



Revista Española de Salud Pública

ISSN: 1135-5727

resp@msc.es

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e
Igualdad
España

Pérez Gallardo, Florencio; Valenciano Clavel, Luis; Gabriel y Galán, Jesús
RESULTADOS DE LA CAMPAÑA NACIONAL DE VACUNACIÓN ANTIPOLOMIÉLITICA POR VÍA
ORAL EN ESPAÑA (ESTUDIO VIROLÓGICO Y EPIDEMIOLÓGICO)

Revista Española de Salud Pública, vol. 87, núm. 5, septiembre-octubre, 2013, pp. 523-540

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17029171011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ORIGINAL

RESULTADOS DE LA CAMPAÑA NACIONAL DE VACUNACIÓN ANTIPOLIOMIELÍTICA POR VÍA ORAL EN ESPAÑA (ESTUDIO VIROLÓGICO Y EPIDEMIOLÓGICO)

Florencio Pérez Gallardo, Luis Valenciano Clavel y Jesús Gabriel y Galán
Centro Nacional de Virus

RESUMEN

Fundamentos. A partir de los resultados de los estudios epidemiológicos realizados en 1958 se decidió emplear la vacuna oral tipo Sabin. El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de la campaña nacional de vacunación de 1963 y 1964.

Métodos. La campaña nacional ofreciéndola a todos los niños españoles entre dos meses y 7 años. En la primera fase de la campaña nacional se empleó virus polio tipo 1 y fueron vacunados 4.400.000 niños, es decir, el 95% de la población de entre dos meses y 7 años. En la segunda fase la vacuna fue trivalente con los tipos 1, 2 y 3 y cubrió a 4.680.000 niños, lo que representó el 98,8 por 100.

Resultados. En la primera fase ocurrieron 26 casos de poliomielitis en niños vacunados, 18 habían sido producidos por el virus tipo 3 y por el tipo 2. En la fase 2 se confirmaron virologicamente 27. Desde el 1 de junio hasta el 31 de diciembre de 1964 se confirmaron 14 casos, 9 en sujetos no vacunados, 4 recibieron una sola dosis de vacuna oral y 1 había recibido las dos dosis de la campaña. Desde el 1 de enero al 1 de octubre de 1965 se confirmaron 18 casos, 8 en sujetos no vacunados por vía oral y 7 sólo habían recibido una dosis de esta vacuna; en 3 se desconocía el estado de vacunación. En niños vacunados con dos dosis de vacuna oral hubo 0 casos.

Conclusión. La evolución de la poliomielitis en nuestro país sufrió un cambio radical desde la introducción de la vacuna antipoliomielítica oral. Las cifras anuales de casos descendieron vertiginosamente, desapareciendo por completo la elevación estacional de la curva de incidencia.

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

ABSTRACT

Results of the Spanish National Campaign of Oral Vaccination Polio 1963-1964 (Virological and Epidemiological Study)

Background. From the results of epidemiological studies in 1958 was decided to use oral vaccine Sabin type. The aim of this work is to evaluate the impact of the national vaccination campaign of 1963 and 1964.

Methods. The national campaign offering it to all Spanish children between two months and seven years. In the first phase of the national campaign was employed polio virus type 1 and 4,400,000 children were vaccinated, ie 95% of the target population. In the second phase was trivalent vaccine types 1, 2 and 3 and covered 4,680,000 children, representing 98,8 per 100.

Results. In the first phase 26 polio cases occurred in vaccinated children, 18 had been produced by the virus type 3 and type 2. In phase 2 were confirmed virologically 27. From 1 June to 31 December 1964 14 cases were confirmed, 9 in unvaccinated people, 4 received a single dose of oral vaccine and one had received two doses of the campaign. From January 1 to October 1, 1965 were confirmed 18 cases, 8 children orally vaccinated and 7 had received only one dose of this vaccine, in 3 was unknown vaccination status. In children vaccinated with two doses of oral vaccine were 0 cases.

Conclusion. The evolution of polio in our country changed radically since the introduction of oral polio vaccine. The annual numbers of cases dropped dramatically, disappearing completely seasonal rising incidence curve.

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

INTRODUCCIÓN

Con anterioridad al actual estado de inmunización, la poliomielitis había llegado a constituir un problema de considerable importancia en el ámbito de la sanidad pública de nuestro país. Importancia derivada del número de enfermos que anualmente contraían parálisis y, sobre todo, del progresivo aumento que venía registrándose en los últimos años. En efecto, las cifras medias de los casos de poliomielitis declarados a partir del año 1950 son las siguientes:

Media de los años 1950-1954: 1.103 casos anuales.

