

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Circulación silenciosa de poliovirus demostrada por interferencia a los enterovirus no polio

Dr. Pedro Más Lago,<sup>1</sup> Lic. Luis Sarmiento,<sup>2</sup> Dra. Janepsy Díaz,<sup>3</sup> Dr. Ángel Goyenechea,<sup>4</sup> Dr. Manuel Díaz<sup>5</sup> y Dr. Julio Barrio<sup>6</sup>

### RESUMEN

Se obtuvieron muestras de heces semanalmente, en niños menores de 3 años para aislar los poliovirus y enterovirus no polio, con el objetivo de incrementar el conocimiento de las circulaciones de los derivados de la vacuna durante las campañas masivas. Los esquemas de vacunación continua permiten la circulación de esos virus durante grandes períodos de tiempo. En los niños se demostró una interferencia de los enterovirus no polio por los poliovirus vacunales. Sin embargo, mientras los bajos porcentajes de enterovirus no polio no mostraron diferencias significativas, sí se encontró en los altos porcentajes de poliovirus vacunales aislados en niños menores de 1 año en relación con los de 1 y 2 años. Basados en esa contradicción, se estimó la circulación silenciosa de los poliovirus por cálculos matemáticos. Con los poliovirus estimados se permitió obtener las curvas simuladas. Posteriormente, en otra investigación se confirmaron los resultados por métodos inmunológicos.

**Palabras clave:** Poliovirus, interferencia, circulación silenciosa, VOP, seroconversión,

La Asamblea Mundial de la Salud y la Organización Mundial de la Salud aprobó en 1988 la resolución de la erradicación mundial del poliovirus salvaje, lo cual debía cumplirse al final del año 2000<sup>1</sup> y posteriormente se ha prolongado el plan hasta el año 2005. Para el año 2004, si se erradica la circulación del poliovirus salvaje, se tendrá la responsabilidad de continuar la política y estrategia con la inmunización en los países, los cuales tienen muchas diferencias ambientales, de recursos económicos y organización y posibilidades de los sistemas de salud. En definitiva la responsabilidad de la Comisión de Vacunación se tomará en resultados de investigaciones, en las

cuales todavía quedan varias incógnitas relacionadas con la circulación del poliovirus vacunal, su regresión de la atenuación y los sistemas más efectivos para contener la circulación de los poliovirus. Entre estas importantes incógnitas se encuentran los brotes silenciosos<sup>2</sup> y otras formas de circulación en que se han producido formas clínicas con cepas derivadas de las de *Sabin*.<sup>3-6</sup> Los brotes silenciosos pudieran ser explicados por la persistencia de los poliovirus vacunales en inmunodeficientes excretores del virus durante largo tiempo. Estos brotes pueden estar relacionados, y de alguna forma parecida con circulación silenciosa de poliovirus en niños con anticuerpos previos.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista II Grado en Microbiología. Investigador de Mérito.

<sup>2</sup> Máster en Virología. Licenciado en Microbiología.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Epidemiología.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Titular.

<sup>5</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología.

<sup>6</sup> Máster en Virología. Especialista de I Grado en Microbiología.

Estudios previos demostraron el fenómeno de interferencia por enterovirus no polio (EVNPs) a la VOP.<sup>7-10</sup> Sin embargo, por primera vez fue argumentada por el doctor *Sabin* la utilidad de la interferencia para incrementar la efectividad de la VOP en los países tropicales mediante el uso de campañas masivas.<sup>11,12</sup> En Cuba, desde el inicio del programa contra la poliomielitis, siempre se ha realizado con la estrategia de campañas masivas,<sup>13</sup> la cual al mismo tiempo ha reafirmado que permite la autolimitación de la circulación del poliovirus vacunal.<sup>14</sup> La posible autolimitación de la circulación de los poliovirus, después de las campañas masivas, pudiera explicarse por la inmunidad de mucosa y también debe ser muy importante la reacción por la interferencia de los EVNPs que incrementa rápido la circulación de estos virus, los que consecuentemente interfieren los poliovirus vacunales y en menor cuantía la interferencia ocurrida entre los tipos de los poliovirus vacunales, fundamentalmente la producida por el polio tipo 2 a los otros serotipos.<sup>10,15-18</sup>

El objetivo de esta publicación consiste en divulgar la existencia de circulación silenciosa de poliovirus vacunal, demostrada por la interferencia de enterovirus no polio, producida de forma autolimitada a los 2 meses después de administrada la VOP en forma de campañas masivas.

## MÉTODOS

*Población:* la población estudiada estuvo constituida por los niños menores de 3 años, residentes en 2 áreas de salud de Ciudad de La Habana, a la cual se le administró la segunda dosis de VOP correspondiente a la campaña de vacunación en el año 1998 del programa de erradicación de la poliomielitis en Cuba.

