

COLABORACIÓN ESPECIAL**VACUNAS ANTIPOLIOMIELITICAS,
ERRADICACIÓN Y POSTERRADICACIÓN**

Francisco Salmerón García, Agustín Portela Moreira, Marta Soler Soneira, Susana López Hernández, María Chamorro Somoza Díaz-Sarmiento, Isabel Pérez González, María Isabel Rubio Gómez, Alicia Pérez González, Ana Sagredo Rodríguez, Sol Ruiz Antúnez, Marcos Timón Jiménez y Gloria Frutos Cabanillas .

División de Productos Biológicos y Biotecnología. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Nuestro respeto a las personas que encabezadas por el Doctor Don Florencio Pérez Gallardo iniciaron las campañas de vacunación frente a la poliomielitis en España y el calendario de vacunación español.

RESUMEN

La vacunación antipoliomielítica genera inmunidad de grupo (con vacunas atenuadas (VPO) e inactivadas (VPI) y ello permitirá la erradicación de la enfermedad. La VPO produce de 2-4 casos de poliomielitis por cohorte de un millón de niños y por ello los países que pueden hacer frente al coste de la VPI (unas 15 veces más cara) la utilizan.

En 1988 la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud aprobó el objetivo de la erradicación como "la interrupción de la transmisión de poliovirus salvajes". Si se conseguía su eliminación, el mantenimiento de la VPO produciría al año entre 250 y 500 casos de poliomielitis en el mundo. Desde 1999 era evidente que la erradicación requeriría la cesación de la vacunación con VPO.

El 25 de enero del 2013 se aprobó el plan para la erradicación y la contención de todos los virus de la polio, salvajes o no, para que ningún niño sufra una poliomielitis paralizante. Los hitos más importantes incluyen, la no aparición de casos de polio salvaje tras el año 2014, la introducción de al menos una dosis de VPI en todos los programas de vacunación y que se suspenda la vacunación con VPO tipo 2 al final del 2016 y que en 2019 se pueda cesar de utilizar la vacuna bivalente oral. Para todo ello será preciso un trabajo científico complejo y solidaridad financiera.

Palabras clave: Poliovirus. Poliomielitis. Vacuna antipolio oral. Vacuna antipolio de virus inactivados.

Correspondencia

Francisco Salmerón García.
Comité de vacunas de la AEMPS.
Productos Biológicos y Biotecnología.
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Calle Campezo nº 1. Edificio 8
28022 Madrid
fshalmeron@aemps.es

ABSTRACT**Polio Vaccines, Eradication and
Posteradication**

Vaccination against polio generates herd immunity (both with the attenuated (OPV) and inactivated (IPV) vaccines) and this will allow the eradication of the disease. The OPV vaccine produces 2-4 polio cases per cohort of one million children and therefore IPV is used in countries that can afford its cost (about 15 times more expensive than OPV).

In 1988 the World Health Assembly established the polio eradication goal as "interruption of wild poliovirus transmission." If the elimination of wild poliovirus were achieved, the use of OPV will produce annually between 250 and 500 cases of polio in the world. From 1999, it was clear that eradication would require ending of immunization with OPV.

On the 25th of January, 2013 it is approved the plan for the eradication and containment of all polioviruses, wild or not, so that no child suffers paralytic poliomyelitis. The most important landmarks include the lack of wild polio cases after 2014, the introduction of at least one dose of IPV in all immunization programs and to cease the type 2 OPV vaccination by the end of 2016 and to stop the use of the oral bivalent vaccine in 2019. To achieve all this, a complex scientific work and economic solidarity will be required.

Key words: Poliovirus. Poliomyelitis. Polio vaccine, oral. Poliovirus vaccine, inactivated. Polio eradication.