Media de los años 1955-1959: 1.494 casos anuales.

Media de los años 1960-1963: 1.770 casos anuales.

Se puede observar, por tanto, la progresiva elevación de las cifras de morbilidad poliomielítica en los últimos catorce años, que ha exigido, como en otros muchos países, la adopción de medidas preventivas eficaces a escala nacional. El primer paso importante dado en el terreno de la prevención de la poliomielitis fue la vacunación parenteral con vacuna de Salk de virus inactivados; su eficacia, en casos individuales, está reconocida; pero la realidad es que, después de algunos años de utilización en España, si bien de manera parcial, la incidencia de la poliomielitis continuó su curva ascendente según se ve en las cifras recogidas más arriba. Se hizo, por tanto, necesario emprender la lucha sanitaria a mayor escala y con medidas más eficaces.

Para ello era indispensable estudiar previamente la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en nuestro país, identificar los tipos de virus poliomielíticos que la producían y conocer el estado inmunitario de la población. Estos estudios previos inicia-

dos en 1958 por Pérez Gallardo y colaboradores y cuyos resultados han sido objeto de publicaciones¹⁻⁴, proporcionaron los datos necesarios para planear una Campaña nacional de vacunación antipoliomielítica. La vacuna que se decidió emplear fue la de virus atenuados tipo Sabin, de administración oral, que incluye entre sus características más importantes la facilidad de administración, la rapidez de su respuesta inmunitaria y la producción de una resistencia intestinal que interrumpe la cadena de difusión del virus poliomielítico en la comunidad⁵⁻⁸.

CAMPAÑA PILOTO

Para adquirir experiencia propia en el manejo de la vacuna y en la manera de llevar a cabo su distribución en las mejores condiciones, se efectuó en la primavera de 1963 una Campaña piloto de vacunación en las provincias de León y Lugo, cuya realización, así como los resultados de los estudios virológicos efectuados con motivo de la misma, ha sido objeto de sendas publicaciones^{9,10}.

CAMPAÑA NACIONAL

Se llevó a cabo previa planificación por el Centro Nacional de Virus a la vista de los resultados obtenidos por esta institución en la Campaña piloto organizada y desarrollada por ella. La ejecución de la Campaña nacional se llevó a cabo por la Dirección General de Sanidad y bajo la inspección y asesoramiento de los técnicos del Centro Nacional de Virus. El envío de la vacuna a las Jefaturas Provinciales de Sanidad se realizó por el medio más rápido (avión, ferrocarril, automóvil) en cajas con nieve carbónica, en estado de congelación; desde las capitales de provincia, donde se conservó en nevera a 4º C, hasta todos los puntos de administración el transporte se efectuó en condiciones de refrigeración en neveras portátiles con bolsas de "Icepack". De esta manera puede asegurarse que la

vacuna llegó a todos los puntos de España en un estado óptimo de conservación.

De la distribución de la vacuna, a partir de la Jefatura Provincial de Sanidad, se encargaron 150 equipos móviles que, de manera simultánea, la hicieron llegar a todos los ámbitos del territorio nacional. Cada equipo estaba formado por un médico (que previamente había asistido a un cursillo sobre poliomielitis y sobre planificación de la campaña) y tres auxiliares. Su labor, verdaderamente admirable, estuvo en todo momento coordinada con la dirección técnica de la campaña a través de las diversas Jefaturas Provinciales. Debe señalarse también la importantísima cooperación que prestaron a estos equipos los médicos titulares y los maestros nacionales, así como otras organizaciones civiles y eclesiásticas.

Grupos de edades convocados.- Al igual que en la Campaña piloto., la vacuna, totalmente gratis, se ofreció con carácter voluntario a todos los niños españoles comprendidos entre los dos meses y los siete años, ya que los estudios epidemiológicos previos mostraban que el 95 por 100 de los casos de poliomielitis se producían en niños de edad inferior a siete años¹.

A) Primera fase.- La primera fase de esta campaña nacional se inició en los últimos días de noviembre de 1963 y se prolongó hasta finales de diciembre. Fue elegida esta fecha por corresponder a la época del año en que habitualmente era más baja la incidencia por poliomielitis en nuestro país, aunque dado el carácter endemoepidémico que esta enfermedad presentaba en España, la circulación de virus polio patógenos y, como consecuencia, la aparición de parálisis, se mantenía a lo largo de todo el año, si bien con la clásica elevación estacional durante los meses de verano y otoño.