*Muestras de heces:* las muestras de heces fueron obtenidas al azar en los niños menores de 3 años de edad, los cuales fueron seleccionados entre los atendidos en la policlínica de cada área. Las heces se recogieron semanalmente desde la tercera hasta la séptima semana, después de concluida la segunda dosis de la campaña de vacunación en 1998. Posteriormente también fueron recogidas muestras de heces correspondientes a las

semanas 15 y 18. Según el plan, de las muestras se seleccionaban 50 niños de cada área de salud en la población interesada. Los niños fueron incluidos en el estudio con la voluntariedad de los padres o tutores. Los padres fueron informados para la obtención de las muestras, las cuales fueron conservadas en frío (+ 4 °C) y transportadas hasta el policlínico antes de 24 h. Las muestras mantenidas en frío fueron transportadas al Laboratorio de Enterovirus del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) antes de 24 h. En el laboratorio las muestras fueron conservadas en congelación (- 20 °C) hasta ser trabajadas para aislamientos de enterovirus.

*Aislamiento e identificación de poliovirus:* los aislamientos fueron realizados de acuerdo con los métodos recomendados por la OMS con algunas modificaciones,<sup>19</sup> lo que se explica a continuación. De cada muestra de heces se realizó una suspensión aproximadamente a 20 % en solución salina buferada (PBS) y se añadió antibióticos a las dosis usuales. A la suspensión se le añadió cloroformo y se agitó fuertemente. La mezcla fue clarificada con centrifugación a 10 000 rpm y el sobrenadante fue decantado en viales estériles y la muestra conservada en congelación a - 20 °C, hasta ser inoculada en monocapas de células. Para los aislamientos se inocularon 0,2 mL en cada uno de 2 tubos con células de Rhabdomiosarcoma (RD) y de igual forma se inocularon células L20b. Los tubos inoculados fueron incubados a 37 °C y examinados cada 24 h para evidenciar la presencia de efecto citopático (ECP). Las muestras que mostraron ECP fueron congeladas y descongeladas y pasadas a nuevos tubos de células. Las muestras inoculadas que durante 12 d no mostraron ECP se dieron como negativas. En las muestras que mostraron ECP en células L20b fueron identificados por neutralización con sueros hiperinmunes a los poliovirus en mezclas 1 + 2, 1 + 3, 2 + 3 y 1 + 2 + 3, utilizando 50 unidades neutralizantes de cada tipo en la mezcla y 100 TCD<sub>50</sub> del virus aislado (32-320 TCD<sub>50</sub>). Las muestras que mostraron ECP solamente en células RD, se les realizó un pase a células L20b. Si en las células L20b se repite el ECP se procede a la identificación como se hizo anteriormente.

## CÁLCULO PARA DETERMINAR LOS POLIOVIRUS INTERFERIDOS EN NIÑOS DE 1 Y 2 AÑOS

### *Fundamento*

Entre los aislamientos de poliovirus y EVNPs en niños menores de 3 años de edad, se demostró una desproporción en sus porcentajes, la cual debía ser ocurrida por la interferencia.<sup>20</sup> En el análisis por grupos de edades, los poliovirus aislados en niños menores de 1 año tienen porcentajes significativamente más altos que los porcentajes en niños de 1 y 2 años de edad ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, los porcentajes muy bajos de EVNPs aislados entre la cuarta y la sexta semana posvacunal son por la interferencia de los poliovirus; lo cual no tiene diferencias significativas en los 3 grupos de niños.

Basados en esa observación se realizaron los cálculos matemáticos para obtener curvas simuladas de poliovirus con circulación silenciosa en los niños de 1 y 2 años. El cálculo era sobre la base de que la proporción entre poliovirus y EVNPs aislados en los niños menores de 1 año resultó más real al fenómeno de la interferencia. La posible explicación de mayor realidad en los virus aislados en la interferencia en niños menores de 1 año puede ser por mayores aislamientos con niños de 2 dosis de VOP. Por el contrario, los niños de 1 y 2 años que han recibido 4 y 6 dosis de VOP respectivamente tienen porcentajes más bajos de aislamientos de poliovirus, a pesar de los cuales se demuestra una interferencia de los EVNPs similar a los niños menores de 1 año de edad. Los cálculos necesarios para obtener las curvas simuladas de la circulación silenciosa de poliovirus se harán de la forma siguiente:

