

Parte epidemiológico semanal  
24 DE JUNIO DE 2022, 97.º AÑO  
N.º 25, 2022, 97, 277–300  
<http://www.who.int/wer>



## Contenido

Vacunas antipoliomielíticas: documento de posición de la OMS – junio de 2022

Vacunas antipoliomielíticas: documento de posición de la OMS – junio de 2022

## Introducción

De conformidad con su mandato, entre cuyos cometidos está el asesorar a los Estados Miembros en materia de políticas de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente acerca de las vacunas y las combinaciones de vacunas contra enfermedades que inciden en la salud pública internacional. Tales documentos atañen principalmente al uso de las vacunas en el marco de los programas de vacunación a gran escala. En ellos se resume la información básica sobre las enfermedades y las vacunas y se presenta, a modo de conclusión, la posición actual de la OMS acerca del uso de las vacunas en el mundo.

Los documentos de posición son examinados por expertos externos y por miembros del personal de la OMS antes de ser aprobados por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>). La calidad de los datos disponibles se evalúa de manera sistemática con el método GRADE (Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones). El proceso de toma de decisiones del SAGE queda reflejado en las tablas de datos de apoyo a las recomendaciones. El proceso de preparación de los documentos de posición de la OMS referentes a las vacunas aparece descrito en: <https://www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations>.

Los documentos de posición van dirigidos principalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y a los directores de los programas de vacunación, pero también pueden ser de interés para los organismos internacionales de financiación, los grupos asesores en materia de vacunas, los fabricantes de vacunas, los profesionales de la salud, los investigadores, los medios de información científica y la población en general.

El presente documento de posición de la OMS sobre las vacunas antipoliomielíticas, que reemplaza al publicado en el *Parte epidemiológico semanal* del 25 de marzo de 2016,<sup>1</sup> contiene un resumen de la marcha del programa de lucha contra la poliomielitis después de la transición sincronizada a escala mundial de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) trivalente a la bivalente que tuvo lugar del 17 de abril al 1 de mayo de 2016. Las recomendaciones presentadas aquí ofrecen orientaciones actualizadas sobre el uso de las vacunas antipoliomielíticas en el marco de los programas nacionales de vacunación. Las recomendaciones referentes a las vacunas contra la poliomielitis y el calendario vacunal son debatidas semestralmente por el SAGE; los elementos presentados en esas reuniones se pueden consultar en: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/meetings>.

## Antecedentes

### Epidemiología

La poliomielitis o polio es una enfermedad aguda muy contagiosa causada por cualquiera de los tres serotipos de poliovirus (1, 2 o 3). La transmisión puede tener lugar por vía fecal-oral y oral-oral, siendo la primera la más frecuente en las zonas donde el acceso al agua y al saneamiento son deficientes. La enfermedad afecta principalmente a los niños menores de cinco años. Las personas

infectadas excretan los poliovirus por vía fecal y faríngea, por lo general durante cuatro y dos semanas, respectivamente.<sup>2</sup> Sin embargo, se ha demostrado que las personas inmunodeprimidas lo excretan durante periodos más prolongados (véase más adelante).

En 1988 se notificaron más de 350 000 casos de poliomiелitis paralítica en 125 países. En aquella época, la Asamblea Mundial de la Salud resolvió erradicar la enfermedad para el año 2000 y con ese propósito se emprendió la Iniciativa Mundial de Erradicación de la Poliomiелitis. A finales de 2021, los esfuerzos sostenidos de vacunación antipoliomiелítica en el mundo se han traducido en una disminución de más del 99,9% de los casos paralíticos causados por poliovirus naturales (WPV). Los últimos casos de WPV de tipo 2 (WPV2) se notificaron en octubre de 1999 (la India) y los del tipo WPV 3 (WPV3) en noviembre de 2012 (Nigeria). Por consiguiente, la erradicación mundial del WPV2 se certificó el 20 de septiembre de 2015 y la del WPV3, el 24 de octubre de 2019. En 2021 solo se notificaron seis casos de WPV de tipo 1 (WPV1) y la epidemia se limita únicamente a dos países, el Afganistán y el Pakistán.<sup>3</sup>

En 2016 se efectuó una transición sincronizada a escala mundial para reemplazar la vacuna antipoliomiелítica oral trivalente (VPOt) por la bivalente (VPOb), que solo contiene los tipos 1 y 3. Esta decisión se tomó a raíz de la larga ausencia del WPV2 y de la carga de casos de poliomiелitis paralítica posvacunal (PPPv) de tipo 2 y de casos paralíticos por poliovirus circulantes derivados de cepas vacunales de tipo 2 (PVDVc2), si bien desde la transición han aumentado los brotes epidémicos de PVDVc2. La respuesta inadecuada ante los nuevos casos detectados, los retrasos en las campañas y la cobertura insuficiente con la vacuna antipoliomiелítica oral monovalente de tipo 2 (VPOm2) han contribuido a que el PVDVc2 se transmita de forma generalizada y persistente en los países donde se han detectado los brotes iniciales y se importe de las regiones vecinas, así como a que aparezcan nuevos linajes del PVDVc2.<sup>4</sup>

<sup>5</sup> Los casos paralíticos causados por PVDVc ascendieron a 1113 en 2020 y a 691 en 2021, en comparación con los 140 casos paralíticos de WPV1 registrados en 2020 y los seis registrados en 2021.<sup>6</sup>

En virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI), la propagación mundial de los poliovirus ha sido declarada una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) desde 2014. El estado de ESPII es revisado trimestralmente por el Comité de Emergencias del RSI, el cual lo ha prolongado por última vez en marzo de 2022 ante el riesgo de propagación internacional de los WPV1 y de los PVDVc.<sup>7</sup>

#### Agente patógeno

Los poliovirus son enterovirus de pequeño tamaño, ARN monocatenario, sin envoltura y pertenecientes a la familia *Picornaviridae*. Existen tres serotipos diferenciados en función de las proteínas de la cápside y el ser humano es su único reservorio. Al igual que los demás enterovirus, los poliovirus resisten la inactivación por los detergentes y los disolventes de lípidos. Pueden sobrevivir durante meses en el ambiente (suelo y agua), aunque su supervivencia es muy variable y sensible a factores como las temperaturas elevadas, la exposición a la luz solar y los ciclos repetidos de congelación y descongelación. Son, además, fácilmente inactivados por el formaldehído y el cloro. A 4 °C conservan estable su infectividad durante meses, pero a 30 °C esta solo perdura unos días.

#### Enfermedad

La exposición a los poliovirus de una persona sensible a la poliomiелitis acarrea una de las consecuencias siguientes: a) infección asintomática, b) enfermedad benigna, c) poliomiелitis no paralítica (meningitis aséptica) o d) poliomiелitis paralítica.<sup>8</sup> La infección asintomática es la consecuencia más frecuente (el 72%) en las personas sensibles que quedan expuestas a los poliovirus. Alrededor del 24% de las infecciones adoptan una forma benigna, caracterizada por un cuadro transitorio de fiebre, malestar, somnolencia, cefaleas, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor de garganta durante unos días. La poliomiелitis no paralítica (meningitis aséptica) es relativamente infrecuente (el 4%): comienza por lo general como una afección benigna hasta que en el plazo de uno o dos días aparecen signos de irritación meníngea, como rigidez de la nuca o de la espalda, vómitos, cefalea intensa y dolor en las extremidades, la espalda y el cuello. Esta forma de poliomiелitis dura entre dos y 10 días y, normalmente, la recuperación es rápida y completa. Con todo, en un pequeño porcentaje de casos la enfermedad empeora, con la aparición de una debilidad muscular leve de carácter pasajero o de parálisis. La poliomiелitis paralítica es una consecuencia muy poco frecuente (normalmente, < 1%) de las infecciones por poliovirus: se puede observar una parálisis espinal, bulboespinal (mixta) o bulbar que afecta principalmente a la musculatura respiratoria. Su evolución clínica se caracteriza por un cuadro benigno de varios días y un intervalo sin síntomas de uno a tres días,

al cual sigue una parálisis flácida aguda de rápida aparición, acompañada de fiebre y de evolución hacia la extensión máxima de la parálisis en pocos días. Numerosos indicios señalan que, en los casos de parálisis, la probabilidad de parálisis grave y de muerte aumenta con la edad.<sup>9</sup>

A largo plazo, entre el 25% y el 40% de los niños que se recuperan de la poliomielitis paralítica acaban manifestando un síndrome pospoliomielítico de 15 a 40 años después de la recuperación inicial. Estas personas no son contagiosas, pero experimentan debilidad muscular aguda o intensa, dolores y fatiga.

### Diagnóstico

La poliomielitis paralítica se diagnostica mediante: a) el cuadro clínico inicial, b) las pruebas virológicas, y c) la presencia de un déficit neurológico residual 60 días después de la aparición de los síntomas.<sup>10, 11</sup>

A efectos del cribado de la enfermedad, la OMS usa una definición de caso sensible para detectar los casos de parálisis flácida aguda e investigar cualquier caso de este trastorno que afecte a una persona menor de 15 años o a una persona de cualquier edad en quien se sospeche una poliomielitis.<sup>11</sup> El diagnóstico se confirma con la detección de poliovirus en las muestras fecales. Los virus aislados se someten a una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) que permite diferenciar los virus naturales, los virus de tipo Sabin (con una divergencia genética limitada con respecto a las cepas originalmente usadas en las VPO) y los poliovirus derivados de cepas vacunales (PVDV), que tienen un grado más notable de divergencia genética con respecto a las cepas originalmente usadas en las VPO (una divergencia superior al 1% [tipos 1 y 3] o superior al 0,6% [tipo 2]) que indica una replicación o una transmisión prolongada.<sup>11</sup> A continuación, la secuenciación genética permite determinar el origen geográfico probable y el grado de parentesco con otros virus aislados. Según los resultados de las pruebas de laboratorio y del examen de un comité nacional de expertos en poliomielitis cuando las muestras fecales no son adecuadas, los casos de parálisis flácida aguda se clasifican como «confirmados», «compatibles con poliomielitis» o «no poliomielíticos» (descartados).<sup>11</sup> En este momento se está trabajando en la aplicación de métodos directos de detección molecular como sustitutos de los métodos de diagnóstico basados en el cultivo celular.<sup>12, 13</sup>

Otras pruebas que permiten validar o descartar el diagnóstico de la poliomielitis son el análisis del líquido cefalorraquídeo, la resonancia magnética nuclear y los exámenes de electrodiagnóstico (electromiografía y estudio de la conducción nerviosa).

### Tratamiento

La poliomielitis paralítica no tiene cura. El tratamiento es sintomático durante la fase aguda, sobre todo ventilación mecánica para contrarrestar la parálisis de la musculatura respiratoria, así como fisioterapia e intervenciones ortopédicas personalizadas para paliar las secuelas neuromusculares.

