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, Alemañi N, Galindo B, Burton A, Friede A, Landaverde M, Sutter R. Randomized Controlled Clinical Trial of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine Administered Intradermally by Needle-free Device. **J Infect Dis** 2010; 201: 1344-52.
2. Tejeda A, de Armas J, Silva M, Alemañi N, Carmenate A, García G, Díaz M, **Resik S**. Reactogenicidad asociada a la administración intradérmica de la vacuna de polio inactivada con un inyector sin aguja. **Rev Cub Med Trop** 2011; 63(1):38-43.
3. **Resik S**, Tejeda A, Sutter R, Diaz M, Sarmiento L, Alemañi N, Garcia G, Fonseca M, Heng Hung L, Kahn A, Burton A, Landaverde M, Aylward B. Priming Following a Fractional Dose of Inactivated Poliovirus Vaccine. **New England Journal of Medicine** 2013. 368:416-24.
4. **Resik S**, Tejeda A, Fonseca M, Alemañi N, Diaz M, Martínez Y, García G, Okayasu H, Burton A, Bakker W, S Verdijk P, Sutter R. Reactogenicity and Immunogenicity of Inactivated Poliovirus Vaccine Produced from Sabin Strains: a Phase I Trial in Healthy Adults in Cuba. **Vaccine**. 2014, 32:5399-404.
5. **Resik S**, Tejeda A, Díaz M, Mas P, Sarmiento L, Alemañi N, Fonseca M, García G, Torrea L, Concepción D, Hung L, González N, Morier L, Mendoza D, Carmenate A, Sutter R, Fried M, Landaverde M, Burton A. Evidencias Científicas para una nueva estrategia de erradicación mundial de la Poliomiélitis. **Anales de la Academia de Ciencias de Cuba**. 2014; 4(2).
6. **Resik S**, Tejeda A, Mach O, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Garcia G, Hung LH, Martinez Y, Sutter R Immune responses after fractional doses of inactivated poliovirus vaccine using newly developed intradermal jet injectors: A randomized controlled trial in Cuba. **Vaccine**. 2015; 33:307–313.
7. **Resik S**, Tejeda A, Fonseca M, Sein C, Hung L.H, Martinez Y, Diaz M, Okayasu H, Sutter RW. Decay of Sabin inactivated poliovirus vaccine (IPV)-boosted poliovirus antibodies. **Trials in Vaccinology** 2015, 4: 71-74.
8. **Resik S**, Tejeda A, Mach O, Sein C, Molodecky N, Jarrahan C, Saganic L, Zehring D, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Garcia G, Hung LH, Martinez Y, Sutter RW. Needle-free jet injector intradermal delivery of fractional dose inactivated poliovirus vaccine: Association between injection quality and immunogenicity. **Vaccine** 2015; 33: 5873-7.
9. **Resik S**, Tejeda A, Diaz M, Okayasu H, Sein C, Molodecky N, Fonseca M, Alemany N, García G, Hung LH, Martínez Y, Sutter RW. Boosting Immune Responses Following Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine: A Randomized, Controlled Trial. **J Infect Diseases** 2017; 215: 175–82.

10. **Resik S**, Mach O, Tejeda A, Galindo MA, Sutter RW. Cuba's Scientific Contributions to Global Polio Eradication. **MEDICC Review**, 2018, 20(2): 40-2.
11. López L, Egües LI, Pérez A, Galindo BM, Galindo MA, **Resik S**, Tejeda A. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. **Rev Panam Salud Publica** 2018;42: 40-7.
12. **Resik S**, Tejeda A, Mach O, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Hung LH, Aleman Y, Mesa I, Garcia G, Sutter RW. Does Simultaneous Administration of Bivalent (Types 1 and 3) Oral Poliovirus Vaccine and Inactivated Poliovirus Vaccine Induce Mucosal Cross-immunity to Poliovirus Type 2? **Clinical Infectious Diseases** 2018;67(S1):S51–6.
13. **Resik S**, Mach O, Tejeda A, Jeyaseelan V, Fonseca M, Diaz M, Alemany N, Hung LH, Aleman Y, Mesa I, Garcia G, Sutter RW. Immunogenicity of intramuscular fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. **J Infect Diseases** 2019 Jun 26. pii: jiz323. doi: 10.1093/infdis/jiz323.

OTRAS PUBLICACIONES DE LA AUTORA.

1. Sariol C, **Resik S**, Llibre J. Síndrome de Fatiga Crónica: una revisión. **Rev Cub Med Interna** 1993; 32(2):107-13.
2. Más P, Resik S, Comellas M, Galindo MA, Balmaceda A. Marcador serológico como indicador de circulación de poliovirus. **Rev Cubana Hig y Epidemiol** 1992, 30(2):84-9.
3. González G, Laferté J, Guzmán MG, Vázquez S, **Resik S**. Evaluation of an UltramicroELISA system for the diagnosis of rubella infections. **Advances in Modern Biotechnology** 1992; 1:19.
4. Más P, **Resik S**, Comellas M, Galindo MA, Balmaceda A. Marcador serológico como indicador de no circulación de poliovirus en Cuba. **Rev Cub Med Trop** 1992; 44(3):177-80.
5. Laferté J, Rosario D, González G, Otero A, **Resik S**, Melchor M, Rodríguez K. Estandarización y evaluación de ultramicroELISA para diagnóstico de Rubeola (Rubella-UME). **Biología Aplicada** 1993; 10(3):166-70.
6. Balmaceda A, Laferté J, Soler M, Vázquez S, Rodríguez L, Otero A, Vázquez V, Falcón R, Hidalgo R, Pelegrino J, **Resik S**. ELISA and ultramicroELISA for Coxsackie A9 and viral antibodies in relation with outbreak of Epidemic neurophaty in Cuba. **Advances in Modern Biotechnology** 1994; 2:95.
7. Muné M, Guzmán MG, **Resik S**, Alvarez M, Más P, Kourí G. Estudio de Western blot de sueros de pacientes con Neuropatía epidémica. **Avances en Biología Moderna** 1994; 2:96.
8. Guzmán MG, Rodríguez R, **Resik S**, Alvarez M, Morier L, Castillo A, Sariol C, Más P. Sensibilidad frente a algunos agentes físicos y químicos de varias cepas

