

## La vacuna inactivada de la polio

Jonas Salk, inventor de la vacuna inactivada de la poliomielitis (VPI), inició sus trabajos en 1938 con el microbiólogo Thomas Francis Jr., con el objetivo de producir una vacuna inactivada de la gripe. En 1947, Salk dirige el Laboratorio de Investigación Viroológica en la Universidad de Pittsburg, trabaja para mejorar la vacuna de la gripe e inicia sus investigaciones sobre poliovirus con el objetivo de producir una vacuna contra la enfermedad. La primera VPI fue producida por Salk utilizando virus cultivados en células de riñón de mono e inactivados con formalina. En 1952 inoculó la VPI a los primeros voluntarios, incluidos él mismo, su esposa y sus hijos. Todos los sujetos que recibieron la vacuna desarrollaron anticuerpos y ninguno padeció la enfermedad. Al año siguiente publicó sus resultados en el *Journal of the American Medical Association*, y en 1955 se comercializó en Estados Unidos la primera vacuna inactivada de la poliomielitis<sup>1</sup>.

Las cepas del virus utilizadas en la vacuna fueron Mahoney (tipo 1), MEF-1 (tipo 2) y Saukett (tipo 3). La vacuna se estandarizó en unidades antigénicas D y contenían 20, 2 y 4 unidades antigénicas de poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, con una variabilidad en la potencia de la vacuna según los lotes. En 1978, el Instituto Rijks de Holanda introdujo una nueva técnica en los métodos de cultivo y produjo una vacuna más potente, denominada vacuna inactivada de potencia aumentada, que contiene 40, 8 y 32 unidades antigénicas D para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente.

Tras la comercialización de la VPI se inició la vacunación infantil en Estados Unidos, Canadá y muchos países de Europa (Suecia, Finlandia, Noruega, Francia, Islandia, etc.). En España, la llegada de la vacuna de Salk no fue aceptada de forma mayoritaria debido a su elevado coste, por lo que se utilizó sólo con carácter individual. En 1959, la Dirección General de Sanidad oferta la vacuna de forma gratuita a la población perteneciente a la beneficiencia municipal y los económicamente débiles, y al resto de la población a un precio inferior a su coste. Así, entre los años 1959 y 1963, comienza a utilizarse la vacuna de Salk, que se administra entre los 5 meses y los 8 años, en 3 dosis con un mes de intervalo, con una baja y desigual cobertura de vacunación; se logra un beneficio individual, pero no repercute en una disminución de la incidencia de la enfermedad en la población<sup>2</sup>.

A partir de los primeros años de la década de los sesenta, con la comercialización de la vacuna oral atenuada de Sabin (VPO), ésta pasa a ser la vacuna de elección para muchos países, especialmente los países en desarrollo y aquellos que aún no habían iniciado la vacunación frente a la poliomielitis<sup>3</sup>. Las grandes ventajas que ofrece sobre la VPI son la administración por vía oral, su bajo coste y que reproduce el proceso de infección del virus salvaje: el virus se replica en el intestino, se elimina por las heces y puede «vacunar» realmente a los contactos. Sin embargo, esta ventaja no está exenta de un inconveniente importante, que es la aparición de casos de polio asociados a la vacuna en contactos del vacunado, además de los casos que aparecen en los receptores de ella.

A partir de entonces, muchos países inician un cambio total de la vacuna inactivada a la vacuna atenuada, excepto en algunos países del norte de Europa; otros adoptan un esquema combinado: VPO en las primeras dosis y VPI en la vacunación de recuerdo; por último, los países que no habían iniciado la vacunación de la poliomielitis llevan a cabo campañas masivas de vacunación con la vacuna atenuada. En España, en 1963 se inicia el uso, en forma de campañas, de la VPO y se alcanzan altas coberturas y un descenso importante de la incidencia de la enfermedad<sup>4</sup>.