En esta primera fase la vacuna administrada contenía sólo tipo 1, con lo que se buscó obtener del modo más rápido posible una eficaz inmunización de toda la población susceptible frente a este tipo de virus, que causaba en nuestro país el 85 por 100 de los caos de poliomielitis paralítica⁴. La vacuna, importada de Inglaterra en estado de congelación y controlada en el Centro Nacional de Virus, contenía por dosis $10^{5,7}$ DICT₅₀ de la cepa 1 de Sabin.

El éxito de la campaña fue absoluto, recibiendo esta primera dosis, según los datos recogidos en la Dirección General de Sanidad, 4.400.000 niños, lo que representa el 95 por 100 de la población española comprendida entre dos meses y siete años.

B) Segunda Fase.- Tres meses después de finalizar la primera fase, es decir, en abril de 1964, se administró de modo similar, y a los mismos grupos de población, una segunda dosis de vacuna oral.

La vacuna empleada esta vez era trivalente, es decir, contenía los tres tipos de virus poliomielíticos en las siguientes concentraciones: Tipo 1, $10^{5,7}$; tipo 2, 10^5 y tipo 3, $10^{5,5}$ DICT₅₀, por dosis individual. Se eligió este tipo de vacuna para, una vez interrumpida la gran difusión del tipo 1, utilizar en todas las campañas futuras sólo vacuna trivalente, unificando así el tipo de vacuna y evitando los errores que puedan ocurrir en la vacunación de cada individuo cuando existen distintos tipos de vacuna antipoliomielítica oral.

En esta segunda fase se superó el tanto por ciento de vacunaciones conseguido en la primera, administrándose, según los datos recogidos en la Dirección General de Sanidad, a un total de 4.680.000 niños, lo que representa el 98,8 por 100 de la población infantil española comprendida en las edades más arriba citadas.

ESTUDIOS VIROLÓGICOS REALIZADOS

Aparte una serie de encuestas de aislamiento realizadas entre individuos vacunados, cuyos resultados no son objeto de este trabajo, se estudiaron virológicamente desde el comienzo de la campaña todos los casos sospechosos de poliomielitis que aparecieron en todo el país, para confirmar o excluir su etiología poliomielítica y determinar cuál de los tres tipos de virus polio era el causante de la enfermedad; este último dato era de gran importancia para valorar correctamente la eficacia de la vacuna monovalente tipo 1 administrada en la primera fase, en la que, por tanto, los sujetos vacunados no habían recibido protección frente a los tipos 2 y 3. Este estudio virológico de los casos sospechosos comprende el aislamiento del virus a partir de las heces, su identificación y la determinación de anticuerpos antipoliomielíticos en la sangre de aquéllos.

En los casos en que tenía interés determinar si el virus poliomielítico aislado era una cepa salvaje o se trataba, por el contrario, del virus administrado en la vacuna, se realizó la prueba del marcador rct_{40} (reproductive capacity temperature 40°C.) prueba in vitro con la que es posible diferenciar si un virus poliomielítico es virulento o atenuado: los primeros se reproducen perfectamente a 40°C, mientras que las cepas atenuadas no se reproducen a esta temperatura o lo hacen muy difícilmente; la reproducción a 37°C es, por el contrario, semejante en ambas cepas.

MATERIAL Y TÉCNICAS

Cultivos celulares.- En todos los estudios realizados se utilizaron cultivos primarios de células de riñón de momo (*Macacus rhesus*), crecidos en capa monocelular y posición estática en tubos de cultivo de vidrio neutro especial (Jena, Pyrex).

La suspensión celular a partir del riñón de mono se prepara por fragmentación previa y digestión con tripsina al 0,25 por 100, en solución salina. La concentración se ajusta a 200.000 células por cc y se siembra 1 cc de esta suspensión en cada tubo.

Como medio nutritivo para el crecimiento de las células se empleó hidrolizado de lactalbúmina al 0,5 por 100 en solución salina de Hanks, más suero de ternera en una suspensión en cada tubo.

Antes de realizar las correspondientes inoculaciones y cuando las células se han reproducido hasta formar una capa monocelular continua, se decanta el medio de crecimiento y se sustituye por medio de conservación, utilizándose como tal hidrolizado de lactalbúmina al 0,5 por 100 en solución Earle sin suero.

