

# TEMAS DE ACTUALIDAD

---

## LA LABOR DEL GRUPO DE CONSULTORES DE LA OMS SOBRE VACUNAS ANTIPOLIOMIELITICAS<sup>1</sup>

W. C. Cockburn<sup>2</sup>

La labor del Grupo de Consultores de la OMS sobre Vacunas Antipoliomielíticas constituye un ejemplo de la contribución fundamental de la OMS para asegurar la inocuidad, la fiabilidad y la actividad adecuada de las vacunas y otros agentes profilácticos, mediante la colaboración con organismos nacionales. La OMS desempeñó una función primordial en el proceso de obtención de vacunas preparadas con poliovirus y en la organización de la Primera y la Segunda Conferencias Internacionales sobre Vacunas Antipoliomielíticas con Virus Vivos, celebradas en 1959 y 1960 (1, 2). En estas Conferencias no solo se reunió información actualizada sobre los primeros trabajos relacionados con vacunas antipoliomielíticas de virus vivos, sino que también se identificaron problemas que pueden ser generados por el empleo a gran escala de las vacunas; por consiguiente, ya entonces se alertó a las autoridades sobre la necesidad de un control eficaz de la producción y verificación de las vacunas y de una vigilancia epidemiológica intensiva para garantizar la continuidad de su inocuidad y eficacia. Desde esa época, la OMS ha proseguido sus actividades sobre el terreno y en el laboratorio. Este informe describe principalmente el período transcurrido desde 1973, cuando cumplía su labor el Grupo de Consultores, y también las investigaciones sobre la parálisis vinculada con la vacuna, que comenzaron varios años antes y fueron continuadas por el Grupo.

<sup>1</sup> Se publica en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 66, No. 2, 1988, con el título "The work of the WHO Consultative Group on Poliomyelitis Vaccines". ©World Health Organization, 1988. Los participantes en el Grupo de Consultores aparecen en la página 443.

<sup>2</sup> Ex-Director, División de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. Dirección postal: 24 Belgrave Crescent, Edinburgh EH4 3AL, Scotland, Reino Unido.

## Parálisis asociada a la vacuna poliomielítica

En 1969, un Grupo de Consultores de la OMS examinó las pruebas disponibles sobre la aparición entre vacunados y sus contactos de parálisis típica de la poliomielitis, asociada a la cepa vacunal de virus de tipo 3 con mayor frecuencia que a las de los tipos 1 ó 2. El Grupo de Consultores subrayó la necesidad de obtener información más exacta de tantos países diferentes como fuera posible y recomendó que la OMS iniciara un estudio epidemiológico cooperativo en los países interesados, utilizando métodos de investigación y registro similares, para que se pudieran establecer comparaciones válidas. También recomendó que se invitara a un grupo de laboratorios a investigar la fiabilidad de las pruebas de marcadores entonces disponibles para la diferenciación intratípica de cepas de poliovirus de orígenes distintos (3).

Respondiendo a la propuesta de la OMS, 13 países, con una población total de 509 millones de habitantes, acordaron proporcionar información detallada sobre todos los casos de parálisis espinal de comienzo agudo, típica de la poliomielitis, de más de seis semanas de duración. El cuadro 1 presenta los países participantes, identificados mediante un número de código, sus poblaciones (cifras de 1975) y las vacunas utilizadas.

En este trabajo se sintetizan los informes sobre los resultados obtenidos en los primeros cinco y 10 años de investigación en el período de 1970 a 1979, datos que ya han sido publicados (4, 5). Dos países, los Nos. 12 y 13, emplearon solamente vacuna poliomielítica inactivada (VPI). Los demás utilizaron vacunas orales Sabin, comúnmente trivalentes (VPOT); sin embargo, en los países 4 y 7 se usaron vacunas monovalentes de administración secuencial (VPOM) durante la totalidad o parte del período que abarcó el estudio, y el país No. 8 empleó primero la vacuna monovalente con virus de tipo 1 y, posteriormente, la VPOT.

**Resultados en el período de 1970 a 1979.** Dos países que utilizaron la VPOT, los Nos. 1 y 6, con poblaciones respectivas de 14,8 y 4,0 millones de habitantes, informaron que no se produjeron casos de parálisis. El país No. 2, con una población de 5,1 millones de habitantes, donde los niños fueron inmunizados inicialmente con la VPI y luego recibieron dosis de refuerzo con la VPOM, comunicó un caso de parálisis; se trataba de un niño al que se administraron tres dosis de la VPI, pero que no recibió la VPOM. Se identificó la cepa vírica aislada en las heces del enfermo como de tipo 1, "no semejante a la de la vacuna".

*Países que comunicaron con regularidad un pequeño número de casos.* En seis países (los Nos. 3, 4, 5, 9, 10 y 11, con una población total de 412 millones de habitantes) en los que se usó la vacuna de virus vivos, se informó con bastante regularidad de la aparición de un número pequeño de casos de parálisis; los datos fueron agrupados para el análisis. En estos países se produjeron 281 casos, de los que 122 (43%) fueron clasificados como casos relacionados con la vacuna (52 casos entre vacunados y 70 entre sus contactos). En cinco de los países se administró la vacuna trivalente y en algunos de los enfermos se aisló más de un tipo de virus. Sin embargo, en el país No. 4, donde se utilizaron vacunas monovalentes de cada uno de los tres tipos durante todo el período, no se identificaron infecciones mixtas. De

**CUADRO 1. Poblaciones y vacunas empleadas en los países incluidos en el estudio sobre vacunas antipoliomielíticas y parálisis**

País	Población (en millones, 1975)	Vacunas utilizadas
No. 1	14,8	VPOT <sup>a</sup> Campaña corta <sup>b</sup>
No. 2	5,1	Primaria con VPI; <sup>a</sup> refuerzo con VPOT Durante todo el año <sup>b</sup>
No. 3	49,2	VPOT Durante todo el año
No. 4	10,5	VPOM; <sup>a</sup> orden de administración: tipo 1, tipo 3 y tipo 2 Campañas cortas
No. 5	110,6	VPOT Campañas cortas
No. 6	4,0	VPOT
No. 7	34,0	VPOM hasta 1973, luego VPOT Campañas cortas hasta 1974; luego, durante todo el año
No. 8	21,3	VPOM del tipo 1, luego VPOT Campañas cortas
No. 9	5,2	VPOT Durante todo el año
No. 10	213,5	VPOT Durante todo el año
No. 11	22,8	VPOT en algunas zonas; VPI y VPOT en las demás
No. 12	13,7	VPI (excepto VPOT durante epidemias)
No. 13	4,7	VPI

<sup>a</sup> VPOT. vacuna poliomiéltica oral trivalente (cepas Sabin).

VPOM: vacuna poliomiéltica oral monovalente; administración de un solo tipo de virus  
VPI. vacuna poliomiéltica inactivada.

<sup>b</sup> Campaña corta: campaña anual durante un período breve. Durante todo el año se administran las vacunas todo el año a medida que los niños alcanzan la edad apropiada para la inmunización.

los 122 casos registrados, en 10 el diagnóstico fue exclusivamente clínico y en 36 se comprobó mediante pruebas de laboratorio que existía infección por más de un tipo de virus. En 76 casos las pruebas (aislamiento del virus en las heces, aumento de las concentraciones de anticuerpos entre la fase aguda y la convalecencia) revelaron infección por un solo tipo de virus. Se produjeron 27 casos entre vacunados: 17 vinculados con el virus de tipo 3; ocho, con el tipo 2, y dos con el de tipo 1. Los otros 49 casos correspondieron a personas en contacto con los vacunados: 25 atribuidos al tipo 3; 21 al tipo 2, y tres al tipo 1.

