

INMUNIZACION CONTRA LA POLIOMIELITIS ¹

Dr. A. J. Beale ²

Este trabajo trata sobre las diferencias de la inmunidad conferida por las vacunas de virus muerto y por las de virus vivo, y las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.

El control de la poliomielitis es uno de los mayores triunfos de la medicina preventiva. En el curso de los últimos diez años la importancia de esta alarmante y temible enfermedad ha disminuido en muchos países. Por ejemplo, en la Gran Bretaña la incidencia actual no llega a uno por millón de personas. Esta transformación se debe al empleo de la vacuna, y en los países en que todavía no se ha administrado, o no se ha utilizado de manera adecuada, la enfermedad sigue siendo un problema de consideración. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha concentrado su atención en el aumento de la poliomielitis registrado en los países en desarrollo en los últimos cinco años (1). Recientemente se han examinado (2) algunos de los problemas de la lucha contra esta enfermedad, en especial los que se refieren a la producción de vacunas. Este artículo trata especialmente de las diferencias de la inmunidad conferida por las vacunas de virus muerto y por las de virus vivo, y las ventajas e inconvenientes de las dos.

Patogenia e inmunidad

El virus poliomiélfítico habitualmente se introduce en el organismo por el aparato digestivo, y empieza a multiplicarse en la faringe y en el intestino delgado. Es proba-

ble que las células epiteliales constituyan el lugar primario de multiplicación. Luego el virus se multiplica en los ganglios linfáticos y se propaga al sistema nervioso central. Hay pruebas de que el virus puede propagarse por la sangre y por los espacios interfibrosos de los nervios periféricos.

La mayoría de las infecciones poliomiélfíticas no originan la enfermedad parálitica, y aun en presencia de una población muy susceptible expuesta a una cepa virulenta de virus, la incidencia de la enfermedad raramente llega a 1:10, calculándose por lo general que la proporción es de 1:100 o más. La infección confiere inmunidad específica contra la enfermedad. Hay tres tipos principales de virus poliomiélfíticos en cada uno de los cuales se observan diferencias antigénicas menores, que resultan útiles para los estudios epidemiológicos, aunque se desconoce su importancia para la protección. No hay duda que se debe atribuir cierta importancia inmunológica a estas formas antigénicas menores puesto que Vonka, Janda, Simon, Adam y Stárek (3) han demostrado que la cepa de tipo 3 USOL-D vence la resistencia intestinal conferida por la vacuna Sabin tipo 3.

La inmunidad conferida por la infección de virus poliomiélfítico se manifiesta de diversas maneras. En primer lugar, se observa resistencia a una segunda infección del aparato digestivo a consecuencia, casi con toda seguridad, de la estimulación de anticuerpos IgA en el intestino delgado por la primera infección. En segundo lugar,

¹ Este artículo apareció en inglés en el *British Medical Bulletin* 25(2):148-152, 1969. Se reproduce en español con la autorización de dicha revista. El primer artículo se publicó en el *Boletín* de la OSP LXXIII(5):401-413, 1972.

² Glaxo Laboratories Limited Sefton Park, Stoke Poges, Buckinghamshire, Inglaterra.

aparecen anticuerpos neutralizantes en el torrente sanguíneo; primero están presentes los anticuerpos IgM y luego los IgG. En los primeros dos años el título de estos anticuerpos se reduce a una proporción cinco veces menor, luego se estabilizan y persisten durante muchos años. Se desconoce la duración exacta de los niveles de anticuerpos en ausencia de reinfección, pero la presencia de anticuerpos IgG es una indicación de memoria inmunológica y, cuando se produce reinfección, se observa una rápida respuesta de anticuerpos de tipo secundario. El largo período de incubación de la poliomielitis permite la aparición de esta respuesta de tipo secundario antes que el virus pueda propagarse al sistema nervioso central.

Los pacientes con el síndrome de deficiencia de anticuerpos no son particularmente propensos a la poliomielitis, y algunos que han experimentado infección con anterioridad muestran una resistencia intestinal normal a la reinfección, mientras que otros se convierten en excretores del virus a largo plazo (4). Las infecciones recurrentes víricas, frente a las bacterianas, no constituyen una característica del síndrome de deficiencia de anticuerpos. Se desconocen los mecanismos inmunitarios que intervienen en la resistencia que estos pacientes muestran con frecuencia a la infección de virus poliomielítico. Es probable que los anticuerpos IgA en el intestino o los bajos niveles de anticuerpos circulantes, con frecuencia presentes en esos pacientes, desempeñen algún papel (5). Se han sugerido otros mecanismos, por ejemplo: que las células epiteliales carecen de receptores del virus poliomielítico o que existe una inmunidad específica de base celular.³

En general, se puede concluir que la inmunidad en la infección de virus poliomielítico se debe principalmente a los anticuerpos. Así, la inmunidad pasiva es eficaz para prevenir la enfermedad, como lo indica

la infrecuencia de casos en niños menores de seis meses. Además, la inmunoglobulina humana ejerce un efecto protector en el hombre, y la inmunización pasiva es eficaz en animales experimentales. Es probable que los anticuerpos IgG circulantes desempeñen un papel importante en la prevención de la parálisis al reducir la multiplicación del virus e impedir que se propague al sistema nervioso central por el torrente sanguíneo, mientras que los anticuerpos IgA locales evitan la reinfección del intestino (6).