1. Se calculan los EVNPs interferidos en los niños menores de 1 año, para lo cual se realiza una línea paralela al eje de las coordenadas desde el porcentaje promedio de los EVNPs aislados en las 15 y 18 semanas. En este caso la recta es al nivel del porcentaje de 44,8 %. Desde la tercera hasta la séptima semana se encuentra la diferencia en el porcentaje de los puntos de la curva hasta la recta y se calculó lo que falta según los porcentajes aislados. El total de los EVNPs interferidos de la tercera hasta la séptima semana fue 27,9 enterovirus.
2. Se calculó la cantidad de poliovirus necesaria en niños menores de 1 año para interferir un EVNP, sabiendo que en esos niños el total de 27,9 EVNPs fueron interferidos por 49 poliovirus aislados en las 5 semanas. Se obtuvo como promedio 1,7 poliovirus para interferir un EVNP.
3. Se pone como ejemplo el cálculo en los niños de 2 años de edad. Para ello se realiza el estimado del total de los EVNPs interferidos como se realizó en el primer cálculo. La recta paralela a la coordinada es al nivel 55,2 %. Desde la tercera hasta la séptima semana en total fueron interferidos 48,4 EVNPs en los niños de 2 años. Si para un EVNP interferido fue necesario 1,7 poliovirus calculados en los niños menores de 1 año, en los 48,4 EVNPs interferidos en los niños de 2 años serán necesarios 82,3 poliovirus.
4. En los niños de 2 años se aislaron 31 poliovirus en las 5 semanas. Por esto se pueden calcular los porcentajes aislados en cada semana desde la tercera hasta la séptima, lo cual le correspondió 12,9; 19,3; 32,3; 25,8 y 9,7.
5. De acuerdo con esos porcentajes se distribuirán los 82,3 poliovirus a los cuales les toque 10,6; 15,9; 26,6; 21,2 y 8,0 a las semanas correspondientes.
6. Por último se presentarán los porcentajes como aislamientos de acuerdo con las muestras recibidas en cada semana en las cuales se corresponderían 30,3; 41,8; 61,9; 49,3 y 27,6 %. De esa forma se obtienen los datos para realizar la curva "simulada" por el cálculo matemático.

### *Confirmación*

Para confirmar el resultado de las curvas simuladas con los cálculos de poliovirus por la interferencia de los EVNPs se utilizó el método inmunológico, con el fin de demostrar que se obtenían resultados semejantes a la circulación silenciosa de poliovirus. Para ello, en el año 2001, se seleccionó otra área de salud del mismo municipio de la ciudad de La Habana y se tomaron 50 niños menores de 1 año y 2 años en cada grupo, en los cuales se obtuvo la voluntariedad de sus padres o tutores para incluirse en la investigación.

*Muestras de heces:* las madres de los hijos fueron instruidas para la obtención de una muestra

de heces, su conservación y transporte hasta la estación epidemiológica del área, donde fue conservada en frío a + 4 °C, y desde allí se trasladó al Laboratorio de Enterovirus del IPK. Las muestras de heces fueron obtenidas 4-5 semanas después de concluida la segunda dosis de VOP en la campaña de vacunación en el año 2001. En todos estos niños se verificó en el carné de vacunación que ya habían recibido la quinta dosis de VOP.

*Muestras de sangre:* antes y 5 semanas después de la 6ta. dosis de VOP se obtuvieron muestras de sangre recogidas en papel de filtro marca Advantec, facturada por *Toyo Rishi Kaisha*, Ltad, Japón, con punción del talón de los pies. Los papeles de filtro con la sangre absorbida fueron dejados hasta secar durante 5-10 min y transportados hasta el IPK, donde fueron conservados a + 4 °C hasta ser trabajados.

*Determinación de anticuerpos neutralizantes:* la sangre se diluyó con PBS que contenía antibióticos, fue realizada según las instrucciones de los proveedores. En la dilución se obtuvo una concentración de la sangre 1:10. La determinación de los anticuerpos neutralizantes se efectuó con el método recomendado por el Programa Ampliado de Vacunación con ligeras modificaciones como las realizadas antes.<sup>14</sup>

## RESULTADOS

*Aislamientos de poliovirus:* las muestras de heces obtenidas en el año 1998 fueron corres-

pondientes a 677 niños, cuyas edades estaban incluidas de 0 hasta 35 meses. Los porcentajes de polio en niños con las distintas edades, se mantuvieron relativamente constantes desde la 3ra. hasta la 6ta. semana y declinó a la 7ma. En las semanas 15 y 18 no se obtuvieron aislamientos de poliovirus. Al comparar los porcentajes de aislamientos de poliovirus se encontró significativamente más altos en los niños menores de 1 año que en los de 1 y 2 años. (p con corrección de Yates 0,028 y 0,001) (tabla 1). Sin embargo los porcentajes de niños de 1 y 2 años no tuvieron diferencia significativa (p con corrección de Yates 0,37). El porcentaje total de aislamiento de poliovirus vacunal por grupos de edades fue 26,8 % para los niños menores de 1 año, 15,6 % en los de 1 año y 12,0 % los niños de 2 años. El comportamiento del aislamiento de los EVNPs, sin embargo, fue opuesto a los poliovirus. El porcentaje de heces positivas a EVNPs en las distintas edades fue bajo desde la 3ra. hasta la 6ta. semana, incrementándose rápidamente en la 7ma. semana y manteniéndose a esos altos porcentajes durante las 15 y 18 semanas. Los porcentajes de aislamientos en las distintas edades no mostraron diferencias significativas (p con corrección de Yates 0,06; 0,2 y 0,4) (tabla 2). Los porcentajes totales de aislamientos de EVNPs por grupos de edades fueron 28,9 % en los niños menores de 1 año, 42,6 % en los de 1 año y 36,4 % a los de 2 años.

