

EDITORIAL

Cincuentenario de la vacuna Salk

Dr. Jesús Kumate

El terror estacional de los padres y niños en el mundo industrializado terminó el 12 de abril de 1955, cuando el profesor Thomas Francis, del Departamento de Epidemiología de la Escuela de Salud Pública, Universidad de Michigan en Ann Arbor, anunció que la vacuna anti poliomiélitis con virus inactivados era: efectiva, inocua e inmunogénica.

Desde el 11 de abril de 1954 a marzo de 1955 se había realizado un ensayo clínico de la vacuna trivalente en niños escolares del primero al tercer grado de escuelas públicas de Estados Unidos y ensayos simultáneos en Canadá y Finlandia.

Un ensayo fue doble ciego, aleatorio en 221 998 alumnos de segundo año, que recibieron tres dosis de vacuna en los tiempos cero, primera y quinta semanas del inicio y 321 315 niños de primero y tercer año, a los que se administró un placebo en los mismos tiempos que los vacunados.

Un grupo de 749 326 alumnos de primero, segundo y tercer año recibieron alternativamente vacuna o placebo:

Durante el estudio se cultivaron 426 cepas de poliovirus: 238 (55.9%)

| Ensayo | Acción | Niños | Casos de poliomiélitis paralizante | Protección (%) |
|-----------------------|-------------|---------|------------------------------------|----------------|
| Aleatorio doble ciego | Vacuna | 200 745 | 28 | 83 |
| | Placebo | 201 229 | 71 | |
| Abierto | Vacuna | 221 998 | 38 | 82 |
| | Observación | 725 173 | 330 | |

serotipo 1, 53 (12%) serotipo 2 y 135 (31.7%) serotipo 3.

La protección vacunal según el serotipo fue:

68% para el poliovirus 1

100% frente al poliovirus 2

92% versus el poliovirus 3

94% ante las formas bulboespinales

80% global versus los tres serotipos.

El número de casos registrados en 1954 fue similar a los informados en el lapso 1949-1953.

El desarrollo de la vacuna Salk fue la culminación de una historia de

observaciones clínicas, epidemiológicas, biomédicas y tecnológicas a lo largo de 33 siglos.

- Una estela egipcia de la XVIII dinastía muestra a Roma, sacerdote de la diosa Astarté, con secuelas de polio;
- Galeno en el siglo II d.C. distinguía entre pie equino congénito y el adquirido;
- Monteggia en 1813 describió debilidad de los miembros inferiores desde la fase aguda hasta la discapacidad crónica;
- Jacob von Heine en Prusia, 1840, describió un cuadro clínico de parálisis arrefléctica en miembros inferiores, asimétrica sin trastornos sensoriales;
- Charcot y Joffroy en 1855 confirman atrofia de las astas anteriores de la médula señalada anteriormente por Camil;
- Vulpian en Francia, 1870, describió el cuadro clínico tal como se conoce actualmente; infería que la enfermedad era infecciosa localizada a un segmento limitado de la médula espinal;
- Oskar Medin en Estocolmo, 1887, informa de 44 niños con un cuadro de diarrea, fiebre y malestar general que evolucionó a parálisis de los miembros inferiores. Un cuadro semejante en 20 niños observados siete años antes en un poblado del norte de Suecia le hizo proponer la etiología infecciosa del brote epidémico;
- Kart Landsteiner, Erwin Popper y Constantin Levaditi inocularon i.p. a un babuino y a un mono *rhesus* con el extracto filtrado de la médula espinal de un niño fallecido por poliomiélitis; al cuarto día postinoculación el babuino murió y el mono *rhesus* presentó parálisis del tren posterior. La inoculación posterior del *rhesus* resultó inocua;
- Frank M. Burnet y Jean Mac Namara encuentran dos serotipos de polivirus en 1931;
- Maurice Brodie y William Park usan preparaciones tisulares infectadas “inactivadas” con ricinoleato o formol y las aplican a más de 3 000 niños con resultados catastróficos: parálisis y fallecimientos en varios casos;
- Hasta 1949 la investigación de poliomiélitis requería monos *rhesus* para probar la neurovirulencia de cada cepa del serotipo en estudio; impráctico, costoso y difícil por el manejo de los monos. Como fuente de virus para vacuna imposible, dado el escaso rendimiento de las médulas infectadas;
- John Enders, Thomas Weller y Frederick Robbins en

1949 publicaron en *Science* 109: 85-7, “*Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues*”. Por primera vez se cultivaba un polio-virus en tejidos no-neurales, con rendimientos casi astronómicos: 10^{15} , posteriormente simplificaron el medio de cultivo, descubrieron el efecto citopatogénico y encontraron, como lo había señalado Theiler en 1937 con el virus de la fiebre amarilla, los “pases” subsecuentes, atenuaban la neurovirulencia en monos *rhesus*.

El cultivo en tubos de ensayo y la titulación en placas eran la sustitución de cientos de monos y la dilución de los sueros en estudio sustituyó a los monos. Estaban dadas todas las condiciones para producir una vacuna efectiva, el resto sería una tarea tecnológica. Con toda justicia se les adjudicó el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1954.

- David Bodian en 1949 descubrió el tercer serotipo de poliovirus;
- W. M. Hammon y col., en 1953 demostraron la efectividad profiláctica de la globulina gamma; sin posibilidad práctica para su aplicación universal, pero probaron que la efectividad protectora era función de la presencia de anticuerpos específicos versus los poliovirus;
- Dorothy Hortsman en 1951 encuentra que la viremia de poliovirus precede al desarrollo de las parálisis;
- Se define que la vacuna antipolio debe inducir anticuerpos neutralizantes del efecto citopatogénico de los tres serotipos de poliovirus y que debe desarrollar memoria inmunológica.