*Incidencia en niños menores de tres años de edad.* Como en la mayoría de los niños se completa la inmunización durante los dos primeros años de vida, se puede determinar la incidencia de parálisis relacionada con la vacuna precisamente en este grupo susceptible. Esta incidencia correspondiente a los seis países anteriormente mencionados fue de 0,84 casos por millón de niños menores de tres años, pero varió entre 0,5 y 3,4 casos por millón; esta última tasa corresponde al país donde se empleó la vacuna monovalente durante todo el período de referencia.

*Incidencia elevada en dos países.* Los riesgos fueron mucho más altos en dos países; en el No. 7, con una población de 34 millones de habitantes, en los primeros cinco años (1970-1974) se presentaron más casos que en cualquier otro país incluido en el estudio. En este período, el número de casos de parálisis varió entre 16 y 44 al año (139 en total); en cambio, en el período de 1975 a 1979, se registraron anualmente entre cero y ocho casos (25 en total). Los casos se relacionaron principalmente con el poliovirus de tipo 2 en los contactos de los vacunados. Tres sucesos coincidieron aproximadamente con el comienzo de la disminución de los casos: se sustituyeron las vacunas monovalentes administradas en forma secuencial por la vacuna trivalente; la estrategia de inmunización a lo largo de todo el año sustituyó a las campañas anuales de vacunación en masa, y cada lote de vacuna importado fue sometido en el laboratorio nacional a una inspección más estricta que lo considerado necesario hasta entonces. Alguno o varios de estos sucesos pueden haber ejercido una influencia favorable en cuanto al grado de riesgo.

El segundo país donde se constató un alto riesgo, el No. 8, con una población de 21,3 millones de habitantes, elaboraba sus propias vacunas. Desde 1970 hasta 1978 se habían notificado cada año entre ocho y 27 casos de parálisis persistente típicamente poliomiélica. La mayoría de los casos fueron infecciones por los tipos 3 y 2 del virus. En 1979 solamente se distribuyó y administró en la campaña anual de vacunación en masa la vacuna con virus del tipo 1, pues no se disponía de las de los tipos 2 y 3. En ese año no se presentó ningún caso de parálisis relacionada con la vacuna. En 1980 se reanudó la inmunización con la

vacuna trivalente, que incluía vacunas de los tipos 2 y 3 de los mismos lotes usados en años anteriores, y la incidencia de parálisis asociada a la vacuna fue similar a la observada antes de 1979. Los lotes de vacunas de poliovirus tipos 2 y 3 que habían sido elaboradas en ese país y se habían utilizado antes y después de 1979 fueron sometidos a todas las pruebas recomendadas por la OMS, tanto en el laboratorio nacional de inspección como en laboratorios independientes de otros países. Las vacunas fueron satisfactorias en todos sus aspectos, con un bajo grado de neurovirulencia en monos.

*Países que emplearon únicamente vacunas inactivadas.* En el país No. 13, con una población de 4,7 millones de habitantes, se han usado solo vacunas inactivadas desde que se inició la inmunización antipoliomielítica. No se registró ningún caso de parálisis durante los 10 años estudiados (véase página siguiente). En el país No. 12, con una población de 13,7 millones de habitantes, también se emplea la vacuna inactivada para la inmunización ordinaria. En este país se registraron dos brotes epidémicos en 1971 y 1978, en comunidades que por razones de carácter religioso se oponían a la inmunización, ambos causados por poliovirus del tipo 1, "no semejantes al de la vacuna". Los brotes epidémicos no se propagaron fuera de estas comunidades, pero en 1978 y 1979 se produjeron algunas parálisis en comunidades de creencias religiosas similares en el Canadá (ocho casos) y en los Estados Unidos de América (11 casos); al parecer, las parálisis se asociaban al contacto con personas provenientes de los Países Bajos.

**Resultados del estudio en el período de 1980 a 1984.** Se resumen a continuación los resultados referentes al tercer lustro del estudio (6).

En cuatro países (los Nos. 1, 2, 6 y 12) no se registraron casos de parálisis durante el período de 1980 a 1984. El grupo de seis países anteriormente mencionado comunicó 72 casos, de los cuales 61 se relacionaron con la vacuna (32 en vacunados y 29 en sus contactos). Hubo 37 casos en los que se comprobó la infección por un solo tipo de virus (18 entre los vacunados y 19 en contactos). La distribución de los tipos de poliovirus fue similar a la observada en 1970-1979. Entre los vacunados se constataron 11 casos relacionados con el tipo 3, seis con el tipo 2 y uno con el tipo 1. Entre las personas en contacto con vacunados, ocho casos se relacionaron con el tipo 3, nueve con el tipo 2 y dos con el tipo 1. Como muestra el cuadro 2, el número total de casos en el grupo de seis países se redujo

**CUADRO 2. Número total de casos de parálisis espinal persistente aguda (PEPA) y número de casos de parálisis asociada a la vacuna poliomielítica registrados en seis países durante los tres quinquenios comprendidos entre 1970 y 1984**

	No. de casos de PEPA	No. de casos de parálisis asociada con la vacuna	%
1970-1974	153	57	37
1975-1979	128	65	51
1980-1984	72	61	85
Total	353	183	52

aproximadamente hasta la mitad entre 1970-1974 y 1980-1984, pero se mantuvo aproximadamente igual la cantidad de casos de parálisis relacionados con la vacuna.

En cuanto a los dos países en los que anteriormente se había registrado una incidencia elevada de casos, el No. 7 mantuvo el bajo índice que había logrado para 1979 e informó solamente 10 casos durante 1980-1984, de los cuales uno (provocado por el tipo 3) correspondió a un sujeto vacunado y nueve (cuatro causados por el tipo 2, tres por el tipo 3 y dos por un tipo desconocido) eran personas sin antecedentes de contacto con vacunados. En el país No. 8 persistió la alta incidencia de casos de parálisis asociada a la vacuna y, además, en marzo y abril de 1980 y desde septiembre de 1980 a mediados de 1982, se produjeron varias epidemias causadas por poliovirus de los tipos 1 y 2 "silvestres", que afectaron en particular a niños no vacunados, o que no completaron el esquema de vacunación, internados en hogares e instituciones.

El país No. 13, donde se empleó la vacuna inactivada desde el comienzo de la inmunización y no se registraron casos de parálisis durante los primeros 10 años del estudio, notificó nueve casos (uno mortal) en 1984. Los casos, dispersos en el país, fueron causados por el tipo 3 de poliovirus, que fue aislado de pacientes y también de muchas personas sanas y de aguas residuales. La transmisión cesó después de la administración de 4,5 millones de dosis de vacuna trivalente de virus vivos.

**Fiabilidad y empleo de las pruebas de marcadores para la identificación del origen de los poliovirus.** Simultáneamente al estudio de campo de los casos de parálisis, se realizó una investigación sobre las pruebas de marcadores, en cooperación con laboratorios de siete países. De los casos detectados en los estudios sobre el terreno se obtuvieron 49 cepas de poliovirus de alguno de los tres tipos. Los resultados revelaron que el marcador rct/40 no era una prueba fiable para diferenciar cepas procedentes de la vacuna de cepas silvestres del mismo tipo; que las pruebas de McBride, Wecker y de gel de hidróxido de aluminio tenían cierto valor, pero no permitían caracterizar por completo todas las cepas, y que los sueros inmunes absorbidos en forma cruzada constituían la prueba más fiable. Sin embargo, el resultado más importante fue que el estudio proporcionó un conjunto de cepas de poliovirus completamente probados para su empleo en la evaluación de pruebas nuevas que se vayan introduciendo.