En las figuras 1 y 2 se presentan las curvas de los porcentajes de aislamientos de poliovirus y

**TABLA 1.** Casos y porcentajes de aislamientos de poliovirus según semanas

Edad	3ra. semana		4ta. semana		5ta. semana		6ta. semana		7ma. semana		15ta. semana		18va. semana		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%								
< 1 año <sup>a</sup>	39	41,0	24	29,1	24	50,0	22	40,9	18	27,8	26	0,0	27	0,0	180	7,2
1 año <sup>b</sup>	26	23,1	30	30,0	33	30,1	25	28,0	43	9,3	39	0,0	34	0,0	230	5,6
2 años <sup>c</sup>	35	11,4	38	15,8	43	23,2	46	17,4	29	10,3	35	0,0	32	0,0	258	2,0

a - b: = 0,028 a - c: p = 0,001 b - c: p = 0,37

**TABLA 2.** Casos y porcentajes de aislamientos de enterovirus no-polio según semana

Edad	3ra. semana		4ta. semana		5ta. semana		6ta. semana		7ma. semana		15ma. semana		18ma. semana		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%								
< 1 año <sup>a</sup>	39	28,2	24	33,3	24	4,2	22	13,6	18	33,3	26	38,5	27	48,1	180	8,9
1 año <sup>b</sup>	26	26,9	30	10,0	33	39,4	25	36,0	43	60,5	39	61,5	34	47,0	230	2,6
2 años <sup>c</sup>	35	51,4	38	26,3	43	11,6	46	19,6	29	51,7	35	62,8	32	46,9	258	6,4

a - b: p = 0,06 a - c: p = 0,2 b - c: p = 0,4

EVNPs en los niños menores de 1 año, y 2 años de edad; desde la 3ra. hasta la 7ma. semana y las rectas paralelas a las coordenadas al nivel del promedio de los porcentajes de aislamientos en las semanas 15 y 18. La figura 3 corresponde a la curva “simulada” de circulación de poliovirus en los niños de 2 años para ser observada con los poliovirus y EVNPs aislados en cultivos de células. La diferencia entre los poliovirus aislados en los niños menores de 1 año y los de 2 años desapareció con los poliovirus

calculados en los niños de 2 años (p con corrección de Yates 0,69). En los niños de 1 año también tuvieron un aislamiento de poliovirus más bajo que en los niños menores de 1 año, lo cual desapareció después de los cálculos (p con corrección de Yates 0,3) (datos no demostrados). Los poliovirus obtenidos con los cálculos realizados en los niños de 2 años fueron similares a los obtenidos con los cálculos en los niños de 1 año, porque se mantuvieron sin diferencia estadística (p con corrección de Yates 0,1).

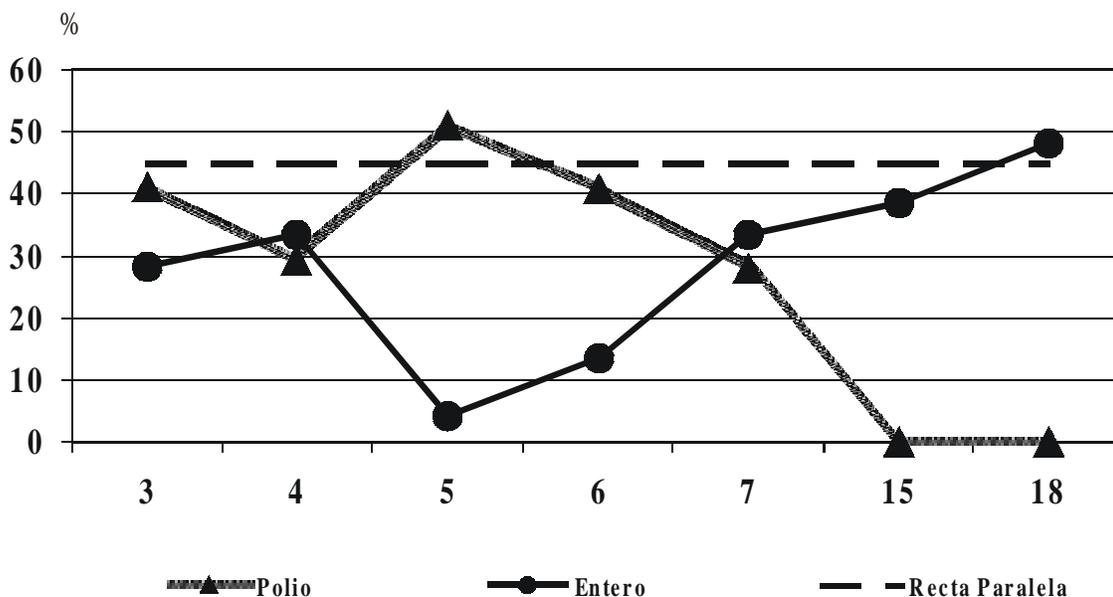


Fig. 1. Porcentaje de aislamientos de poliovirus, otros enterovirus y recta paralela al nivel de EVNPS normal en niños menores de 1 año según semanas, %.