aisladas de pacientes con Neuropatía epidémica. **Avances en Biotecnología Moderna** 1994; 2:154.

9. Guzmán MG, Soler M, Más P, Morier L, Castillo A, **Resik S**, Alvarez M, Kourí G. Inhibición de la multiplicación de la cepa de Coxsackie A9 aislada de un paciente con Neuropatía epidémica frente a INF alfa y ganma. **Rev Cub Med Trop** 1994; 46(1): 13-5.
10. Más P, Guzmán MG, Alvarez M, Goyenechea A, Morier L, Castillo A, Pelegrino J, Balmaceda A, Rodríguez L, Soler M, Ribas MA, **Resik S**, et al. Resultados de las investigaciones virológicas en pacientes con Neuropatía epidémica. 1994. Informe Taller Internacional de Neuropatía. MINSAP/OPS.
11. Guzmán MG, Rguez R, **Resik S**, Alvarez M, Morier L, Castillo A, Kourí G, Más P. Caracterización físico-química de los agentes aislados durante el Brote de Neuropatía epidémica en Cuba. Parte I. **Rev. Cub Med Trop** 1995; 47(1): 32-5.
12. Guzmán MG, **Resik S**, Sariol C, Rguez R, Alvarez M, Morier L, Castillo A, Kourí G, Más P. Caracterización físico-química de los agentes aislados durante el Brote de Neuropatía epidémica en Cuba. Parte II. **Rev Cub Med Trop** 1995; 47(1): 36-40.
13. **Resik S**, Guzmán MG, Rguez R, Alvarez M, Morier L, Castillo A, Más P. Factores que influyen en el crecimiento del agente productor del ECP ligero aislado de pacientes con Neuropatía Epidémica. **Rev Cub Med Trop** 1995; 47(1): 41-3.
14. Más P, Guzmán MG, Muné M, **Resik S**, Alvarez M. Neuropatía Epidémica Cubana. Parte II. Algunas características de los aislamientos. **Rev Cub Med Trop** 1995; 47(1): 16-20.
15. Más P, Guzmán MG, Capó, Alvarez M, **Resik S**, Goyenechea A, Kourí G. Neuropatía Epidémica Cubana. Parte IV. Relación antigénica de los aislamientos virales con estructuras del sistema nervioso central. ¿Posible mecanismo etiopatogénico? **Rev Cub Med Trop** 1995; 47(1): 26-31.
16. Rguez R, Guzmán MG, **Resik S**, Alvarez M, Morier L, Castillo A, Más P. Normalización de un método de placas para los virus aislados de pacientes con Neuropatía Epidémica. **Rev Cub Med Trop** 1995; 47(1): 74-6.
17. Guzmán MG, Soler M, Más P, Morier L, Castillo A, **Resik S**, Alvarez M, Kourí G. Absence of Antibody-Dependent Enhancement (ADE) of viral infectivity in the Epidemic Neurophaty in Cuba. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1995; 90(4): 523-4.
18. **Resik S**, Sariol C, Alvarez M, Marrero M. Respuesta anómala de anticuerpos en infecciones virales productoras de rash. **Rev Cub Med Trop** 1996; 48(1): 56-8
19. **Resik S**, Rodríguez D, Guzmán MG. Estudio microbiológico de una epizootia presuntiva de mamilitis bovina con grave implicación económica. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". **Informe Técnico**. 1996.