En este momento se están desarrollando medicamentos antivíricos destinados a tratar la infección poliomielítica y a reducir o eliminar la excreción de los poliovirus. Los ensayos clínicos de fase I con el inhibidor de la cápsida pocapavir han concluido con la demostración de su seguridad y eficacia en la reducción del periodo de excreción del virus; con todo, ciertos indicios que apuntan a una resistencia precoz suscitan preocupación.<sup>14</sup> El pocapavir está reservado actualmente al uso compasivo en personas que no son capaces de eliminar el virus a causa de una inmunodeficiencia primaria.<sup>15, 16</sup> Se está estudiando el tratamiento múltiple con antivíricos provistos de diferentes mecanismos de acción. También está en marcha el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra la poliomielitis como tratamiento de la infección poliomielítica prolongada en las personas afectadas por una inmunodeficiencia primaria.<sup>17</sup>

### Inmunidad natural

Las personas inmunocompetentes infectadas por un poliovirus desencadenan una respuesta inmunitaria humoral (anticuerpos circulantes) y mucosa (inmunoglobulinas A). La detección de títulos de anticuerpos neutralizantes está asociada con la protección contra la parálisis poliomielítica, aunque la inmunidad obtenida es específica de un serotipo, sin que se cree protección cruzada

contra otros serotipos. La inmunidad mucosa reduce la replicación y la excreción del virus y, por ende, el riesgo de transmisión. Las personas afectadas por una inmunodeficiencia de linfocitos B corren más riesgo de sufrir la forma paralítica de la enfermedad y de excretar durante largo tiempo el poliovirus.

## Vacunas

### Vacuna antipoliomielítica oral

#### Características de la vacuna

Las vacunas antipoliomielíticas orales (VPO) de tipo Sabin contienen cepas vivas del poliovirus homónimo que derivan de cepas naturales que han sido atenuadas con pases repetidos de cultivo en células no humanas, lo cual reduce su neurovirulencia y transmisibilidad.<sup>18</sup> La oral de Sabin fue la primera VPO monovalente homologada (VPOm, que contiene uno de los tres serotipos, 1, 2 o 3) en 1961 y, de nuevo, en 2005. La VPO trivalente (VPOt, que contiene los tres serotipos 1, 2 y 3) se autorizó en 1963 y la bivalente (VPOb, que incorpora los tipos 1 y 3), en 2009.<sup>19</sup> Con objeto de ayudar a los fabricantes y a los organismos reguladores, la OMS ha elaborado recomendaciones para garantizar la calidad, la inocuidad y la eficacia de las vacunas antipoliomielíticas (orales, de virus vivos y de virus atenuados),<sup>20</sup> así como directrices para la producción segura y el control de la calidad.<sup>21,22</sup>

Desde la retirada de la VPOt de los calendarios de vacunación sistemática en 2016, cuando se pasó a usar la VPOb, esta vacuna ha formado parte de la vacunación sistemática y de las actividades de vacunación suplementarias; en cuanto a las VPO monovalentes, se usan en las actividades suplementarias. Todas las VPO que contienen el tipo 2 (VPOt o VPOm2) se usan exclusivamente como respuesta a los brotes epidémicos de poliovirus de tipo 2.<sup>23</sup>

Las VPO se administran por vía oral en dosis de dos gotas. La conservación prolongada exige su congelación; una vez descongeladas se pueden conservar durante seis meses a una temperatura de entre 2 y 8 °C. Son muy sensibles al calor y los indicadores de control colocados en los viales de vacuna señalan si han estado expuestos a temperaturas elevadas, en cuyo caso su potencia podría haberse reducido. Pueden contener restos mínimos de antibióticos (como la penicilina o la neomicina), cloruro de magnesio o azúcar, que se usan como estabilizantes, así como de rojo de fenol, usado como indicador del pH.

#### Inmunogenia, eficacia teórica y eficacia real

La mayoría de las personas no inmunizadas que reciben una VPO excretarán el poliovirus de Sabin en las secreciones nasofaríngeas durante algunos días después de la vacunación, así como en las heces durante cuatro a seis semanas, a semejanza de lo que ocurre en la infección natural.<sup>2</sup> En los grupos poblacionales no vacunados, los virus vacunales excretados se transmiten en el seno del hogar y, en menor medida, fuera de él, e inmunizan «pasivamente» a las personas que no han sido vacunadas a través de los programas. De igual forma, esta inmunización pasiva también puede reforzar la inmunidad de la mucosa intestinal y conferir protección contra las cepas virulentas de poliovirus introducidas en la comunidad. La excreción posvacunal derivada de la VPO disminuye sensiblemente con las dosis posteriores en las personas que ya han recibido una vacuna de ese tipo.<sup>24</sup>

Históricamente, en los países de rentas altas la respuesta inmunitaria después de tres dosis de VPOt era sistemáticamente alta, con una seroconversión superior al 95% para todos los serotipos.<sup>25,26,27</sup> En cambio, en los países de rentas bajas esta respuesta es variable y a menudo reducida,<sup>28,29,30</sup> con índices de seroconversión medios del 73% (intervalo: 36% a 99%), del 90% (intervalo: 77% a 100%) y del 70% (intervalo: 40% a 99%) para los poliovirus de tipo 1, 2 y 3, en ese orden.<sup>31</sup> Se han atribuido estos resultados a varios factores condicionantes, como la inmunidad intestinal del hospedador, el estado nutricional, los anticuerpos maternos, la prevalencia de infecciones entéricas, la exposición doméstica a las VPO y la situación geográfica.<sup>32,33,34,35</sup>

En un ensayo clínico realizado en la India en que se comparó directamente la inmunogenia de la VPOb, la VPOT y las VPO monovalentes, se observó una seroconversión más elevada contra los poliovirus de tipo 1 y 3 con la vacunación con VPOb con respecto a la VPOT, y la no inferioridad de la VPOb en comparación con la VPOM1 y la VPOM3. La inmunogenia más débil de la VPOT se ha atribuido a la interferencia del poliovirus de tipo 2. Con dos dosis, una administrada al nacer y la segunda a los 30 días de vida, la seroconversión contra el poliovirus de tipo 1 ascendió al 90% con la VPOM1 y al 86% con la VPOb, en contraste con el 63% de la VPOT ( $p < 0,0001$  para la VPOM1 y la VPOb en comparación con la VPOT). La seroconversión contra el poliovirus de tipo 2 fue del 90% con la VPOM2 y del 91% con la VPOT (diferencia no significativa); y contra el poliovirus de tipo 3, del 84% con la VPOM3 y del 74% con la VPOb, en comparación con el 52% de la VPOT ( $p < 0,0001$  para la VPOM3 y la VPOb en comparación con la VPOT).<sup>36</sup>

#### Dosis al nacer

Con el fin de proteger contra una infección natural precoz, la administración de una dosis de VPO al nacer puede inducir una protección mucosa antes de que los patógenos entéricos tengan la posibilidad de interferir con la respuesta inmunitaria de la mucosa intestinal. Además, la administración de la VPO durante el periodo en que el lactante está protegido de la poliomiélitis por los anticuerpos maternos puede evitar la aparición de la PPPV (véase más adelante).<sup>37, 38</sup>

Una revisión sistemática de informes publicados entre 1959 y 2011 ha permitido documentar las tasas de seroconversión en recién nacidos que recibieron una dosis al nacer de VPOT durante la primera semana de vida. El porcentaje de neonatos que mostró seroconversión en las ocho semanas posteriores a la dosis de VPOT recibida al nacer osciló entre el 6% y el 42% para el poliovirus de tipo 1, el 2% y el 63% para el de tipo 2, y el 1% y el 35% para el de tipo 3. Si bien estas tasas de seroconversión son bastante variables, los datos globales procedentes de numerosos países muestran que administrar una dosis de VPO al nacer aumenta tanto las concentraciones de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra los poliovirus como las tasas de seroconversión después de la administración de la pauta vacunal completa prevista en el calendario sistemático.<sup>39, 40</sup>

#### Duración de la protección

La inmunidad activa que induce la vacunación o la exposición al poliovirus (que se suele medir a partir de los títulos de anticuerpos circulantes) confiere una protección vitalicia contra la poliomiélitis paralítica. No obstante, puesto que los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo y pueden acabar siendo indetectables, la seroprevalencia puede no reflejar el verdadero estado inmunitario de la población en cuestión. La seroconversión es un indicador indirecto fiable de la inmunidad contra la poliomiélitis paralítica, aunque no hay pruebas de que las personas inmunocompetentes cuyos anticuerpos hayan disminuido hasta niveles indetectables corran riesgo de contraer esa forma de la enfermedad.

Una encuesta transversal llevada a cabo en Gambia ha mostrado que los niños de tres y cuatro años que habían recibido tres dosis de VPOT en la vacunación sistemática seguían presentando anticuerpos detectables contra los poliovirus de tipo 1 (88,1%) y 3 (89,3%).<sup>41</sup> En un estudio similar efectuado en Sri Lanka, donde se analizó a niños de nueve a 11 meses, de tres a cuatro años, de siete a nueve años y de 15 años, se constató que más del 95% eran seropositivos para los poliovirus de los tipos 1 y 2 en todos los grupos de edad; las tasas de seropositividad para el poliovirus de tipo 3 alcanzaron el 95%, el 90%, el 77% y el 75%, respectivamente, en los cuatro grupos etarios indicados.<sup>42</sup>

En la India se ha demostrado que la inmunidad mucosa inducida por la VPO disminuye notablemente durante el año siguiente a la administración, en función de factores que influyen en la respuesta mucosa, sobre todo el momento en que se recibió la última dosis de VPO, la cantidad de dosis recibidas de esta vacuna y la estacionalidad relacionada con la exposición a los virus entéricos.<sup>43, 44, 24</sup>

## Eventos adversos e inocuidad

La VPO está asociada con dos eventos adversos graves poco frecuentes: la poliomiелitis paralítica posvacunal (PPPV) y la infección por poliovirus derivados de cepas vacunales (PVDV). Si la PPPV es un evento adverso que se produce a raíz de la exposición a una VPO, los PVDV son poliovirus dotados de propiedades genéticas atípicas, indicadoras de una replicación o de una circulación prolongadas.