Vacunas

Hay dos clases de vacuna antipolimiéltica: la atenuada que se prepara con cepas Sabin de virus poliomielítico, y la de virus muerto. La primera se administra por vía oral y la segunda por inyección. Ambas se han empleado en gran escala y han demostrado su aceptabilidad y eficacia. También se han empleado, aunque solo en escala limitada, otras cepas de virus poliomielítico atenuado que, salvo algunas nuevas cepas tipo 3, no se examinan en esta ocasión.

La vacuna viva imita la infección natural y debe conferir la misma calidad de inmunización. Produce resistencia local a la reinfección del intestino, lo que probablemente es una función de los anticuerpos IgA que depende de la reproducción suficiente del virus en el intestino. También se producen anticuerpos circulantes que limitan la propagación del virus al sistema nervioso central; su producción depende, asimismo, de la duración suficiente de la multiplicación del virus y su propagación desde el intestino. Por lo tanto, el mejor elemento inmunizante de la vacuna atenuada Sabin es la cepa tipo 2 que produce viremia en el 90% de los niños susceptibles. Por consiguiente, la vacuna viva confiere inmunidad al individuo y limita también la propagación del virus a la comunidad al aumentar la resistencia del intestino a la reinfección, y al disminuir la cantidad de virus expulsado. Las vacunas

³ Véase también "Delayed hypersensitivity: Specific cell-mediated immunity". *Brit Med Bull* (23):1, 1967.

vivas pueden del mismo modo ejercer un efecto de interferencia a corto plazo que entra en juego antes que se desarrolle la inmunidad humoral. Este efecto se observa entre los mismos tipos de virus poliomiélticos y entre tipos distintos. Así, la administración de vacunas tipo 2 ante una epidemia de tipo 1, puede influir en su resultado.

CUADRO 1—Respuesta de anticuerpos al componente tipo 1 de vacunas de virus vivo y atenuado en niños de 4 a 12 meses de edad.

Título de anticuerpos ^a	Número de niños con anticuerpos tipo 1 después de recibir:	
	Vacuna muerta	Vacuna atenuada
≥1,024	63	20
512	0	9
256	0	10
128	1	6
64	1	1
32	0	1
16	0	3
8	0	0
<8	0	1

^a Recíproca de la dilución de suero que produce neutralización de virus.

La vacuna de virus poliomiéltico muerto produce elevados niveles de anticuerpos circulantes, primero IgM y luego IgG. Es probable que este sea el medio principal por el que confiere inmunidad, al bloquear la propagación del virus desde el intestino al sistema nervioso central. Las activas vacunas modernas de virus muerto contienen más o menos una proporción de antígeno 10 veces mayor que la de las vacunas que se producían hasta los últimos años del período

de 1950. Este aumento de la actividad se refleja con claridad en el componente de tipo 1, y los títulos de anticuerpos en el suero obtenido en los niños se aproximan al nivel máximo que puede alcanzarse (7, 8). En realidad, los niveles son mayores que los obtenidos con la vacuna viva (cuadro 1). Los ensayos controlados y la experiencia práctica indican que la vacuna muerta confiere protección, y que la inmunidad serológica inducida por ella se mantiene por un período tan prolongado como la que induce la vacuna viva (9).

En dos estudios recientes se ha determinado la duración de la inmunidad serológica en niños con antecedentes conocidos de inmunización; los resultados se presentan en los cuadros 2 y 3. En el primero de estos estudios, llevado a cabo en Irlanda del Norte, se determinaron los niveles de anticuerpos de niños que ingresaban en la escuela y que cuatro años antes habían recibido vacuna muerta (en forma de vacuna mixta contra la poliomiéltitis, la difteria, el tétanos y la tos ferina) o vacuna trivalente atenuada. Se observó que ambos grupos poseían niveles similares de anticuerpos poliomiélticos y que, además, mostraban una buena respuesta de reactivación a una sola dosis de una vacuna mixta contra la poliomiéltitis, la difteria, y el tétanos (10). El segundo estudio, análogo al anterior, se llevó a cabo en niños que terminaban la enseñanza primaria en Newham, Londres, y que habían sido inmunizados varios años

CUADRO 2—Títulos de anticuerpos mostrados, al ingresar en la escuela, por niños que habían recibido, cuatro años antes, vacuna muerta o viva.

Título de anticuerpos ^a	Número de niños con anticuerpos contra el:					
	Tipo 1		Tipo 2		Tipo 3	
	Vacuna muerta	Vacuna viva	Vacuna muerta	Vacuna viva	Vacuna muerta	Vacuna viva
>100	42	29	40	45	44	37
10-100	10	16	10	2	8	10
<10	3	2	5	0	3	0
Total	55	47	55	47	55	47

(Con autorización del Dr. D. S. Dane)

^a Recíproca de la dilución de suero que produce neutralización de virus.

CUADRO 3—Títulos de anticuerpos en niños de escuela primaria en relación con la fecha de administración de la última dosis de vacuna muerta.