20. Guzmán MG, Rosario D, Rguez ME, Alvarez M, Rguez R, Oropeza S, Laferté J, **Resik S**. Diagnóstico virológico de un brote de fiebre y rash producido por Parvovirus B19, Cuba, 1995. **Rev Cub Med Trop** 1997; 49(1): 14-20
21. **Resik S**, Santana E, Rivero J, Pérez AB, Kourí V, Larralde O. Serological Evolution Response to HSV and CMV in HIV infected patients. **Rev Cub Med Trop** 1997; 49: 113-9.
22. Muné M, Alvarez M, **Resik S**, Soto Y, Más P, Guzmán MG. Estudio por WB de sueros de pacientes con Neuropatía Epidémica. **Rev Cub Med Trop** 1997; 49(2): 95-9.
23. Más P, Pelegrino J, Guzmán MG, Comellas MM, **Resik S**, Alvarez M, Rguez R, Muné M, Capó V, Balmaseda A, Rguez L, Rguez MP, Handy J, Kourí G, Llop A. Viral Isolation from cases of Epidemic Neuropathy in Cuba. **Arch Pathol Lab Med** 1997; 121: 825-33.
24. **Resik S**, Acosta B, Muné M, Soto Y, Kourí V, Suárez C, García S. Caracterización de aislamientos de Herpes simple sensibles y resistentes a Aciclovir y Foscarnet mediante análisis de restricción. **Avances en Biotecnología Moderna** 1997; 4: D42.
25. Ribas MA, Galindo M, **Resik S**, Rosario D, Más P, Guzmán MG, Bravo J, Torres G, Rguez C, Toraño I, García D. Seropositividad al virus de la Rubeola después de la vacunación con la triple viral, Cuba 1998/1995. **Avances en Biotecnología Moderna** 1997; 4: V49.
26. Kourí V, Cartaya Y, Muné M, Soto Y, **Resik S**, Suárez C. Aplicación de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) para el diagnóstico de Chlamydia trachomatis. **Avances en Biotecnología Moderna**. 1997; 4: D32.
27. Pupo M, Hermida C, Morier, L, García S, **Resik S**. Anticuerpos monoclonales (AcM) que reconocen el virus de Herpes simple y su posible aplicación al diagnóstico. **Rev Cub Med Trop** 1997; 49(3): 181-5.
28. Galindo M, Santín M, **Resik S**, Ribas MA, Guzmán MG, Más P, Strassburg M, Bradley S, de Quadros C. La eliminación del Sarampión en Cuba. **Revista Panamericana de la Salud** 1998; 4(3): 171-7.
29. Kourí V, Suárez C, **Resik S**, García S. Detection of Herpesviruses in CSF of AIDS patients presenting with Meningoencephalitis by mean of multiplex PCR. **Rev Cub Med Trop** 1998; 50: 186-90.
30. Díaz AG, Valdés MC, **Resik S**. Infecciones por Citomegalovirus. **Rev Cubana Med Gen Integr** 1998; 14(3): 270-8.
31. Sierra B, Más P, Pérez AB, Sarmiento L, Bello M, Avalos I, **Resik S**, Denny T, García G, Guzmán MG. Nuevas evidencias de la relación antigénica entre los virus de la Neuropatía epidémica y el Sistema Nervioso humano. Estudio de la

- respuesta inmune celular en pacientes con neuropatía epidémica y controles. Revisión del tema. **Rev Cub Med Trop** 1998; 50 Supl: 249- 53.
32. Ribas MA, Silva E, **Resik S**, Rodríguez C, Toraño I. Evaluación de un ELISA para la detección de anticuerpos contra la proteína p24 del VIH-1. **Rev Cub Med Trop** 1999; 51(2): 130-2.
33. **Resik S**, Enamorado A, Tallo Y, Suárez C, Kourí V, Acosta B, García S. Prevalencia de anticuerpos contra virus herpes simple, virus Epstein-Barr y Citomegalovirus en una población de pacientes hemodializados. **Rev Cub Med Trop** 1999; 51(3): 172-6.
34. **Resik S**, Sierra B, Pérez AB, Kourí V, García G, Suárez C. Respuesta linfoproliferativa en un grupo de vacunados con el candidato vacunal cubano contra el VIH-1: TAB9. **Avances en Biotecnología Moderna** 1999; 5; V20.
35. **Resik S**, Sierra B, García G, Kourí V, Duarte C. Respuesta linfoproliferativa in vitro frente al candidato vacunal TAB9 en individuos asintomáticos seropositivos al VIH-1. **Avances en Biotecnología Moderna** 1999; 5: V20.
36. Kourí V, Eng S, Moore P, Rodríguez ME, **Resik S**, Suárez C. Detección de anticuerpos al virus del herpes humano 8 (VHH8) en diferentes grupos de población cubana. **Avances en Biotecnología Moderna** 1999; 5; D13.
37. Torres G, Ribas MA, Galindo M, **Resik S**, Rosario D, García D, Rodríguez C, Tejero Y. Respuesta serológica al virus de la Parotiditis 1988-1997. **Avances en Biotecnología Moderna** 1999; 5: D24.
38. **Resik S**, Enamorado A, Kourí V, Suárez C, García S. Monitoreo de la infección por Citomegalovirus en pacientes con trasplante renal: Primera experiencia en Cuba. **Rev Cub Med Trop**.2000; 52 (3): 204-11.
39. Kourí V, **Resik S**, Tenorio A, Suárez C, García S. Meningoencefalitis por virus de la Familia Herpesviridae en Cuba. Periodo 1996-1998. **Rev Arg de Microbiología** 2000; 32: 77-82.
40. **Resik S**, Kourí V, Soto Y, Acosta B, Suárez C, García S, Muné M, Rodríguez ME, Enamorado A, Morier L, Pérez L. Contribución al diagnóstico de algunas infecciones oportunistas en el paciente inmunocomprometido. **Biotecnología Aplicada** 2001; 18(2): 107-8.
41. **Resik S**. Retrovirus. Microbiología y Parasitología Médicas (Tomo II). Llop A, Vadés-Dapena M, Zuazo J eds. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2000; p: 279-92.
42. Toledo H, Baly A, Castro O, **Resik S**, Laferte J, Rolo F, Navea L, Lobaina L, Cruz O, Miguez J, Serrano T, Sierra B, Perez L, Ricardo ME, Dubed M, Lubian AL, Blanco M, Millan JC, Ortega A, Iglesias E, Penton E, Martin Z, Perez J, Diaz M, Duarte CA. A phase I clinical trial of a multi- epitope polypeptide TAB9 combined with