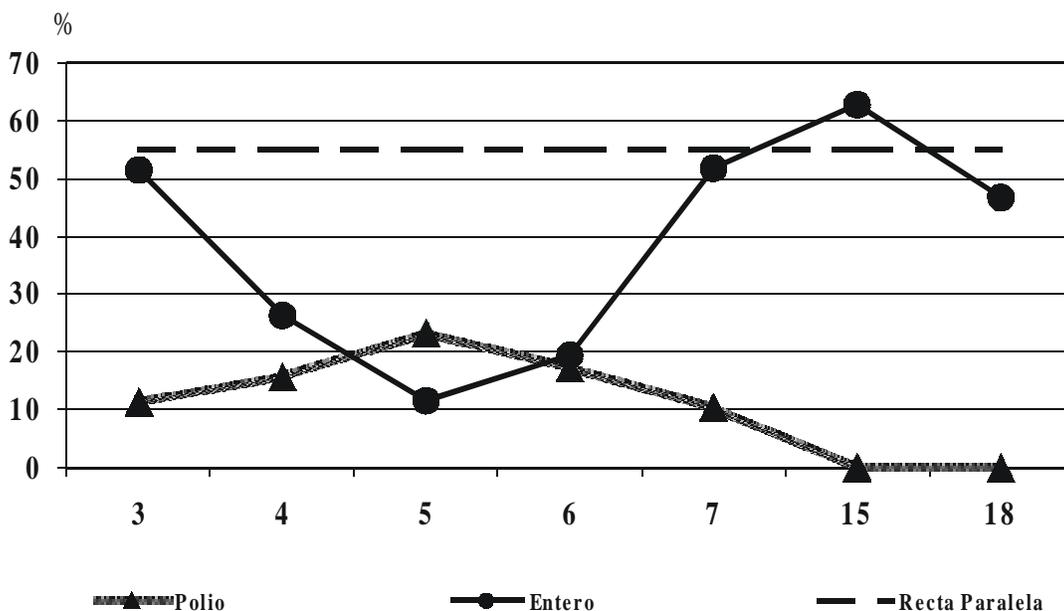


Fig. 2. Curva de porcentaje de aislamientos de polio, otros enterovirus y recta paralela al nivel de EVNPS normal en niños de 2 años, según semanas, %.

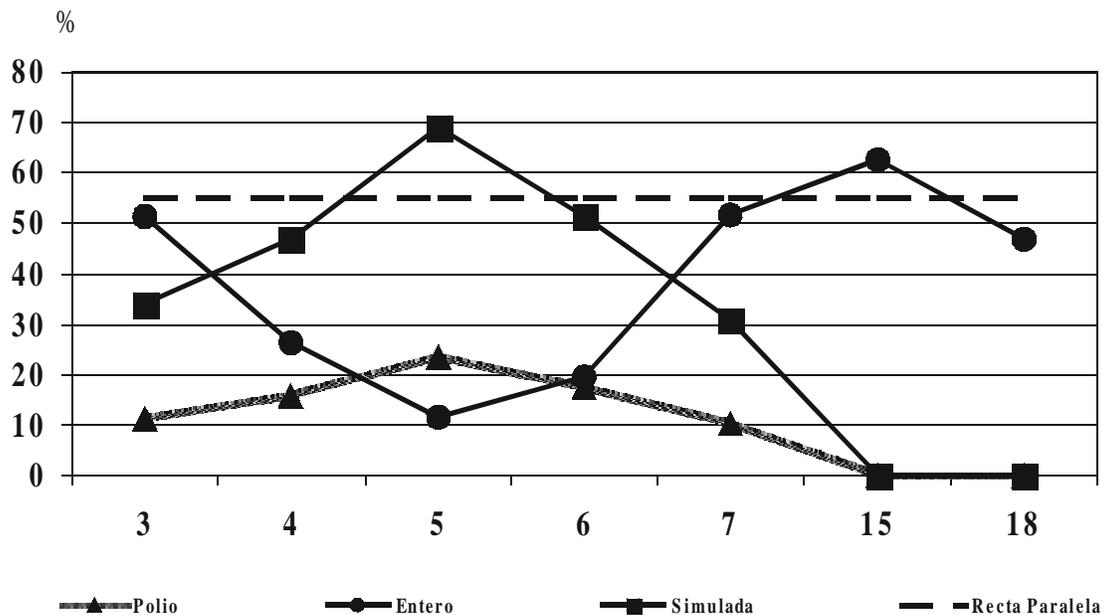


Fig. 3. Curvas de porcentajes de aislamientos de poliovirus, otros enterovirus y curva simulada de poliovirus en niños de 2 años, %.

En los aislamientos de poliovirus vacunal en los niños de 2 años de edad en las 50 muestras de heces recogidas en la 5ta. semana después de la segunda dosis de VOP administrada en el año 2001 se obtuvo 10,0 % de excretores de virus (tabla 3). En 18 de 49 (36,7 %) niños investigados se detectó un incremento de 4 diluciones o más, entre los títulos de los anticuerpos neutralizantes a distintos serotipos de poliovirus en el segundo suero en relación con el primero. La diferencia de los porcentajes de aislamientos y las reactivaciones serológicas tuvieron una diferencia significativa ( $p$  con corrección de Yates 0,02).