Título de anticuerpos ^a	Número de niños con anticuerpos después de recibir la última dosis de vacuna:					
	Uno o dos años antes			Tres o más años antes		
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
≥1,024	23	31	27	5	7	3
512	10	13	8	2	3	1
256	18	27	19	5	9	4
128	15	13	14	3	2	5
64	9	3	7	2	1	5
32	9	10	12	2	1	1
16	1	0	2	0	0	2
8	3	0	4	1	1	1
<8	9	0	4	5	1	3
Total	97	97	97	25	25	25

(Con autorización del Dr. N. S. Galbraith)

^a Recíproca de la dilución de suero que produce neutralización del virus.

antes, con una vacuna muerta menos activa (11). Los resultados sugieren que debería administrarse a esa edad una dosis de refuerzo de vacuna, aunque la necesidad de esta medida en el futuro —en vista de los planes actuales de inmunización con vacuna atenuada o con la vacuna muerta más activa— solo podrá determinarse con una mayor vigilancia.

La vacuna de virus muerto produce también inmunidad de grupo, lo que se ha demostrado particularmente en Suecia donde no solo se ha controlado la enfermedad con vacunas muertas sino que el virus ha quedado casi eliminado de la comunidad (12). Ello se debe a que la vacuna muerta ha ejercido un efecto reductor del título de virus excretado y de la duración de la excreción. Asimismo, el intestino es más resistente a la reinfección después de la inyección de vacuna muerta aunque esta resistencia es de mucho menor grado que la que produce la vacuna viva (13).

Inocuidad

A. Agentes extraños

El problema de garantizar que la vacuna esté exenta de agentes extraños, en especial los procedentes de los riñones de mono utilizados para su preparación, es común en

ambas clases de vacuna antipoliomielítica, la muerta y la atenuada. En años recientes este problema ha sido objeto de particular atención al descubrirse la resistencia del virus SV40 al tratamiento de formol y al identificarse el agente causante del brote de enfermedad hemorrágica en Alemania y Yugoslavia en el verano de 1967 (14). Es evidente que tanto en la vacuna muerta como en la viva se puede eliminar todos los agentes detectables conocidos, pero los antecedentes a este respecto sugieren que pueden haber otros que hasta la fecha no hayan sido detectados. Las medidas actuales de eliminación de agentes extraños dependen de una larga cuarentena de los monos y minuciosas pruebas de control. Los esfuerzos por aumentar la sensibilidad de las pruebas prolongando el tiempo de observación de los cultivos, el subcultivo repetido y el examen de células con el microscopio electrónico (15), no han logrado detectar de manera significativa más agentes extraños, si bien la microscopía electrónica ha reducido de manera considerable el tiempo requerido para identificarlos.

Debido a los problemas de los agentes extraños se está considerando cada vez más el empleo de células que permitan la siembra seriada en cultivos. La gran ventaja de estas células es que pueden ensayarse con

detenimiento para determinar la presencia de agentes extraños antes de emplearse en la producción de vacunas. Asimismo se pueden almacenar congeladas y utilizar en un "sistema de siembra celular" de manera muy parecida a la que se usa en un "sistema de virus de siembra". La célula preferida es la cepa WI-38 de célula diploide humana, y parece probable que, por lo menos para la vacuna antipoliomielítica, se permitirá su empleo en un futuro relativamente cercano. Estas células parecen ideales para la producción de vacuna atenuada, aunque en la actualidad los títulos de virus obtenidos con ellas son más bajos que los alcanzados con cultivos en riñón de mono. No obstante, su empleo en la preparación de vacuna muerta puede plantear problemas de logística ya que para esta vacuna se requiere una gran producción de virus, y es posible que la cantidad de cultivos de células diploides sea excesiva y difícil de manipular. Sería una gran ventaja poder utilizar para la propagación de virus una estirpe celular capaz de proliferarse en suspensión; de esta manera se obtendría una producción elevada de virus con el que se podría preparar vacuna muy purificada. En la actualidad no se permite el empleo de células diploides humanas para la producción de vacunas debido a la posible transferencia de propiedades carcinógenas al hombre por conducto del virus. Ahora bien, parece ser que este temor no está bien fundado, por lo menos en relación con la vacuna muerta, y que estas células podrían emplearse sin ningún peligro (16). Estas suspensiones de células se han utilizado satisfactoriamente para producir vacunas contra la enfermedad de Newcastle y la fiebre aftosa.

B. Inocuidad de las vacunas para el hombre

Desde el trágico incidente de los Laboratorios Cutter (17) a consecuencia del cual mejoró en forma considerable la fabricación de la vacuna y las pruebas de su inocuidad,

se ha demostrado que el uso humano de la vacuna de virus antipoliomielítico muerto no ofrece peligro alguno. Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad atribuidas a la presencia de antibióticos en la vacuna, pero desde que se utiliza vacuna purificada estas notificaciones han sido muy raras (si bien esta observación pierde importancia porque la vacuna se utiliza cada vez menos). La inocuidad de la vacuna muerta depende de las normas apropiadas de manufactura y de las pruebas fidedignas de inocuidad.

En la práctica la vacuna viva atenuada, preparada con cepas Sabin, ha demostrado una gran inocuidad. La determinación del riesgo de que la vacuna produzca poliomielitis debe hacerse en función del número de individuos susceptibles vacunados, y no del número total de vacunados. En estos últimos puede estar incluida una proporción que posea inmunidad natural, lo que variará según las poblaciones y el momento de que se trate. Sin embargo, las cifras relativas al riesgo se basan en números totales sin tomar en cuenta los individuos que pueden ser inmunes; en consecuencia, hasta cierto punto no tienen significado. El Comité del Servicio de Salud Pública, EUA, que investiga los casos relacionados con la vacuna, ha calculado a uno por millón el riesgo de que el componente tipo 3 de la vacuna cause poliomielitis; pero en Hungría, donde se ha empleado vacuna monovalente, el riesgo es de 1:57,000 en niños susceptibles (18). El riesgo para las personas adultas es mayor; en los EUA, dos terceras partes de los casos de poliomielitis relacionados con la vacuna atenuada han ocurrido en adultos. Más recientemente se ha comprobado el riesgo de que el componente tipo 2 de la vacuna cause poliomielitis en individuos susceptibles, particularmente en los adultos. Esta cepa es la más invasora de las cepas de vacuna, pero por fortuna la mayoría de las poblaciones poseen considerable inmunidad natural. Aunque en raros casos la cepa tipo 1 puede causar también la enfermedad paralítica.