- Montanide ISA 720 adjuvant in non-HIV-1 infected human volunteers. **Vaccine** 2001; 19(30): 4328-36.
43. **Resik S**, Ping LH, Hoffman N, Joanes J, Barrios J, Pagan M, Kourí V, García S, Pérez J, Swanstrom R. Filogenia del VIH-1: Análisis de Cadenas de Trasmisión Epidemiológicas Cubanas. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) 51. Suplemento.
 44. Pérez L, **Resik S**, Cancio R, Robaina M, Gil L. Efecto del VIMANG sobre algunos marcadores de progresión de la infección por VIH-1 en pacientes cubanos. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) Suplemento.
 45. **Resik S**, Ping LH, Barrios J, González L, Swanstrom R. Obtención de secuencias de ARN de VIH- 1 a partir de muestras de suero almacenadas a -20°C durante una década. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) Suplemento.
 46. Kourí V, Rodríguez ME, Infante E, Arteaga E, Capó V, Blanco O, **Resik S**, González L, González E, García S, López MC. Sarcoma de Kaposi y Virus del Herpes Humano 8 (VHH8) en Cuba. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) Suplemento
 47. Acosta B, **Resik S**, Kourí V, Muné M, Soto Y, García S. Estudio “in vitro” de la sensibilidad y resistencia al Aciclovir y al Foscarnet de cepas de Virus de Herpes simple. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) Suplemento.
 48. González L, Kourí V, **Resik S**, Enamorado A, Moreno D, García S, Acosta B, Morier L, Pérez L. Estudio longitudinal para la detección e identificación de herpesvirus en pacientes cubanos con trasplante renal. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) Suplemento.
 49. Barrios J, Handy J, Más P, Sarmientos L, Plomera R, **Resik S**, Beck M. Evolución molecular de Coxsackievirus A9 en Cuba: Rápidos cambios nucleotídicos y aminoacídicos asociados a la Neuropatía Epidémica. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44(4) Suplemento
 50. Barrios J, Sarmientos L, **Resik S**, Valdés O, Más P, Palomera R, Fonseca M. Enterovirus no Polio son capaces de crecer en la línea celular L20B. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 2002; 44 (4) Suplemento.
 51. Kourí V, Cartaya J, Rodríguez ME, Muné M, Soto Y, **Resik S**, Bravo J, Llop A. Prevalence of Chlamydia trachomatis in HIV-infected Women in Cuba. **Mem Inst Osw Cruz** 2002; 97 (8): 1073- 7.
 52. **Resik S**, Ping LH, Barrios J, Kourí V, Swanstrom R. Aplicación de la Enzima SensiScript a un sistema RT-RCP para la obtención de ARN de VIH-1 a partir de muestras de suero almacenadas a -20oC durante una década. **Rev Cub Med Trop** 2003; 55 (3):213-6.

53. Kourí V, **Resik S**, Enamorado A, Moreno D, García S, Acosta B, Morier L, González L. Longitudinal Study of Herpesviruses in Kidney Transplant Recipients in Cuba. **Clin Inf Dis** 2003; 36: 818-21.
54. Pérez L, **Resik S**, Cancio R, Robaina M, Gil L. Efectos del VIMANG sobre algunos marcadores de progresión de la infección por VIH-1 en pacientes cubanos. **Rev Cub Med Trop** 2003; 55 (2):115-8.
55. **Resik S**, Ping LH, Barrios J, Kouri V, Hoffman N, Pagan M, Joanes J, Perez J, Swanstrom R. Molecular Characterization of HIV-1 Transmission Networks in Cuba. Medimond International Proceedings XV International AIDS Conference, Medimond Publishing Co. Bologna, Italy. ISBN 88-7587-065-9; E710L5866. 2004; P: 43-7.
56. Kourí V, Eng S, Rodríguez ME, **Resik S**, Orraca O, Moore P, Chang Y. Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus (KSHV) seroprevalence in Cuban populations. **Rev Panam Salud Publica** 2004 May; 15 (5): 320-5.
57. Kourí V, Marini A, Doroudi R, Nambiar S, Rodríguez M, Capo V, **Resik S**, Blanco O, Martínez A, Hengge U. Molecular Epidemiology of Kaposi Sarcoma Herpesvirus in Cuban and German patients with Kaposi's Sarcoma (KS) and asymptomatic sexual contacts of Cuban KS patients. **Virology** 2005; 337 (2): 297-303.
58. Kourí V, Liang X, Rodriguez ME, Capo V, **Resik S**, Barrios J, Mantecon B, Blanco O, Means R, Jung JU, Lee BS, Hengge U. Molecular Epidemiology and KSHV subtypes in Cuban AIDS-KS population. **AIDS** 2005; 19 (9): 984-7.
59. Rodríguez, M. E., Llop, A., Capó, V., Kourí, V., **Resik, S.**, Rojas, L., Soto, Y., Muné, M., Rodríguez, I. & Hengge, U. R. Human immunodeficiency virus and other sexually transmitted diseases in Cuban women. **Clin Microb & Infection** 2005; 11 (19): 764-7.
60. Kourí V, Marini A, Nambiar S, Rodriguez ME, Capo V, **Resik S**, Mantecon B, Martínez PA, Köhler-Hansner K, Hengge U. Nearly identical strains of Human Herpesvirus-8 in couples discordant for Kaposi's sarcoma. **AIDS** 2007; 21(6):765-8.
61. **Resik S**, Lemey Ph, Ping LH, Kouri V, Joanes J, Perez J, Vandamme AM, Swanstrom R. Limitations To Contact Tracing and Phylogenetic Analysis In Establishing HIV-1 Transmission Networks In Cuba. **AIDS Res Hum Retr** 2007; 23 (3), 347-56.
62. Sarmiento L, Mas P, Palomera R, Morier L, Fonseca M, **Resik S**. Evidence for nonpoliovirus enterovirus multiplication in L20B cells. **Rev Cub Med Trop** 2007; 59(2)
63. Sarmiento L, Cabrera- Rode E, Diaz Horta O, Fonseca M, Molina G, Cuba I, Más P, Heng-Hung L, Díaz O, **Resik S**. Association between enterovirus infection

and type 1 diabetes: New findings from Cuban studies. **Biotecnología Aplicada** 2009; 26(4)