INTRODUCCIÓN

El inicio de las campañas de vacunación frente a la poliomielitis en España marca el comienzo del sistema de vacunación español y es por ello de enorme trascendencia, no solo por lo que significó en su momento respecto del control de la poliomielitis sino porque fue el primer paso de un calendario de vacunación cada vez más completo. Por ello en primer lugar queremos mostrar nuestro respeto a los que en circunstancias difíciles supieron iniciar esa tarea, visualizando la misma en la labor de la persona que la encabezó, el Doctor Don Florencio Pérez Gallardo.

LA POLIOMIELITIS

La poliomielitis parálitica es una consecuencia poco frecuente de la infección por alguno de los tres virus de la poliomielitis (serotipos 1, 2 y 3). Los virus ingresan por la vía oral y pasan al intestino donde se replican y posteriormente se produce la viremia pudiendo el virus alcanzar el sistema nervioso central y producirse la poliomielitis parálitica. Sin embargo, lo habitual es que antes de que los virus alcancen el sistema nervioso central la respuesta de anticuerpos neutrali-

ce los virus con anticuerpos específicos para cada serotipo. Tras la viremia el virus replica en orofaringe dando origen a transmisión por la vía oral-oral, mientras que la replicación en intestino da origen a una transmisión fecal-oral¹. Se considera que la transmisión por la vía oral-oral era la transmisión más frecuente en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo la transmisión es preferentemente por la vía fecal-oral. Un esquema de la patogenia y del mecanismo de transmisión se puede observar en la figura 1.

La relación entre el ser humano y los virus de la polio es muy antigua. La enfermedad parece tener una muy baja tasa de ataque en Estados Unidos en el final del siglo XIX (figura 2). Es a partir de principios del siglo XX cuando se inicia una epidemia que ocurre también en otros países desarrollados y en vías de desarrollo con un aumento espectacular del número de casos de poliomielitis (figura 2). La explicación de este fenómeno y el conjunto de evidencias que lo sostiene se conoce como el dogma central de la poliomielitis². En los siguientes años se produce un aumento continuado del número de casos, hasta mediados de los años 50 cuando, merced al inicio

Figura 1
Mecanismo de transmisión de los virus poliomiélticos

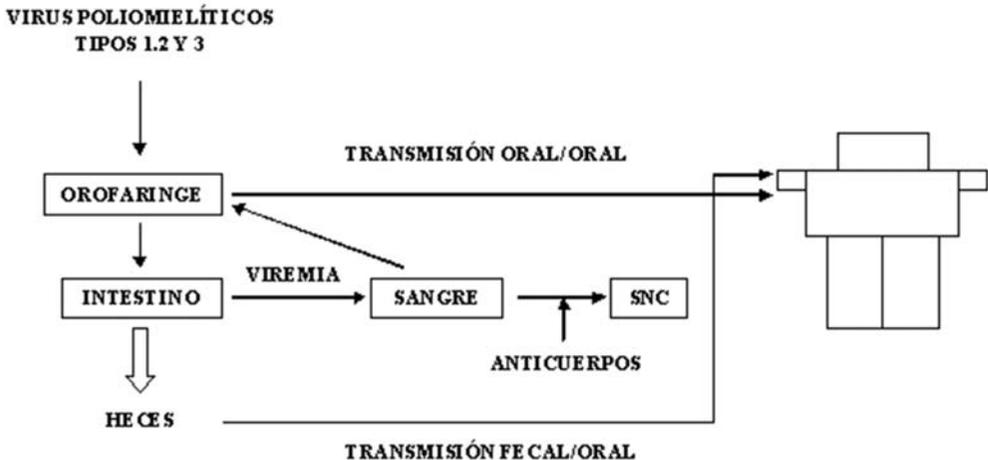
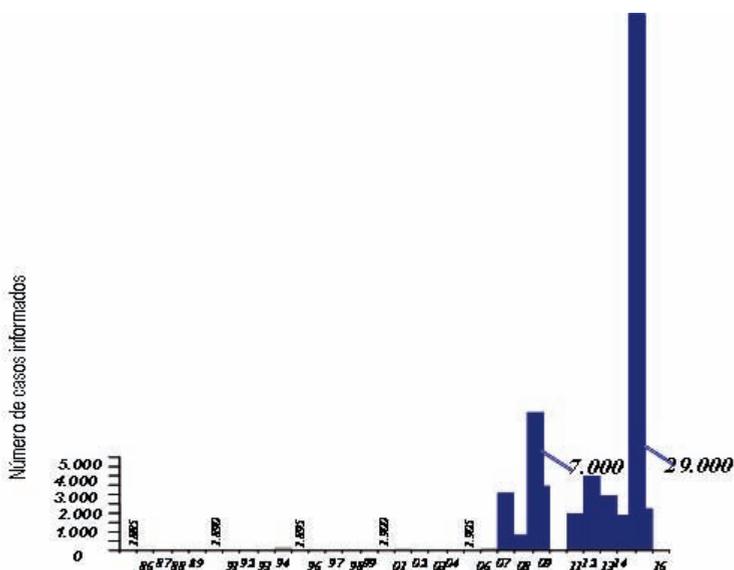