La PPPV, que afecta a las personas que han sido vacunadas con una VPO y a sus contactos, se conoce desde la autorización y la generalización del uso de las VPO a inicios de la década de 1960.<sup>45, 46</sup> En los casos de PPPV, los poliovirus de Sabin atenuados presentes en las cepas de las VPO se multiplican en el intestino y, tras recuperar la neurovirulencia, penetran en el sistema nervioso central y causan una parálisis que no se puede distinguir por sus características clínicas de la poliomiелitis causada por los poliovirus naturales.<sup>47</sup> En los países donde se administran las VPO se calcula que el riesgo de PPPV es de 3,8 casos por cada millón de nacimientos (intervalo: 2,9 a 4,7, calculado a partir del uso de la VPOt).<sup>47</sup> La comparabilidad entre países de las tasas de PPPV sigue siendo difícil por múltiples razones, sobre todo por la falta de datos, en particular de los países con rentas bajas, las diferencias en la definición de caso, la exigencia de la confirmación de cada caso por parte de un comité nacional de expertos y la variabilidad entre los países en cuanto a la demografía y los calendarios vacunales.<sup>48</sup> Los datos disponibles de los países con rentas altas indican que la PPPV afecta principalmente a los lactantes menores de un año que han recibido una VPO y está asociada con la primera dosis, puesto que el riesgo disminuye con las dosis siguientes.<sup>49</sup> Esta situación contrasta con la de los países de rentas bajas, en que la PPPV sobreviene principalmente entre el primer y el cuarto año de vida asociada con la segunda o con dosis posteriores de la VPO.<sup>50, 51, 52</sup> Esta diferencia se ha atribuido a diversos factores, entre ellos las tasas más reducidas de seroconversión tras la administración de una VPO. Se ha observado que la administración de una dosis de vacuna antipoliomiелítica inactivada (VPI) antes de la VPO (calendario secuencial) reduce o previene la PPPV, y varios países hacen uso de ella.<sup>53, 54</sup>

La aparición de PVDV genéticamente divergentes se produce bien durante la infección prolongada en personas con inmunodeficiencia primaria, bien durante las epidemias en zonas donde la población posee poca inmunidad.<sup>55, 56</sup> Cuando los poliovirus atenuados de Sabin de una VPO se multiplican durante un periodo prolongado, mutan y recuperan las características de los poliovirus naturales. El primer brote de poliomiелitis paralítica causado por PVDV se notificó en la isla de La Española en 2000–2001.<sup>57</sup>

Los PVDV se clasifican en tres categorías: a) poliovirus circulantes derivados de una cepa vacunal (PVDVc), con pruebas claras de transmisión comunitaria; b) PVDV vinculados con una inmunodeficiencia (PVDVi), aislados de personas afectadas por una inmunodeficiencia primaria; y c) PVDV ambiguos (PVDVa) que se han aislado de personas sin inmunodeficiencia conocida y sin indicios de transmisión comunitaria, o bien cuando los virus aislados de aguas residuales no guardan parentesco genético con otros PVDV conocidos y su origen se desconoce.<sup>58, 56</sup> La mayoría de los PVDVc son producto de la recombinación con otros enterovirus y evolucionan hacia un fenotipo no termosensible que les permite multiplicarse a 39,5 °C.<sup>59, 60</sup> La pérdida de las mutaciones atenuantes permite a los PVDVc recuperar la neurovirulencia y la capacidad de transmisión de los poliovirus naturales; por ello, el cuadro clínico y la epidemiología de los casos de parálisis causados por los PVDVc resultan similares a los de los poliovirus naturales del mismo serotipo.<sup>61</sup>

## Administración conjunta con otras vacunas

Las VPO se administran habitualmente junto con otras vacunas, como la antidiftérica, antitetánica y antitosferínica (DTP o triple bacteriana), la vacuna contra la hepatitis B, la antisarampionosa, la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b o la vacuna antineumocócica conjugada. No se han observado interferencias ni aumentos de la incidencia de eventos adversos con la administración de la VPO junto con otros antígenos administrados en la infancia, ni tampoco con su administración simultánea con suplementos de vitamina A.<sup>62, 63</sup> Las VPO se pueden administrar al mismo tiempo con todas las vacunas que contienen poliovirus inactivados (véase el apartado «Administración conjunta de la VPO y la VPI»).

Las excepciones a esta regla son la posible interacción con la vacuna antirrotavírica y la vacuna antituberculosa con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los datos que indican que la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavírica se puede reducir a causa de la interferencia de la VPO son contradictorios.<sup>64</sup> En un estudio llevado a cabo en Bangladesh, los lactantes que recibieron simultáneamente una VPO (VPOm1, VPOb o VPOt) y una vacuna antirrotavírica monovalente presentaron una tasa de seroconversión más débil contra el rotavirus (del 47% [intervalo de confianza del 95% (IC): 39% a 54%]) que los que recibieron ambas con un día o más de diferencia (63% [IC: 57% a 70%;  $p \leq 0,001$ ]).<sup>65, 66</sup> En el caso de la BCG, su administración simultánea junto con la VPOt en un estudio efectuado en Guinea Bissau se tradujo en una reducción de la respuesta inmunitaria contra el BCG.<sup>67</sup> Si bien son escasos, existen datos que fundamentan la administración conjunta de la VPO con la vacuna anticolérica oral.<sup>68</sup>

#### Vacunación de grupos poblacionales específicos

La vacunación con la VPO está contraindicada en las personas que presentan inmunodeficiencia, en las que están recibiendo quimioterapia y en aquellas que presentan antecedentes de reacción alérgica a las VPO o a los antibióticos contenidos en cantidades ínfimas en las vacunas.

La vacunación con una VPO de las personas afectadas por inmunodeficiencias primarias puede acarrear la parálisis y la excreción persistente (desde más de seis meses hasta cinco años) o crónica (durante más cinco años) de cepas de PVDVi.<sup>69, 70, 71</sup> La prevalencia de la excreción de PVDVi en estas personas vacunadas no se conoce a causa de múltiples factores, entre los que destacan el riesgo distinto de aparición de PVDVi según el tipo de inmunodeficiencia primaria, las diferencias regionales en cuanto a la prevalencia y la vigilancia de la inmunodeficiencia primaria, la variabilidad de las opciones terapéuticas y de la supervivencia y, por último, la capacidad para detectar a los pacientes afectados por inmunodeficiencias primarias que no presentan síntomas pero excretan PVDVi que no son detectados mediante la vigilancia de la parálisis flácida aguda.<sup>72</sup> Dado el problema que suponen los excretores de PVDVi de cara a la erradicación de la enfermedad, se está tratando de ampliar la vigilancia de los poliovirus a las personas con inmunodeficiencia primaria.<sup>73, 74</sup> Hasta el momento no hay datos concluyentes que vinculen a los excretores de PVDVi con los brotes epidémicos causados por PVDVc; sin embargo, se han realizado observaciones en Minnesota a partir de las cuales se ha establecido un vínculo no concluyente entre los excretores de PVDVi y la propagación de PVDV en las comunidades.<sup>75</sup> Por otro lado, los indicios hallados en Filipinas indican que un caso de PVDVi y un brote epidémico de PVDVi podrían tener un origen común.<sup>71, 76</sup>

La administración de una VPO a las embarazadas y a las personas infectadas por el VIH que no presentan síntomas se considera segura.<sup>77, 78</sup> La respuesta inmunitaria inducida por las VPO no es distinta en los lactantes infectados por el VIH y en los no infectados. Los datos parecen indicar de igual modo que la infección por el VIH no entraña una excreción prolongada de poliovirus después de la vacunación con una VPO. En definitiva, la infección por el VIH no se considera un factor de riesgo de la poliomielitis paralítica.<sup>79</sup>

#### Nuevas vacunas antipoliomielíticas orales

Las cepas contenidas en las nuevas vacunas antipoliomielíticas orales (VPOn) son versiones modificadas de las cepas de la VPO de Sabin dotadas de mayor estabilidad genética; se prevé que el riesgo de reversión con estas vacunas será muy inferior. La estabilidad genética reforzada se consigue por medio de modificaciones del genoma parental en el dominio V, del elemento *cre* y de la ARN-polimerasa dependiente de ARN. En noviembre de 2020, la VPOn de tipo 2 (VPOn2) se incorporó a la lista de uso en emergencias de la OMS como respuesta a los brotes epidémicos de PVDVc2.<sup>80, 81</sup> No se ha autorizado usar VPOn2 para la vacunación sistemática.

La VPOn2 se administra a razón de dos gotas por dosis (0,1 ml, que contiene  $\geq 10,0^5$  DICC<sub>50</sub>), que se depositan directamente en la boca con el cuentagotas o la pipeta del vial multidosis. La vacuna contiene sacarosa, ácido acético, bicarbonato de sodio, medio básico de Eagle (BME, *Basal Medium Eagle*) y rojo de fenol como indicador del pH. En la actualidad, la manipulación

de la VPOn2 no está sujeta a los requisitos de confinamiento previstos en el Plan de Acción Mundial III en lo concerniente a la producción, el control de calidad, los ensayos clínicos, el almacenamiento y la respuesta a las epidemias.<sup>82</sup> Se trata de una decisión provisional del Grupo consultivo sobre contención de la Iniciativa para la Erradicación Mundial de la Poliomielitis que se basa en los resultados iniciales de los ensayos clínicos; estas recomendaciones podrían variar a medida que se disponga de nueva información.

Los datos procedentes de los estudios clínicos de fase 1 y 2 realizados en Bélgica y en Panamá han mostrado que la VPOn2 los adultos, los niños pequeños y los lactantes la toleran satisfactoriamente y que no se observan indicios de que aumente el riesgo general en comparación con la VPOm2.<sup>83, 84, 85, 86</sup> La inmunogenia de la VPOn2 no ha resultado inferior a la de la VPOm2 en los lactantes. El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas evaluó la inocuidad de la VPOn2 como respuesta a brotes epidémicos, tomando los datos correspondientes a los primeros 65 millones de dosis administradas, y concluyó que no se observan signos de alarma ni problemas de seguridad manifiestos.<sup>87</sup>

Las VPOn de los serotipos 1 y 3 están en fase de desarrollo clínico; los ensayos de fase 1 se iniciaron a principios de 2022.

### Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI)

#### Características de la vacuna

Las VPI se administran mediante inyección y solo se comercializan las formulaciones trivalentes que contienen los tres serotipos de poliovirus (PV1, PV2 y PV3). Las VPI se desarrollaron por primera vez en 1955 y actualmente la VPI de Salk (también denominada VPI natural o convencional, VPI<sub>n</sub> o VPI<sub>c</sub>), que contiene cepas naturales de poliovirus, y la VPI de Sabin (VPI<sub>s</sub>), que contiene cepas de Sabin. Las cepas naturales (Mahoney o Brunhilde [tipo 1], MEF-1 [tipo 2] y Saukett [tipo 3]) y las cepas de Sabin se cultivan en células Vero o en células diploides humanas y se inactivan con formaldehído. La VPI de Salk es más antigénica que las formulaciones precedentes producidas en la década de 1950, por lo que en ciertos estudios se la denomina VPI potenciada (VPI<sub>p</sub>). En el caso de las VPI<sub>s</sub>, la formulación puede variar según el fabricante; la OMS recomendó en 2019 la adopción de una unidad internacional de antígeno D de Sabin para posibilitar las comparaciones. Además, la OMS ha elaborado recomendaciones para garantizar la calidad, la inocuidad y la efectividad de las VPI<sup>88, 89</sup> y ha redactado directrices dirigidas a los fabricantes de la VPI de Salk y de las VPI<sub>s</sub> para la producción segura y el control de la calidad de las vacunas.<sup>90, 91</sup> La OMS ha publicado también una norma internacional de la OMS para medir el contenido de antígeno D de la VPI de Salk en los ensayos *in vitro*, y en 2018 redactó una nueva norma internacional específica para las VPI<sub>s</sub>, con una nueva definición de la unidad de antígeno D de Sabin.<sup>92</sup>

La VPI puede contener formaldehído y cantidades mínimas de estreptomina, neomicina o polimixina, y algunas presentaciones multidosis contienen 2-fenoxietanol (9,5%) como conservante. Las VPI no contienen tiomersal, pues reduce su capacidad antigénica. Las VPI permanecen estables durante tres años a una temperatura de 2 a 8 °C, por lo que deben conservarse refrigeradas pero no congeladas, puesto que la congelación reduce su potencia. Los viales multidosis (para cinco o 10 dosis) incorporan un indicador de control y se pueden usar de conformidad con la política de la OMS referente a los viales multidosis, hasta 28 días después de la primera apertura.<sup>93</sup>

La incorporación de adyuvantes en las VPI, que aumentan la potencia vacunal y reducen la cantidad de antígenos necesaria por dosis, ha conducido al desarrollo de las VPI con hidróxido de aluminio (VPI-AL).<sup>94, 95, 96</sup>

Las VPI<sub>s</sub> ha sido autorizada en el Japón (2012), China (2015) y la República de Corea (2020). Su principal ventaja reside en el hecho de que los requisitos en materia de confinamiento biológico no son tan estrictos como los aplicados a la VPI fabricada con poliovirus naturales, ya que las consecuencias de la ruptura del confinamiento y de la fuga de cepas de Sabin en la población serían menos graves que si se trataran de cepas naturales.<sup>97</sup>

Las VPI están disponibles solas o en asociación con uno o varios antígenos vacunales, como la vacuna DTP, la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b.

## Inmunogenia, eficacia teórica y eficacia real

La capacidad inmunógena de las VPI depende de la edad en el momento de recibir la primera dosis, del número de dosis recibidas y del intervalo entre ellas. La presencia de anticuerpos maternos puede interferir con la inmunogenia de las VPI en el lactante.

A lo largo de casi 40 años, las pautas de 1, 2 y 3 dosis de la VPI de Salk han sido objeto de gran cantidad de estudios, acompañada tanto de la VPO como sin ella. En un metanálisis realizado en 2014 se constató que la tasa de seroconversión para los serotipos 1, 2 y 3 tras una sola dosis de VPI era del 33%, el 41% y el 47%, respectivamente, y que aumentaba con la edad a la que se recibía la primera dosis, a saber: era del 8% al 15% en la primera semana de vida y del 46% al 63% en el cuarto mes. La tasa de seroconversión acumulada con dos dosis fue del 79%, el 80% y el 90% para los serotipos 1, 2 y 3, en ese orden, si bien los resultados de los estudios fueron heterogéneos. La tasa de seroconversión aumentó con: a) la edad de la primera dosis; la seroconversión contra todos los serotipos rondó el 80% si la primera dosis se administraba desde la décima semana de vida en adelante; y b) las tasas de seroconversión acumuladas aumentaron cuanto mayor fue el intervalo de administración de la segunda dosis, a saber: fueron del 90%, el 89% y el 93% contra los serotipos 1, 2 y 3 con un intervalo de nueve semanas aproximadamente, y del 65%, el 71% y el 87% con un intervalo de cuatro semanas. En un metanálisis no se halló ninguna diferencia significativa en el riesgo relativo (RR) para la seroconversión después de tres dosis fraccionadas de cualquier formulación de VPI en comparación con una dosis completa de VPI de Salk: dosis fraccionadas de VPI (comentadas más adelante) (RR: 0,92% [IC del 95%: 0,83 a 1,0]), VPIs (RR: 1,01% [IC del 95%: 0,93% a 1,10%]) y VPI-AL (RR: 0,96% [IC del 95%: 0,83% a 1,11%]).<sup>98</sup>

Las VPI confieren una escasa inmunidad mucosa intestinal a las personas que no han sido vacunadas antes. Después de una prueba de provocación con la VPO, los niños que habían recibido una VPI quedaron infectados y excretaron los poliovirus en las heces del mismo modo que los niños no vacunados. Sin embargo, las VPI pueden reducir la cantidad y la duración de la excreción vírica en las heces cuando se administran a personas que ya han estado expuestas a poliovirus naturales o a la VPO, lo que podría contribuir a reducir la transmisión.<sup>24</sup> En estudios clínicos efectuados en la India y en Sri Lanka se ha constatado que las VPI pueden aumentar notablemente la protección mucosa en los niños que ya han recibido una VPO.<sup>99, 100, 101</sup> Se ha señalado que las VPI podrían tener un impacto más importante en la excreción orofaríngea, si bien los datos que apoyan esta observación son escasos.<sup>102</sup> La transmisión asintomática de poliovirus naturales acaecida en Israel en 2013 demostró que la transmisión de la poliomielitis puede persistir durante meses en las zonas donde la cobertura por VPI es alta.<sup>103</sup>

## VPI en dosis fraccionadas

Las VPI en dosis fraccionadas (0,1 ml o 1/5 de la dosis completa) sin adyuvante (VPIf) pueden reducir los costos y permitir la vacunación de un mayor número de personas con una reserva de vacunas dada. En diversos estudios se ha observado que la administración intradérmica de las VPIf no entraña riesgos y es inmunógena, aunque se trata de una indicación no autorizada.

En un metanálisis de 10 estudios no se ha puesto de manifiesto ninguna diferencia sustancial en cuanto a la seroconversión conseguida con dos y tres dosis fraccionadas intradérmicas de VPIf y con dos y tres dosis completas de VPI, si bien los títulos de anticuerpos dirigidos contra los poliovirus de tipo 1, 2 y 3 fueron más elevados con las dosis completas. El riesgo relativo para la seroconversión obtenida con la administración intradérmica de la VPIf comparado con el de la VPI en dosis completas fue del 0,61% con una dosis (IC del 95%: 0,51% a 0,72%), del 0,90% con dos dosis (IC 95%: 0,82% a 1,00%) y del 0,95% con tres dosis (IC del 95%: 0,91% a 1,00%). En otro metanálisis se constató que las tasas de seroconversión dependen de la edad a la que se recibe la primera dosis y del intervalo entre las dosis.<sup>104, 105</sup>

Un estudio multicéntrico realizado en la República Dominicana y en Panamá demostró la no inferioridad de las tasas de seroconversión tras la administración de dos dosis de VPIf o de VPI (una dosis a las 14 semanas y otra a las 36 semanas) contra los serotipos 1 y 2, pero no contra el serotipo 3: 96%, 98% y 85% con la VPIf; 99%, 99% y 97% con la VPI, contra los serotipos 1, 2 y 3, en ese orden. La administración de las dosis de VPIf a las 14 y a las 36 semanas propició unas tasas de seroconversión más

elevadas contra todos los serotipos que la pauta de 10 y 14 semanas, si bien solo quedó demostrada la superioridad en el caso del serotipo 2: VPIf 96%, 98% y 85% (14 y 36 semanas); 83%, 84% y 83% (10 y 14 semanas).<sup>106</sup>

La administración intramuscular de las VPIf está en estudio; los resultados de un estudio realizado en Cuba parecen indicar la no inferioridad de las VPIf por vía intramuscular en comparación con su administración intradérmica, con tasas de seroconversión tras dos dosis administradas a los cuatro y ocho meses de vida.<sup>107</sup> Además, están previstos estudios clínicos en que se obtendrán datos sobre la capacidad inmunógena de las VPI de Sabin en dosis fraccionadas.

#### Duración de la protección

Los datos relativos a la duración de la inmunidad generada por las VPI procedentes de países de rentas altas indican que la presencia de anticuerpos circulantes persiste durante décadas y, posiblemente, durante toda la vida. Normalmente, todas las personas que reciben la serie de primovacunas de tres o cuatro dosis presentan anticuerpos neutralizantes contra los poliovirus al cabo de cinco años.<sup>108, 109</sup> Se han encontrado anticuerpos neutralizantes en todos los 250 adultos jóvenes (de 18 años) de Suecia que recibieron tres dosis de VPI cuando eran lactantes y una dosis de recuerdo a los seis o los 10 años de edad.<sup>110</sup>

Con todo, la disminución de los títulos de anticuerpos que se produce normalmente con el tiempo puede hacer que un porcentaje elevado de personas recuperen la seronegatividad algunos años después de la vacunación. En Pakistán, el descenso de los títulos de anticuerpos 12 meses después de recibir dos dosis de VPI a las 14 semanas y a los nueve meses resultó similar al observado con dosis completas de VPI y con las VPIf: la seroprevalencia de los anticuerpos dirigidos contra el poliovirus de tipo 2 a los 10 meses de vida fue del 100% y del 99% ( $p = 0,339$ ), y a los 21 meses, del 86% y del 67% ( $p = 0,004$ ), respectivamente.<sup>111</sup> En un estudio llevado a cabo en Cuba se comparó la persistencia de anticuerpos después de administrar una dosis de recuerdo de VPI de Sabin o de VPI de Salk a adultos que habían recibido varias dosis de VPO durante la infancia. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de los títulos de anticuerpos en el curso de un periodo de 21 a 22 meses después de la vacunación con la VPI de Salk o la de Sabin.<sup>112</sup>

#### Seguridad de las VPI

Las VPI se consideran inocuas ya se administren solas o en asociación con otras vacunas, sin que exista ninguna relación de causalidad con eventos adversos aparte de un pequeño eritema pasajero (0,5% a 1,5%), induración (3% a 11%) y dolor al tacto (14% a 29%) en la zona de la inyección.<sup>113, 114, 115, 116</sup> Se ha demostrado que las VPI administradas por vía subcutánea provocan unas tasas ligeramente más elevadas de reacciones locales.

Las contraindicaciones comprenden el haber sufrido una reacción severa con anterioridad o la alergia a la estreptomicina, la neomicina o la polimixina B, todas ellas extremadamente infrecuentes. Las embarazadas y las madres lactantes pueden recibir la vacuna.