64. Fonseca M, Sarmiento L, **Resik S**, Pereda N, Rodríguez H, Kourí V, Martínez A, Piñón A, Limonta D, Más P, Heng Hung L Isolation of Coxsackievirus A24 variant from patients with hemorrhagic conjunctivitis in Cuba, 2008–2009. **Journal of Clinical Virology** 2012, 53: 77– 81.
65. Sarmiento L, Galvan J, Cabrera-Rode E, Aira L, Correa C, Sariego S, Fonseca M, Cubas-Dueñas I, Heng Hung L, **Resik S**, Cilio CM. Type 1 Diabetes Associated and Tissue Transglutaminase Autoantibodies in patients without diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. **Journal of Medical Virology** 2012, 84:1049–1053.
66. Fonseca MC, Sarmiento L, **Resik S**, Martínez Y, Hung LH, Morier L, Piñón A, Valdéz O, Kourí V, González G. Coxsackievirus A6 and enterovirus 71 causing hand, foot and mouth disease in Cuba, 2011-2013. **Arch Virol.** 2014, 159:2451-5.
67. Rodríguez OM, Sanchén A, Prince IA, **Resik S**. Meningoencefalitis por echovirus 30 complicada: reporte de dos casos. **Archivo Médico de Camagüey.** 2014; 18(3): 317-326.
68. Ponce LR, del Barrio G, Roque A, **Resik S**. Evaluation and characterization of the antiviral activity of Sargassum flitans against some echovirus 9, poliovirus 1, coxsackievirus 5 and 24. **J Antivir Antiretrovir** 2016, 8: 5 (Suppl) <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5964.C1.034>
69. Bausch DG, Guzman MG, Kouri V, **Resik S**, Acosta B, Guillen G, Delgado J, Goraleski K and Espinal M. The Cuba–United States Thaw: Building Bridges Through Science and Global Health. **Am J Trop Med Hyg** 2017; 96 (6): 1267–69.
70. Ponce LR, del Barrio GC, Spengler I, **Resik S**, Roque A. Evaluación de la actividad antiviral del alga parda Sargassum fluitans frente a Echovirus 9. **Rev Cub Med Trop** 2018; 70(2). Disponible en: <http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/288/197>. Fecha de acceso: 31 jul. 2019.

RELACIÓN DE TESIS DE DIPLOMA, RESIDENCIA, MAESTRÍA Y DOCTORADO (TUTOREADAS O ASESORADAS) POR LA AUTORA. SE DESTACAN LAS VINCULADAS CON ESTA TESIS.

Tesis de grado

1. Tutora de tesis de grado de técnico medio: Aplicación de la Inhibición de la Hemaglutinación al diagnóstico serológico dentro del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la vacuna Triple Viral (Autor: Gilberto Soler, Febrero de 1992).
2. Tutora de tesis de grado de técnico medio: Estudio por Western blot de sueros de pacientes con neuropatía epidémica (Autor: Lourdes Castillo Abraham, Febrero de 1993).
3. Tutora de tesis de grado de la Facultad de Biología (especialidad microbiología): Estudio serológico evolutivo a Herpes simple y Citomegalovirus en pacientes cubanos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Autor Elaine Santana, Junio de 1995).
4. Tutora de tesis de grado de la Facultad de Biología (especialidad microbiología): Prevalencia de anticuerpos contra virus de Herpes simple, virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus en una población de pacientes hemodializados. (Autor: Yulegsia Tallo Villa, Junio de 1998).
5. Asesora de Tesis de Pregrado: Infecciones en la patogénesis autoinmune de enfermedades crónicas no transmisibles: Enfermedad Celiaca y Diabetes Tipo 1. Lázaro Emilio Aira Díaz. Tutor: Luis Sarmiento 2010
6. Tutora de tesis de grado de la Facultad de Biología (especialidad microbiología): Contribución de la Vacuna de Polio Inactivada a la inmunidad de mucosas. (Autor: Kenia C. Sánchez Espinosa, Junio de 2012).
7. Asesora de tesis de grado de la Facultad de Biología (especialidad microbiología): Síndrome manos, pies y boca en Cuba, 2014. (Autor: Tania M. Escalante, Junio de 2015)
8. Asesora de tesis de grado de la Facultad de Biología (especialidad microbiología): Inmunogenicidad de diferentes esquemas de vacunación contra poliovirus en lactantes cubanos, 2015-2016. (Autor: Lisdalys Barberá Borroto, Junio de 2017).

Tesis de Maestría

9. Tutor de Tesis de maestría en Virología: Estudio microbiológico de una epizootia presuntiva de mamilitis bovina con grave afectación económica (Autor: Dalia S. Rodríguez Peralta, Septiembre de 1995).