Aislamiento de virus.- Con solución salina taponada estéril de pH 7,5 se prepara en el agitador mecánico una suspensión al 10 por 100 del material fecal. Para eliminar el contenido bacteriano, la suspensión se centrifuga en una ultracentrifugadora Spinco a 15.000 revoluciones por minuto durante treinta minutos. El sobrenadante de la centrifugación se deposita en tubos que contienen 0,2 cc de una solución standard de antibióticos que contiene 2.000.000 de u. de penicilina, 1 gramo de estreptomicina y 50.000 u. de micostatina para 100 cc.

A la mañana siguiente el material de cada una de las muestras se inocula a 0,2 cc por tubo en tres tubos de cultivos crecidos en capa monocelular que contienen cada uno 1 cc de medio nutriente conservador.

Los tubos se mantienen en posición estática durante diez días y se observan cada dos para apreciar la aparición del llamado efecto citopatogénico, indicador de la presencia de un virus. Cuando el efecto

citopatogénico es claramente apreciable se recoge el líquido de los tubos positivos y se congela a -20º C hasta el momento de proceder a su identificación.

Antes de dar una prueba de aislamiento como negativa se efectúa, a los diez días de observación, un pase a nuevos tubos de riñón de mono.

Identificación de los virus aislados. Se lleva a cabo preparando mezclas del material positivo con los distintos sueros antipoliomielíticos. Estas mezclas se incuban durante una hora en estufa a 37º C y se inoculan al cabo de este tiempo en dos tubos de cultivos celulares de riñón de mono por mezcla. La lectura se hace dirígidamente por observación de la aparición o inhibición del efecto citopatogénico.

El virus que se deseaba identificar fue diluido hasta una cantidad aproximada de 100 DICT₅₀ por 0,2 cc.

Determinación de anticuerpos. Se realizan, en condiciones de esterilidad, dos extracciones de sangre; la primera en la fase inicial de la enfermedad y la segunda, dos o tres semanas más tarde. Una vez formado el coágulo, se separa el suero, que se recoge en tubos estériles y se conserva a -20º C.

La determinación de anticuerpos neutralizantes en las dos muestras de suero la realizamos simultáneamente empleando las siguientes diluciones de suero: 1:4, 1:16, 1:64, 1:256, 1:1024. La neutralización se efectúa frente a 100 DICT₅₀ de cada uno de los tres tipos de virus polio. La incubación de las mezclas de suero-virus se efectúa en estufa a 37º C. durante una hora, inoculándose a continuación dos tubos de cultivos celulares de riñón de mono por dilución a 0,2 ml por tubo. La lectura, por aparición de efecto citopatogénico, se realizó al quinto y séptimo días.