#### Administración con otras vacunas

No se ha notificado ninguna interferencia de importancia clínica a consecuencia de la administración de las VPI en asociación, o en combinación, con las siguientes vacunas autorizadas: antidiftérica-antitetánica-antitosferínica de células enteras (DTPc) o acelulares (DTPa), anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b, anti-hepatitis B, antineumocócica de polisacáridos conjugada, antimeningocócica de polisacáridos conjugada, antirrotavíricas o antisarampionosas.<sup>117</sup>

#### Administración conjunta de la VPI y la VPO

Las pautas que combinan la VPI con la VPO parecen corregir la escasa inmunogenia de la VPO en los países en desarrollo. En esos países, la administración concurrente de la VPO y las VPI ha inducido respuestas de anticuerpos sistemáticamente intensas frente a los tres tipos de poliovirus, que coinciden con las obtenidas tras varias dosis de vacuna antipoliomielítica. En un estudio llevado a cabo en Gambia, Omán y Tailandia se comparó la administración de una dosis de VPO al nacer con otra dosis de VPO a las 6, 10 y 14 semanas, o bien la administración simultánea de la VPO con una VPI a las 6, 10 y 14 semanas. En Gambia y en Omán, los

lactantes que habían recibido conjuntamente una VPO y una VPI presentaron las tasas de seroconversión más altas, mientras que, en Tailandia, las tasas de seroconversión resultaron similares en los dos grupos.<sup>118</sup> En una comparación de las respuestas serológicas a diversas pautas de VPO, de VPI o de combinaciones de ambas efectuada en el Pakistán se confirmó la respuesta inmunitaria favorable que se obtiene con la vacunación combinada con VPI+VPO.<sup>119</sup>

#### Administración secuencial de las VPI y de las VPO

La administración de una VPI (sola o en asociación) seguida de una VPO reduce el riesgo de PPPV al tiempo que mantiene los niveles elevados de inmunidad en la mucosa intestinal que confiere la VPO. Las pautas secuenciales consistentes en una VPI (1, 2 o 3 dosis) seguida por dos o más dosis de VPO han sido utilizados o estudiados en países como los Estados Unidos de América, Israel, Omán, el Pakistán y el Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Esas pautas permiten reducir la cantidad de dosis de VPI y, teóricamente, pueden optimizar tanto la inmunogenia humoral como la inmunogenia mucosa de las vacunas antipoliomielíticas. Con esa estrategia se ha logrado prevenir la poliomielitis causada por la PPPV en Dinamarca<sup>120</sup>, los Estados Unidos<sup>49</sup> y Hungría.<sup>121</sup>

En un estudio reciente efectuado en Chile se ha evaluado una pauta secuencial consistente en la administración de una dosis de VPI en el segundo mes de vida, seguida por dos dosis de VPOb a los cuatro y a los seis meses. Las tasas de seroconversión obtenidas fueron superiores al 98% contra el poliovirus de tipo 1, al 80% contra el de tipo 2 y al 98% contra el de tipo 3, lo cual indica que esta pauta vacunal genera una inmunidad elevada.<sup>122</sup>

Pocos estudios demuestran que la administración de una dosis más tardía de VPO genere más inmunidad humoral en las personas que ya han sido vacunadas con la VPI. Los resultados de un estudio clínico realizado en Gambia no revelaron diferencias significativas en la seroconversión en lactantes que habían recibido la primovacunación con una VPO o con una VPI seguida de una dosis de recuerdo de VPO al año de vida (comparación de VPO–VPO con VPI–VPO).<sup>123, 124</sup>

La administración de una VPO seguida de una VPI (sola o en asociación) puede reforzar la inmunidad humoral o mucosa obtenida con las pautas de VPO solas. En estudios recientes efectuados en India se han constatado que, en los lactantes y los niños que ya han recibido muchas dosis de VPO, la administración de una única dosis de VPI potencia la inmunidad de la mucosa intestinal y reduce la prevalencia de la excreción entre un 38% y un 76% después de una prueba de provocación con la VPO, en comparación con un grupo vacunado con una VPOb y otro grupo no vacunado contra la poliomielitis.<sup>99</sup> Estos estudios indican que las VPI pueden reforzar la inmunidad de la mucosa intestinal con más eficacia que las VPO en las personas vacunadas con una VPO en ciertos contextos.<sup>99</sup>

La administración de la VPOb seguida por una VPI como parte de los calendarios de vacunación sistemática colma las lagunas de inmunidad contra el poliovirus de tipo 2, además de reforzarla contra los tipos 1 y 3, tal y como ha quedado demostrado en múltiples ensayos clínicos y metanálisis.<sup>98, 125, 122, 126, 127</sup> En un estudio realizado en la India se evaluó una pauta vacunal con cuatro dosis de VPOb o de VPOt (al nacer y a las 6, 10 y 14 semanas), con o sin una o dos dosis de VPI (a las 14 semanas o a las 14 y las 18 semanas). La seroconversión contra el poliovirus de tipo 2 se observó en el 96,3% de los integrantes del grupo de la VPOt, en el 100% del grupo de la VPOt más la VPI, en el 18,7% del grupo de la VPOb, en el 68,6% del de la VPOb más la VPI y, por último, en el 78,1% del grupo de la VPOb más dos dosis de VPI.<sup>127</sup>

#### Análisis de costoeficacia de la erradicación

El costo económico calculado que supondría la erradicación de la poliomielitis en comparación con la lucha permanente contra esta enfermedad se actualizó en 2020.<sup>128</sup> En el análisis se comparó una estrategia de lucha permanente, en la cual los esfuerzos para el control de la poliomielitis proseguirían en los niveles históricos, con una estrategia de erradicación en la que se supuso que la transmisión cesaría en 2020, momento a partir del cual se podría establecer la erradicación y la vacunación disminuiría. El costo

anual de la estrategia de lucha seguiría siendo superior a los US\$ 1000 millones cada año hasta 2042 y superior a los 500 millones hasta 2066. El gasto acumulado que supondría la estrategia de lucha superaría el gasto acumulado de la estrategia de erradicación en 2032 (intervalo: 2027 a 2051); en 2050, el ahorro de costo acumulado previsto sería de US\$ 14 000 millones (intervalo: 0 a US\$ 32 000 millones).

Los costos derivados de la Iniciativa Mundial de Erradicación de la Poliomielitis difieren según las estrategias de vacunación puestas en práctica y el aumento del costo de las vacunas; la incorporación de las VPI a los calendarios nacionales de vacunación aumentará notablemente los costos de la fase final de la erradicación.<sup>129</sup> Sin embargo, esos costos se reducirían con estrategias de utilización de las VPIf y con el desarrollo de vacunas combinadas, como la vacuna hexavalente antitosferínica de células enteras combinada con la VPI.

#### Posición de la OMS

Se debe vacunar por completo a todos los niños del mundo contra la poliomielitis y todos los países deben esforzarse por obtener y mantener niveles elevados de cobertura con las vacunas antipoliomielíticas en apoyo del compromiso mundial para erradicar esta enfermedad.

#### Vacunación con la VPOb más una VPI

La OMS les aconseja una pauta vacunal de tres dosis de VPOb y dos dosis de VPI a todos los países que han integrado la VPO en su programa nacional de vacunación.

En los países donde la poliomielitis es endémica y en aquellos que corren un alto riesgo de importación y de propagación posterior de poliovirus,<sup>130</sup> la OMS recomienda una dosis al nacer de VPOb (dosis cero) seguida por una serie de primovacunación de tres dosis de VPOb y de dos dosis de VPI. La dosis cero de VPOb se debe administrar al nacer, en el curso de la primera semana de vida, con el fin de maximizar las tasas de seroconversión que se obtendrán con las dosis siguientes y de inducir una protección mucosa frente a los agentes patógenos entéricos que evite su interferencia con la respuesta inmunitaria. Además, la administración de la primera dosis de VPOb mientras el lactante sigue estando protegido por los anticuerpos de origen materno (hasta los seis meses) puede prevenir la PPPV.

Las dos dosis de VPI proporcionan inmunidad contra la parálisis causada por el poliovirus de tipo 2 y refuerzan la inmunidad contra los poliovirus de tipo 1 y de tipo 3. Como alternativa a la inyección intramuscular de la dosis completa de VPI, los países pueden optar por la administración intradérmica de dosis fraccionadas (1/5 de la dosis completa de VPI), teniendo en cuenta los costos programáticos y las implicaciones de carácter logístico que entraña esta opción. La VPI de Sabin (VPIs) y la VPI de Salk pueden usarse indistintamente, aunque la administración de la VPIs en dosis fraccionadas no se recomienda por la carencia de datos sobre su capacidad inmunógena.

La pauta vacunal preferente consta de tres dosis de VPOb a partir de la sexta semana de vida, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre las dosis. La primera dosis de VPI se debe administrar a partir de la 14.ª semana de vida (junto con la DTP3/Penta3) y la segunda al menos cuatro meses después (puede hacerse al mismo tiempo que otras vacunas previstas para el noveno mes). Esta pauta proporciona la inmunogenia más intensa y se puede administrar con dosis completas de VPI (tanto de Salk como de Sabin) o con VPIf por vía intradérmica (solo la VPI de Salk) sin merma de la capacidad inmunógena.

En función de la situación epidemiológica local, de las implicaciones programáticas y de la viabilidad de la administración de las vacunas, los países pueden optar por una pauta alternativa precoz en el que la VPI sea la primera dosis administrada en la sexta semana de vida (junto con la DTP1 o la Penta1), seguida de la segunda dosis de VPI a las 14 semanas de vida (junto con la DTP3 o

la Penta3). La ventaja de esta pauta alternativa es que confiere protección al lactante desde las primeras semanas, aunque con la contrapartida de que es menos inmunógena. Si se escoge esta pauta habría que administrar dosis completas de VPI, tanto de Salk como de Sabin, en lugar de dosis fraccionadas, puesto que a edades tan cortas las VPIf generan menos inmunidad.

En cuanto a los lactantes que comiencen tarde la pauta de vacunación sistemática, con más de tres meses de edad, la primera dosis de VPI debe administrarse en la primera sesión de vacunación junto con la VPOb y las otras vacunas recomendadas en el calendario sistemático.

La aplicación de la pauta de vacunación neonatal (tres dosis de VPOb más dos dosis de VPI) no reemplaza la necesidad de organizar las actividades suplementarias de vacunación.<sup>131</sup> Los países que no gocen de una cobertura sistemática suficiente y que confíen en dichas actividades como medio para aumentar la inmunidad de la población deben seguir administrando la VPOb en esas campañas hasta que no mejore la cobertura sistemática, o hasta la retirada coordinada a escala mundial de la VPOb.

Los países que hayan retrasado la introducción de las VPI o que hayan agotado las reservas de vacunas entre 2016 y 2019 deben garantizar una vacunación de rescate en cuanto sea posible para todos los niños que no hayan sido vacunados.

#### Pauta secuencial con VPI y VPOb

En los países donde la cobertura vacunal sea elevada (p. ej., del 90% al 95%) y el riesgo de importación sea bajo (por presentar sus países limítrofes o con los que comparten desplazamientos importantes de población tasas de cobertura también elevadas), se puede adoptar un calendario secuencial de VPI y VPOb si la PPPV es más preocupante que la pérdida limitada de inmunogenia que comporta la administración precoz de las VPI.

Si se administra esa pauta secuencial, a la administración inicial de dos dosis de VPI le debe seguir la administración de dos o más dosis de VPOb para garantizar un grado suficiente de protección en la mucosa intestinal y una disminución de la carga de PPPV. En las pautas secuenciales de VPI–VPOb, la OMS aconseja administrar la primera dosis de VPI a partir de la octava semana de vida y dejar pasar de cuatro a ocho semanas para administrar la segunda dosis. A continuación, se administrarán al menos dos dosis de VPOb separadas por cuatro a ocho semanas en función del riesgo de exposición a los poliovirus durante la primera infancia.