10. Asesor de Tesis de maestría en Virología: Estudio preliminar de la actividad antiviral de un extracto acuoso de Propóleos rojos (Autor: Teresa Giral Rivera, Noviembre de 1995).
11. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) al diagnóstico de las meningoencefalitis por herpesvirus. (Autor: Vivian Kourí Cardellá, Junio de 1997).
12. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Evaluación de la respuesta linfoproliferativa in vitro generada por el candidato vacunal TAB9 en individuos asintomáticos seropositivos al VIH-1. (Autor: Ariané López Romo, Diciembre de 1998).
13. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Memoria de células T generada por el candidato vacunal TAB9 en individuos seronegativos al VIH. (Autor: Carlos Manuel Suárez Morán, Octubre de 1999).
14. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Evaluación de la actividad antiviral in vitro de extractos de Boerhaavia erecta y Boerhaavia difusa (Autor: Anielka González Webb, Octubre de 2000).
15. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Efectos del VIMANG sobre algunos marcadores de progresión de la infección por VIH en pacientes cubanos (Autor: Lissette Pérez Santos, Febrero de 2002).
16. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Distribución de la delección 32 del CCR5 en pacientes cubanos infectados con VIH-1 y su relación con la duración de la enfermedad (Autor: Pedro Ariel Martínez Rodríguez, Enero de 2004).
17. Asesora de Tesis de maestría en Virología: Polimorfismo genético de CMVh y su asociación con diferentes patologías (Autor: Eddy Ernesto González Horta, Marzo de 2006).
18. Asesora de Tesis de maestría en Enfermedades Infecciosas: Reactogenicidad de la Vacuna de Polio Inactivada (VPI) en lactantes. Ensayo Clínico. Camagüey. 2007 (Autor: Jorge Lázaro de Armas López, Junio de 2008).
19. Tutora de Tesis de maestría en Enfermedades Infecciosas: Reactogenicidad asociada al uso de un inyector sin aguja para la administración intradérmica de la Vacuna de Polio Inactivada (VPI). (Autor: Alina del Rosario Tejeda Fuentes, Junio de 2008).
20. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Dosificación reducida de la Vacuna Inactivada de Polio: Una estrategia para la etapa post-erradicación. (Autor: Lai Heng Hung Ricardo, Marzo de 2011).
21. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Inmunogenicidad de la Vacuna de Polio Inactivada en dosis reducidas por vía intradérmica en lactantes cubanos. (Autor: Nadezhda González García, Mayo de 2011).

22. Tutora de Tesis de maestría en Virología: Seguridad e inmunogenicidad de los candidatos vacunales VPI-Sabin y VPI-Sabin adyuvado con hidróxido de aluminio. (Autor: Yenisleidys Martínez Montesino, Mayo de 2015).
23. Tutora de Tesis de Maestro en Microbiología, Mención: Virología: Evaluación de la actividad antiviral in vitro de *Sargassum fluitans* frente a Enterovirus. (Autor: Liena de Regla Ponce Rey, Abril de 2018).

Tesis de Terminación de Residencia

24. Tutora de Tesis de terminación de Residencia en Microbiología: Estudio "in vitro" de la sensibilidad y resistencia al Aciclovir y al Foscarnet de cepas de virus de herpes simple (Autor: Belsy Acosta Herrera, Junio de 1997).
25. Tutora de Tesis de terminación de Residencia en Microbiología: Inmunogenicidad de la Vacuna de Polio Inactivada en dosis reducidas por vía intradérmica en lactantes cubanos. (Autor: Nadezhda González García, Mayo de 2011).
26. Tutora de Tesis de Terminación de Residencia de Higiene y Epidemiología: Evaluación de la inmunogenicidad y papel de la vacuna oral bivalente e inactivada en la excreción de poliovirus. 2015-2017. (Autor: Eliecnys Álvarez Pérez, Noviembre 2018).
27. Tutora de Tesis de terminación de Residencia en Microbiología: Evaluación de la Inmunidad de Mucosas conferida con la vacuna Inactivada de Poliovirus en lactantes. (Autor: Darling Danay Morales Verdecia, en curso).

Tesis de Doctorado

28. Tutora de Tesis de Doctorado: Epidemiología Molecular del Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y resistencia transmitida a fármacos antirretrovirales en seropositivos cubanos diagnosticados en el período 2009-2012. (Autor: Liuber Yans Machado Zaldívar, Septiembre de 2016). Premio a Mejor Tesis por la Sección de Medicina Militar otorgado en Diciembre de 2017.
29. Tutora de Tesis de Doctorado: Infecciones por *Mycoplasma genitalium* en Cuba. Evidencias de un problema de salud poco conocido. (Autor: Brian Arturo Mondeja Rodríguez, Noviembre de 2017).
30. Tutora de tesis de Doctorado: Enterovirus emergentes y reemergentes en Cuba (Autor: Magilé Fonseca Quintana, Predefensa 6 de junio de 2019).
31. Tutora de Tesis de Doctorado: Infecciones bacterianas, patógenos relacionados y usos de antibióticos en pacientes cubanos con VIH. IPK 2015-2017 (Autor: Lilia María Ortega, tesis en curso).
32. Tutora de Tesis de Doctorado: Caracterización de la actividad antiviral de extractos y compuestos aislados del alga parda *Sargassum fluitans* frente a enterovirus humanos (Autor: Liena de Regla Ponce Rey, tesis en curso).