Otro aspecto de la inocuidad de la vacuna atenuada es el referente a la propagación del virus en la comunidad. Para conferir inmunidad el virus debe multiplicarse considerablemente en el aparato digestivo y, en consecuencia, se excreta en un elevado título durante varias semanas, período durante el cual puede inculcar a los contactos. Estos virus excretados suelen poseer más neurovirulencia al cabo de dos o más semanas de excreción, especialmente los tipos 3 y 1. El grado de neurovirulencia del virus excretado, medido en monos, suele ser menor que el de las cepas de virus aisladas de pacientes paráliticos, aunque algunas veces puede causar lesiones en monos a una dilución similar a la de una cepa virulenta. L. R. Boulger observó que las cepas de vacuna revertidas difieren de las realmente virulentas por cuanto no causan la muerte de los monos en el plazo de nueve días.

C. Cepas tipo 3

Se conviene de un modo general en que la cepa tipo 3 de la vacuna Sabin no es totalmente satisfactoria en lo que se refiere a su estabilidad. Ello ha dado lugar a que se estudiaran nuevas cepas, algunas de las cuales figuran en el cuadro 4. La evaluación de una nueva cepa consta de tres etapas: a) pruebas de neurovirulencia en monos —de preferencia los *cynomolgus* (*Macaca irus*)— en comparación con los ensayos en que se utiliza la cepa Sabin; b) ensayos humanos en pequeña escala para determinar la estabilidad genética y la eficacia, a base de la producción de anticuerpos y estudios de la administración repetida de la vacuna, y c) ensayos en gran escala de la inmunidad. Todas las cepas enumeradas en el cuadro 4

han demostrado ser más satisfactorias —en lo que se refiere a su neurovirulencia— que la cepa Sabin, y todas con excepción de la WM3 parecen genéticamente más estables en el laboratorio y en ensayos humanos en pequeña escala. Estos estudios muestran también que las vacunas preparadas con las cepas resultan antigénicamente eficaces. Sin embargo, en la actualidad la medida en que la cepa Sabin resulta insatisfactoria no justifica los ensayos en gran escala de otra cepa.

Dosificación y administración

La dosis para uso humano de una vacuna antipoliomielítica muerta se basa en la actividad antigénica de la vacuna, determinada en animales en relación con la de una vacuna que ha demostrado su eficacia sobre el terreno. En algunos laboratorios se practica también una prueba en relación con el contenido de antígeno D de la vacuna, que puede medirse con precisión (24). La prueba del antígeno D es un método indirecto para determinar la actividad, como lo es la prueba de floculación (valor LF) con el toxoide diftérico y el tetánico, y aunque en la práctica ha resultado satisfactoria no puede considerarse como un sustitutivo de la prueba en animales. En realidad, como han observado van Ramshorst, Hofman y Boere (25), el antígeno D de una vacuna puede retenerse, mientras que la actividad, medida por una prueba de extinción del antígeno en pollos, se pierde. El calentamiento de la vacuna a 45°C puede demostrar que el contenido del antígeno D no está directamente relacionado con la actividad antigénica medida en animales.

A base del contenido de antígeno D y la actividad en animales, se puede producir

CUADRO 4—Nuevas cepas de virus poliomiélfítico tipo 3 atenuado.

Cepa	Referencias
WM3	Plotkin, Norton, Cohen y Koprowski (20)
Cepa derivada de RNA de Sabin tipo 3	Stones, MacDonald, McDougal y Ramsbottom (21)
USOL-D bac	Vonka, Janda y Simon (22)
Glenn	Barnes, Heyman y Beale (23)

vacuna muerta que origine títulos de anticuerpos casi máximos en el hombre. Se desconoce, al presente, el elemento del virus que produce inmunidad a la enfermedad. Se han identificado cinco polipéptidos en preparaciones de virus poliomiélfíticos, y es posible que uno de ellos esté relacionado con el antígeno protector. Jacobson y Baltimore (26) han demostrado la posible relación del polipéptido con la estructura del virus poliomiélfítico. El análisis de partículas D parcialmente degradadas, descrito por Ramshorst *et al* (25) puede revelar que el polipéptido está relacionado con el antígeno causante de la inducción de inmunidad en el hombre. De ser así, se podría practicar una mejor prueba *in vitro* que la que se emplea actualmente para medir el contenido de antígeno D; asimismo podría conducir a la elaboración de una vacuna que contuviera el elemento inmunizante esencial en forma muy purificada.