Figura 2
Poliomielitis en USA 1885-1916. El dogma central de la Poliomieltitis



de la vacunación con virus inactivados (figura 3) se produce el desplome del número de casos³.

VACUNAS FRENTE A LA POLIOMIELITIS

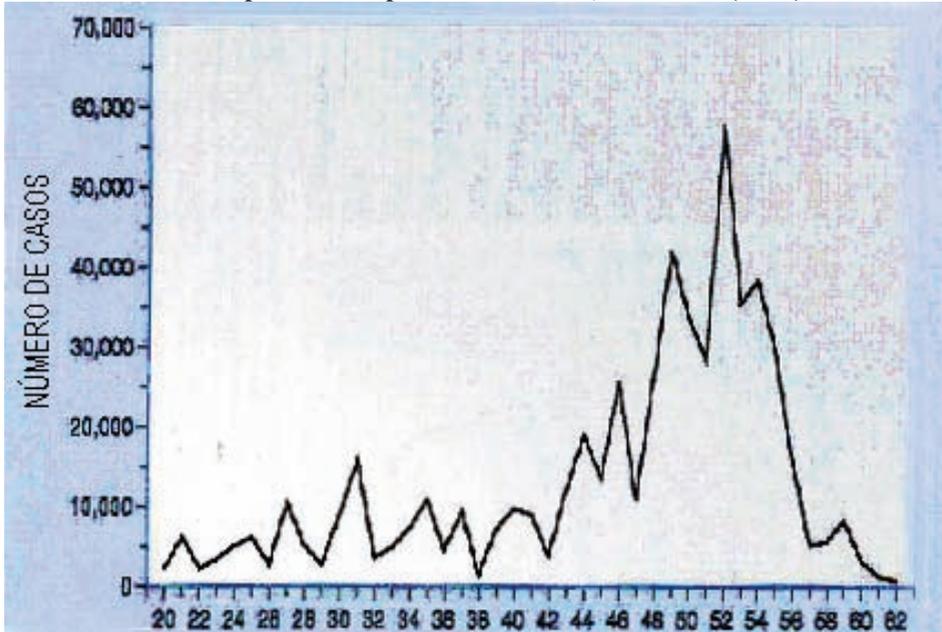
De modo clásico se considera que hay dos vacunas antipoliomielíticas, la vacuna inactivada (VPI) o de Salk y la vacuna atenuada (VPO) o de Sabin. En el mundo se introdujo primero la VPI y posteriormente la VPO. El primer país que concedió una autorización de comercialización de una vacuna inactivada fue Canadá en 1955⁴. Históricamente y en la actualidad la VPI es una vacuna más cara (aproximadamente 15 veces más que la atenuada).