#### Pauta solo con VPI

Es posible concebir una pauta basada únicamente en VPI en los países que cuenten con regiones libres de poliomiélitis donde exista un riesgo muy pequeño de importación y la cobertura sistemática sea duradera (DTP3 > 90%). Dado el contexto epidemiológico actual, la OMS aconseja a las regiones y a los países que actúen con prudencia antes de sustituir la pauta de VPOb–VPI por otra basada exclusivamente en la VPI en sus programas de vacunación sistemática; conviene adoptar una estrategia progresiva en que la administración de la VPOb no se dé por terminada hasta que no se alcance una cobertura elevada con dos dosis de VPI.

Es recomendable prever una serie de primovacunación de tres dosis de VPI a partir de las seis u ocho semanas de vida, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre ellas. Si la primovacunación comienza a las seis semanas, la dosis de recuerdo debe administrarse como mínimo seis meses después de la tercera dosis. Otra alternativa sería una pauta de dos dosis de VPI o de VPI fraccionada, que comience a las 14 semanas de edad o más, con la segunda dosis al menos cuatro meses después. Esta pauta se recomienda actualmente para después del cese de las VPO.

Si bien estas dos pautas proporcionan una gran capacidad inmunógena (> 90%), la primovacunación con tres dosis confiere protección precoz al lactante.

Se han autorizado dos vacunas hexavalentes antitosféricas de células enteras que contienen una VPI y se está a la espera de que las OMS las precalifique. Después de la precalificación, la vacuna hexavalente se podrá administrar según las pautas actualmente

recomendadas para la vacuna pentavalente (a las ocho, 12 y 16 semanas o a las seis, 10 y 14 semanas, más una dosis de recuerdo al menos seis meses más tarde).

#### Respuesta a los brotes epidémicos

La Iniciativa Mundial de Erradicación de la Poliomiélitis mantiene al día los procedimientos normalizados de trabajo para responder a los casos aislados o a los brotes de poliovirus, que comprenden orientaciones sobre la respuesta vacunal y la elección de la vacuna.<sup>23</sup>

La elección prioritaria debe ser la VPO específica para la cepa de poliovirus causante de la epidemia, con el fin de interrumpir rápidamente la transmisión y poner fin al brote. Según las circunstancias epidemiológicas, hay disponibles la VPOb, las VPO monovalentes, la VPOt y las VPI para hacer frente a las epidemias; además, desde noviembre de 2020 la VPOn2 figura en el protocolo de uso en emergencias de la OMS.<sup>81</sup>

#### Poblaciones especiales, contraindicaciones y precauciones

No se debe vacunar a las personas con inmunodeficiencia primaria con VPO, sino con una VPI sola.

Las VPI y las VPO se pueden administrar con seguridad a las personas infectadas por el VIH que gocen de un buen estado de salud en general y de un estado inmunitario estable (recuento de CD4% > 25% en los niños menores de cinco años, o recuento de CD4  $\geq$  200 en los niños mayores de cinco años). El cribado del VIH no es un requisito para la vacunación.

La VPOb está contraindicada en los pacientes con inmunodepresión grave que presenten afecciones concurrentes, entre las que destacan los trastornos del timo, la infección sintomática por el VIH o un bajo número de linfocitos T CD4,<sup>132</sup> neoplasia maligna tratada con quimioterapia, trasplante reciente de células madre hematopoyéticas, en tratamiento con fármacos con efectos inmunodepresores o inmunomoduladores conocidos (corticoesteroides en dosis elevadas por vía sistémica, alquilantes, antimetabolitos, inhibidores del TNF-alfa, bloqueantes de IL-1 u otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra células inmunitarias) y radioterapia en curso o reciente dirigida contra las células inmunitarias. Estos colectivos de pacientes pueden recibir sin riesgo las VPI.

#### Administración con otras vacunas

Las VPO y las VPI (solas o en asociación) se pueden administrar simultáneamente con otras vacunas.

#### Vacunación de los viajeros

Antes de viajar al extranjero, las personas residentes en un país donde esté confirmada la transmisión activa de poliovirus naturales o derivados de una cepa vacunal deben vacunarse completamente contra la poliomiélitis según el calendario nacional; además, se les debe administrar una dosis de VPI o de VPOb entre las cuatro semanas y los 12 meses antes del viaje, con el fin de reforzar la inmunidad de la mucosa intestinal y de reducir el riesgo de excreción de los poliovirus. Para concederles el visado de entrada, algunos países exentos de poliomiélitis exigen a los viajeros que provengan de países con brotes de poliomiélitis que se vacunen contra esta enfermedad, que reciban una dosis adicional a su llegada o que cumplan ambas condiciones. Los viajeros que se dirijan a zonas donde exista transmisión activa de poliovirus naturales o derivados de una cepa vacunal deben estar vacunados según la pauta vigente en su país.<sup>7</sup>

#### Vacunación de los trabajadores de la salud

Todos los trabajadores de la salud del mundo deben haber recibido una serie completa de primovacunación antipoliomiéltica.

#### Vigilancia

La transmisión de los poliovirus se detecta básicamente mediante la vigilancia sindrómica de la parálisis flácida aguda en los niños menores de 15 años y con el análisis en el laboratorio de muestras fecales con fines confirmatorios. La calidad de la vigilancia de este trastorno se evalúa con la ayuda de dos indicadores básicos: la tasa de parálisis flácida aguda no poliomiéltica y la recolección

de muestras fecales adecuadas de los pacientes con parálisis flácida aguda. Dada la incidencia de fondo de otras enfermedades que también causan este trastorno, una tasa de parálisis flácida aguda no poliomielítica igual o superior a 2 de cada 100 000 niños menores de 15 años indica que el sistema en vigor es lo bastante sensible como para detectar los poliovirus circulantes. La calidad de la vigilancia depende de la obtención de muestras fecales adecuadas de, al menos, el 80% de las personas afectadas por la parálisis flácida aguda.<sup>133</sup>

La vigilancia de este trastorno se complementa con la vigilancia ambiental, que consiste en la toma y en el análisis periódicos de muestras de aguas residuales en puntos situados estratégicamente con el fin de detectar la presencia de poliovirus en el seno de la población local.<sup>134, 135</sup> La necesidad programática de vigilar los virus de tipo Sabin y el papel único de la vigilancia ambiental en la detección precoz de la transmisión, que permite intervenir incluso antes de que se notifiquen casos de parálisis, han convertido la vigilancia ambiental en una herramienta cada vez más valiosa en apoyo de los esfuerzos de erradicación y de gestión de los riesgos.<sup>136, 137</sup>

La Red Mundial de Laboratorios Antipoliomielíticos de la OMS es fundamental para realizar la vigilancia de los poliovirus; la integran 145 laboratorios de calidad garantizada especializados en el estudio de los poliovirus en las seis regiones de la OMS. Los laboratorios de la red utilizan protocolos normalizados para aislar e identificar los poliovirus y llevar a cabo su secuenciación genómica.<sup>133</sup>

#### Prioridades en la investigación

La investigación en el campo de la poliomielitis está vertebrada en torno a los estudios clínicos y el desarrollo de productos que aceleren la erradicación de los poliovirus.<sup>138</sup> Los estudios clínicos, sobre todo los que evalúan la inmunogenia de distintas formulaciones de vacunas administradas con diversas pautas, son necesarios para generar una base de evidencia que sustente las decisiones estratégicas del programa de erradicación. De igual modo, es preciso que la investigación sobre la poliomielitis aborde la excreción crónica de poliovirus en las personas inmunodeficientes y que contribuya a encontrar soluciones para tratar la infección declarada (antivíricos o anticuerpos monoclonales).<sup>139, 71, 17, 14</sup> El desarrollo y la evaluación sobre el terreno de las VPOn, así como la evaluación de su eficacia y de su inocuidad, deben ser prioritarias de cara a la fase final de erradicación de la poliomielitis.<sup>140</sup> El desarrollo de vacunas VPI que no dependan del proceso infeccioso, como las elaboradas con seudopartículas víricas, es importante para la era poscertificación si se quiere reducir el riesgo de reintroducción de poliovirus procedentes de los laboratorios y de los centros de producción de las vacunas.<sup>141, 142</sup>

---

1 Véase el N.º 1, 2014, págs. 1–20.

2 Estivariz CF et al. Chapter 18: Poliomyelitis. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, a.k.a. “The Pink Book”*. Centers for Disease Control and Prevention; United States of America, 14th edition. 2021; August:275–288.

3 Global Wild Poliovirus 2015–2020. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2021/01/weekly-polio-analyses-WPV-20210119.pdf>, consultado en mayo de 2022).

---

4 Macklin GR et al. Evolving epidemiology of poliovirus serotype 2 following withdrawal of the serotype 2 oral poliovirus vaccine. *Science*. 2020;368.6489:401–405.

5 Cooper LV et al. Risk factors for the spread of vaccine-derived type 2 polioviruses after global withdrawal of trivalent oral poliovirus vaccine and the effects of outbreak responses with monovalent vaccine: a retrospective analysis of surveillance data for 51 countries in Africa. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):284–294.

6 Polio case count. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>, consultado en mayo de 2022).

7 Statement of the Thirty-first Polio IHR Emergency Committee. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022 (<https://www.who.int/news/item/11-03-2022-statement-of-the-thirty-first-polio-ih-er-emergency-committee>, consultado en mayo de 2022).