**Conclusiones.** Este estudio de 15 años confirmó que la vacuna antipoliomielítica de virus vivos es inocua y eficaz en su empleo ordinario e indispensable en el control de las epidemias. El riesgo de parálisis asociada a la vacuna, en el grupo de seis países con una población total de 403 millones de habitantes, fue inferior a un caso por millón de niños vacunados. En estos países, el número total de casos de parálisis espinal persistente aguda, típica de la poliomiелitis, disminuyó abruptamente de 153 en 1970-1974 a 72 en 1980-1984, pero el número de casos de parálisis asociada a la vacuna se mantuvo igual (aproximadamente 60 por quinquenio). Más de la mitad de los casos aparecidos entre personas en contacto con los vacunados correspondieron a adultos insuficientemente inmunizados que tuvieron contacto con niños a los que se estaba administrando la vacuna. Para lograr una mayor reducción del número de casos, se debe vacunar simultáneamente a los

padres y a los hijos cuando no se conoce o es dudoso el estado inmunitario de aquellos. (En algunos países se recomienda usar vacuna de poliovirus muertos para este fin.)

En el país No. 7, donde la incidencia de la parálisis asociada a la vacuna fue elevada en el período de 1970 a 1974, el número de casos ha disminuido hasta llegar a los niveles observados en el grupo de seis países. Sin embargo, la incidencia se mantuvo alta en el país No. 8, y no se ha resuelto este problema pese a las investigaciones realizadas por expertos nacionales e internacionales; las epidemias que desde 1980 han provocado los poliovirus "silvestres" pertenecientes a los tipos 1 y 3 también son motivo de preocupación en cuanto al comportamiento epidemiológico de la enfermedad en ese país.

En general, los resultados confirmaron los obtenidos en investigaciones anteriores. El poliovirus de tipo 1 muy rara vez se asocia a parálisis relacionada con la vacuna; el tipo 3 es el agente etiológico más frecuente tanto en vacunados como en personas en contacto con ellos, y el tipo 2 es causa de parálisis en individuos en contacto con vacunados con mayor frecuencia que en estos últimos.

Se comprobó que la vacuna de virus muertos proporcionó una protección satisfactoria en los países que la emplearon; no obstante, en el país No. 13 surgió en 1984 un grave brote epidémico causado por el poliovirus del tipo 3, después de más de 25 años de vacunación intensiva con la VPI.

## **Historia y actividades del Grupo de Consultores**

En 1957 se introdujeron las vacunas de poliovirus vivos elaboradas a partir de las cepas Sabin de los tipos 1, 2 y 3, para la inmunización en gran escala. Desde entonces hasta 1972, el Dr. Sabin autorizó personalmente a laboratorios adecuados a producir vacunas utilizando sus cepas y vigiló los métodos de producción en colaboración con los organismos de inspección de los países en cuestión. A principios de 1972, el Dr. Sabin preguntó al autor, en ese entonces Jefe de la Unidad de Virosis de la OMS, si la Organización querría asumir la responsabilidad de la custodia y distribución de sus cepas, y sus funciones de supervisión y asesoramiento en la producción de las vacunas. En mayo de 1973, el Director General de la OMS, Dr. M. G. Candau, aceptó la propuesta y creó un comité científico para que lo asesorase en todas las cuestiones concernientes a la utilización de esas cepas.

Este comité, que incluía al Dr. Sabin, fue denominado Grupo de Consultores de la OMS sobre Vacuna Antipoliomielítica (Cepas Sabin); al final de este artículo consta una lista de sus miembros. Pronto se hizo evidente que la responsabilidad del Grupo involucraba a todas las vacunas contra la poliomiélitis (ya fueran fabricadas con virus vivos o con virus inactivados), y en 1980 se cambió el nombre por el de Grupo de Consultores sobre Vacunas Antipoliomielíticas. Se

realizó la primera reunión del Grupo en 1974; en ese momento ya se producían vacunas en laboratorios de 11 países. Además, en otros cuatro países se intentaba establecer laboratorios de producción con sistemas satisfactorios de inspección y en tres de esos países se logró ese propósito. Por consiguiente, actualmente se fabrica la vacuna con cepas Sabin en laboratorios de 14 países (Bélgica, Canadá, China, Estados Unidos de América, Francia, Irán, Italia, Japón, México, Reino Unido, República Federal de Alemania, Rumania, URSS y Yugoslavia). Todos estos laboratorios han sido inspeccionados en una o más ocasiones por miembros del Grupo y de la Secretaría de la OMS, que comprobaron de manera fehaciente que se cumplen las normas establecidas.

Una de las primeras tareas del Grupo fue estimar el número de laboratorios necesario para asegurar un abastecimiento adecuado de vacuna para las necesidades mundiales en un futuro previsible. Se llegó a la conclusión de que ya se contaba con un número suficiente de laboratorios para ese propósito.

La instalación de nuevos laboratorios para la fabricación e inspección es muy onerosa en lo que concierne a edificios, equipo y personal científico, y siempre existe el riesgo (muy remoto) de que una cepa de vacuna vuelva a su virulencia original. Teniendo en cuenta lo antedicho y la consideración que les merecían los distintos proveedores de vacuna, el Grupo elaboró un memorándum titulado "Condiciones que establece la OMS para la distribución y empleo de las cepas de vacuna poliomielítica (Sabin)", en el que se definen con claridad los costos y los riesgos. Desde 1974, siete países se pusieron en contacto con la OMS con el propósito de crear sus propios laboratorios de producción. Pero después de considerar la información contenida en este memorándum y analizar sus objetivos con miembros del Grupo o de la Secretaría de la OMS, abandonaron sus proyectos y aseguraron su abastecimiento de vacuna mediante la importación a granel de vacuna concentrada, que se diluye y envasa en ampollas en los laboratorios nacionales y se distribuye con rótulos e instrucciones en el idioma nacional.

**Estudios cooperativos sobre las pruebas para determinar la neurovirulencia de las vacunas de poliovirus.** Uno de los temas considerados por el Grupo de Consultores en su primera y siguientes reuniones fue la necesidad de normalizar las pruebas de neurovirulencia de las vacunas en monos. A solicitud del Grupo, fabricantes de vacunas y laboratorios de inspección de los países proporcionaron información acerca de experiencias actuales y pasadas y se acordó realizar reuniones para analizar el problema, con los auspicios de la Asociación Internacional de Patrones Biológicos y el Grupo de Consultores.

En 1978, las Autoridades Nacionales de Inspección del Canadá, el Reino Unido y los Estados Unidos de América autorizaron a sus funcionarios involucrados en estas pruebas a establecer y evaluar un procedimiento normalizado. Este proyecto, denominado "proyecto tripartito", comenzó su labor en 1979 con un detallado análisis de los resultados de la utilización de las pruebas durante los 18 años anteriores y formuló un plan prospectivo para efectuar pruebas múltiples con determinadas vacunas monovalentes y probables vacunas de referencia. Los tres laboratorios realizaron 19 pruebas múltiples con dos probables vacunas de referencia con poliovirus de tipo 3 aproximadamente en 300 macacos *cynomolgus* y, además, cuatro pruebas en 106 macacos rhesus.



Se obtuvo un alto grado de concordancia de los resultados de las pruebas entre todos los laboratorios participantes. Posteriormente, estos laboratorios reunieron datos complementarios y establecieron métodos de análisis estadístico más refinados. Se invitó a otros laboratorios a repetir las pruebas, y los resultados que obtuvieron fueron similares a los del proyecto tripartito, tanto con la vacuna de referencia como con los lotes de producción. Se realizaron en total 57 pruebas en más de 800 macacos cynomolgus y 12 pruebas en 240 macacos rhesus.

Con vacunas de referencia de los tipos 1 y 2 se hicieron pruebas similares (pero en menor cantidad, dada la estabilidad genética relativamente mayor de estos virus). Se incorporó el método de prueba a la versión revisada de las normas de la OMS para la VPOM (7) y, desde entonces, lo han utilizado los fabricantes de vacunas y los laboratorios de inspección. Los datos existentes demuestran que es una prueba de laboratorio que permite verificar satisfactoriamente la aceptabilidad de la VPOM para las vacunaciones. No obstante, el Grupo de Consultores insiste en sus recomendaciones, tan frecuentemente repetidas, de que la vigilancia para detectar casos de parálisis asociada a la vacuna es el principal instrumento para asegurar que se mantiene la inocuidad de la VPOM y, por consiguiente, ha de continuar y, en la medida que sea posible, extenderse a otros países además de los 13 que actualmente colaboran en el programa de la OMS.