RELACIÓN DE PREMIOS. SE DESTACAN LOS VINCULADOS A LAS INVESTIGACIONES PRESENTADAS EN ESTA TESIS

Logros Nacionales de la Academia de Ciencias de Cuba:

- 1991. Circulación de Poliovirus virulento en Cuba. Autor
- 1992. Introducción de nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico viral. Autor
- 1993. Impacto de los resultados de laboratorio obtenidos en la vigilancia seroepidemiológica de la vacuna triple viral. Autor Principal
- 1999. Enterovirus y Neuropatía. Hipótesis etiopatogénica. Autor
- 2000. Contribución al diagnóstico de algunas infecciones oportunistas en el paciente inmunocomprometido. Autor Principal
- 2002. Detección, alerta y seguimiento de las epidemias de dengue en Cuba, 2000 y 2001-2002. Autor
- 2005. Primer Estudio en Cuba de La Infección por VHH8 Asociado a Sarcoma de Kaposi. Autor
- 2007. Papel de la infección por Citomegalovirus (CMV) en individuos cubanos con diversas patologías. Autor
- 2009. Primer reporte a nivel mundial de inmunogenicidad de VIP en un país libre de circulación de Poliovirus. Autor
- 2009. Primer estudio filogenético de cadenas epidemiológicas cubanas de transmisión de VIH-1. Autor Principal
- 2009. Asociación entre infección por Enterovirus y Diabetes tipo 1: Nuevas evidencias científicas. Autor
- 2009. Logros de una estrategia emergente del laboratorio para el enfrentamiento de la influenza pandémica. Colaborador
- 2011. Impacto de la infección congénita por citomegalovirus humano en gestantes y recién nacidos cubanos. Autor
- 2014. Evidencias científicas para una nueva estrategia de erradicación mundial de la Poliomieltis. Autor Principal
- 2015. Detección y Alerta de Enterovirus Emergentes y Reemergentes. Autor
- 2019. Nuevos aportes cubanos al Programa Mundial de Erradicación de la Poliomieltis: 2014-2018. Autor Principal

Fórum Ciencia y Técnica

2001. Autor Principal Premio Relevante XIV Fórum Municipal y Provincial de Ciencia y Técnica Contribución al diagnóstico de algunas infecciones oportunistas en el paciente inmunocomprometido.

2002. (Autor del Capítulo Retrovirus). Destacado XIV Fórum Nacional de Ciencia y Técnica Libro de Microbiología y Parasitología Médicas. Llop A, Vadés-Dapena M, Zuazo J eds. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2001.

Colaborador Destacado XIV Fórum Provincial de Ciencia y Técnica. Aporte Científico de Cuba al Programa Global de la OMS para la erradicación de la Poliomielitis.

2003. Autor Relevante en el XV Fórum Provincial de Ciencia y Técnica. Detección y seguimiento de las epidemias de Dengue en Cuba 2000 y 2001-2002.

2004. Autor Relevante a Nivel Municipal y Provincial XV Fórum de Ciencia y Técnica. Aportes al Conocimiento de otras ITS en mujeres seropositivas al VIH-1.

2005. Autor Ponencia Destacada en el Fórum Provincial de Ciencia y Técnica. Primer estudio en Cuba de la infección por Virus del Herpes Humano 8 asociado a Sarcoma de Kaposi

2008. Autor Destacado XVI Fórum Provincial de Ciencia y Técnica. Papel de la Infección por CMV en individuos cubanos con diversas patologías.

2011. Autor Destacado Fórum Provincial de Ciencia y Técnica. Impacto de la infección congénita por citomegalovirus humano en gestantes y recién nacidos cubanos.

2013. Autor Mención en Fórum de Ciencia y Técnica Municipal y Provincial. Enfermedad manos, pies y boca en Cuba 2011-2013.

2018. Autor Principal Premio en Fórum de Ciencia y Técnica Municipal y Provincial. Cuba aporta evidencias científicas para modificar el programa mundial de erradicación de la Poliomielitis.

Concurso Premio Anual MINSAP

2002. Concurso Central del Consejo de Sociedades Científicas del MINSAP. Premio al Mejor Libro. Autor del Capítulo Retrovirus.

Concurso Nacional del Consejo de Sociedades Científicas del MINSAP. Premio al Mejor Libro. Autor del Capítulo Retrovirus.

2006. Autora Premio Anual del MINSAP. Premio en la categoría de Investigación Básica Primer estudio en Cuba de la infección por Virus del Herpes Humano 8 asociado a Sarcoma de Kaposi

Autora Premio Anual del MINSAP. Premio en la categoría Artículo Científico en el Nivel

Central. Epidemiología Molecular del Herpesvirus Asociado el Sarcoma de Kaposi en pacientes cubanos y alemanes con Sarcoma de Kaposi y en contactos sexuales de pacientes con SK sin evidencia clínica de Sarcoma de Kaposi.

2007. Autora Premio Anual de la Salud en la categoría de Investigación Básica. Primer estudio en Cuba de la infección por Virus del Herpes Humano 8 asociado a Sarcoma de Kaposi.

2008. Autora. Concurso Central del Premio Anual de la Salud 2008. Premio en Teoría Científica. Hipótesis Enteroviral de la diabetes tipo 1.

Autor Principal Premio en Artículo Científico. Limitaciones de la búsqueda de contactos y del análisis filogenético en el establecimiento de cadenas de transmisión del VIH-1 en Cuba.

Autor Mención Concurso Nacional del Premio Anual de la Salud 2008. 2008. Hipótesis Enteroviral de la diabetes tipo 1.

2009. Autor Principal Mención en el Concurso Central del Premio Anual de la Salud 2009 en la Categoría de Investigación Básica. Limitaciones de la búsqueda de contactos y del análisis filogenético en el establecimiento de cadenas de transmisión del VIH-1 en Cuba.