La vacuna inactivada se produce tras crecer el virus en cultivos celulares. Posteriormente los virus se inactivan con formol. La vacuna se administra por vía intramuscular y en general en forma de vacuna trivalente

junto a la vacuna DTP y en ocasiones con la de la Hepatitis B y la de *Haemophilus influenzae* tipo b. La vacuna atenuada se obtuvo tras pase y clonado de cepas de los tres virus de polio y seleccionando cepas de baja neurovirulencia en monos. La vacuna se administra por vía oral, estabilizada en cloruro magnésico o sacarosa, en general en forma trivalente, pero también se puede administrar en forma monovalente o bivalente.

Simplificando el mensaje, ambas vacunas generan anticuerpos que, en caso de infección posterior, neutralizan los virus infecciosos antes de que lleguen al sistema nervioso central. Además, en el caso de la vacunación con vacuna atenuada, el virus vacunal tras replicar en intestino puede transmitirse a los contactos del sujeto vacunado. En la figura 4 se muestra de un modo más complejo las consecuencias de la vacunación con VPI o con VPO o el hecho de no estar vacunado, en el caso de infección con virus

Figura 3
Casos reportados de poliomielitis. USA, 1920-1962 (CDC)

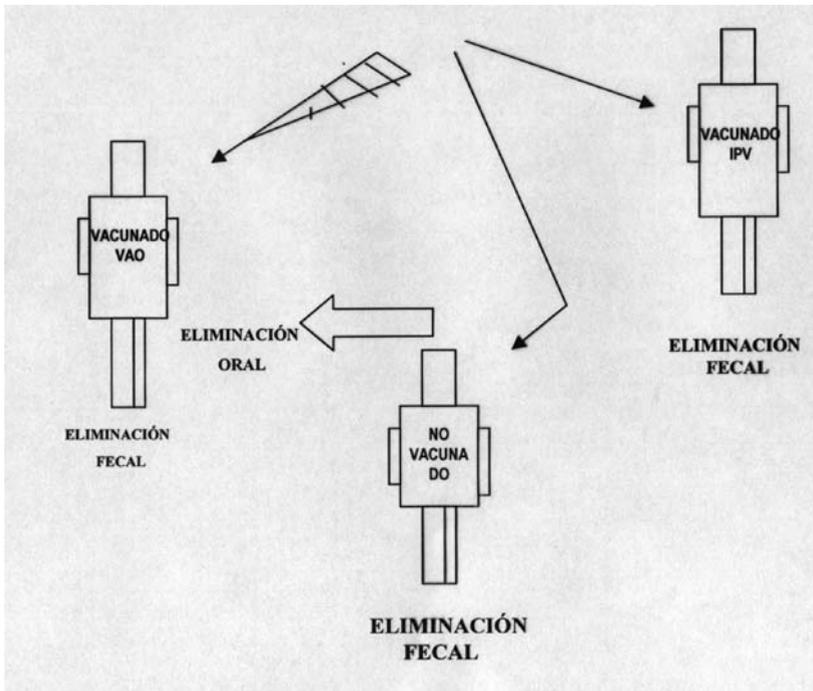


de la polio. En principio la vacunación con VPI permite la infección con dosis bajas del mismo modo que si la persona no estuviera vacunada, mientras que si la persona se vacunó con VPO se precisa para establecer la infección dosis elevadas del virus polio. Tras la infección, ambas vacunas impiden que el virus replique en orofaringe, ya que ello ocurre tras la viremia, que es impedida por la presencia de anticuerpos. Esto impide la transmisión por la vía oral-oral. Tras la infección en personas no vacunadas se produce la eliminación del virus por las heces a alto título durante aproximadamente un mes, pero si la persona hubiera estado vacunada con VPI esta eliminación es de menor duración y se elimina virus con un título más bajo. Si la persona estuviera vacunada con VPO habría ocurrido el mismo hecho solo que aumentado. Esto hace que, tras la vacunación, además de la protección frente a la enfermedad se produzca la reducción de la transmisión por la vía fecal-oral (en especial tras la vacunación con VPO) y básicamente se elimine la transmisión por la vía oral-oral^{5,6}.

