

*Empleo en Cuba de la vacuna oral  
antipoliomielítica a virus vivos atenuados<sup>(1)</sup>*

Por los Doctores:

JUAN EMBIL, Jr.\*, LUIS GERVAIS\*\*, CARLOS HERNANDEZ MIYARES\*\*\*  
y GUSTAVO CARDELLE\*\*\*\*

Este informe constituye una ampliación de los datos ya reportados sobre una serie de estudios realizados en niños cubanos a quienes se administró la vacuna oral a virus vivos atenuados. Hasta la fecha han sido vacunados más de diez mil niños, habiéndose presentado los correspondientes resultados conforme se hicieron disponibles los datos serológicos.

En esta Conferencia, el año pasado, se discutieron cuatro grupos, y éstos, unidos a dos grupos adicionales, constituyen el tema de otro trabajo ya publicado<sup>2</sup>. Forman parte de otro informe<sup>4</sup> otros grupos, comprendiendo un total de 360 niños a todos los cuales se administró una vacuna líquida trivalente.

El presente trabajo trata de tres grupos adicionales de niños, a los cuales se administró la vacuna en forma de cápsulas monovalentes, y de dos grupos que recibieron la vacuna líquida trivalente.

(1) Traducción del trabajo original en idioma inglés presentado en la Segunda Conferencia Internacional de Vacuna Antipoliomielítica de Virus Vivos, que tuvo lugar en Washington, D. C., del 6 al 10 de junio de 1960, bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud.

\* Director, Depto. de Virus y Rickettsias, Hospital Municipal de la Infancia, Habana, Cuba.

\*\* Asistente del Dr. Embil.

\*\*\* Director Médico del Patronato Nacional de Colonias Infantiles, Habana, Cuba.

\*\*\*\* Pediatra, Sanatorio Covadonga, Habana, Cuba.

Las vacunas fueron suministradas por los Laboratorios Lederle, de Pearl River, Nueva York. Los métodos empleados en la obtención de los datos serológicos ya han sido descritos previamente<sup>4</sup>.

## CAPSULA DE VACUNA MONOVALENTE

Fueron vacunados con cápsulas de vacuna monovalente 183 niños comprendidos en dos grupos (VII y VIII), todos los cuales eran residentes de Colonias Infantiles rurales. Las cápsulas fueron administradas a intervalos de siete días, siguiéndose el orden Tipo II, III y I. La primera dosis fue de dos cápsulas de virus polio Tipo II, que contenían aproximadamente 5,5 logaritmos de virus. Asimismo a la segunda toma se administraron dos cápsulas del tipo III, que contenían aproximadamente 5,8 logaritmos de virus. La tercera administración consistió en una sola cápsula del tipo I que contenía alrededor de 4,8 logaritmos de virus. La edad de los niños osciló entre los cinco y los trece años, siendo el promedio de ocho a nueve años. Se tomaron muestras sanguíneas al momento de la primera administración así como treinta días después de la toma del último tipo. En el cuadro I se sumarizan los seronegativos tipo-específicos

CUADRO 1

CAPSULAS MONOVALENTES ADMINISTRADAS A INTERVALOS DE SIETE DIAS  
(SUMARIO DE DATOS SEROLOGICOS)  
(GRUPOS VII y VIII)

DISTRIBUCION DE SERONEGATIVOS PRE Y POST-VACUNACION:			PORCENTAJES DE CONVERSION SERONEGATIVOS A SEROPOSITIVOS			
PRE	PERSONAS	SERONEGATIVOS		TIPO I	7/17	41%
		PRE	POST			
TIPO I	12	12	10	TIPO II	5/6	83%
TIPO II	5	5	1	TIPO III	16/18	89%
TIPO III	12	12	2			
TIPO I, III	5	10				
TIPO II, III	1	2		TOTAL	28/41	68%
	35	41	13			

comprendidos entre estos 183 niños, en las etapas pre y post-vacuna. Las conversiones de negativo a positivo ascendieron a un 68 por ciento, cifra relativamente baja si se compara con la del 92 por ciento obtenida entre 361 niños (grupos III, V y VI), a quienes, similarmente, se les administró la vacuna a intervalos de siete días, y quienes fueron ya incluidos en un informe anterior<sup>3</sup>.