La vacuna inactivada es una mezcla de los 3 poliovirus, obtenidos de sobrenadantes de cultivos celulares adecuados e inactivados con formalina. La mayoría de los fabricantes de la vacuna inactivada utilizan las mismas cepas de poliovirus usadas por Salk, excepto en Suecia y Dinamarca, que emplean la cepa Brunenders tipo 1. Todas las vacunas que se fabrican en la actualidad son de potencia aumentada<sup>1</sup>. La mayoría de los estudios de eficacia de la VPI son básicamente de respuesta inmunológica frente a los 3 tipos de poliovirus en función de las dosis que se administren y han confirmado que entre el 90 y el 100% de los niños desarrollan anticuerpos a los 3 tipos de poliovirus tras la administración de 2 dosis de VPI y que el 99-100% desarrolla anticuerpos después de 3 dosis<sup>5,6</sup>.

La persistencia de anticuerpos a largo plazo en personas vacunadas con VPI se ha demostrado en diversos estudios. En Suecia, personas que habían recibido 4 dosis de VPI mantenían anticuerpos en más del 90% después de 25 años de recibida la cuarta dosis<sup>7</sup>. Por otra parte, varios países de la Unión Europea (Finlandia, Países Bajos, Suecia e Islan-

dia) que siempre han vacunado de forma exclusiva con VPI han conseguido eliminar la enfermedad.

En general, la respuesta inmunitaria a la vacuna inactivada está relacionada con el número de dosis que se administran, el intervalo entre ellas y la edad de inicio de la vacunación. En el momento actual se utilizan diversos esquemas de inmunización en los países industrializados, que oscilan entre un rango de 4 dosis (Estados Unidos) hasta 7 dosis (Francia). Sin embargo, todos los esquemas que se utilizan en estos países incluyen 2-3 dosis en el primer año de vida y al menos una dosis de refuerzo de 6 a 12 meses después de la administración de la última dosis de la serie primaria<sup>8</sup>.

Un aspecto importante en la comparación de la vacuna inactivada con la vacuna atenuada es el efecto en la excreción de poliovirus. En la actualidad se sabe que ambas vacunas dificultan la transmisión de poliovirus por la vía oral-oral. La presencia de cantidades mínimas de anticuerpos en sangre, producidos tras la administración de la vacuna inactivada, puede bloquear la localización secundaria del virus en la orofaringe y, por lo tanto, impedir la transmisión de virus por esta vía.

Por lo que respecta a la transmisión por vía fecal-oral, se ha demostrado que la vacuna inactivada también contribuye a disminuir la excreción de poliovirus, aunque en menor medida que la atenuada. Ambas vacunas reducen la circulación de virus por la vía fecal-oral, de modo que dificultan la implantación del virus en el intestino (vacuna atenuada) o generan una reducción en el título de virus y el tiempo de excreción, en el caso de que el virus se hubiera implantado en él (vacuna atenuada y vacuna inactivada)<sup>9</sup>.

Por lo tanto, la evidencia virológica de la reducción de la excreción fecal del virus en los receptores de ambas vacunas implica una evidencia epidemiológica de la protección indirecta que confieren las 2 vacunas, si bien en mayor grado la vacuna atenuada, lo que pone de manifiesto la existencia de inmunidad de grupo con la importante implicación en los esfuerzos de erradicación<sup>10</sup>.

Una ventaja importante de la vacuna inactivada sobre la atenuada es la ausencia de casos de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna, reacción adversa rara que puede presentarse tras la administración de la VPO debido a la mutación o reversión de los virus vacunales.

Entre las desventajas de la vacuna inactivada se puede señalar su mayor precio y la administración inyectable. Sin embargo, en la actualidad existen diversos productos comercializados que combinan la VPI con DTP (difteria-tétanos-tos ferina de células completas), DTPa (difteria-tétanos-tos ferina acelular), vacuna de la hepatitis B y vacuna Hib (*Haemophilus influenzae* b), lo que facilita su administración.

En los últimos años estamos asistiendo a un creciente interés por el uso de la vacuna inactivada, debido fundamentalmente a los logros alcanzados en el proceso de

erradicación mundial de la poliomielitis. De forma progresiva está aumentando el número de países que han adoptado el uso de la vacuna inactivada y es muy probable que otros muchos lo hagan de forma inmediata. En España, el 11 de noviembre de 2003, la Comisión Delegada del Pleno del Consejo Interterritorial aprobó, junto con la última revisión del calendario de vacunación, el cambio a la vacuna inactivada de la polio a partir de enero de 2004 con la administración de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad<sup>11</sup>.