Ello genera lo que se denomina inmunidad de grupo, que ya fue vista incluso con la VPI al principio de su introducción en USA, donde la reducción del número de casos excedió con mucho el esperado, si la protección solo se generara en los vacunados⁷. La inmunidad de grupo es lo que va a permitir la erradicación de la enfermedad.

La erradicación de la poliomielitis va a ser más difícil de lo que supuso la erradicación de la viruela. El elemento esencial es que la VPO produce casos de poliomielitis. En Estados Unidos, controlada ya la poliomielitis, era evidente en 1984 que vacunando con esta vacuna siempre se mantendrían casos de poliomielitis. En la tabla 1 se recogen los datos de casos de 1973 a 1984⁸. De 138 casos de poliomielitis, 105 estaban asociados a la vacuna atenuada y 33 no. De estos 105 casos, 35 se produjeron en receptores de vacuna, 50 en contactos de sujetos vacunados, 14 en inmunodeprimidos y 6 fueron casos endémicos con marcadores de vacuna. La VPO es una vacuna que genera

Figura 4
Dosis infecciosa



más inmunidad de grupo que la VPI y que fue de elección en todo el mundo para el control de la poliomielitis (salvo en los países nórdicos) pero que en los países con control de la poliomielitis, una vez alcanza-

do el mismo y pudiendo permitirse el mayor coste de la vacuna VPI no era razonable el mantenimiento de la vacunación con VPO.

Tabla 1
Revisión de los casos de poliomielitis asociados a la vacunación en los Estados Unidos 1973-1984⁸

| | |
|---------------------------------|------------|
| Casos epidémicos no asociados | 10 |
| Casos importados | 13 |
| Casos endémicos no asociados | 10 |
| TOTAL CASOS NO ASOCIADOS | 33 |
| Casos en receptores de vacuna | 35 |
| Casos en Contactos | 50 |
| Casos en inmunodeprimidos | 14 |
| Casos endémicos con marcadores | 6 |
| TOTAL CASOS VACUNALES | 105 |

La historia de la vacunación frente a la poliomielitis está llena de contradicciones, tal vez la primera fue el hecho de que tras el accidente Cutter^{9,10} (en el que se produjeron casos de poliomielitis como consecuencia de un lote de VPI mal inactivado) se consideró que la vacuna inactivada era más insegura que la atenuada. Este hecho perdió sentido en el momento en que se introdujeron mejoras en la producción de la VPI, no habiéndose producido ningún caso de poliomielitis tras dicho incidente en todo el mundo a consecuencia de la vacuna.

En España, tras un uso parcial de la VPI, que no controló la poliomielitis, merced a la decisión de las Autoridades de Salud Públi-

ca y en especial del empuje del Doctor Don Florencio Pérez Gallardo, se inicia una vacunación masiva con VPO que reduce de modo dramático el número de casos, y que tras un estancamiento de entre 100 y 300 casos, tras un nuevo impulso se redujo nuevamente este número, hasta que en 1989 se produjo el último caso de poliomielitis producido por un virus polio salvaje en España. A partir de ese momento es de difícil justificación el mantenimiento de la VPO que, inevitablemente, generaba un caso cada año y medio por lo que, teniendo en cuenta además que la vacuna se podía administrar en la vacuna trivalente (DTP), en España, al igual que en la mayor parte de los países desarrollados, se introdujo la VPI y dejó de utilizarse la VPO.

La mayor parte de los países del mundo vacunan con VPO y solo unos pocos, fundamentalmente los más desarrollados, utilizan la vacuna inactivada. La figura 5 muestra los países que vacunan con VPO y los que lo hacen con VPI.

LA RESOLUCIÓN 41.28.

En 1988, la Asamblea de la OMS estableció la resolución 41.28 con el objetivo de erradicar globalmente la poliomielitis, considerando esta como “la interrupción de la transmisión de los virus salvajes”¹¹. Desde ese año, mediante la vacunación con vacuna atenuada e inactivada, se ha producido un descenso espectacular en el número de casos de poliomielitis que está ya próximo a la desaparición de los casos, observándose en la tabla 2 que en el año 2012 solo hubo 222 casos.