La vacuna de virus muerto se inyecta en tres dosis, y si se administra después de los seis meses de edad se obtienen niveles de anticuerpos más elevados porque, como demostraron por primera vez Perkins, Yetts y Gaisford (27) los anticuerpos maternos disminuyen la respuesta a la vacuna muerta. Las tres dosis de vacuna, administradas a intervalos de seis semanas y seis meses, después de los seis meses de edad, produce reacciones serológicas excelentes. Conviene aplicar también dosis de refuerzo a los niños que ingresan en la escuela y, probablemente después de terminar la enseñanza primaria a los 12 ó 13 años, según los resultados de las encuestas de muestreo del estado inmunitario. En Suecia se emplea satisfactoriamente de esta manera la vacuna muerta. En el Canadá y Holanda se administra junto con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (vacuna cuádruple) con lo cual se simplifica mucho la inmunización habitual. En los Estados Unidos y en el Reino Unido el empleo de esta vacuna cuádruple no ha

recibido muy buena acogida debido, en gran parte, a problemas de la estabilidad del componente de tos ferina.

La vacuna atenuada se administra por vía oral, en jarabe o leche o en terrones de azúcar. Lo ideal sería administrar separadamente cada tipo de virus en forma de vacuna monovalente, pero por razones de conveniencia administrativa, más que de eficacia, se utilizan otros planes. En Rusia, los Estados Unidos y Europa oriental se ha utilizado considerablemente el plan de vacunación siguiente: primero, el virus más importante de tipo 1 y, al cabo de ocho semanas, los de tipo 2 y 3 simultáneamente. En el Reino Unido y en algunos otros países se administran al mismo tiempo los tres tipos de virus en forma de vacuna trivalente y, en general, en un plan de tres dosis a intervalos de cuatro a seis semanas. Por lo común el número de partículas víricas infecciosas (DCT_{50}) contenidas en una sola dosis de vacuna trivalente es de $10^{6.0}$ para el tipo 1, $10^{5.0}$ para el tipo 2 y $10^{5.5}$ para el tipo 3. Sin embargo, los investigadores de los Laboratorios Connaught de Investigación Médica, Toronto, han demostrado que la cantidad de virus contenida en una vacuna trivalente podría convenientemente reducirse. Así una vacuna que contenía, en una sola dosis, $10^{5.7}$, $10^{3.4}$ y $10^{4.7}$ DCT_{50} de tipo 1, 2 y 3, respectivamente, fue por lo menos más eficaz, a juzgar por la respuesta de anticuerpos y la expresión de virus. Se observó, al administrar esta vacuna a sujetos susceptibles, que el 100% excretaba tipos 1 y 2 durante más de dos semanas y presentaban unos títulos de anticuerpos de más de 1:16, mientras que el 93% manifestó las mismas reacciones con el tipo 3. La dosis infecciosa de virus poliomiélfítico atenuado para los niños susceptibles es aproximadamente de 10-50 DCT_{50} , y por lo tanto es excesivo el virus de la vacuna. Ello se requiere para hacer frente al efecto inhibitor de otros virus presentes en el aparato digestivo y como salvaguardia contra la pérdida

de titulación de virus en condiciones prácticas.

En el Reino Unido los niños reciben la primera dosis de vacuna atenuada hacia los seis meses de edad; si la vacunación se administra en fecha más temprana resulta menos eficaz y, antes de los tres meses de edad, es insatisfactoria. Igualmente la vacuna parece ser menos eficaz en los adultos por lo menos en función de respuesta de anticuerpo, aunque ello puede ser debido a la inmunidad residual retenida en el intestino conferida por una infección anterior. La vacuna atenuada es también menos eficaz en las zonas tropicales; en el cuadro 5 se presentan los resultados de una serie de investigaciones a este respecto. No se ha aclarado totalmente la razón de la baja tasa de conversión en esta serie. Se conoce la posibilidad de que otros enterovirus, frecuentes en los niños de los países en desarrollo, interfieran en la vacunación positiva de la vacuna atenuada. Se ha sugerido también que la lactancia natural puede impedir que "prenda" la vacuna, aunque el hecho de suprimir el amamantamiento una hora antes y media hora después de administrar la vacuna no mejoró la tasa de "vacunación positiva" (28).

Es discutible cuál es el mejor método de resolver el problema de las tasas de "vacunas prendidas" en los países en desarrollo. La vacunación repetida es probablemente

un procedimiento razonable y así lo corrobora la experiencia de Sabin *et al.* (29) y de Vorosilova, *et al.* (33). Otro procedimiento consiste en emplear vacuna muerta que, como puede observarse en el cuadro 5, produjo una buena tasa de conversión en un ensayo de Nigeria, donde los niños participantes tenían dos meses de edad cuando se inició la vacunación. Por lo tanto se justifica el empleo de vacuna muerta en los países en desarrollo. Sin embargo, este procedimiento tiene dos inconvenientes: primero, la vacuna muerta debe administrarse por inyección y, segundo, resulta costosa. El primer inconveniente puede vencerse administrando la vacuna junto con otra, como la difteria, el tétanos y la tos ferina, para que de esta manera no requiera otra inyección. El segundo inconveniente es más grave porque la vacuna muerta cuesta aproximadamente diez veces más que la atenuada. Es posible que el precio se redujera si se utilizara en gran escala. También podría disminuirse el precio preparando la vacuna en una línea celular en lugar de utilizar cultivos tisulares de riñón de monos, si se aceptara el procedimiento.

Selección entre vacunas muertas y atenuadas

El empleo de vacuna antipoliomielítica atenuada es el método de inmunización con-

CUADRO 5—Porcentaje de tasas de conversión en el trópico con el empleo de vacuna atenuada en comparación con el correspondiente a la vacuna de virus muerto.