Investigaciones recientes de las bases moleculares de la neurovirulencia de las cepas de poliovirus han revelado que solo se requieren dos mutaciones para lograr la atenuación del fenotipo del tipo 3, mientras que son muchas más, diseminadas por todo el genoma, las del fenotipo atenuado tipo 1. Es de esperar que estos estudios permitan identificar las modificaciones de la secuencia vinculadas con la neurovirulencia y que, finalmente, no sea necesario efectuar las pruebas de neurovirulencia en el mono con cada lote de vacuna.

**Estudio cooperativo sobre titulación de vacunas de poliovirus.** Las normas de la OMS para la vacuna antipoliomielítica (oral) (7) establecen que la concentración de virus en la vacuna final debe ser determinada en cultivos celulares y expresada como unidades infectivas por mililitro. El Grupo de Consultores decidió que debía efectuarse un estudio cooperativo para comparar los resultados de ensayos realizados en distintos laboratorios con una misma técnica de microtitulación y con sus propios procedimientos normales, y para determinar si las suspensiones congeladas de virus podrían considerarse patrones adecuados para la valoración de la actividad de las vacunas monovalentes y trivalentes. En este estudio participaron laboratorios de ocho países. Se usaron cultivos de células Hep-2 para la siembra y cantidades alícuotas de vacunas monovalentes y trivalentes provenientes de fuentes comunes; los resultados ya han sido publicados (8).

El método de la OMS emplea placas de microtitulación inoculadas con suspensiones víricas monovalentes o trivalentes y los antiseros apropiados; luego se agrega un volumen igual de una suspensión de células Hep-2. El

método presentó pocas dificultades para los laboratorios, aun en los casos en que la técnica era nueva para ellos. Los resultados del estudio revelaron que las diferencias en la infectividad estimada por los laboratorios fueron mayores cuando cada laboratorio usó su propio método de valoración. En cambio, cuando se utilizó la técnica recomendada por la OMS, fue satisfactoria la concordancia entre los resultados. Las medias combinadas de todos los laboratorios dieron límites de confianza al 95 % con valores mínimos y máximos que en su mayoría estaban incluidos en una diferencia inferior a 0,25 log<sub>10</sub> uno de otro. La preparación de referencia, que se había conservado congelada a -70 °C durante dos años, no había perdido actividad.

El Laboratorio Nacional de Inspección de Londres había preparado 1 000 ampollas con los tres virus monovalentes y, en vista de los resultados obtenidos, las donó a la OMS para que fueran utilizadas como preparaciones internacionales de referencia para la titulación de los virus. Cabe subrayar que estas preparaciones solo deben usarse para comprobar la sensibilidad del sistema de valoración utilizado para determinar el contenido de virus en una suspensión y no para estimar el factor de dilución para preparar una vacuna a partir de una suspensión monovalente a granel.

**Vacuna de virus muertos.** En los últimos años ha habido muchos cambios en la fabricación de vacuna de virus muertos. Se han modificado el empleo de sustratos, incluso de líneas celulares continuas, así como las técnicas para mejorar el rendimiento, la purificación y la concentración de los virus. Las vacunas basadas en la metodología perfeccionada ya están en producción, y se han modificado las normas de la OMS para la vacuna inactivada. Como la actividad de estas vacunas puede ser hasta 10 veces mayor que la de las anteriores, se piensa que la administración de dos dosis será suficiente para la inmunización primaria y, al respecto, se están realizando investigaciones cuyos resultados espera el Grupo de Consultores. Mientras tanto, en varios países se usa la vacuna inactivada para la inmunización ordinaria y en otros se recomienda su empleo para ciertos fines específicos, por ejemplo, adultos no vacunados previamente expuestos a alto riesgo.

## Reservas de virus semilla

La información proporcionada al Grupo por los fabricantes y laboratorios nacionales de inspección demostró que la cantidad disponible de virus semilla no era suficiente para garantizar la producción de vacunas a largo plazo. También había pruebas de que algunas cepas, especialmente las del tipo 3, habían sido sometidas a más pases de los considerados convenientes. En consecuencia, se decidió examinar los virus semilla originales del Dr. Sabin (conservados en la Oficina de Sustancias Biológicas, Bethesda, Maryland, EUA) y, si eran satisfactorios, preparar a partir de ellos grandes lotes de semilla vírica. Como la historia de las vacunas poliomielíticas se materializa en esas cepas, que además tienen importancia como reserva de virus semilla, son interesantes los detalles que se presentan a continuación.

En una carta dirigida a la Oficina de Sustancias Biológicas cuando hizo entrega de sus virus semilla, el Dr. Sabin los describió de la siguiente forma:

"Tipo 1—LSc 2ab KP<sub>2</sub> de 10.10.56. Representa el pase 2 en cultivos de tejido renal de macaco cynomolgus, a partir de la placa triplemente purificada que se seleccionó para la vacuna. Aproximadamente 10 ml de este material, que fue devuelto por Merck el 25/9/62, se remiten en el frasco original que se les proporcionó.

Tipo 2—P7<sub>12</sub> Ch2ab-KP<sub>2</sub> de 10.10.56. Tiene la misma historia descrita antes para el tipo 1. Se envían aproximadamente 5 ml del material, que fueron devueltos por Merck el 25/9/62.

Tipo 3—Leon 12 a<sub>1</sub>b KP<sub>3</sub> de 10.10.56. Representa 3 pases en cultivos de tejido renal de macaco cynomolgus, a partir de la placa triplemente purificada seleccionada para la vacuna. Se remiten aproximadamente 4 ó 5 ml del material en un tubo de cultivo celular."

En la Oficina de Sustancias Biológicas se conservó un solo envase de cada tipo de poliovirus. Cuando el Grupo de Consultores inició el proyecto de preparación de nuevos virus semilla, se abrió el envase de cada tipo y se distribuyeron los virus en ampollas de 0,5 ml que se cerraron a la llama y se almacenaron a una temperatura inferior o igual a -70 °C. Se obtuvo así una provisión de 30 ampollas del tipo 1 (LSc 2ab KP<sub>2</sub>), 10 ampollas del tipo 2 (P7<sub>12</sub> Ch2ab-KP<sub>2</sub>) y 9 ampollas del tipo 3 (Leon 12 a<sub>1</sub>b KP<sub>3</sub>). Se comprobó que el contenido de las ampollas estaba exento de agentes extraños y que eran elevados los títulos de los tres tipos de virus.

**Preparación de semillas maestras.** Como estos virus originales seguían siendo completamente satisfactorios, se decidió utilizarlos para generar provisiones de virus SO+1 (Sabin Original más un pase), que constituirían las "semillas maestras". El laboratorio Behringwerke AG, de Marburgo/Lahn (República Federal de Alemania), acordó generosamente fabricar en forma gratuita estas semillas para la OMS. Las nuevas semillas fueron producidas directamente a partir de los virus originales mediante cultivos en tejido renal de fetos de macacos cynomolgus, obtenidos por cesárea en la semana anterior a la fecha prevista para el nacimiento. Tras una incubación de 48 a 65 horas (según el tipo de virus) se obtuvieron volúmenes de 4,9 litros del tipo 1; 4,9 litros del tipo 2, y 5,8 litros del tipo 3, con títulos por mililitro (en cultivos de células de mono cercopithecus) de 8,67 log<sub>10</sub>, 8,67 log<sub>10</sub> y 8,62 log<sub>10</sub>, respectivamente. Se considera que la cantidad de cada semilla maestra es suficiente para satisfacer las necesidades mundiales de vacuna durante los próximos 200 años.