2014. Autor Principal Premio en Concurso Central y Nacional Premio Anual de la Salud Categoría Artículo Científico: "Sensibilización después de una dosis fraccionada de la vacuna de polio inactivada"

2016. Autor Premio (categoría investigación aplicada) en el Concurso Central y Nacional del Premio Anual de Salud. Título: "Detección y Alerta de Enterovirus Emergentes y Reemergentes".

2018. Autor Principal Premio (categoría Investigación Aplicada) en el Concurso Central del Premio Anual de Salud y Premio Nacional. Cuba aporta evidencias científicas para modificar el programa mundial de erradicación de la Poliomielitis.

Crítica Científica ACC

2003. Premio de la Crítica Científico-Técnica 2001. Autor del Capítulo Retrovirus. Otorgado por la ACC y el Instituto Cubano del Libro en el mes de enero del 2003.

Medallas:

1995 y 1998: Sello Forjadores de Futuro.

1998: Medalla 30 Aniversario de la Academia de Ciencias de Cuba

1999: Distinción 60 Aniversario del IPK

2001: Medalla Conmemorativa por el Centenario del Profesor Pedro Kouri.

2010: Medalla 70 Aniversario del IPK.

2014: Medalla por la Educación Cubana.

2018: Medalla 80 Aniversario del IPK.

2018: Medalla Juan Tomás Roig.

Tesis de Doctorados en Ciencias más Destacadas del MINSAP. Mención. Curso 2008-2009. Evaluación de la consistencia del patrón epidemiológico de transmisión en dos cadenas cubanas de seropositivos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 mediante análisis filogenético.

Reconocimiento de la Comisión de Mujeres Científicas de la ACC por los resultados científicos relevantes (Enero 2009). Sonia Resik

CARTAS DE RECONOCIMIENTO POR EL TRABAJO REALIZADO CON EL PROGRAMA MUNDIAL DE ERRADICACIÓN DE POLIO

1. De Dra. Mirta Roses Periago, Directora OPS Washington, dirigida al Presidente de los Consejos de Estado y de Ministros General de Ejército Raúl Castro Ruz. 17 de junio de 2008.
2. De Dr. Cuauhtemoc Ruiz Matus, Coordinador del Proyecto, FCH/IM, Área de Salud Familiar y Comunitaria, OPS, Washington al Director del IPK. 6 de octubre de 2008.
3. De Dra. Lea Guido López, Representante OPS/OMS Cuba al Director del IPK. 7 de octubre de 2008.
4. De Dr. Keiji Fukuda, Subdirector General de la OMS para la Seguridad y Medio Ambiente al Ministro de Salud Pública. 4 de enero de 2011.
5. De Dr. R Bruce Aylward, Subdirector General de la OMS para Poliomiélitis, Emergencias y Colaboración con los países al Ministro de Salud Pública. 14 de junio de 2013.
6. De Dr. R Bruce Aylward, Subdirector General de la OMS para Poliomiélitis, Emergencias y Colaboración con los países al Ministro de Salud Pública. 28 de agosto de 2013.
7. De Dr. Ranieri Guerra, Subdirector General de Iniciativas Especiales de la OMS al Ministro de Salud Pública. 26 de enero de 2018.
8. De Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS al Ministro de Salud Pública. 6 de junio de 2018.

9. Del Dr. Ondrej Mach, Jefe del Grupo de Ensayos clínicos e Investigaciones del departamento de Investigación, Políticas y Contención de Polio de la OMS al Director Nacional de Epidemiología. 9 de octubre de 2018.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN QUE HA DIRIGIDO LA AUTORA Y QUE ESTÁN RELACIONADOS A LAS INVESTIGACIONES PRESENTADAS EN ESTA TESIS

Proyectos Internacionales:

2006- Respuesta inmune a dosificación reducida de la vacuna de Polio inactivada (VPI) aplicada por vía intradérmica (257 664.52 USD)

2009- Respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada (VPI) aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad (528 850.22 USD)

2011- Respuesta inmune a dos dosis reducidas de la Vacuna de Polio Inactivada (VPI) aplicada intradérmicamente a los 4 y 8 meses de edad. Subestudio: Inmunidad de Mucosas (135 668.00 USD)

2013- Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de 2 inyectores sin aguja para la administración intradérmica de la Vacuna de Polio Inactivada (VPI) (599 532.59 USD)

2013- Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad asociada al uso de los candidatos vacunales VPI-Sabin y VPI-Sabin adyuvada con aluminio aplicados por vía intramuscular (115 671.94 USD)

2014- Evaluación de inmunogenicidad de dosis fraccionadas de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) (239 417.00 USD)

2015-16- Evaluación del papel de las vacunas oral bivalente de poliovirus (bVOP) y de la vacuna inactivada de poliovirus (VIP) en la excreción de poliovirus (237 279.79 USD)

2017-2018- Evaluación de dosis reducidas de la vacuna inactivada de poliovirus (VPI) aplicada por vía intramuscular en lactantes de 4 y 8 meses (201 233.00 USD)

Proyectos Asociados a Programas:

2009-2012: Evaluación de la respuesta inmune a dosificación reducida de la vacuna de Polio inactivada (VPI) aplicada por vía intradérmica (Código: 0603003).

2015-2019: Aportes de Cuba al desarrollo de estrategias vacunales para la etapa post-erradicación de la Poliomieltis (Código: 131090).