- 8 Sutter RW et al. Poliovirus vaccine – live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Seventh ed: Saunders Elsevier; 2017.
- 
- 9 Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1213–29.
- 10 Global Polio Surveillance Action Plan 2018–2020. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-global-polio-surveillance-action-plan-2018-2020-EN-1.pdf>, consultado en mayo de 2022).
- 11 WHO. Poliomyelitis, Vaccine Preventable Diseases, Surveillance Standards. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-polio>, consultado en mayo de 2022).
- 12 Harrington C et al. Culture independent detection of poliovirus in stool samples by direct RNA extraction. *Microbiol Spectr*. 2021;9.3:e00668–21.
- 13 Jorgensen D et al. The role of genetic sequencing and analysis in the polio eradication programme. *Virus Evol*. 2020;6.2:veaa040.
- 
- 14 Collett MS et al. Antiviral activity of Pocopavir in a randomized, blinded, placebo-controlled human oral poliovirus vaccine challenge model. *J Infect Dis*. 2017;215(3):335–343.
- 15 Álamo-Junquera D et al. Coordinated response to imported vaccine-derived poliovirus infection, Barcelona, Spain, 2019–2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(5):1513–1516.
- 16 Copelyn J et al. Clearance of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection with Pocopavir. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(5):435–437.
- 17 Puligedda RD et al. Human IgA monoclonal antibodies that neutralize poliovirus, produced by hybridomas and recombinant expression. *Antibodies (Basel)*. 2020;Feb 28;9(1):5.
- 18 Sabin AB, Boulger LR. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. *J Biol Standardization*. 1973;1:115–118.
- 
- 19 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated poliomyelitis vaccine (oral). [Replacement of: WHO Technical Report Series (TSR) 904, Annex 1 and Addendum TRS 910, Annex 1]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<https://www.who.int/publications/m/item/oral-live-attenuated-poliomyelitis-vaccine-annex-2-trs-no-980>, consultado en mayo de 2022).
- 20 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (oral, live, attenuated). WHO Technical Report Series (TSR) 980, Annex 2. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/opv\\_recommendations\\_trs\\_980\\_annex\\_2.pdf?sfvrsn=c2c7b612\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/opv_recommendations_trs_980_annex_2.pdf?sfvrsn=c2c7b612_3&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 21 Guidelines for the safe production and quality control of poliomyelitis vaccines. WHO Technical Report Series (TSR) 1016, Annex 4. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex\\_4\\_who\\_trs\\_1016\\_web4.pdf?sfvrsn=c66824c0\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex_4_who_trs_1016_web4.pdf?sfvrsn=c66824c0_3&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 22 Guidelines for the safe production and quality control of poliomyelitis vaccines. WHO Technical Report Series (TSR) 1028, Annex 3. [Amendment to Annex 4 of WHO TSR 1016]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex-3\\_polio\\_who\\_trs\\_1028\\_webaa7f1ba3-520c-4144-b237-11148723a866.pdf?sfvrsn=858f5b9e\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex-3_polio_who_trs_1028_webaa7f1ba3-520c-4144-b237-11148723a866.pdf?sfvrsn=858f5b9e_5&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 23 Standard Operating Procedures. Responding to a poliovirus event or outbreak. Version 4, March 2022. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud ([https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/04/Standard-Operating-Procedures-For-Responding-to-a-Poliovirus-Event-Or-Outbreak-20220417\\_OBR\\_SOP\\_final\\_pre\\_pub\\_website.pdf](https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/04/Standard-Operating-Procedures-For-Responding-to-a-Poliovirus-Event-Or-Outbreak-20220417_OBR_SOP_final_pre_pub_website.pdf), consultado en mayo de 2022).
- 
- 24 Hird TR et al. Systematic review of mucosal immunity induced by oral and inactivated poliovirus vaccines against virus shedding following oral poliovirus vaccine challenge. *PLoS Pathog*. 2012;18(4):e1002599.
- 25 McBean AM et al. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol*. 1988;128(3):615–628.
- 26 Kim-Farley RJ et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis, Taiwan. *Lancet*. 1984;Dec 8;2(8415):1322–1324.
- 27 Sutter RW et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Oman: evidence for widespread transmission among fully vaccinated children. *Lancet*. 1991;Sep 21;338(8769):715–720.
- 28 Estívariz CF et al. Immunogenicity of poliovirus vaccines administered at age 6–9 months in Moradabad District, India: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Inf Dis*. 2012;12(2):128–135.
- 29 Grassly NC et al. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine. *Lancet*. 2007;Apr 21;369(9570):1356–1362.

- 30 Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in the Gambia, Oman, and Thailand. Geneva: World Health Organization Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. *J Infect Dis.* 1997;175(suppl1):S215–227.
- 31 Patriarca PA et al. Factors affecting the immunogenicity of OPV in developing countries: a review. *Rev Inf Dis.* 1991;Sep-Oct;13(5):926–939.
- 32 Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a prospective evaluation in Brazil and the Gambia. Geneva: World Health Organization Collaborative Study Group on Oral Poliovirus Vaccine. *J Infect Dis.* 1995;171(5):1097–106.
- 33 Haque R et al. Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea. *Vaccine.* 2014;Jan 16;32(4):478–482.
- 34 Pan WK et al. Oral polio vaccine response in the MAL-ED birth cohort study: considerations for polio eradication strategies. *Vaccine.* 2019;Jan 7;37(2):352–365.
- 35 Saleem AF et al. Immunogenicity of poliovirus vaccines in chronically malnourished infants: a randomized controlled trial in Pakistan. *Vaccine.* 2015;Jun 4;33(24):2757–2763.
- 36 Sutter RW et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1682–88.
- 
- 37 Bhaskaram P et al. Systemic and mucosal immune response to polio vaccination with additional dose in newborn period. *J Trop Paediatrics.* 1997;43(4):232–234.
- 38 Grading of scientific evidence – table II: birth dose of OPV. Polio Position Paper. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/polio>, consultado en mayo de 2022).
- 39 De-Xiang D et al. Immunization of neonates with trivalent oral poliomyelitis vaccine (Sabin). *Bull World Health Organ.* 1986;64(6):853–860.
- 40 John TJ et al. Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine among infants in India: report of two randomized double-blind controlled clinical trials. *Vaccine.* 2011;Aug 5;29(34):5793–5801.
- 41 Fortuin M et al. Measles, polio and tetanus toxoid antibody levels in Gambian children aged 3 to 4 years following routine vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995;89:326–329.
- 42 Gamage D et al. Achieving high seroprevalence against polioviruses in Sri Lanka – results from a serological survey. *J Epidemiol Glob Health.* 2015;Dec 5;5(4 suppl 1):S67–71.
- 
- 43 Grassly NC et al. Waning intestinal immunity after vaccination with oral poliovirus vaccines in India. *J Infect Dis.* 2012;March 23;205(10):1554–1561.
- 44 Grassly NC. Mucosal immunity after vaccination with monovalent and trivalent oral poliovirus vaccine in India. *J Infect Dis.* 2009;Sept 1;200(5):794–801.
- 45 Luther T. The association of cases of poliomyelitis with the use of type III oral polio vaccines. Washington, DC: US Dept of Health, Education, and Welfare; 1962:1–8.
- 46 Henderson DA et al. Paralytic disease associated with oral polio vaccines. *JAMA.* 1964;Oct 5;190:41–48.
- 47 Platt LR et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014;Nov 1;210(suppl 1):S380–9.
- 48 Sutter RW et al. A new epidemiologic and laboratory classification system for paralytic poliomyelitis cases. *Am Public Health.* 1989;79(4):495–498.
- 49 Alexander LN et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004;292(14):1696–1701.
- 50 Kohler KA et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. *Bull World Health Organ.* 2002;80(3):210–216.
- 51 Landaverde JM et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the post elimination era in Latin America and the Caribbean, 1992–2011. *J Infect Dis.* 2014;May 1;209(9):1393–402.
- 52 Considerations for the timing of a single dose of IPV in the routine immunization schedule, WHO SAGE meeting, 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/publications/i/item/WER8901>, consultado en mayo de 2022).
- 
- 53 Ciapponi A et al. Sequential inactivated (IPV) and live oral (OPV) poliovirus vaccines for preventing poliomyelitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;Dec 5;12(12):CD011260.
- 54 Dömök I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959–1982. *Rev Infect Dis.* 1984;6(Suppl. 2):S413–S418.
- 55 Pons-Salort M. et al. Preventing vaccine-derived poliovirus emergence during the polio endgame. *PLoS pathogens.* 2016 Jul 6;12(7):e1005728.
- 56 Burns CC et al. Vaccine-derived polioviruses. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210(suppl\_1):S283–93.
- 57 Kew OM et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science.* 2002;Apr 12;296(5566):356–359.

- 58 Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 ([https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs\\_Aug2016\\_EN.pdf](https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf), consultado en mayo de 2022).
- 59 Yoneyama, T et al. T. Surveillance of poliovirus-isolates in Japan, 2000. *J Infect Dis.* 2001;Apr 5;54(2):80–82.
- 60 Odoom, JK et al. Changes in population dynamics during long-term evolution of sabin type 1 poliovirus in an immunodeficient patient. *J Virol.* 2008;82(18):9179–9190.
- 61 Estívariz CF et al. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island – Indonesia, 2005. *J Infect Dis.* 2008;197(3):347–354.
- 62 Church JA et al. Interventions to improve oral vaccine performance: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(2): P203–14.
- 63 Bahl R et al. Effect of vitamin A administered at Expanded Program on Immunization contacts on antibody response to oral polio vaccine. *Eur J Clin Nutr.* 2002;March 27;56(4):321–5.
- 
- 64 Zaman K et al. Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. 2009;Feb 25;27(9):1333–1339.
- 65 Patel M et al. Influence of oral polio vaccines on performance of the monovalent and pentavalent rotavirus vaccines. *Vaccine.* 2012;Apr 27;30(Suppl 1):A30–A35.
- 66 Emperador DM et al. Interference of monovalent, bivalent, and trivalent oral poliovirus vaccines on monovalent rotavirus vaccine immunogenicity in rural Bangladesh. *Clin Infect Dis.* 2016;Jan 15;62(2):150–156.
- 67 Jensen KJ et al. The immunological effects of oral polio vaccine provided with BCG vaccine at birth: a randomised trial. *Vaccine.* 2014;Oct 14;32(45):5949–5956.
- 68 Kollaritsch H et al. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis.* 1997;175(4):871–875.
- 69 Aghamohammadi A et al. Patients with primary immunodeficiencies are a reservoir of poliovirus and a risk to polio eradication. *Front Immunol.* 2017;Jun 13;8:685.
- 70 Macklin G et al. Prolonged excretion of poliovirus among individuals with primary immunodeficiency disorder: an analysis of the Geneva: World Health Organization registry. *Front Immunol.* 2017;Sep 25;8:1103.
- 71 Véase el N.º 29, 2020, págs. 337–344.
- 72 Kalkowska DA et al. Updated modelling of the prevalence of immunodeficiency-associated long-term vaccine-derived poliovirus (iVDPV) excretors. *Epidemiol Infect.* 2019;Oct 24;147:e295.
- 
- 73 Duintjer Tebbens RJ et al. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived poliovirus after eradication. *Risk Analysis.* 2006;26(6):1471–1505.
- 74 Guidelines for implementing poliovirus surveillance among patients with primary immunodeficiency disorders (PIDs). Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2020/12/Guidelines-for-Implementing-PID-Suveillance-3.3-20201215.pdf>, consultado en mayo de 2022).
- 75 Alexander JP et al. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis.* 2009;199(3):391–7.
- 76 Véase el N.º 17, 2020, págs. 161–170.
- 77 Mphahlele MJ, et al. Immunising the HIV-infected child: a view from sub-Saharan Africa. *Vaccine.* 2012;30(3):C61–C65.
- 78 Laris-González A et al. Safety of administering live vaccines during pregnancy: a systemic review and meta-analysis of pregnancy outcomes. *Vaccines.* 2020;8(1):124.
- 79 Hennessey KA et al. Poliovirus vaccine shedding among persons with HIV in Abidjan, Côte d’Ivoire. *J Inf Dis.* 2005;Dec 15;192(12):2124–2128.
- 80 Emergency Use Listing Procedure. Version 13, December 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/eulprocedure\\_a63b659c-1cdc-4cee-aa2d-ef5dd9d94f0b.pdf?sfvrsn=55fe3ab8\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/eulprocedure_a63b659c-1cdc-4cee-aa2d-ef5dd9d94f0b.pdf?sfvrsn=55fe3ab8_7&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 81 Recommendation for an Emergency Use Listing (EUL) of novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 ([https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/nOPV2\\_EUL\\_recommendation\\_0.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/nOPV2_EUL_recommendation_0.pdf), consultado en mayo de 2022).
- 
- 82 Technical brief: nOPV2. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022 (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/02/nOPV2-technical-brief.pdf>, consultado en mayo de 2022).
- 83 Van Damme P et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *Lancet.* 2019;July 13;394(10193):148–158.
- 84 De Coster I et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials. *Lancet.* 2021;Jan 2;397(10268):39–50.
- 85 Sáez-Llorens X et al. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. *Lancet.* 2021;397(10268):27–38.
- 86 Wahid R et al. Evaluating stability of attenuated Sabin and two novel type 2 oral poliovirus vaccines in children. *Vaccines.* 7(19).