**Investigación de las semillas maestras.** Las semillas fueron sometidas a pruebas exhaustivas de acuerdo con las normas para la vacuna poliomiélica (oral) de la OMS (7) en los laboratorios Behringwerke de Marburgo/Lahn, y en los laboratorios nacionales de inspección de Italia y el Reino Unido. También se realizaron todas las pruebas, excepto las de neurovirulencia, en la Oficina de Sustancias

Biológicas del Canadá. Además se practicaron otras pruebas para detectar la presencia de agentes extraños.

Las pruebas efectuadas en los cuatro laboratorios con los tipos 1 y 2 dieron resultados satisfactorios. También fueron satisfactorias las pruebas con el tipo 3, con excepción de una prueba de neurovirulencia mediante inoculación intrarraquídea, efectuada en el laboratorio de inspección del Reino Unido. En esta prueba, el virus semilla resultó activo según uno de los cuatro parámetros usados para la evaluación. La prueba intrarraquídea fue satisfactoria en el laboratorio italiano y la de inoculación intratálamica lo fue en ambos laboratorios, pero una segunda prueba intrarraquídea en el laboratorio italiano dio resultados que rayaban en los límites de la aceptabilidad. Por consiguiente, una vez más los virus del tipo 3 causaron preocupación. Un subgrupo revisó los resultados y consideró tres posibilidades: a) someter los virus semilla a nuevas pruebas; b) preparar un lote nuevo de virus semilla a partir de las ampollas originales; c) someter a numerosas pruebas la semilla de trabajo (SO+2) que se acababa de preparar (véase más adelante).

Se llegó a la conclusión de que siempre habría dudas respecto a los resultados dudosamente aceptables obtenidos en las dos pruebas, aun cuando las dos pruebas siguientes fueran satisfactorias. Recurrir al virus semilla original podría resolver el problema si los resultados de las pruebas fueran aceptables, pero esto significaría agotar la escasísima provisión de virus semilla original que restaba. En consecuencia, el subgrupo decidió someter las semillas de trabajo (SO+2) a pruebas exhaustivas en varios laboratorios. Se efectuaron las pruebas en cinco instituciones diferentes: el laboratorio Behringwerke, los laboratorios nacionales de inspección del Reino Unido e Italia y los laboratorios de producción de Irán (Instituto Razi) e Inglaterra (Laboratorios de Investigación Wellcome). Los resultados de todas las pruebas fueron satisfactorios y el Grupo verificó que el lote de semilla de trabajo (SO+2), preparado por Behringwerke a partir de la semilla maestra de la OMS del tipo 3, se ajustaba a las normas de la OMS para las pruebas de neurovirulencia. También resultaron satisfactorios dos lotes de vacunas (SO+3) preparados a partir de esta semilla de trabajo. Se remitieron aproximadamente 1 000 ampollas de 1 ml de virus de cada tipo (SO+2) para ser almacenadas en cada uno de los tres laboratorios nacionales de inspección (de Italia, Reino Unido y Estados Unidos).

Mientras tanto, algunos productores que habían encontrado difícil cumplir las normas concernientes a la neurovirulencia de las vacunas preparadas a partir de sus propias semillas de trabajo, comenzaron a usar una semilla Sabin tipo 3 obtenida por el laboratorio Pfizer a partir de una placa preparada con material extraído del ARN vírico. En este virus semilla se produce una inhibición de la proliferación a 40 °C (esto es lo que se denomina  $r_{ct}/40$ ) similar a la observada en otras cepas adecuadamente atenuadas. En la prueba intrarraquídea de neurovirulencia este virus produce resultados más satisfactorios. Actualmente esta

semilla se encuentra en el quinto pase (SO+5) y se denomina RSO1. Por consiguiente, el pase correspondiente a la semilla de trabajo es el RSO2 y el de la vacuna, RSO3, lo que supone un pase más de lo usado hasta ahora para las vacunas. Ya se ha empleado este virus y se ha comprobado su inocuidad y eficacia en vacunas trivalentes administradas durante varios años en programas nacionales de inmunización que comprendieron a millones de niños.

Las semillas maestras de la OMS están así actualmente disponibles para ser distribuidas a los laboratorios nacionales de inspección y a los productores autorizados de vacunas. Con las semillas se envía una copia de la siguiente carta:

"Están recibiendo ustedes materiales de semilla vírica poliomiéltica de la OMS preparados a partir de virus Sabin originales (SO), junto con los protocolos abreviados de producción y evaluación que les permitirán elaborar su propio lote de semilla, con el cual se preparará la vacuna. Estas semillas no deben ser empleadas directamente para la producción de vacuna y el lote de semillas de producción que ustedes preparen no debe ser sometido a más de un pase en relación a los virus semilla proporcionados por la OMS. La Organización ha tomado todas las precauciones para garantizar que los virus semilla de la OMS satisfacen las normas que ha establecido para la vacuna poliomiéltica (oral) preparada a partir de las cepas Sabin, pero es preciso hacer hincapié en que las autoridades sanitarias nacionales de su país deben asumir la responsabilidad de evaluar la calidad de la vacuna que se produzca a partir de sus propias semillas y que vaya a ser utilizada en su país".

Desde 1976 se han distribuido aproximadamente 420 ampollas de virus semilla de cada tipo a los laboratorios de producción y de inspección.

**Semilla de trabajo.** Como se señaló anteriormente, la semilla maestra no se debe usar directamente para la producción de vacuna. Por consiguiente, el Grupo decidió que la OMS debía preparar semilla de trabajo de cada tipo para que se dispusiera inmediatamente de una provisión para el caso, por ejemplo, de que un accidente destruyera la semilla de trabajo de un fabricante, o un nuevo fabricante tuviera que producir rápidamente lotes de vacuna, o se presentara cualquier otra necesidad urgente imprevista.

En consecuencia, los laboratorios Behringwerke aceptaron nuevamente elaborar, a partir de la semilla maestra, semillas de trabajo que fueron puestas a disposición de la OMS también de forma gratuita. Se prepararon y envasaron en ampollas adecuadamente rotuladas 15 litros del tipo 1, 6 litros del tipo 2 y 11 litros del tipo 3. Todas las pruebas realizadas con los tres tipos dieron resultados satisfactorios. Están almacenadas aproximadamente 500 ampollas de 1 ml de cada tipo en la Oficina de Sustancias Biológicas de los Estados Unidos y en el Laboratorio Nacional de Inspección del Reino Unido, y se conserva un litro del tipo 1 en el Laboratorio Nacional de Inspección de Italia. El resto está almacenado en el laboratorio Behringwerke. Hasta ahora, se han distribuido alrededor de 1 200 ml de los tipos 1 y 2 y 5 000 ml del tipo 3 a 19 laboratorios de producción y de inspección.

De este modo, el Grupo, en el espacio de dos o tres años desde su creación, ha logrado inspeccionar los laboratorios ya establecidos, ha autorizado la instalación de tres nuevos y ha impedido que otros siete prosiguieran sus

proyectos. El Grupo ha creado también una provisión importante de semilla maestra cabalmente probada y un banco de semillas de trabajo. La producción y la evaluación de estas fue llevada a cabo por los fabricantes y los laboratorios nacionales de inspección en estrecha colaboración con la Organización y sin costo para la misma, con la excepción de pequeños gastos en viajes para reuniones ocasionales y visitas de inspección a los laboratorios.

## Otras cepas de poliovirus para vacunas

Teniendo en cuenta la inestabilidad genética de la vacuna preparada con la cepa del tipo 3 y la incertidumbre acerca de la duración de la inmunidad que proporciona, varios investigadores han realizado estudios con otras cepas de utilización alternativa.

**Cepa USOL-D-bac.** La cepa denominada USOL-D constituía una alternativa. Ya se ha publicado información detallada sobre su origen y ensayos preliminares (9), que se resume a continuación.