Sin embargo hay varios hechos que no ayudan a la erradicación. El primero, que la vacuna atenuada produce casos de poliomielitis en receptores, el segundo que existen portadores de larga duración del virus de la polio, el tercero que se producen casos en contactos, y el cuarto que la difusión del virus vacunal produce brotes de infección en comunidades con una tasa baja de vacunación.

Figura 5
Uso de la vacuna inactivada y atenuada en el mundo

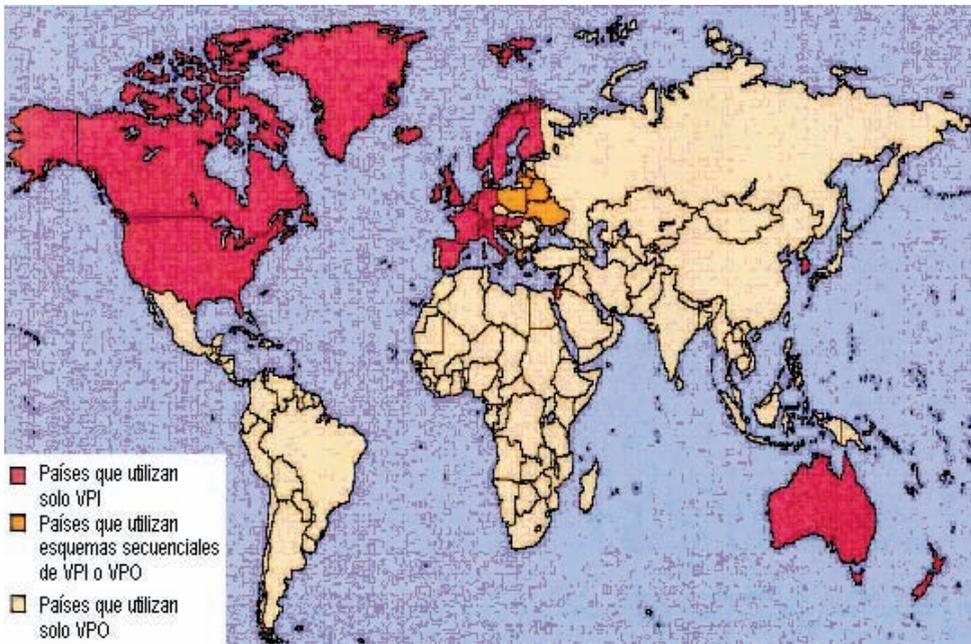


Tabla 2
Evolución de los casos de poliomielitis en el mundo. 2011-2012

| 2011 | 2012 |
|--|--|
| Ultimo caso en la India | Angola y DRC no han comunicado casos desde julio y diciembre del 2011, respectivamente |
| Casos se incrementan al doble en tres países endémicos | Casos bajan en Afganistán y Pakistán |
| Se restablece la transmisión en tres países | Posible interrupción en esos tres países |
| 11 brotes en 9 países | 1 brote |
| 16 países y 650 casos | 5 países y 222 casos |

Fuente: GPEI-Polio eradication and endgame strategic plan .Working Draft of 23 January 2013

Un resumen del gigantesco trabajo efectuado en el control de la poliomielitis se observa en la tabla 3, la cual recoge los datos más importantes de la situación en los últimos 10 años. En el mundo se ha vacunado a 2.500 millones de niños y para ello se han utilizado 10.000 millones de dosis de vacuna. Con ello se evitaron 3,5 millones de casos de poliomielitis paralítica y se produjeron de 2.500-3.000 casos de poliomielitis asociados a la vacunación. Hubo en el mundo 18 brotes producidos por virus vacunales circulantes con 510 casos paralíticos.