RESULTADOS

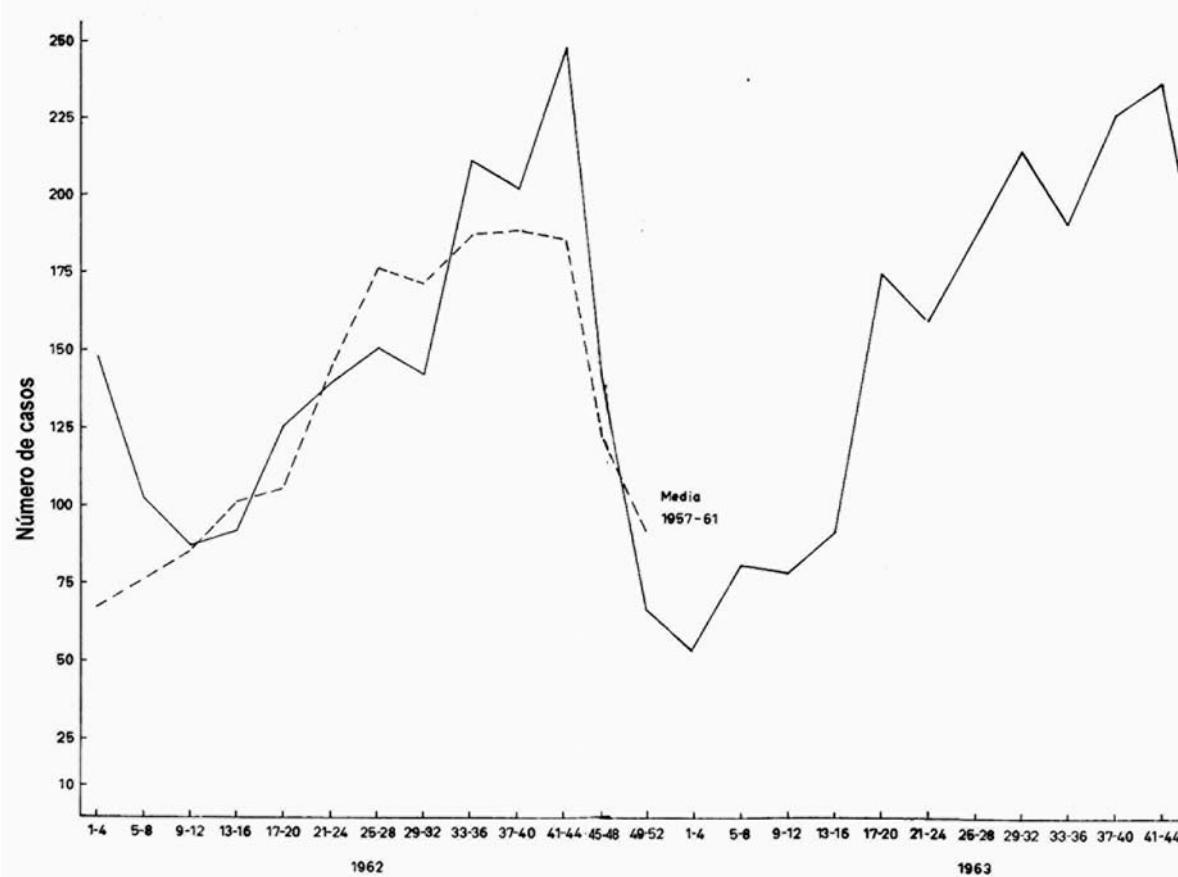
En el momento de iniciarse la primera fase de la campaña, el número de casos de poliomielitis en España era todavía muy elevado. Como puede apreciarse en la figura 1, desde el comienzo de la vacunación se inició un descenso en el número de casos de poliomielitis, descenso que se acentuó después de administrar la segunda dosis y que a lo largo de todo el año se ha mantenido en valores excepcionalmente bajos, en comparación con las cifras correspondientes a los años anteriores (tabla 1). Asimismo puede apreciarse que en 1964, por primera vez, no se ha producido el clásico aumento estacional de las cifras de incidencia durante los meses de verano-otoño.

El estudio virológico de, prácticamente, la totalidad de los casos de poliomielitis o sospechosos de serlo ha proporcionado una visión más completa de los resultados obtenidos y ha permitido apreciar cómo han ido evolucionando los tres tipos de virus polio en su frecuencia relativa como agentes paralíticos.

Tabla 1
Casos de poliomielitis declarados en España en los años que se indican (por grupos de cuatro semanas)