La cepa fue desarrollada y propuesta para la producción de vacuna en Checoslovaquia, en 1962, y se estudió ampliamente en el laboratorio en ese país. Se logró depurarla del virus SV40 en el Instituto de Poliomieltis de Moscú, donde se preparó en células renales de mono verde un lote de vacuna para estudios de campo. Se efectuaron pruebas de la neurovirulencia del virus semilla y de la vacuna mediante inoculación intratálamica e intrarraquídea en laboratorios de Moscú, Munich, Milán, Londres y Bucarest; todas las pruebas confirmaron los resultados obtenidos en Checoslovaquia en lo referente al escasísimo neurotropismo residual, que en la mayoría de las pruebas fue inferior al de la cepa Leon (Sabin). La vacuna fue luego administrada por vía oral, también en Checoslovaquia, a grupos pequeños; primeramente a niños con antecedentes de vacunación, luego a niños no vacunados previamente. Con el fin de establecer una comparación, se administró al mismo tiempo vacuna preparada con la cepa Leon a grupos similares de niños, también por vía oral. Las dos vacunas dieron resultados semejantes y las diferencias encontradas favorecieron a la cepa USOL-D, pues con estas concentraciones de anticuerpos tendían a ser más elevadas y la incidencia de reversión de los virus aislados en los vacunados fue menor que con la cepa Leon (según se determinó mediante la prueba rct/40). Además, la neurovirulencia de los virus aislados en los sujetos vacunados con la cepa USOL-D nunca fue mayor que la de los virus aislados en individuos vacunados con la cepa Leon y en algunos casos fue menor. A la luz de estos resultados, se vacunó a 22 000 personas de una región de Checoslovaquia con una vacuna oral combinada de los tipo 2 y 3 (USOL-D). Un poco menos de la mitad de los vacunados eran niños de dos a 14 meses de edad sin inmunización previa, y otra cantidad similar eran niños de 15 a 72 meses de edad anteriormente inmunizados. El resto de los sujetos (alrededor de 1 700) eran adultos. No se registraron efectos negativos y las respuestas serológicas resultaron adecuadas. También se obtuvieron resultados satisfactorios en ensayos en pequeña escala efectuados en Moscú y en Berna, Suiza.

El trabajo fue presentado a la OMS por el Dr. K. Raska, anteriormente Director del Instituto de Higiene y Epidemiología de Praga, Checoslovaquia, y en ese momento Director de la División de Enfermedades Transmisibles de

la OMS. El Dr. Raska señaló que el Gobierno checoslovaco deseaba entregar la cepa a la OMS para su empleo como alternativa a la cepa Leon. Los datos fueron examinados en reuniones realizadas en 1965 y 1966 por los Directores de los Centros de Referencia de Virus de la OMS, y en la reunión de un grupo científico integrado por expertos de prestigio internacional, convocada en octubre de 1966 para asesorar al Director General sobre las actividades futuras del programa de virosis de la Organización. Cada uno de estos grupos recomendó que se investigara más a fondo la cepa en estudios cooperativos auspiciados por la OMS.

En consecuencia, se invitó a personal de laboratorio y de campo interesado en dichos estudios a integrar pequeños grupos para realizar investigaciones a pequeña escala, lo cual se acordó hacer en siete países siguiendo un plan común.

Un reconocido laboratorio de producción de Milán, Italia, preparó un lote de vacuna a partir del contenido de una ampolla de vacuna elaborada en el mencionado Instituto de Poliomielitis de Moscú. Se realizaron pruebas exhaustivas en el laboratorio de producción y en el Instituto Nacional de Investigaciones Médicas de Londres; los resultados fueron satisfactorios y, en particular, confirmaron el escaso grado de neurovirulencia. En los siete países, entre septiembre de 1967 y marzo de 1968, se administró por vía oral la vacuna de cepa USOL-D a un total de 163 niños de tres a 26 meses de edad (la mayoría internados en casas-cuna y orfanatos), y la vacuna de cepa Leon a 112 niños de edades similares y de instituciones semejantes. Después de la inmunización, se mantuvo bajo vigilancia tanto a los vacunados como a las personas en contacto con ellos. Según los resultados de estos ensayos, la vacuna con la cepa USOL-D fue superior a la preparada con la cepa Leon en cuanto a la implantación en el intestino, la inmunogenicidad y la estabilidad genética determinada mediante la prueba del marcador rct/40. En cinco países no se registraron efectos negativos, pero en dos, Rumania y la URSS, se produjeron casos de parálisis entre personas en contacto con niños vacunados con la cepa USOL-D. En ambos países los niños vivían en instituciones. En Moscú se presentó un caso típico de parálisis, pero no se pudo determinar claramente su etiología porque el niño excretaba poliovirus de los tipos 2 y 3 (simultáneamente con el ensayo con la USOL-D, se estaba realizando en la zona un programa ordinario de inmunización con vacuna trivalente). En Rumania se produjeron cuatro casos de parálisis entre personas en contacto con niños vacunados con la USOL-D, de los cuales solo uno se recuperó por completo. Los cuatro pacientes excretaron virus del tipo 3 y presentaron un aumento de los anticuerpos específicos para ese tipo. Dos meses antes del ensayo, en un programa ordinario en la misma zona se administró vacuna trivalente a los niños de las escuelas. No se registraron casos de parálisis asociada a la vacuna de la cepa Leon en ninguno de los ensayos. Si bien los datos obtenidos en los estudios en la URSS y Rumania no constituían pruebas concluyentes, se consideraron suficientes para desistir de otras investigaciones sobre la cepa en cuestión (9).

En Polonia, otro de los países en que se llevaron a cabo los estudios, se administró vacuna con la cepa USOL-D a dos grupos de niños internados en guarderías residenciales, al primero (ocho niños) en la ciudad de Poznan, en noviembre de 1967, y al segundo (nueve niños) en la ciudad de Slupsk, en febrero de 1968. Además, en noviembre de 1967, diez niños pertenecientes a una guardería de Bialystock fueron inmunizados con vacuna de la cepa Leon. No se observaron

efectos negativos en las tres guarderías. Sin embargo, en la ciudad de Poznan un lactante de 4 meses de edad presentó parálisis poliomielítica típica el 14 de marzo de 1968 y, a mediados de abril y comienzos de mayo de ese año, se registraron otros dos casos, uno en un niño de un año de edad y otro en una mujer adulta. Se detectó virus del tipo 3 en las heces de los tres pacientes. En el mes de mayo se produjeron seis casos más en la misma zona y gradualmente el brote epidémico se propagó a todo el país, si bien más de la mitad de los casos correspondieron a la ciudad y la provincia de Poznan. Se comunicaron 464 casos en total, de los cuales por lo menos 445 eran definitiva o probablemente atribuibles al tipo 3 ya que se pudo aislar el virus en 341 pacientes. La enfermedad afectó las extremidades en 72% de los casos, en 17% se registró parálisis bulbar y, en 10%, otras formas paralíticas o meníngeas. En 40% de los pacientes, la secuela fue una discapacidad grave y, en 26%, discapacidad leve. Murieron 17 pacientes (4%). La incidencia más alta correspondió a los niños de hasta dos años de edad; fue más baja en el grupo de edad de dos a cuatro años y nuevamente aumentó en el grupo de cinco a ocho años. Esta distribución puede haber sido determinada por los programas previos de inmunización llevados a cabo en Polonia, en los que, desde 1961 a 1968, se usaron vacunas elaboradas con virus muertos del tipo 3 (se emplearon al mismo tiempo vacunas de virus vivos de los tipos 1 y 2). La vacuna de virus muertos puede haber sido razonablemente eficaz durante los dos o tres años posteriores a la inmunización, pero su eficacia podría haber comenzado a disminuir significativamente al pasar tres o cuatro años (10).