TABLA 3. Aislamientos y reactivación a poliovirus en niños con 6 dosis de OPV administradas en campañas masivas

Resultados	Casos	Positivos	Porcentaje
Aislamiento	50	5	10,0
Reactivación	49	18	36,7

$p$  con corrección de Yates = 0,01

## DISCUSIÓN

En la argumentación de los cálculos realizados para poner de evidencia la interferencia como demostración de la circulación silenciosa de

poliovirus vacunal, es muy importante la elección del nivel del porcentaje de los EVNPs aislados para realizar la recta paralela al eje coordenado. Como reacción a la interferencia de los EVNPs se produce una circulación más alta de lo normal al inmediato final de la circulación de poliovirus vacunal. En este caso, con los datos encontrados, es más lógico trazar la recta al nivel del promedio de la circulación en las 15 y 18 semanas. En las 18 semanas después de concluida la campaña, es tiempo suficiente para que ocurra una circulación normal de los EVNPs. Como el objetivo era demostrar el fenómeno y no cuantificarlo exactamente, los autores de este estudio consideran lógico el nivel establecido.

Los aislamientos de EVNPs fueron bajos en los niños menores de 1 año, los de 1 año y los de 2 años de edad, desde la 3ra. hasta la 6ta. semana posterior a la segunda dosis de la campaña de vacunación antipoliomielítica, lo cual puede ser causado por la interferencia producida por la circulación de los poliovirus vacunales. En la séptima semana se incrementaron rápidamente los aislamientos de los EVNPs, manteniéndose muy altos en las 15 y 18 semanas con pequeños cambios en los niños de distintas edades. Es lógico inferir que la circulación de EVNPs en la semana previa

a la administración de la VOP debía ser con aislamientos de porcentajes altos, semejantes a la 7ma. semana. Se observa que desde la 3ra. hasta la 7ma. semanas los aislamientos totales de EVNPs, donde se efectuó la circulación de poliovirus, no tuvieron diferencias significativas entre las distintas edades. Tampoco existió diferencia en los acumulados semanalmente de los aislamientos de EVNPs por los grupos de edades. Sin embargo, los aislamientos totales de poliovirus vacunales, desde la tercera hasta la séptima semana en los niños de edad menor de 1 año fueron significativamente más altos que los obtenidos en los niños de 1 año y 2 años. También en los acumulados semanalmente se mantuvieron las diferencias de aislamientos de poliovirus más altos en los niños menores de 1 año en relación con los niños de 1 y los de 2 años de edad. Los aislamientos más bajos en los niños de 1 y 2 años de edad pudieran ser explicados por haber recibido más dosis de VOP (4 y 6 dosis de VOP a esas edades respectivamente), y más aislamientos en los niños menores de 1 año por haber recibido menos dosis de VOP (dosis); lo cual es una circulación de los poliovirus vacunales posiblemente más real que lo detectado por cultivos de células.

El área circunscripta por las curvas de aislamientos de poliovirus y EVNPs desde la 4ta. hasta la 6ta. semanas en los niños menores de 1 año, pudiera ser interpretada como una representación de la interferencia producida por los poliovirus vacunales a los EVNPs (fig. 1), en lo cual el área es proporcional a la interferencia producida. En la figura 2, donde se representan las curvas de circulación de polio vacunal y EVNPs en los niños de 2 años, se demuestra que en el área propuesta como representante de la interferencia no es proporcional, debido a la curva tan baja por los porcentajes de los poliovirus; lo cual osciló entre 10 y 20 %, mientras que la curva de los porcentajes de los EVNPs en esos niños es más parecida entre los 2 grupos de edades. Los resultados fueron similares en los niños de 1 año, aunque no se muestran.

Si se puede inferir, como más real la proporción entre la circulación de los poliovirus vacunales y los EVNPs interferidos en los niños menores de 1 año, se puede calcular cuántos poliovirus eran

necesarios para interferir los EVNPs en los niños de 2 años; lo cual fue explicado anteriormente.

La curva de los poliovirus vacunales de acuerdo con los cálculos, y los EVNPs aislados en los niños de 2 años, se muestra en la figura 3. Se observa el área delimitada, en la cual es más proporcional a los EVNPs interferidos, y por otra parte no existe diferencia significativa entre los polios aislados en los niños menores de 1 año y los calculados en los de 2 años de edad.

La interferencia, como medio de detectar y medir la circulación de los poliovirus vacunales, no ha sido reportada con anterioridad. Con el fin de poder usar alguna forma de verificar la realidad de este planteamiento, se ha utilizado el método inmunológico de la reactivación (*booster*) como indicador de replicación de los poliovirus. En la tabla 3 se observa que en niños con la 6ta. dosis de VOP administrada en forma de campañas masivas, se produjo 36,7 % (18/49) de reactivación a algún tipo de poliovirus, mientras en las 5 semanas después de la administración del VOP, se obtuvo solamente 10 % (5/50) de aislamiento de algún serotipo de poliovirus. Entre la reactivación y los aislamientos en cultivos de células de gran sensibilidad, tienen una diferencia significativa (p con corrección de Yates 0,01). Por otro lado, es necesario señalar que el porcentaje de aislamientos de poliovirus en la verificación (5/50) no muestra diferencia significativa con los aislamientos más altos en las 3 + 4 semanas (18/89) donde ocurrió la interferencia en el año 1998 (p con corrección de Yates 0,2).