## VACUNA ORAL ANTIPOLIOMIELÍTICA

Los arriba citados hallazgos correspondientes al grupo de administración cada siete días pueden compararse con los de otro grupo (XI) de 146 sujetos, cuyo grupo recibió vacuna monovalente a intervalos de quince días. Las edades oscilaron entre los nueve y 23 años, siendo el promedio de trece años. Todos los niños eran residentes de un asilo benéfico. Se emplearon los mismos lotes de vacuna en el mismo orden y a igual dosificación que los descritos anteriormente al referirnos a las administraciones con siete días de intervalo. Se extrajeron muestras sanguíneas al tiempo de la toma inicial, así como 35 días después de la última administración.

En el cuadro 2 se sumarizan los seronegativos tipo-específicos

CUADRO 2  
CAPSULAS MONOVALENTES ADMINISTRADAS A INTERVALOS DE QUINCE DÍAS  
(SUMARIO DE DATOS SEROLOGICOS)  
(GRUPO XI)

DISTRIBUCION DE SERONEGATIVOS PRE Y POST-VACUNACION:			PORCENTAJES DE CONVERSION SERONEGATIVOS A SEROPositIVOS		
	PRE	PERSONAS	SERONEGATIVOS		
			PRE	POST	
TIPO I		9	9	3	TIPO I 7/10 70%
TIPO II		1	1	0	TIPO II 3/3 100%
TIPO III		10	10	4	TIPO III 9/13 69%
TIPO I, III		1	2		
TIPO II, III		2	4		
		23	26	7	TOTAL 19/26 73%

encontrados entre estos 146 niños tanto antes como después de la vacunación. Las conversiones negativo a positivo se tradujeron en una cifra del 73 por ciento, a compararse con un 68 por ciento para los vacunados a intervalos de siete días.

## VACUNA LIQUIDA TRIVALENTE

Dos grupos de niños (XIVb y XXII) recibieron dosis únicas de vacuna líquida trivalente, que contenían aproximadamente  $10^{6.1}$ TCD<sub>50</sub> de cada uno de los tres tipos de virus polio. Las edades de los niños fluctuaron entre los dos y doce años, siendo el promedio de nueve años. Sólo tres de los 167 niños eran menores de seis años, y todos residían en colonias infantiles. Se tomaron muestras de sangre al tiempo de la vacunación así como siete semanas después.

Los seronegativos tipo-específicos correspondientes a las etapas pre y post-vacuna de estos 167 niños se suman en el cuadro III.

CUADRO 3  
VACUNA LIQUIDA TRIVALENTE  
(SUMARIO DE DATOS SEROLOGICOS)  
(GRUPOS XIV<sub>B</sub> Y XXII)

DISTRIBUCION DE SERONEGATIVOS PRE Y POST-VACUNACION:				PORCENTAJES DE CONVERSION SERONEGATIVOS A SEROPOSITIVOS		
PRE	PERSONAS	SERONEGATIVOS		TIPO I	14/15	93.4%
		PRE	POST			
TIPO I	9	9	1	TIPO II	6/14	42.8%
TIPO II	9	9	8	TIPO III	12/13	92.3
TIPO III	9	9	1	TOTAL	32/42	76.2
TIPO I, II	3	6				
TIPO I, III	2	4				
TIPO II, III	1	2				
TIPO I, II, III	1	3	-			
	34	42	10			

La conversión negativo a positivo ascendió al 76 por ciento para los tres tipos de virus polio. Parece pues indicarse que bajo nuestras condiciones de ensayo la vacuna trivalente rindió cifras de conversión negativo a positivo comparables con las obtenidas empleando administración de cápsulas monovalentes a bien siete o quince días de intervalo.

#### COMENTARIOS

De los 496 niños incluidos en la vacunación monovalente o trivalente, sólo 92 carecían en el momento de la vacunación, de anticuerpos para uno o más tipos de virus polio. Colectivamente, estos 92 niños representaban un total de 109 seronegativos tipo-específicos, lo que indica un nivel de inmunización natural relativamente alto entre los niños cubanos estudiados. Las cifras de conversión seronegativo a seropositivo calculadas a base de datos obtenidos en poblaciones semejantes se prestan a variaciones considerables, a menos que se estudien mucho mayores números de niños que los observados por nosotros. Se ha sugerido y se describe en el apéndice un criterio, a base del cual puede expresarse la inmunidad contra los virus polio, de manera mejor, más completa y más informativa que usando los porcentajes de conversión o los promedios geométricos de titulación