PLAN ESTRATÉGICO DE ERRADICACIÓN DE LA POLIOMIELITIS Y ETAPAS FINALES

Con todas las evidencias, desde el año 1999 se sostenía que no habría posibilidad de erradicación sin la suspensión de la vacunación con VPO. El 26 de Mayo de 2012 la Asamblea Mundial de la Salud acordó establecer el Plan Estratégico de

erradicación de la polio y etapas finales, cuyo objetivo es completar la erradicación y la contención de todos los virus, los salvajes y los relacionados con la vacuna, de tal modo que ningún niño sufra una poliomielitis paralítica. En noviembre de 2012 el Plan fue apoyado por el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE). El Plan tiene su asiento en los datos epidemiológicos del año 2012 y a partir de 2013 se complementará con planes bianuales. Sus hitos más relevantes son los siguientes: se confía en eliminar los casos de virus salvaje en el año 2014. Abandonar el uso de la vacuna atenuada del serotipo 2 en el año 2016 (conviene recordar que el último caso en el mundo de poliomielitis por virus polio 2 salvaje ocurrió en el año 1999 y que desde el año 2009 existe una vacuna bivalente (bVPO, vacuna de los tipos 1 y 3). En el año 2016 se establecerá la introducción de al menos una dosis de VPI en el calendario de vacunación de todo el mundo y

Tabla 3
Los números de la poliomielitis en los últimos 10 años

| | |
|--|-----------------------|
| Sujetos vacunados | 2.500 millones |
| Número de de dosis | 10.000 millones |
| Poliomielitis paralíticas evitadas | 3.5 millones |
| Casos de poliomielitis asociados a la vacunación | 2.500-5.000 |
| Brotos de polio vacunal circulante | 18 brotes y 510 casos |

se comenzará a hacer convivir la VPO en retirada con la VPI en la inmunización rutinaria, en el año 2018 se producirá una certificación global de la situación y hacia el 2019 se producirá la cesación de la vacunación con la vacuna bVPO¹².

Es evidente que el elemento más importante para el desarrollo de este Plan es el aumento de la producción de vacuna VPI y la consecución de una producción más barata y segura de esta vacuna. Como mínimo habrá que pasar de una producción de VPI de 120 millones de dosis al año a una producción de 460 millones. Además, para reducir las necesidades de VPI, se está tratando de minimizar la cantidad de antígeno preciso para la vacunación, utilizando diversas alternativas que incluyen la utilización de otras vías de administración (por ejemplo la administración intradérmica) o de nuevos adyuvantes.

Por otra parte, es difícil imaginar un mundo en el que se hayan eliminado de la circulación los virus polio salvajes, pero en el que, para la producción de la vacuna inactivada, se precisen enormes cantidades de virus polio salvajes (en la actualidad se utilizan para producir la VPI). Por ello se está trabajando en el desarrollo de una vacuna inactivada producida con virus atenuado de Sabin para minimizar los riesgos de un escape durante la fabricación. Se están haciendo estudios con este tipo de vacunas y hay algunos resultados esperanzadores. En este campo los estudios se iniciaron en el siglo pasado¹³ pero se han intensificado en los últimos años.

Nada de esto es sencillo y requerirá trabajo experimental, que así mismo precisará de tiempo y esfuerzos para la realización de los ensayos clínicos correspondientes. Además, desde que las vacunas pasaron a ser medicamentos, el mundo ha cambiado respecto al soporte legislativo para introducir estos cambios. Por ello, soluciones como las que se generaron en España y otros países al ini-

Figura 6
Homenaje
al Doctor Florencio Pérez Gallardo



cio de la vacunación con VPO¹⁴ no serían ahora posibles, por lo que la preparación para la consecución de alguno de los objetivos antes mencionados implicará una aportación económica importante que no obstante, está consiguiendo solidaridad internacional. De especial relevancia es el establecimiento de una producción de vacuna antipoliomielítica en algunos países en vías de desarrollo mediante la transferencia de tecnología dentro de un programa financiado por la Fundación de Bill & Melinda Gates.