Vacuna	Ensayo	Porcentaje de tasas de conversión al:			Referencias
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	
Atenuada	México	55	83	37	Sabin, Ramos-Alvarez, Alvarez-Amézquita, Pelon, Michaels, Spigland, Kock, Barnes y Rhim (29)
	Nigeria, 1964	22	69	46	Nigeria, Comisión de Poliomieltitis (30)
	Singapur	50	98	59	Lee, Lim y Tye (31)
	Nigeria, 1966	48	92	50	A. O. Lucas, S. O. Oduntan, E. Wenner y A. J. Beale (32)
Muerta	Nigeria, 1966	93	89	93	A. O. Lucas, S. O. Oduntan, E. Wenner y A. J. Beale (32)

tra esta enfermedad más comúnmente aceptado, tanto para la profilaxis sistemática como para el control de epidemias. Este procedimiento ofrece la ventaja de conferir inmunidad intestinal y de producir anticuerpos circulantes. Además, es fácil de administrar y resulta económica. Sus principales inconvenientes estriban en que los virus interferentes pueden inhibir su acción inmunizante —especialmente en los países en desarrollo— y que en alguna rara ocasión puede causar parálisis a los sujetos vacunados o a sus contactos.

En la actualidad se emplea relativamente poco la vacuna muerta. Sin embargo, confiere inmunidad a corto y a largo plazo que, determinada serológicamente, es tan buena o mejor que la que ofrece la vacuna atenuada. Es cierto que el grado de inmunidad intestinal es menor en el caso de la vacuna muerta que en el de la atenuada, pero es suficiente en una comunidad bien inmunizada para limitar considerablemente la propagación del virus. La vacuna muerta, debidamente controlada, es totalmente inocua. El problema de su administración puede resolverse hasta cierto punto con el empleo de una vacuna mixta. La vacuna parece producir una mejor respuesta serológica en zonas en que la eficacia de la vacuna atenuada es subóptima. El costo relativamente bajo de la vacuna antipoliomielítica atenuada y la facilidad de administración, contribuye a que sea las más comúnmente empleada para la prevención de la poliomielitís.

Resumen

La lucha antipoliomielítica mediante la vacuna ha logrado gran éxito en todos los lugares donde se la ha utilizado de modo general. Primeramente se emplearon vacunas muertas, y una vez resueltos los problemas de la inactivación completa del virus y de la actividad de la vacuna, los resultados

han sido muy satisfactorios para la protección individual. Las inyecciones espaciadas adecuadamente de vacuna muerta pueden producir un nivel más alto de anticuerpos circulantes que la vacuna viva. Así ha ocurrido de manera especial en los adultos y niños de países en desarrollo. La vacuna muerta no produce anticuerpos secretorios en el tubo digestivo y, aunque reduce la excreción de virus poliomielítico vivo, el efecto es muy inferior al de las vacunas vivas. Además, las vacunas vivas son costosas y no siempre tienen fácil aceptación entre subgrupos de población significativos.

Las vacunas antipoliomielíticas vivas han demostrado ser muy eficaces y, por último, han permitido controlar la enfermedad en muchos sectores del mundo. Los principales problemas de fabricación y ensayo, especialmente los relativos a neurovirulencia residual y virus extraños, han sido en gran parte resueltos. Desde que se preparó este documento se ha reducido aún más el riesgo de virus extraños, gracias a la introducción de una vacuna antipoliomielítica atenuada preparada con virus cultivados en células diploides humanas, cepa WI38, en el Reino Unido y en los Estados Unidos. Los problemas principales de las vacunas antipoliomielíticas vivas atenuadas son, en primer lugar, los casos debidos al uso de la vacuna, aunque en número muy reducido y mucho menos frecuente cuando se emplea vacuna trivalente; en segundo lugar, la clase relativamente insatisfactoria de la vacuna tipo 3. Se dispone de algunas nuevas cepas en fase experimental pero el problema de establecer una cepa superior es enorme, y probablemente en la actualidad no merece el esfuerzo. Por último, en los países en desarrollo las vacunas vivas resultan menos eficaces de lo que se esperaba, debido a unas tasas de conversión más bajas. Se examinan en este trabajo algunas de las razones posibles. □