En el momento actual, la poliomielitis ha entrado en el mundo en una nueva fase epidemiológica caracterizada por<sup>12</sup>:

- Una reducción progresiva de los casos de poliomielitis parálitica producida por el virus salvaje en todo el mundo, con una reducción progresiva de la circulación de dicho virus, la interrupción de su circulación en 3 Regiones de la Organización Mundial de la Salud (Américas, Pacífico Occidental y Europea) y la posibilidad de eliminarlos.

- El riesgo de polio parálitica debido al uso de la vacuna atenuada: casos de polio asociados a vacuna (1-2,4 millones de dosis administradas); riesgo de brotes de polio debidos a la circulación de poliovirus derivados de la vacuna, como los ocurridos durante 2000-2002 en la República Dominicana, Haití, Madagascar y Filipinas; casos de polio derivados de la vacuna ligados a sujetos inmunodeprimidos que pueden excretar en sus heces virus vacunal durante largo tiempo (19 casos desde 1963).

- La posibilidad de casos esporádicos por virus salvaje como consecuencia de interrupciones de la contención de los virus en los laboratorios, de forma inadvertida o deliberada.

En este contexto, y conseguida la eliminación del poliovirus salvaje, el siguiente paso sería la eliminación de los virus atenuados, lo que exigiría el cese de la vacunación con VPO y la adopción de decisiones acerca de la vacunación con VPI. Si la consecución de la eliminación de los virus salvajes está cercana, la posibilidad de eliminar la circulación de virus vacunales es más difícil.

El hecho de tomar la decisión de eliminar la vacunación con vacuna atenuada implica la erradicación previa de los virus salvajes, la contención y control de éstos en los laboratorios, la existencia de evidencias de que los poliovirus derivados de la vacuna circularán sólo durante un período limitado, asegurar una suficiente capacidad de producción de VPI, definir y asegurar las reservas necesarias de vacunas trivalentes o monovalentes VPO y avanzar en el desarrollo de vacunas inactivadas de la polio basadas en cepas atenuadas. Estas preocupaciones están siendo debatidas en el momento actual por grupos de expertos en el seno de la Organización Mundial de la Salud, y probablemente la decisión de las políticas de vacunación contra la polio que deben adoptarse tras la erradicación del poliovirus salvaje sea

una de las más difíciles de tomar dentro de todo el proceso de erradicación.

### I. Pachón del Amo

Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España.

### Bibliografía

1. Plotkin SA, Vidor E. Poliovirus vaccine inactivated. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; p. 625-45.
2. Gimeno de Sande A. Resultados de la vacuna tipo Salk en la provincia de Córdoba. *Rev San Hig Pub* 1965;39:185-221.
3. Robertson SE. The immunological basis for immunization. Module 6: Poliomyelitis. Geneva: WHO/EPI/GEN, 1993.
4. Pérez Gallardo F, Valenciano Clavel L, Gabriel y Galán J. Resultados de la campaña nacional de vacunación antipoliomielítica por vía oral en España. *Rev San Hig Pub* 1965;39:537-61.
5. Faden H, Modlin FJF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990;162:1291-7.
6. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, et al. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated poliovirus vaccine immunization schedules. *J Infect Dis* 1997;175(Suppl 1):228-34.
7. Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis* 1987;19:595-601.
8. World Health Organization. Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:241-52.
9. Salk D, Salk J. Vaccinology of poliomyelitis. *Vaccine* 1984;2:59-74.
10. Fine P. Herd immunity: history, theory and practice. *Epidemiol Rev* 1993;15(2):265-302.
11. Calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, año 2004. *Bol Epidemiol Semanal* 2003; vol.11:27:301-2.
12. World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative: Strategic Plan 2004-208. Geneva: WHO, 2003. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-polio/all/news/files/pdf/strategicplan2004.pdf>