En relación con el Programa Cooperativo de la OMS, el interrogante más urgente era saber si la vacuna de cepa USOL-D había dado lugar a la cepa generadora de la epidemia. Las investigaciones intensivas sobre el terreno no lograron demostrar que hubiera contacto directo o indirecto entre los casos de la epidemia y los niños vacunados en las dos guarderías o las personas en contacto con estos. No obstante, dada la coincidencia cronológica entre la introducción de la cepa USOL-D y el brote epidémico, se realizó en cuatro laboratorios un minucioso estudio de las cepas aisladas en los pacientes. Se obtuvieron muestras de las heces de los niños vacunados con la cepa Leon 12 a<sub>1</sub>b, de los vacunados con la USOL-D y de los casos de parálisis, y se clasificaron según un código. Se aislaron los virus en un laboratorio y luego se distribuyeron a los otros tres laboratorios. Se incluyeron en las pruebas cepas "silvestres" aisladas antes de la introducción de las vacunas. En total, 27 cepas fueron sometidas a pruebas con marcadores antigénicos y de elución y a la prueba rct/40. Los marcadores antigénicos y de elución diferenciaron claramente las cepas aisladas de los pacientes de la cepa Leon 12 a<sub>1</sub>b, pero no permitieron determinar si existía una relación entre aquellas y la cepa USOL-D o las cepas "silvestres" testigos. La prueba del marcador rct/40 no fue útil para establecer una relación entre las cepas aisladas de los pacientes y las dos cepas de las vacunas. Se llegó a la conclusión de que ninguna de las pruebas con marcadores proporcionó información concluyente acerca del origen de las cepas epidémicas (11).



**Vacuna del tipo 3 elaborada con el lote 6 de virus semilla.** Otra cepa investigada fue denominada "lote 6 de virus semilla". Un fabricante puso esta cepa a disposición de la OMS como posible reserva de virus semilla para la distribución. Este virus semilla, que se encuentra en la fase SO + 1, se preparó sobre células renales de mono, a partir de la cepa Sabin. Las vacunas (SO + 2) producidas con esta semilla, también preparadas en células renales de mono, han sido administradas a millones de niños y resultaron inocuas y eficaces.

Se pensó que se podía proporcionar a los fabricantes esta semilla para que elaboraran semilla de trabajo en la fase SO + 2 y vacuna en la fase SO + 3, es decir, con un pase ulterior al de la semilla y vacuna originales. Como en ese momento existía la tendencia a sustituir como sustrato las células renales de mono por células diploides humanas, se decidió que se cultivaría en células diploides humanas un lote de semilla de trabajo (SO2) a partir del lote 6 de virus semilla, y se elaboraría una vacuna (SO3), preparada también en células diploides humanas (es decir, que la vacuna habría sido sometida a dos pases en ese medio); esta vacuna se evaluaría en el laboratorio y en un pequeño número de personas antes de aprobar la semilla y el método de producción. Consiguientemente, se preparó un lote de vacuna (SO + 3). Las pruebas de laboratorio resultaron satisfactorias y se programaron estudios de campo. Se administró inicialmente la vacuna oral a unos 250 niños internados en un hogar infantil, sin que se registraran reacciones negativas. A continuación fueron vacunados en un programa comunitario aproximadamente 3 300 niños, otra vez sin efectos negativos y con respuestas serológicas satisfactorias. Por último, se empleó la vacuna en una campaña de cobertura nacional en la cual se vacunó a los niños por vía oral, secuencialmente, con los tipos 1, 3 y 2. Fueron vacunados con cada tipo alrededor de 500 000 niños, de los cuales unos 200 000 recibieron la inmunización por primera vez. En el transcurso de las tres semanas posteriores a la vacunación con el tipo 3, se presentaron tres casos de parálisis poliomiélica típica, 11, 22 y 33 días después de la inmunización. En los tres casos se excretaron virus del tipo 3, identificados en el laboratorio como "similares a la cepa de la vacuna" y, por consiguiente, se cumplieron los criterios para clasificarlos como casos de parálisis asociada a la vacuna.

El grado de riesgo no fue significativamente mayor que el observado en el mismo país con vacunas del tipo 3 de origen diferente, y no se pudo demostrar que la sustitución de los cultivos en células renales de mono por cultivos en células diploides humanas hubiera influido en la aparición del brote epidémico; no obstante, el Grupo de Consultores de la OMS decidió no recomendar el empleo del lote 6 de virus semilla para la preparación de vacuna, cualquiera que fuera el sustrato de cultivo utilizado.

**La cepa Chung del tipo III.** Esta cepa se usa en China, en las campañas de inmunización en masa. Desde 1979 se ha efectuado una vigilancia intensiva y se han detectado tres casos provocados por virus de tipo 3 posiblemente vinculados con la vacuna después de la administración de unos 60 millones de dosis, lo que demuestra que la vacuna tiene un elevado grado de inocuidad. Se obtuvo la cepa atenuada de la vacuna a partir de virus aislados en un paciente con parálisis poliomiélica. Una vez entregada al Grupo de Consultores, la cepa fue sometida a pruebas de neurovirulencia mediante la inoculación intratálamica e intrarraquídea en un laboratorio independiente, y se comprobó que su neurovirulencia era menor

que la de los virus de referencia. El Laboratorio Nacional de Inspección de Beijing ha proporcionado información detallada sobre el origen de la cepa, la técnica de atenuación empleada por el productor en Kunming y su aplicación para la vacunación en China. En un laboratorio de producción de Europa, se ha preparado una provisión de trabajo que se conserva para nuevas investigaciones. Los mapas de oligonucleótidos de la cepa revelan cierta semejanza con la cepa Sabin del tipo 3, de la cual quizás sea un derivado lejano.

**Comentarios.** De las tres cepas investigadas como posibles sustitutos de la cepa de tipo 3 (Sabin), la cepa Chung no ha sido aún sometida a pruebas exhaustivas organizadas por el Grupo de Consultores. Las pruebas que descalifican al lote 6 de virus semilla y la cepa USOL-D no pueden ser consideradas concluyentes desde un punto de vista estrictamente científico, pero el Grupo decidió que el grado de incertidumbre en cuanto a su inocuidad para los seres humanos impedía la realización de otras investigaciones sobre el terreno. En los estudios se hace hincapié en el principio de mantener los procesos de fabricación en los que la experiencia haya demostrado un grado aceptable de seguridad, a menos que existan razones abrumadoras en contra. En el caso de que sea esencial realizar una modificación aparentemente sin importancia, el proceso nuevo debe ser sometido a todas las pruebas de laboratorio disponibles y a estudios intensivos sobre el terreno hasta que se comprueben claramente la inocuidad y eficacia de la vacuna. Asimismo, es preciso mantener una vigilancia continua en el laboratorio y sobre el terreno durante el empleo ordinario de la vacuna.

## Conclusiones

Este artículo describe algunas investigaciones relacionadas con la lucha antipoliomielítica que se llevaron a cabo en los últimos años bajo los auspicios de la OMS y que destacan la necesidad y el valor de la cooperación internacional, tanto para establecer patrones y normas aceptables de fabricación e inspección de vacunas y otras sustancias requeridas para prevenir o tratar enfermedades, como para la vigilancia continua del abastecimiento y la eficacia del producto. Este notable esfuerzo cooperativo de laboratorios nacionales de inspección y de productores de vacunas antipoliomielíticas, realizado en muchos países, muestra la buena disposición de gobiernos y empresas privadas a contribuir a actividades internacionales que han sido adecuadamente planificadas y coordinadas por la OMS. Además de la labor llevada a cabo por los miembros del Grupo de Consultores, deben señalarse importantes contribuciones prácticas provenientes de varias fuentes. Así, las semillas maestras y las semillas de trabajo necesarias para garantizar la provisión de vacuna durante los próximos 200 años, fueron preparadas por un solo fabricante y sometidas a pruebas exhaustivas en el laboratorio de producción y en otros seis laboratorios gubernamentales y comerciales que aportaron (gratuitamente) su personal, monos y otros animales necesarios para las

pruebas, materiales de laboratorio e instalaciones. Se recibió una cooperación similar en otros estudios de laboratorio. Tal fue el caso de la evaluación de cepas nuevas del tipo 3, la investigación sobre la reproducibilidad y la fiabilidad de las pruebas de marcadores y, particularmente, el proyecto tripartito de normalización de la prueba de neurovirulencia, que requirió no solamente la labor de científicos de gran capacidad y experiencia de 13 laboratorios, sino también más de un millar de monos para las pruebas, equipos de laboratorio y suministros.