REFERENCIAS

- (1) Cockburn, W. C. y Drozdov, S. G. *Further observations on the global incidence of poliomyelitis*. Document WHO/VIR/68.1, 1968. (Este documento puede obtenerse de la OMS, Ginebra).
- (2) Beale, A. J. En Rhodes, A. J. y van Rooyen, C. E., ed. *Textbook of Virology*, 5a ed., pág. 567, Williams y Wilkins: Baltimore, 1968.
- (3) Vonka, V. *et al.* "A new type 3 attenuated poliovirus for possible use in oral poliovirus vaccine". *Progr Med Virol* 9:204-255, 1967.
- (4) MacCullum, F. O. En *Proc. IX Symp. Eur. Ass. against Polio. allied Dis., Estocolmo, 1-4 de septiembre, 1963*. Pág. 226. Asociación Europea contra la Poliomiéлитis, Bruselas, 1964.
- (5) Baron, S. *et al.* "Antibody production by hypogamma-globulinemic patients". *J Immun* 88:443-449, 1962.
- (6) Kawakami, K. *et al.* "Studies on poliovirus coproantibody. I. Neutralizing antibodies in feces of children following Sabin oral poliovirus vaccination". *Amer J Epidem* 83:1-13, 1966.
- (7) Beale, A. J. En *Proc XI Symp. Eur. Ass. against Polio. allied Dis. Roma, 9-12 de octubre, 1966*. Pág. 141. Asociación Europea contra la Poliomiéлитis, Bruselas, 1967.
- (8) Böttiger, M. y Aro, L. En *Proc XI Symp. Eur. Ass. against Polio. allied Dis., Roma 9-12 de octubre, 1966*. Pág. 132. Asociación Europea contra la Poliomiéлитis, Bruselas, 1967.
- (9) Lennette, E. H. y Schmidt, N. J. "Studies in the development and persistence of complement-fixing and neutralizing antibodies in human poliomyelitis". *Amer J Hyg* 65:210-238, 1957.
- (10) Dane, D. S. *et al.* "A diphtheria-tetanus-poliomyelitis vaccine". *Lancet* 1:877-881, 1965.
- (11) Galbraith, N. S. y Beale, A. J. (Trabajo inédito)
- (12) Gard, S. *Yale J Biol Med* 34:277, 1961-1962.
- (13) Henry, J. L. *et al.* "A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine". *J Hyg Cambridge* 64:105-120, 1966.
- (14) Smith, C. E. G. *et al.* "Fatal human disease from vervet monkeys". *Lancet* 2:1119-1121, 1967.
- (15) Beale, A. J. y Christofinis, G. "Experience with production of attenuated poliovirus in monkey and WI-38 cells". *Prog Immunobiol Standard* 3:123-127, 1969.
- (16) Burnet, F. M. *Principles of animal virology*, pág. 310. Academic Press: Nueva York, 1965.
- (17) Nathanson, N. y Langmuir, A. D. "The Cutter incident. Poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the U.S. during the spring of 1955. III. Comparison of the clinical character of vaccinated and contact cases occurring after use of high rate lots of Cutter vaccine". *Amer J Hyg* 78:61-81, 1963.
- (18) Dömök, I. (Comunicación personal, 1968.)
- (19) Boulger L. R. (Comunicación personal, 1967.)
- (20) Plotkin, S. A. *et al.* "A type 3 attenuated poliovirus generically stable after human intestinal passage". *Proc Soc Exp Biol Med* 107:829-834, 1961.
- (21) Stones, P. B. *et al.* En *Proc X Symp. Eur. Ass. against Polio. allied Dis., Varsovia, 4-7 de octubre de 1964*, pág. 390. Asociación Europea contra la Poliomiéлитis, Bruselas, 1966.
- (22) Vonka, V.; Janda, Z., y Simon, J. *Arch Ges Virusforsch* 14:599, 1964.
- (23) Barnes, J. M.; Heymann, C. S., y Beale, A. J. En *Proc IX Symp. Eur. Ass. against Polio. allied Dis., Estocolmo, 1-4 de septiembre de 1963*. Pág. 283. Asociación Europea contra la Poliomiéлитis, Bruselas, 1964.
- (24) Beale, A. J. y Mason, P. J. "The measurement of the antigen in poliovirus preparations". *J Hyg Cambridge* 60:113-121, 1962.
- (25) van Ramshort, J. D.; Hofman, B., y Boere J. "Influence of temperature on D-antigen and potency in chickens of inactivated poliomyelitis vaccine". *Arch Ges Virusforsch* 26:11-20, 1969.
- (26) Jacobson, M. F. y Baltimore, D. "Morphogenesis of poliovirus. I. Association of the viral RNA with coat protein". *J Molec Biol* 33:369-378, 1968.
- (27) Perkins, F. T.; Yetts, R., y Gaisford, W. "A comparison of the responses of 100 infants to primary poliomyelitis immunization with two and with three doses of vaccine". *Brit Med J* 1:1083-1086, 1959.
- (28) Peradze, T.; Montefiore, D., y Coker, G. "Oral poliovirus vaccination and breast feeding". *W Afr Med J* 17:122-124, 1968.
- (29) Sabin, A. B. *et al.* "Live orally given poliovirus vaccine. Effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses". *JAMA* 173:1521, 1960.

- (30) Nigeria, Poliomyelitis Commission. Poliomyelitis vaccination in Ibadan, Nigeria, during 1964 with oral vaccine (Sabin strains)". *Bull WHO* 34:865-876, 1966.
- (31) Lee, L. H.; Lim, K. A., y Tye, C. Y. "Prevention of poliomyelitis in Singapore by live vaccine". *Brit Med J* 1:5390:1077-1080, 1964.
- (32) Lucas, A. D. *et al.* (En preparación, 1969).
- (33) Vorosilova, M. K. *et al.* "Serological survey of children in Moscow for antibody to polioviruses, 1961 and 1962". *Bull WHO* 32:317, 1965.

Immunization against poliomyelitis (Summary)

The control of poliomyelitis by means of vaccines has been most successful wherever they have been widely applied. Killed vaccines were introduced first, and after problems of complete inactivation of virus and potency were overcome the results have been very satisfactory for individual protection. Higher circulating antibody levels can be reduced by suitably spaced injections of killed vaccine than from living vaccines. This is especially true in adults and in children in developing countries. Killed vaccine does not produce secretory antibodies in the alimentary canal and, although it reduces the amount of living poliovirus excretion, the effect is much inferior to that produced by living vaccines. Moreover, killed vaccines are expensive and not always readily accepted by significant population subgroups.