Se trabajó en las dos posibilidades:

1. Vacuna trivalente de virus inactivos y
 2. Vacunas monovalentes o trivalentes de virus atenuados para evitar la interferencia de los serotipos vivos atenuados;
- Jonas Salk había colaborado con Thomas Francis en el desarrollo de la vacuna de la influenza mediante la inactivación de virus cosechados de embrión de pollo con formol. Se aplica desde 1944 hasta la fecha;
 - El desarrollo de la vacuna requirió la producción de grandes cantidades de los virus en los Laboratorios *Connaught* en Toronto, Canadá, y los ensayos necesarios para garantizar la inactivación viral y la preservación de la inmunogenicidad;
 - Los ensayos en seres humanos (la actual Fase I) se realizaron primero en la Escuela Estatal *Polk* para niños y

adultos con retardo mental y en el Hospital *Watson* para niños discapacitados en Pittsburg. Las pruebas serológicas revelaron que los títulos de anticuerpos post vacunales eran mayores que los desarrollados al padecer la enfermedad natural.

- Salk vacunó a sus tres hijos y varios empleados de su laboratorio. En 1953 había vacunado a 700 personas sin efectos adversos y con respuestas de anticuerpos a títulos elevados. En el momento actual los requerimientos para realizar un ensayo semejante serían mucho más difíciles de aprobar y llevarían mucho tiempo. Sólo quedaba por probar el ensayo de protección en 1954;

- El mismo día del anuncio de Francis sobre la vacuna, 12 de abril de 1955, la Agencia Federal de Drogas (FDA) autorizó la licencia sanitaria para producir la vacuna a los laboratorios *Eli Lilly, Parke Davis, Wyeth, Pittman Moore y Cutter*;

- El 26 de abril se recibieron reportes de California sobre niños vacunados con parálisis en los brazos, en donde había sido aplicada la vacuna; el número de casos aumentó. Los casos ocurrieron en vacunados con lotes del laboratorio Cutter. De inmediato se suspendió la vacuna de ese origen y el 7 de junio se detuvo el programa de vacunación hasta nueva orientación;

- De los 380 000 niños que recibieron la vacuna de Cutter, 120 000 fueron inmunizados con lotes contaminados. Ocurrieron 50 casos en vacunados, 101 en con-

tactos familiares no-vacunados y en 32 casos de contactos comunitarios;

- La causa: inactivación incompleta en 2/8 lotes con predominio del serotipo I. Hubo 60 demandas judiciales que en 54 casos se arreglaron con indemnizaciones por más de tres millones de dólares;

- El accidente Cutter obligó a reforzar las medidas de inactivación con la consiguiente reducción en la inmunogenicidad. Posteriormente la potencia inmunogénica se recuperó, y aún incrementó, por Anton von Wezel en Biltoven, Holanda, 1967, mediante el cultivo en microesferas y su concentración ulterior. Bernard Montagnon en Lyon, 1988, consiguió cosechar los virus en células Vero transformadoras para cultivo continuo;

- El cambio progresivo de vacuna Salk por la vacuna Sabin obedeció a la facilidad de administración, la inducción de inmunidad local amén de la generalizada y de la rapidez en la aparición de anticuerpos protectores y de su costo más reducido;

- El cambio de Sabin a Salk obedece a no aceptar los casos de parálisis asociada a la vacuna Sabin. En el futuro, a mediano plazo, se impondrá la vacuna Salk por su inocuidad, inmunogenicidad y facilidad de combinarla con tres o cuatro inmunógenos vacunales v.gr. toxoides diftérico y tetánico, antígenos purificados de *Bordetella pertussis* y antígeno de superficie de la HVB.

Referencias

1. Brodie M, Park WH. Active immunization against poliomyelitis. *Am J Pub Health*. 1936; 26: 119-25.
2. Enders J, Weller T, Robbins F. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science*. 1949; 109: 85-7.
3. Francis T, Korn R, Voight R, et. al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. *Ann Arbor: University of Michigan*; 1955.
4. Wilson G. The Cutter incident. En: "The hazards of immunization". London: The Athlone Press; 1967. p. 44-8.
5. Katz SL. From culture to vaccine -Salk and Sabin. *N Engl J Med*. 2004; 315: 1485-7.
6. Kolmer JA. Vaccination against acute anterior poliomyelitis. *Am J Pub Health*. 1936; 26: 126-35.
7. Lepow ML. Advances in virology -Weller and Robbins. *N Engl J Med*. 2004; 315: 1485-7.
8. Markel H. April 12, 1955 -Tommy Francis and the Salk vaccine. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1408-10.
9. Offit PA. The Cutter incident, 50 years later. *N Engl J Med*.

2005; 352: 1411-2.

10. Paul JE. Indications for vaccination against poliomyelitis. *JAMA*. 1956; 162: 1585-96.

11. Paul JR. Endemic and epidemic trends of poliomyelitis in Central and South America. *Bull World Health Organ* 1958; 19: 747-58.

12. Paul JR, Riordan JT, Melnick JL. Antibodies to three different antigenic types of poliomyelitis in sera from north alaskan eskimos. *Am J Hyg*. 1951; 54: 275-85.

13. Plotkin SA, Vidas E. Poliovirus vaccine inactivated. En: "Vaccines". 4th. ed. Philadelphia: Plotkin & Orenstein, Saunders; 2004. p. 625-49.

14. Robbins FC. The history of polio vaccine development. En: "Vaccines". 4th. ed. Philadelphia: Plotkin & Orenstein, Saunders; 2004. p. 17-30.

15. Rosen FS. Isolation of poliovirus -John Enders and the Nobel Prize. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1481-3

16. Setre B, Shaffer M. !A world without polio". *St. André les-verges. Aventis Pasteur*. 2003.