La erradicación de la poliomielitis en el mundo es una acción de largo alcance en la que muchos han participado y en la que se tendrá que trabajar con tenacidad durante muchos años. Al calor de la erradicación se está consiguiendo una reanimación de la actividad investigadora que afecta a temas relacionados con el desarrollo de fármacos antivirales y de vacunas inactivadas con

dosis reducidas¹⁵. Esta actividad es científica pero es sobre todo sanitaria y lo, que es más importante, es posible. Estamos a unos centímetros de conseguirlo y hay que perseverar en el esfuerzo.

La figura 6 quiere representar el homenaje al Doctor Pérez Gallardo en el contexto actual del control de la poliomielitis en el mundo, donde las últimas batallas se están dando en África, donde vacunar es, además, una actividad en la que hay que demostrar valor. Por ello en el cartel, la heroína del mismo es una madre africana racial con una debilidad muscular compatible con una poliomielitis parálitica (en su diseño han participado varios artistas españoles y senegaleses de modo desinteresado).

BIBLIOGRAFÍA

1. Salmerón García F. Las enfermedades sometidas a Programas de vacunación: aspectos epidemiológicos y preventivos. En: Salud Pública. Capítulo 26. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España;1998.p.477-495.
2. Nathanson N, Martin JR. The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity and disappearance. *Am J Epidemiol.* 1979; 109 (2):103-123.
3. Sutter RW, Kew OM, and Cochi, SL (2004). Poliovirus Vaccine—Live. En: Plotkin SA, Orenstein WA (Eds). *Vaccines* (4th Edition, Capítulo 25). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2004.p.662.
4. Griffiths E, Wood D, Barreto L. Polio vaccine: The first 50 years and beyond. *Biologicals.* 2006; 34: 73-74.
5. Salk J, Salk D. Control of Influenza and Poliomyelitis with Killed virus vaccines. *Science.* 1977 Mar 4;195(4281):834-47.
6. Henry JL, Jaikaran ES, Davies JR, Tomlinson AJ, Mason PJ, Barnes JM et al. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine. *J Hyg (Lond).* 1966 Mar;64(1):105-20.
7. Stickle G. Observed and expected poliomyelitis in the United States, 1958-1961. *Am J Public Health.* 1964; 54:222-229.
8. Nkowanw BM, Wassilak SGF, Orenstein WA, Bart KJ, Schonberger LB, Hinman AR et al. Vaccine-associated paralytic Poliomyelitis. United States: 1973 through 1984. *JAMA* 1987; 257 (10):1335-1340.
9. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident: poliomyelitis following formaldehyde -inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. *Am J Epidemiol.* 1995 Jul 15;142(2):109-40.
10. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident: poliomyelitis following formaldehyde -inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. II Relation ship of poliomyelitis to Cutter vaccine. *Am J. Hyg* 1963 Jul; 78:29-60.
11. World Health Organization. Framework for national policy makers in OPV-using countries. Cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use after global polio eradication. Geneva: WHO;2005. Document Production Services 2005. WHO/POLIO/05.02:1-10.
12. World Health Organization. Polio eradication and endgame strategic plan (2013-2018). Global Polio Eradication Initiative, working draft: 23 January 2013. Geneva: WHO;2013. p. 1-99.
13. Kersten G, Hazendonk T, Beuvery C. Antigenic and immunogenic properties of inactivated polio vaccine made from Sabin strains. *Vaccine.* 1999 Apr 9; 17(15-16):2059-66.
14. Boletín Oficial del Estado. Decreto 3098/1964, de 24 de septiembre, por el que se otorgan facultades especiales a la Dirección General de Sanidad respecto a los preparados en cuya composición formen parte virus vivos. BOE núm 246 de 13-10-1964.
15. Resik S, Tejada A, Sutter RW, Diaz M, Sarmiento L, Alemañi N et al. Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31; 368(5):416-24.