Living poliovaccines have proved very effective and finally brought poliomyelitis under control in many areas of the world. The major

problems of manufacture and testing, especially for residual neurovirulence and extraneous viruses, have largely been overcome. Since this paper was written, the licensing of attenuated poliovaccine prepared from virus grown in the human diploid cell strain WI38 in the United Kingdom and the United States has reduced still more the risk from extraneous viruses. The main problems with living attenuated poliovaccines are, first, the small numbers of cases due to use of the vaccine: these are much less frequent when trivalent vaccine is used. Second is the relatively unsatisfactory nature of type 3 vaccine. There are some new candidate strains available, but the problems of establishing a superior strain are immense and probably not worth the effort at present. Third, in developing countries living vaccines are less effective than had been hoped, because of poorer conversion rates. Some possible reasons are discussed.

A imunização contra a poliomielite (Resumo)

O controle da poliomielite por meio de vacinas tem produzido excelentes resultados em todos os lugares onde estas têm sido amplamente usadas. A princípio, foram introduzidas as vacinas mortas, e após terem sido solucionados os problemas da completa inativação do vírus e de sua potência, os resultados demonstraram ser satisfatórios para proteção individual. É possível aumentar os níveis dos anticorpos circulantes por meio de injeções de vacinas mortas, adequadamente espaçadas, em vez de vacinas vivas. Isto se dá principalmente nos adultos e nas crianças dos países em desenvolvimento. A vacina morta não produz os anticorpos de secreção no canal alimentar, e, embora isto reduza a quantidade de excreção de poliovírus vivos, o efeito é muito menor do que produzem as vacinas vivas. Além disso, as vacinas vivas são caras, e nem sempre são facilmente aceitas por subgrupos importantes da população.

As vacinas vivas de polio provaram ser muito eficazes, e conseguiram finalmente, controlar a poliomielite em muitas regiões do mundo. Os problemas principais de fabricação e de testes, especialmente quanto à neurovirulência residual e aos vírus estranhos, foram em grande parte solucionados. Desde que este artigo foi escrito, a licença conseguida à poliovacina atenuada, preparada do vírus criado na célula diplóide humana, da estirpe WI38, preparada no Reino Unido e nos Estados Unidos, reduziu ainda mais o risco de vírus estranhos.

Os principais problemas com as poliovacinas vivas atenuadas são: em primeiro lugar, o número pequeno de casos causados pelo uso da vacina — estas são muito menos frequentes quando é usada vacina trivalente; e, em segundo lugar a natureza relativamente pouco satisfatória da vacina do tipo 3. Existem algumas novas estirpes disponíveis, mas os pro-

blemas para o estabelecimento de uma estirpe superior são imensos, e provavelmente, na atualidade, não compensam o esforço. Em terceiro lugar, as vacinas vivas são menos efe-

tivas nos países em desenvolvimento, do que se esperava, devido às baixas proporções de conversão. São discutidas algumas razões possíveis para tal.

Immunisation contre la poliomyélite (Résumé)

La lutte contre la poliomyélite à l'aide de vaccins a été des plus satisfaisantes partout où ils ont été administrés de façon systématique. On s'est servi d'abord de vaccins tués et, après avoir surmonté les problèmes que présente l'inactivation complète des virus et leur efficacité, on a obtenu des résultats très satisfaisants en ce qui concerne la protection individuelle. Des niveaux plus élevés de circulation des anticorps peuvent être atteints par des injections administrées à des intervalles convenables par des vaccins vivants. C'est particulièrement vrai chez les adultes et les enfants dans les pays en voie de développement. Le vaccin tué ne produit pas d'anticorps sécréteurs dans le tube digestif et, bien qu'il diminue la quantité d'excrétion de virus poliomyelitiques vivants, l'effet est moindre que celui qui est produit par les vaccins vivants. En outre, les vaccins vivants sont d'un prix élevé et ne sont pas toujours acceptés facilement par d'importants sous-groupes de la population.

Les vaccins antipoliomyelitiques vivants se sont révélés extrêmement efficaces et ont enfin permis de juguler la poliomyélite dans de nombreuses régions du monde. Les problèmes importants relatifs à la fabrication et aux

épreuves, notamment en ce qui concerne la neurovirulence résiduelle et les virus étrangers, ont été résolus en grande partie. Depuis la rédaction de la présente communication, l'autorisation d'administrer le vaccin antipoliomyelitique atténué, préparé à partir de la souche cellulaire humaine diploïde WI38 au Royaume-Uni et aux Etats-Unis a réduit encore davantage le risque que présentent les virus étrangers. Les principaux problèmes que posent les vaccins antipoliomyelitiques atténués vivants sont, en premier lieu, les cas peu nombreux résultant de l'emploi du vaccin—ces cas sont bien moins fréquents lorsque l'on emploie le vaccin du type trivalent. En deuxième lieu, c'est un genre de vaccin du type 3 relativement peu satisfaisant. On dispose de quelques nouvelles souches possibles; toutefois, les problèmes qui se posent en ce qui concerne la création d'une souche supérieure sont immenses et ne valent probablement pas l'effort à l'heure actuelle. En troisième lieu, dans les pays en voie de développement, les vaccins vivants se sont révélés moins efficaces que l'on avait espéré en raison des taux de conversion plus faibles. L'auteur examine quelques raisons possibles.