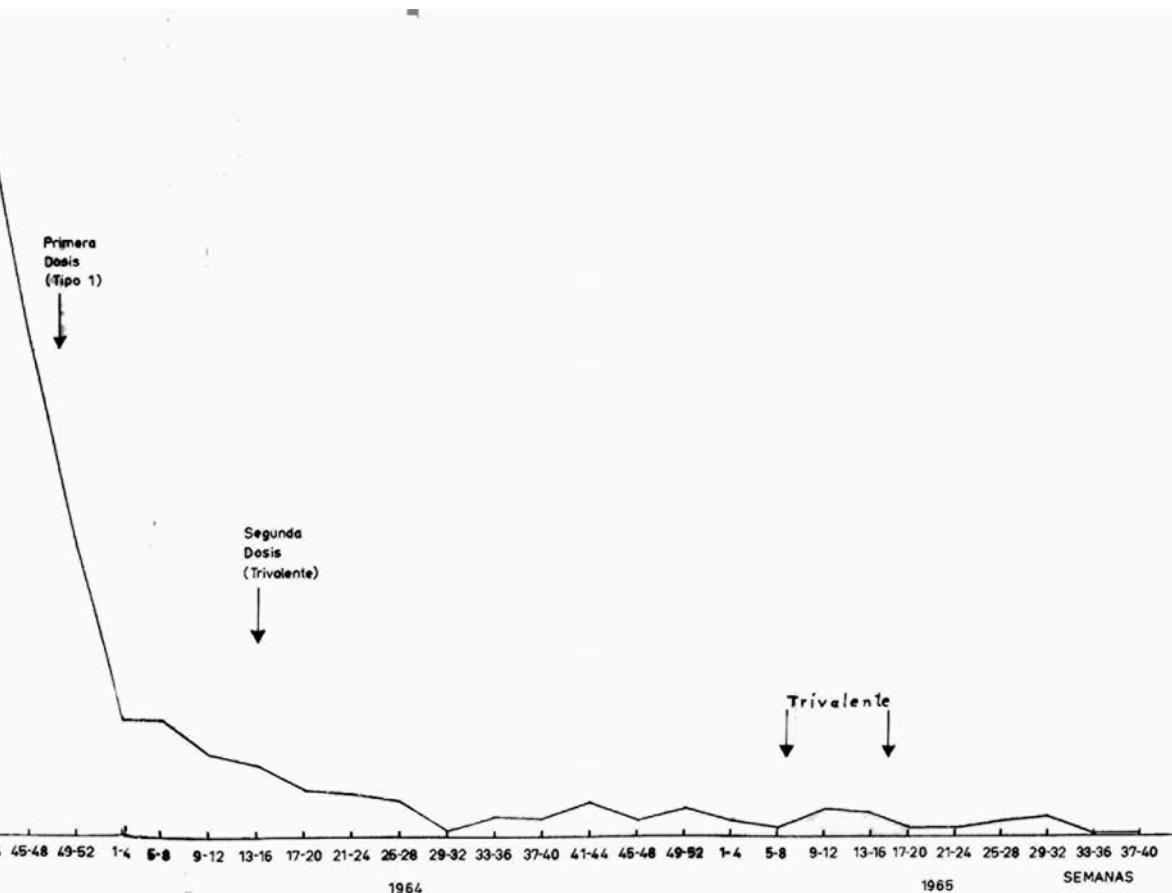
Semanas	1957-61 (media)	1962	1963	1964	1965
1 a 4	67	147	54	37	5
5 a 8	76	102	81	37	3
9 a 12	85	87	78	26	9
13 a 16	102	92	92	23	8
17 a 20	105	125	175	15	3
21 a 24	144	138	170	14	3
25 a 28	176	150	186	12	5
29 a 32	171	142	215	2	7
33 a 36	192	210	191	7	1
37 a 40	193	203	226	6	1
41 a 44	186	248	237	11	-
45 a 48	123	142	160	5	-
49 a 52	91	67	94	8	-
Totales	1.711	1.853	1.959	193	-

Figura
Evolución de los casos de poliomielitis notificados en España



Las dos primeras flechas (primera dosis, tipo 1, y segunda dosis, trivalente, corresponden a la Campaña Nacional de vacunación de los menores de un año, nacidos después de la Campaña Nacional.

Figura 1
Vacunación en los años que se indican por grupos de cuatro semanas



niños comprendidos entre dos meses y siete años de edad. Las dos últimas flechas (trivalente) se refieren a la vacunación de los niños me-

PRIMERA FASE. MESES DE DICIEMBRE DE 1963 Y ENERO DE 1964

La realización de la primera fase de la Campaña nacional ocupó todo el mes de diciembre de 1963 y en ella se administró, como se ha dicho, vacuna oral monovalente constituida solamente por el tipo 1. A los efectos de los resultados obtenidos en los estudios virológicos incluimos también aquí el mes de enero de 1964 porque en la interpretación de los datos hay que tener en cuenta que durante este tiempo puede admitirse que se prolonga el período de incubación de la enfermedad espontánea, que pudo incidir en un individuo que recibió la vacuna en dicho período. Ello quiere decir que los resultados de la campaña empiezan a apreciarse a partir de un mes después de finalizada ésta.

Durante estos meses de diciembre y enero (tabla 2) se comunicaron un total de 47 casos sospechosos de poliomielitis. En 34 de ellos pudo confirmarse por aislamiento la etiología poliomielítica; en 5 se aislaron enterovirus no poliomielíticos y los 8 restantes resultaron negativos en el estudio virológico.