*Lu CY* y otros, han reportado 9 aislamientos de 18 muestras de heces obtenidas una semana después de la segunda dosis de VOP en esquema de vacunación secuencial de IPV y VOP. En el mismo trabajo se reporta que solamente en 2 (11,1 %) niños tuvieron excreción hasta 28 d.<sup>15</sup> En este trabajo se demostró igual porcentaje de aislamientos en niños con 6 dosis y muestras obtenidas en las 5 semanas, de lo cual podía inferirse que se tuvo una alta sensibilidad, que no fue suficiente en comparación con el método inmunológico.

Los brotes silenciosos<sup>2</sup> y las circulaciones no silenciosas<sup>3-6</sup> de cepas derivadas de las de Sabin, con mayor o menor cambios genéticos, se han producido en países que tienen en común malas condiciones higiénicas, climas tropicales o

subtropicales y sistemas de vacunación continuados (3 dosis de VOP en el primer año de vida). Los autores de este estudio piensan que las coberturas altas o bajas de inmunidad son la causa de la diferencia entre las circulaciones silenciosas o no. En Cuba, en el cumplimiento de 41 años con la estrategia de vacunación con VOP en forma de campañas masivas exclusivamente, no se ha demostrado circulación después de 2 meses de concluidas las campañas en cada año.<sup>13,14</sup> La circulación silenciosa, que se reporta en esta información, tiene la característica de ser autolimitada, posiblemente por la interferencia inducida por el incremento rápido de la circulación de los EVNPs, en los cuales es una reacción como interferencia a la pobre circulación de los poliovirus vacunales y quizás menos relacionados con la interferencia intratipo, producida fundamentalmente por el polio tipo 2 a los tipos 1 y 3.

El reporte en Filipinas de un brote producido por el poliovirus tipo 1, derivado de la cepa Sabin, es un ejemplo muy ilustrativo de circulación como generación de esas cepas por el cambio de la forma de vacunación de campañas masivas a la forma continuada.<sup>6</sup> En 1997 en ese país no se continuó la administración de VOP en forma de campañas masivas nacionales y el esquema de vacunación se inició con campañas subnacionales en 3 zonas urbanas de 3 regiones, y en otras áreas se utilizó la vacunación continua. Los 3 casos reportados con infección del polio tipo 1 no se han producido en las áreas con campañas subnacionales y sí donde se ha utilizado la vacunación continua. Ahora se planifica, entre otras medidas, la interrupción de la cepa que está circulando con una gran campaña masiva de vacunación. En conclusión, la vacunación con campañas masivas será la forma de evitar la circulación silenciosa o no silenciosa de cepas derivadas de la Sabin, las cuales son generadas con la vacunación continuada junto con otras condiciones coadyuvantes.

Si bien es real que no se puede establecer una relación directa entre los brotes silenciosos y la circulación silenciosa de poliovirus vacunal, sí se piensa que pueden tener alguna relación entre ambas. Por otro lado, la circulación silenciosa de poliovirus es autolimitada por la misma campaña masiva, que es la misma forma de eliminar los

brotes “silenciosos” o no silenciosos, como fue realizado en Egipto, República Dominicana-Haití, Madagascar y Filipinas.

Es interesante encontrar, que al final de la circulación de poliovirus vacunal administrada en campañas masivas, se produjo un incremento del aislamiento de EVNPs por encima de lo que debía considerarse normal para ese período del año y la edad de los niños. Este fenómeno es más verdadero, porque se ha encontrado en poblaciones con distintas condiciones (cerrada una vez y abiertas 3 veces), con el mismo período del año (4 veces al final del «invierno» cubano). Además, siempre se ha observado con la VOP, 3 veces con las 2 dosis de campañas masivas en niños de menos de 1 año, hasta los 2 años de edad, y en una vez con la segunda dosis. También, se ha observado con 2 VOP de distintas fórmulas de concentración de los virus.<sup>21-23</sup>

Si se utilizara en algunos países la VOP en la época poscirculación de poliovirus salvajes en el mundo, sería aconsejable utilizar la estrategia de campañas masivas en corto tiempo; con lo cual se termina la circulación del poliovirus vacunal, producida por la interferencia con la alta circulación de los EVNPs al final de la campaña, lo que se complementa por la mayoría de inmunidad intestinal en ese momento.

## AGRADECIMIENTOS

A la técnica Rosa Palomera y a los licenciados Magile Fonseca y Luis Morier.