- 87 Véase el N.º 4, 2022, págs. 17–24.
- 88 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated). WHO Technical Report Series (TSR) 993, Annex 3. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex3\\_ipv\\_recommendations\\_eng.pdf?sfvrsn=a1606f58\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex3_ipv_recommendations_eng.pdf?sfvrsn=a1606f58_3&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 89 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated). WHO Technical Report Series (TSR) 1024, Annex 3. [Amendment to Annex 3 of WHO TSR 993]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex\\_3\\_polio\\_vaccines\\_trs\\_1024.pdf?sfvrsn=64d17f4d\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex_3_polio_vaccines_trs_1024.pdf?sfvrsn=64d17f4d_3&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 
- 90 Guidelines for the safe production and quality control of poliomyelitis vaccines. WHO Technical Report Series (TSR) 1016, Annex 4. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex\\_4\\_who\\_trs\\_1016\\_web4.pdf?sfvrsn=c66824c0\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex_4_who_trs_1016_web4.pdf?sfvrsn=c66824c0_3&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 91 Guidelines for the safe production and quality control of poliomyelitis vaccines. WHO Technical Report Series (TSR) 1028, Annex 3. [Amendment to Annex 4 of WHO TSR 1016]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex-3\\_polio\\_who\\_trs\\_1028\\_webaa7f1ba3-520c-4144-b237-11148723a866.pdf?sfvrsn=858f5b9e\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/poliomyelitis/annex-3_polio_who_trs_1028_webaa7f1ba3-520c-4144-b237-11148723a866.pdf?sfvrsn=858f5b9e_5&download=true), consultado en mayo de 2022).
- 92 Report on the WHO collaborative study to establish the 1st international standard for Sabin inactivated polio vaccine (sIPV). WHO/BS/2018.2338. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-bs-2018.2338>, consultado en mayo de 2022).
- 93 WHO Policy on the Use of Opened Multi-Dose Vaccine Vials (2014 Revision). Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-14.0>, consultado en mayo de 2022).
- 94 Sáez-Llorens X et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted inactivated polio vaccine, IPV-AI, following vaccination in children at 2, 4, 6 and at 15–18 months. *Vaccine*. 2020;May 6;38(21):3780–3789.
- 95 Bravo LC et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted inactivated polio vaccine, IPV-AI, compared to standard IPV: a phase 3 observer-blinded, randomised, controlled trial in infants vaccinated at 6, 10, 14 weeks and 9 months of age. *Vaccine*. 2020;Jan 16;38(3):530–538.
- 96 Bandyopadhyay AS et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine schedules for the post-eradication era: a randomised open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):559–568.
- 97 Bakker WAM. et al. Inactivated polio vaccine development for technology transfer using attenuated Sabin poliovirus strains to shift from Salk-IPV to Sabin-IPV. *Vaccine*. 2011;29(41):7188–7196.
- 
- 98 Macklin G et al. Vaccine schedules and the effect on humoral and intestinal immunity against poliovirus: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(10):1121–1128.
- 99 Jafari H et al. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science*. 2014;345:922–925.
- 100 John J et al. Effect of a single inactivated poliovirus vaccine dose on intestinal immunity against poliovirus in children previously given oral vaccine: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;Oct 25;384(9953):1505–1512.
- 101 Gamage D et al. Boosting of mucosal immunity after fractional-dose inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis*. 2018;218(12):1876–1882.
- 102 Marine WM et al. Limitation of fecal and pharyngeal poliovirus excretion in Salk-vaccinated children. A family study during a type 1 poliomyelitis epidemic. *Am J Hyg*. 1962;76:173–195.
- 103 Brouwer AF et al. Epidemiology of the silent polio outbreak in Rahat, Israel, based on modeling of environmental surveillance data. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(45):E10625–E10633.
- 
- 104 Mashunye TR et al. Fractional dose compared with standard dose inactivated poliovirus vaccine in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1161–1174.
- 105 Grassly NC. Immunogenicity and effectiveness of routine immunization with 1 or 2 doses of inactivated poliovirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2014;210(suppl1):S439–S446.
- 106 Bandyopadhyay AS et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine schedules for the post-eradication era: a randomised open-label, multicenter, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):559–568.
- 107 Resik S et al. Immunogenicity of intramuscular fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis*. 2020;221(6):895–901.
- 108 Carlsson RM et al. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Ped Inf Dis J*. 2002;21(6):535–541.

- 109 Langue J et al. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2004; 22(11-12):1406–1414.
- 
- 110 Böttiger M Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. *Vaccine*. 1990;8(5):443–445.
- 111 Saleem AF et al. One-year decline of poliovirus antibodies following fractional-dose inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis*. 2021;Apr 1;223(7):1214–1221.
- 112 Resik S et al. Decay of Sabin inactivated poliovirus vaccine (IPV)-boosted poliovirus antibodies. *Trials Vaccinol*. 2015;4:71–74.
- 113 Vidor E et al. Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(3):312–322.
- 114 Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine-inactivated. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 2013; 7th edition 2018. Philadelphia: Elsevier-Saunders, pp. 841–865.
- 115 Iqbal S et al. Preparation for global introduction of inactivated poliovirus vaccine: safety evidence from the US Vaccine Adverse Event Reporting System, 2000–12. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1175–1182.
- 116 Vidor E et al. The place of DTP/eIPV vaccine in routine paediatric vaccination. *Rev Med Virol*. 1994;4:261–277.
- 117 Klein NP et al. An open-label, randomized, multi-center study of the immunogenicity and safety of DTaP-IPV (Kinrix™) co-administered with MMR vaccine with or without varicella vaccine in healthy pre-school age children. *Vaccine*. 2012;Jan 11;30(3):668–674.
- 
- 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–S227.
- 119 Parent du Chatelet I et al. Serological response and poliovirus excretion following different combined oral and inactivated poliovirus vaccines immunization schedules. *Vaccine*. 2003;Apr 2;21(15):1710–1718.
- 120 Resik S et al. Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *New Eng J Med*. 2013; 368:416–424.
- 121 Considerations for the timing of a single dose of IPV in the routine immunization schedule. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/publications/i/item/WER8901>, consultado en mayo de 2022).
- 122 O’Ryan M et al. Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomized, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1273–82.
- 
- 123 Hanlon P et al. Serological comparisons of approaches to polio vaccination in the Gambia. *Lancet*. 1987; 1(8536):800–801.
- 124 Grading of scientific evidence – table V: sequential administration IPV–OPV. Polio Position Paper. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/polio/polio-sequential-administration-ipv-opv.pdf?sfvrsn=e107ab52\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/polio/polio-sequential-administration-ipv-opv.pdf?sfvrsn=e107ab52_2), consultado en mayo de 2022).
- 125 Asturias EJ et al. Humoral and intestinal immunity induced by new schedules of bivalent oral poliovirus vaccine and one or two doses of inactivated poliovirus vaccine in Latin American infants: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10040):158–69.
- 126 Saleem AF et al. Immunogenicity of different routine poliovirus vaccination schedules: a randomized, controlled trial in Karachi, Pakistan. *J Infect Dis*. 2018;217(3):443–50.
- 127 Sutter RW et al. Immunogenicity of a new routine vaccination schedule for global poliomyelitis prevention: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10011):2413–21.
- 128 Zimmermann M et al. Projection of costs of polio eradication compared to permanent control. *J Infect Dis*. 2020;221(4):561–5.
- 
- 129 Thompson KM et al. Potential future use, costs, and value of poliovirus vaccines. *Risk Analysis*. 2020;41(2):349–63.
- 130 The risk of importation and subsequent spread is determined mainly by the level of immunization coverage, sanitation, and overall socioeconomic status.
- 
- 131 Supplementary immunization. Polio Endgame Strategy. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (<https://polioeradication.org/who-we-are/polio-endgame-strategy-2019-2023/supplementary-immunization/>, consultado en mayo de 2022).
- 132 <15% (or <750 for infants aged <12 months; <500 for those aged 1–5 years; and <200 for those aged ≥6 years).
- 133 Véase el N.º 18, 2021, págs. 145–146.
- 134 Guidelines on environmental surveillance for detection of polioviruses. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 ([https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN\\_GuidelinesES\\_April2015.pdf](https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN_GuidelinesES_April2015.pdf), consultado en mayo de 2022).
- 135 Polio Environmental Surveillance Expansion Plan 2013–2018. Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 ([https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN\\_ExpansionPlanES.pdf](https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN_ExpansionPlanES.pdf), consultado en mayo de 2022).
- 136 Kroiss SJ et al. Assessing the sensitivity of the polio environmental surveillance system. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208336.

- 137 Kalkowska DA et al. Environmental surveillance system characteristics and impacts on confidence about no undetected serotype 1 wild poliovirus circulation. *Risk Anal.* 2019;39(2):414–25.
- 138 Estrategia para la Fase Final de la Erradicación de la Poliomielitis 2019–2023. Erradicación, integración, certificación y contención. Iniciativa para la Erradicación Mundial de la Poliomielitis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/06/spanish-polio-endgame-strategy.pdf>, consultado en mayo de 2022).
- 139 Guidelines for implementing poliovirus surveillance among patients with primary immunodeficiency disorders (PIDs). Global Polio Eradication Initiative. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_April2019/7\\_session\\_polio\\_eradication\\_initiative/April2019\\_Session7\\_guidelines\\_implementing\\_iVDPV\\_surveillance.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_April2019/7_session_polio_eradication_initiative/April2019_Session7_guidelines_implementing_iVDPV_surveillance.pdf), consultado en mayo de 2022).
- 140 Konopka-Anstadt JL et al. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization.” *NPJ Vaccines.* 2020;5(1):26.
- 141 Bahar MW et al. Mammalian expression of virus-like particles as a proof of principle for next generation polio vaccines. *NPJ Vaccines.* 2020;6(1):1-11.
- 142 Marsian J et al. Plant-made polio type 3 stabilized VLPs – a candidate synthetic polio vaccine.” *Nat Commun.* 2017;8(1):245.