VACUNA ORAL ANTIPOLIOMIELÍTICA

de anticuerpos. Se trata del índice de susceptibilidad, mediante el cual se procura expresar el riesgo relativo de poliomiélitis parálitica en una comunidad de la que se hayan tomado un número representativo de muestras. Se presupone que el número de seronegativos de la población en estudio constituye una indicación de las posibilidades de que se desarrolle la enfermedad en su forma parálitica en presencia de cepas virulentas de virus. El riesgo máximo sería del ciento por ciento en una población de triple-negativos. Las infecciones naturales reducen progresivamente este riesgo máximo de manera que la proporción de seronegativos a seropositivos en cualquier momento dado constituye una medida del potencial poliomiéltico. En el cuadro IV se ilustran los índices de susceptibilidad correspondientes a

CUADRO 4  
 INDICES DE SUSCEPTIBILIDAD CORRESPONDIENTES  
 A VARIOS GRUPOS DE NIÑOS CUBANOS VACUNADOS CON VACUNA  
 A VIRUS VIVOS ATENUADOS

GRUPOS DE ENSAYO	TIPO DE VACUNA	DIAS DE INTERVALO	NUMERO DE NIÑOS	SERONEGATIVOS TIPO-ESPECIFICOS		INDICES SERONEGATIVOS	
				PRE	POST	PRE	POST
9,8	Mono	7	183	41	13	7.46	2.36
3,5,6*	"	7	361	76	6	7.02	0.60
11	"	15	146	29	7	5.9	1.6
8*	"	21-35	165	15	5	4.7	1.6
2*	"	0	62	36	4	19.3	2.1
14a-18**	TRIVAL.	0	360	91	11	8.4	1.0
14b,22	"	0	167	42	10	8.4	2.0
TOTAL			1384	327	56	7.87	1.34

\* REPORTADOS PREVIAMENTE (3)  
 \*\* REPORTADOS PREVIAMENTE (4)

las etapas pre y post-vacuna de varios de los grupos vacunados en Cuba.

Aquí puede observarse que, a pesar de porcentajes variables de conversiones negativo a positivo, tanto tipo específico como totales, el potencial poliomiéltico residual neto se redujo en estos niños vacunados, al bajo nivel de una población adulta, en la que es más infrecuente la poliomiélitis parálitica.

## OBSERVACIONES CLINICAS

Según ya hemos mencionado en relación a los grupos descritos anteriormente, entre los niños que recibieron las cepas de virus polio atenuados durante este estudio no ha ocurrido ningún caso de enfermedad atribuible a la vacunación. Existen, sin embargo, varias observaciones respecto a enfermedades pre-existentes y concurrentes, las cuales son de interés en cuanto a la administración de la vacuna oral antipoliomielítica a virus vivos atenuados.

*Parasitismo intestinal:* En una de las colonias infantiles se hizo un estudio del parasitismo entre los niños, habiéndose hecho correlación entre los hallazgos obtenidos durante el mismo y los estudios de anticuerpos contra virus polio. En 22 niños con *Giardia lamblia* quienes estaban bajo tratamiento con Atebrina se encontraron tres seronegativos para el tipo I, dos de los cuales convirtieron, y un seronegativo para el tipo III, que también se hizo positivo. Los restantes dieciocho niños infestados con *G. lamblia* eran todos triple-positivos, y diecisiete de ellos experimentaron respuestas "booster" cuádruples cuando menos, para uno o más tipos de virus polio.

Sesenta y siete de los niños tenían *Trichuris trichuria*, *Ascaris lumbricoides* o *Endamoeba coli* así como diversas combinaciones de estos parásitos. En este grupo de niños habían dieciseis seronegativos tipo-específicos que incluían los tres tipos de virus polio. Trece de los dieciseis convirtieron; seis para el tipo I, seis para el tipo III y uno para el tipo II. Persistió un seronegativo para cada uno de los tres tipos de virus. Entre los restantes niños triple-positivos parasitados, todos, a excepción de doce, manifestaron respuestas "booster" cuando menos cuádruples, hacia uno o más de los tres tipos de virus polio.