## SUMMARY

Fecal samples were weekly obtained from children under 3 years of age to isolate non-polio poliovirus and enterovirus and to expand the knowledge on circulation of vaccine-derived viruses during mass campaigns. The steady vaccination schedules allow the circulation of these viruses for long periods of time. The interference of non-polio enterovirus by vaccine poliovirus was demonstrated in children. However, the low percentages of non-polio enterovirus did not show significant differences whereas these differences were significant in high percentages of vaccine poliovirus isolated in children under one year-old in comparison with those of 1 and 2 years of age. Based on this contradiction, mathematical calculations estimated the silent circulation of poliovirus that in turn made it possible to draw simulated curves. The results were later confirmed in another research work by using immunological methods.

**Key words:** Poliovirus, interference, silent circulation, VOP, Seroconversion.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Geneva: World Health Organization; 1988.
2. Manor Y, Handsher R, Halmut T, Neuman M, Bobrov A, Rudich H, et al. Detection of poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases in Israel and the Palestinian Authority. *J Clin Microbiol* 1999;37:1670-5.
3. WHO. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus, Egypt. *WER* 2001;76:27-9.
4. CDC. Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *MMWR* 2001;50:147-8.
5. WHO. Acute flaccid paralysis associated with circulation vaccine-derived poliovirus, Philippines, 2001. *WER* 2001;76:319-20.
6. ———. Paralytic poliomyelitis in Madagascar, 2002. *WER* 2002;77:241-2.
7. Montefiere DG. Problems of poliomyelitis immunization in countries with warm climates. International Conference on the Application of Vaccine Against Viral, Rickettsial and Bacterial Diseases of Man. Washington 14-18 December:WHO; 1970. pp. 182-5.
8. Fang-Chou K, De-Xiang D, Ou-Sheng S, Ji-Tian N, Hong-Hui Y. Poliomyelitis in China. Especial Report. *J Infect Dis* 1982;146:552-7.
9. Arya SC. Non-immunological facets of poliovirus vaccines. *Vaccine* 1990;8:179.
10. Morag A, Abed Y, Schoub BD, Lifshitz A, Zakay-Rones Z. Enteric viral infections in Gaza children-incidence and associated factors and phenomena. *Isr J Med Sci* 1995;31:49-53.
11. Sabin AB, Ramos-Álvarez J, Álvarez-Amezquita JW, Pelen RM, Michaela I. Live orally given poliovirus vaccine. Effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses. *JAMA* 1960;173:1521-6.
12. Sabin AB, Ramos-Álvarez J, Pelen M, Michaels RN, Spigland I, Koch M, et al. Effects of rapid mass immunization of a population with live oral poliovirus vaccine under conditions of massive enteric infection with other viruses. Live poliovirus vaccine. Second Internac. Geneva:PAHO/WHO;1960. pp. 377-85. (Confer. Scient. Pub. No. 50)
13. Más LP. Eradication of poliomyelitis in Cuba: a historical perspective. *Bull World Health Organ* 1999;77:681-7.
14. Más LP, Cáceres VM, Galindo MA, Gary HE Jr, Valcárcel M, Barrios J, et al. Persistence of vaccine-derived poliovirus following a mass vaccination campaign in Cuba: implications for stopping polio vaccination after global eradication. *Int J Epidemiol* 2001;30:1029-34.
15. Lu CY, Kao CL, Lee CY, Lee PI, Huang LM. Immunogenicity and fecal poliovirus excretion in sequential use of inactivated and oral poliovirus vaccine. *J Formos Med Assoc* 2001;100:513-8.
16. Wu CM, Zheng HY, Ren YL. Immune interference of enteroviruses to immune response of TOPV in subtropical areas. (Article in Chinese). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1996;17:233-5.
17. Patriarca PA, Wrihr PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis* 1991;13:926-39.
18. Patriarca, PA, Laender F, Palmeira G, Oliveira MJ, Lima Filho J, Dantes MC, et al. Randomised trial of alternative formulations of oral poliovaccine in Brazil. *Lancet* 1988;1:429-33.
19. Manual for the virological investigation of polio. Geneva:WHO/EPI/GEN.1997.p.4.
20. Más Lago P, Gary HE Jr, Sarmiento L. Poliovirus detection in wastewater and stools following an immunization campaign in Havana, Cuba. *Int J Epidemiol* 2003; 32:772-7.
21. Más Lago P, Louzara C, Beltrán J, Jacobo M, Palomera R. Circulación de poliovirus en la población infantil de Cuba. *Bol Ofic Sanit Panam* 1979;87:443-9.
22. Díaz TJ. Circulación y persistencia de poliovirus vacunal en niños con diferentes dosis de VOP. Tesis para Master en Epidemiología. Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí». Cuba, 2002.
23. Más Lago P, Ferrer GH, Goyenechea HA. Infección con poliovirus vacunal en niños con anticuerpos neutralizantes homólogos inducidos por vacunaciones previas con VOP. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2003;41 (en prensa).

Recibido: 4 de febrero de 2004. Aprobado: 18 de marzo de 2004.  
 Dr. *Pedro Más Lago*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del Mediodía, Km 16, La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: pmasl@ipk.sld.cu