Tan destacada como la labor de los laboratorios fue la tarea cumplida en 13 países por epidemiólogos y clínicos, quienes durante 15 años de vigilancia continua proporcionaron información detallada sobre cada caso de parálisis espinal persistente aguda.

Los resultados de estos esfuerzos son en resumen los siguientes:

1) Se confirmó que la vacuna de poliovirus vivos de tipo 3 es tan inocua y eficaz como puede serlo cualquier otra sustancia biológica; la cepa de tipo 2 es inocua para los sujetos vacunados, pero en raras ocasiones puede causar parálisis en personas en contacto con aquellos y, en consecuencia, se debe vacunar al mismo tiempo a los individuos expuestos a estos contactos cuando es incierto su estado inmunitario; la cepa de tipo 3 es genéticamente mucho menos estable que las otras dos y, por consiguiente, requiere una vigilancia constante en el laboratorio y sobre el terreno.

2) Las cantidades de semilla maestra y semilla de trabajo completamente probadas son suficientes para satisfacer las necesidades mundiales de vacuna antipoliomielítica durante los próximos 200 años.

3) Se ha llegado a un acuerdo sobre las técnicas para las pruebas de neurovirulencia y sobre los métodos para analizar y registrar los resultados.

4) En las investigaciones conjuntas de campo y de laboratorio relacionadas con las cepas aceptadas y otras nuevas, se ha comprobado que, particularmente en el caso del virus del tipo 3, las pruebas de neurovirulencia no detectan de manera sistemática todos los lotes de vacuna que podrían provocar ocasionalmente casos de parálisis. Esta observación es de gran importancia y subraya la necesidad de complementar las pruebas de laboratorio con una vigilancia eficaz en cada programa de inmunización.

5) Se han investigado métodos para identificar las cepas de virus mediante pruebas de marcadores. Se ha evaluado la utilidad de las pruebas actuales. Esta información básica es valiosa para la elaboración de pruebas basadas en nuevas técnicas, de las que se espera que constituyan instrumentos más precisos y con resultados reproducibles para la identificación de las cepas y la determinación de sus orígenes.

6) En contraste con todo lo positivo ya señalado, persiste el enigma de la continua aparición, en uno de los países que colaboraron en el estudio, de casos de parálisis asociada a la vacuna, debidos a cepas de tipos 3 y 2. Por esta razón y con el propósito de mantener la vigilancia de la inocuidad y eficacia de las vacunas en general, la labor del Grupo debe continuar como parte integral de las actividades de lucha contra la poliomielitis, en particular en estos momentos, cuando las investigaciones señalan la posibilidad de que se pueda disponer de una vacuna aun más eficaz en el futuro.

7) La VPI solo ha sido empleada en algunos países relativamente pequeños, mientras que la VPOM ha sido ingerida por cientos de millones de personas en todo el mundo. La limitada experiencia del Grupo con la vacuna inactivada indica que esta vacuna puede combatir la enfermedad por períodos de dos o tres decenios, pero con el riesgo de que se produzca un brote epidémico grave, especialmente con el virus de tipo 3.

## Agradecimiento

Los integrantes del Grupo de Consultores y el autor expresan su admiración y gratitud a los ya desaparecidos Dr. F. Assaad y Dr. F. T. Perkins, miembros del personal de la OMS, por sus contribuciones al trabajo del que se informa en este artículo.

## Participantes

### *Grupo Consultivo de la OMS sobre Vacunas Poliomielíticas*

- I. Archetti, Instituto Superior de Sanidad, Roma, Italia
- W. C. Cockburn, Consejo de Salud Lothian, Edimburgo, Escocia (desde 1976)
- I. Dömök, Instituto Nacional de Higiene, Budapest, Hungría
- S. G. Drozdov, Instituto de Poliomielitis y Encefalitis Viral, Moscú, URSS
- J. Furesz, Oficina de Sustancias Biológicas, Dirección de Medicamentos, Ottawa, Ontario, Canadá
- J. Kostrzewski, Instituto Nacional de Higiene, Varsovia, Polonia
- H. M. Meyer, Oficina de Sustancias Biológicas, Administración de Alimentos y Medicamentos, Bethesda, Maryland, EUA
- I. Tagaya (fallecido), Instituto Nacional de la Salud, Tokio, Japón

### *Secretaría de la OMS*

- W. C. Cockburn, División de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (hasta 1976)
- F. T. Perkins (fallecido), Unidad de Sustancias Biológicas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- F. Assaad (fallecido), División de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza
- J. L. Melnick, Departamento de Virología y Epidemiología, Escuela de Medicina Baylor, Houston, Texas, EUA
- A. B. Sabin, Centro Internacional Fogarty, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, EUA

## Referencias

- 1 Organización Panamericana de la Salud. *Live poliovirus vaccines*. Documentos presentados en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas de Poliovirus Vivos. Washington, DC, 1959. Publicación Científica 44.
- 2 Organización Panamericana de la Salud. *Live poliovirus vaccines*. Documentos presentados en la Segunda Conferencia Internacional sobre Vacunas de Poliovirus Vivos. Washington, DC, 1959. Publicación Científica 50.
- 3 Organización Mundial de la Salud. WHO Memorandum: Evidence on the safety and efficacy of live poliomyelitis vaccines currently in use, with special reference to type 3 poliovirus. *Bull WHO* 40(6): 925-945, 1969.
- 4 Organización Mundial de la Salud. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine (oral): results of a WHO enquiry. *Bull WHO* 53(4): 319-331, 1976.
- 5 Grupo de Consultores de la OMS. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine—results of a ten-year enquiry. *Bull WHO* 60(2): 231-242, 1982.
- 6 Esteves, K. Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry. *Bull WHO* 66 (en prensa).
- 7 Organización Mundial de la Salud. *WHO Expert Committee on Biological Standardization: Thirty-third Report*. Ginebra, 1983. Serie de Informes Técnicos 687.
- 8 Magrath, D. I. y Seagroath, V. The standardization of infectivity titrations of poliovaccines—a WHO collaborative study. *J Biol Stand* 13(2): 159-166, 1985.
- 9 Organización Mundial de la Salud. WHO Memorandum: USOL-D-bac (type 3 poliovirus) vaccine studies. *Bull WHO* 40(2): 295-300, 1969.
- 10 Kostrzewski, J. *et al.* The epidemic of type 3 poliomyelitis in Poland in 1968. *Epidemiol Rev* (Warsaw) 24: 89-103, 1970.
- 11 Melnick, J. L. *et al.* WHO collaborative studies on poliovirus type 3 strains isolated during the 1968 poliomyelitis epidemic in Poland. *Bull WHO* 47(3): 287-294, 1972.

## Segundo Congreso Panamericano sobre el SIDA

La OMS, la OPS, la Asociación Panamericana de Enfermedades Infecciosas, el Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud y los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América y el Grupo Panamericano para Diagnóstico Vírico Rápido organizan el Segundo Congreso Panamericano sobre el SIDA, que se celebrará en Caracas, Venezuela, del 27 de agosto al 1 de septiembre de 1989. El objetivo del congreso es intercambiar información y experiencias sobre la epidemiología y las características psicosociales y culturales del SIDA en cada país y promover el trabajo conjunto en la búsqueda de soluciones prácticas a problemas de urgencia. *Información: Second Pan American Congress on AIDS*, Box 106-MCV Station, Richmond, VA 23298-0106, EUA.