*Parotiditis:* Recibieron la vacuna oral antipoliomielítica a virus vivos atenuados diecisiete niños con parotiditis infecciosa. Entre ellos había un niño que carecía de anticuerpos para el tipo I y otro negativo para el tipo III. Ambos hicieron conversión negativo a positivo. De los restantes quince niños, todos triple-positivos, ocho mostraron respuestas "booster" a uno o más de los tipos de virus polio.

*Influenza:* Hubo un solo seronegativo tipo-específico entre seis niños quienes padecieron influenza durante el programa de vacuna-

#### VACUNA ORAL ANTIPOLIOMIELÍTICA

ción oral. Este, que era para tipo III, convirtió, y tres de los restantes cinco niños mostraron respuestas "booster" para uno o más tipos de virus polio.

*Herpangina:* Durante el invierno de 1959/60, fueron admitidos en el Sanatorio de la Covadonga de La Habana, un número de niños que presentaban cuadros clínicamente típicos de herpangina. Sus edades oscilaban entre los catorce meses y cinco años. Estando algunos afebriles, pero habiendo aún ulceración de los pilares anteriores del paladar; estos niños recibieron una dosis de la vacuna trivalente a virus polio atenuados, tras haberseles tomado muestras fecales y sanguíneas. No se han completado aún los exámenes de laboratorio de las heces fecales. Hasta ahora se han aislado de las heces pre-vacuna tres virus entéricos no-poliomielíticos y aún no-identificados, habiéndose verificado tal aislamiento bien en cultivo de tejido o bien en ratón de un día de nacido. Asimismo se ha recobrado virus polio tipo III en varias de las muestras fecales post-vacuna.

Los hallazgos serológicos correspondientes a los sueros pre y post-vacuna de cuatro de los cinco niños, uno de los cuales era triple-negativo, muestran que seis de los siete seronegativos tipo-específicos convirtieron, y que en uno de los niños se registró una respuesta "booster" de 1:64 a 1:1024. El niño triple-negativo hizo una triple-conversión.

Cuando se hayan completado los exámenes de las muestras fecales y sanguíneas correspondientes a estos niños, y se hayan asimismo identificado los virus entéricos no-poliomielíticos a que hemos hecho referencia, daremos a conocer estos datos en otro informe.

#### D I S C U S I O N

Durante los últimos dos años hemos administrado las cepas Cox de virus polio atenuados a aproximadamente diez mil niños en diversas partes de Cuba. La mayoría de estos niños era de dos a doce años de edad. Nuestras investigaciones han incluido la administración de la vacuna en forma de cápsulas así como de líquido. La vacuna monovalente se ha administrado a intervalos de siete, quince y 21 días, así como las tres cepas simultáneamente. La vacuna trivalente líquida se ha administrado en dosis únicas. No han habido

casos de enfermedad neurológica entre estos niños vacunados ni se han observado efectos secundarios desfavorables atribuibles a la vacuna. Por el contrario, a pesar de problemas de nutrición, abundante infestación parasitaria e infecciones virales concurrentes tales como rubeola, sarampión, varicela, influenza, parotiditis y herpangina, se han obtenido buenas respuestas entre estos niños. La vacuna no ha producido en ningún caso intensificación de las enfermedades concurrentes, ni se ha demostrado tampoco que ellas constituyeran contraindicación para la vacunación.

La rapidez, facilidad y eficacia de la vacunación trivalente bajo las condiciones que prevalecen en Cuba, hacen de la misma el método de elección. Opinamos que, mediante la reducción de la susceptibilidad residual colectiva de los niños a un nivel comparable con el de la población adulta, según se aprecia en índice de susceptibilidad, la poliomielitis como problema de salud pública en Cuba, desaparecerá.

## A P E N D I C E

### EL INDICE DE SUSCEPTIBILIDAD: UN METODO DE EXPRESION DEL ESTADO DE INMUNIDAD CONTRA VIRUS POLIO

$$\frac{\text{Número total de seronegativos tipo-específicos} \times 100}{\text{Número de sujetos estudiado} \times 3} = \text{Índice de Susceptibilidad}$$

Teóricamente, cada individuo constituye una potencial víctima de ataque paralítico por cada uno de los tres tipos de virus polio. De ahí que el máximo de posibilidades de enfermedad paralítica en cualquier población es tres veces el número de personas comprendidas en el grupo. El número de seronegativos observados entre los sujetos estudiados refleja el grado de reducción del riesgo máximo por consecuencia de infecciones naturales ambientales. Al dividir el número de seronegativos tipo-específicos por el número máximo teórico, y multiplicar el resultado por cien, se obtiene el porcentaje teórico de posibilidades de enfermedad paralítica que aún resta a una comunidad en la que se haya estudiado un número adecuado de individuos. Es conveniente la designación de "índice de susceptibilidad" para expresar la cifra así obtenida.

Epidemiológicamente, tal índice brinda más información respecto a la población estudiada que los promedios geométricos de

titulación de anticuerpos, ya que éstos últimos sí varían de acuerdo con los niveles de anticuerpos, pero no indican de manera precisa los cambios en el número de susceptibles. Los porcentajes de conversión, por otra parte, no exponen por sí solos la relación entre los seronegativos y el estado de inmunidad de la comunidad entera.

El índice de susceptibilidad constituye un método sencillo de comparar los unos con los otros, poblaciones, grupos de edad, grupos socioeconómicos y métodos de inmunización. Asimismo puede resultar útil para determinar cuándo y dónde deben iniciarse medidas de inmunización. Por ejemplo, en el trabajo de Cox y colaboradores<sup>4</sup> donde se informa sobre 933 empleados de la Laboratorios Lederle, quienes recibieron la vacuna trivalente, se citan 742 seronegativos tipo-específicos en las muestras pre-vacuna, y sólo 88 en las correspondientes a la post-vacuna. Los índices de susceptibilidad pre y post-vacuna, basados en estos datos, son de 26,5 y 3,14 respectivamente. Estos índices pueden compararse con los basados en los datos pre-vacuna de Medellín, Colombia, 1959, presentados por el Dr. Abad-Gómez y colaboradores<sup>5</sup> en la 1ª Conferencia Internacional Sobre Vacunas a Virus Vivos. A continuación citamos dichos datos tabulados por edades.

PRE-VACUNACION

INDICES DE SUSCEPTIBILIDAD HACIA VIRUS POLIO, EXPRESADOS POR EDADES DURANTE LA LA INTER-EPIDEMIA Medellín, Colombia, 1959

Edad en años	Número de personas	Seronegativos			Seronegativos totales	Índice de Susceptibilidad
		I	II	III		
< 1	41	26	33	38	97	79.0
1	66	35	49	44	128	64.6
2	91	41	47	49	137	50.0
3	84	22	31	32	85	33.7
4	96	15	21	22	58	20.1
5 a 9	389	34	49	50	133	11.4
10 a 15	147	5	7	15	27	6.1
Sangres de cordón	133	18	15	29	62	14.0

F. S. MARKHAM.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—*Embil, Jr., J.; Castellanos, A., and Martín Jiménez, R.*—A Clinical and Serological Study of the Response of Cuban Children to Oral Vaccination with Attenuated Poliovirus Vaccines. Presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas a Virus Vivos. Washington, D. C. (Junio 22-26) 1959.
- 2.—*Cabasso, V. J.; Jervis, G. A.; Moyer, A. W.; Roca-García, M.; Orsi, R. V., and Cox, H. R.*—Cumulative Testing Experience with Consecutive Lots of Oral Poliomyelitis Vaccine. Presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas a Virus Vivos. Washington, D. C. (Junio 22-26) 1959.
- 3.—*Embil, Jr., J.*—Responses of Cuban Children to Oral Vaccination with Living Attenuated Poliovirus Vaccines - A Clinical and Serological Study: *British Medical Journal*, 1:1157-1162 (April 16) 1960.
- 4.—*Cox, M. R.; Cabasso, V. J.; Embil, Jr. J.; Markham, F. S.; Moses, M. J.; Moyer, A. W.; Roca-García, M., and Ruegsegger, J. M.*—Further Studies on Immunological Responses to Trivalent Oral Poliomyelitis Vaccine. A ser presentado en la II Conferencia Internacional sobre Vacunas a Virus Vivos. Washington, D. C. (June) 1960.
- 5.—*Abad Gómez, H.; Gaviria, D.; Piedrahíta, F.; Galdós, M. and Martins da Silva, M.*—Vaccination of 133,000 Children under 10 years of Age with Live Attenuated Poliovirus in Medellín, Colombia - Preliminary Report. Presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas a Virus Vivos. Washington, D. C. (June 22-26) 1959.