La distribución por tipos (tabla 2) muestra que el gran predominio que hasta el momento de la vacunación oral tenía en nuestro país el tipo 1 no había sido aún

Tabla 2
Aislamiento y tipificaciones correspondientes a los meses de Diciembre de 1963 y Enero de 1964

	Vacunados	No vacunados	Total
Casos comunicados	33	14	47
Negativos	5	3	8
Virus no polio	4	1	5
Confirmados virológicamente	24	10	34
Tipo aislado	Tipo I	17	6
	Tipo II	4	0
	Tipo III	3	4
			7

desplazado por el efecto de la vacunación en los meses que estamos considerando; sin embargo, el porcentaje de tipos 1 aislados, menor que el encontrado en los estudios anteriores a la campaña, indica que aun en momento tan precoces, la acuna dejaba ya sentir su eficacia.

Es evidente, por otra parte, por otra parte, que la predominancia actual del tipo 1 y el hecho de que se vacunó en el espacio de un mes al 95 por 100 de la población susceptible, justifican el que un considerable tanto por ciento de los casos de parálisis se dieran en niños vacunados unos días antes y que indudablemente se hallaban ya en período de incubación de la enfermedad. Como puede apreciarse también en los niños no vacunados que contrajeron la enfermedad en estos dos meses, el tipo predominante fue igualmente el tipo 1.

De los casos correspondientes a estos dos meses nos fueron remitidos para el estudio once parejas de sueros. En la mayoría el resultado de la investigación serológica confirma el diagnóstico virológico (tabla 3). En un caso, el núm. 283, en que las pruebas de aislamiento de virus resultaron negativas, la determinación de anticuerpos demostró que el sujeto sufría realmente una infección poliomielítica, apreciable en el aumento de la tasa de anticuerpos frente a los tipos 2 y 3. Asimismo en los casos 227 y 280, en los que se habían aislado de las heces enterovirus no poliomielíticos, la investigación serológica muestra un aumento del nivel de anticuerpos frente a los tipos 2 y 1, respectivamente, lo que indica que en ambos casos se trataba, como muchas veces ocurre, de una infección doble por un virus polio y otro enterovirus (Echo-Coxsackie).

PRIMERA FASE. MESES DE FEBRERO Y MARZO DE 1964

Transcurridos treinta días desde la administración de la vacuna puede considerarse que esta ha proporcionado ya inmu-

Tabla 3
Investigación de anticuerpos
antipoliomielíticos en sueros de casos
correspondientes a los meses
de Diciembre de 1963 y Enero de 1964

Caso número	Virus aislados en heces	Título de anticuerpos poliomielíticos en sueros		
		Tipo I	Tipo II	Tipo III
217	Tipo I	1:64*	1:4	1:4
		1:64**	1:4	1:4
227	No polio	1:256	1:16	1:4
		1:256	1:256	1:4
267	Tipo I	1:4	1:4	1:4
		1:64	1:4	1:4
268	Tipo III	1:1.024	1:1.024	1:256
		1:1.024	1:1.024	1:256
271	Negativo	1:16	1:4	1:64
		1:16	1:4	1:64
273	Tipo I	1:4	1:64	1:1.024
		1:16	1:64	1:1.024
275	Tipo II	1:4	1:64	1:4
		1:4	1:64	1:4
280	No polio	1:64	1:4	1:4
		1:256	1:4	1:4
283	Negativo	1:64	1:256	1:256
		1:64	1:1.024	1:1.024
285	Tipo I	1:64	1:4	1:4
		1:256	1:4	1:64
287	Tipo I	1:64	1:4	1:4
		1:1.024	1:4	1:64

nidad a los sujetos vacunados. Resulta por ello de gran interés el estudio de las cifras de los casos de poliomielitis y de los resultados virológicos de estos casos durante los meses de febrero y marzo, es decir, el período de tiempo en que la primera dosis había producido sus efectos y la segunda aún no había sido administrada.

Como puede apreciarse en la tabla 4, de los 50 casos comunicados desde todo el país como sospechosos de poliomielitis, 35 fueron comprobados virológicamente, en 3 se aislaron enterovirus no poliomielíticos y en 12 los estudios de aislamiento resultaron negativos.

De los 26 casos de poliomielitis comprobados en sujetos que habían recibido vacuna tipo 1, 14 estaban producidos por el tipo 3, 4 por el tipo 2 y 8 por el tipo 1. Respecto a estos 8 últimos casos hay que suponer que la vacuna no "prendió" y los sujetos sufrieron posteriormente una infección natural que les produjo la parálisis. Tiene gran interés señalar que de estos 8 casos 6 pertenecen a la provincia de Almería, es decir, mientras en toda España sólo dos individuos vacunados con tipo 1 sufrieron posteriormente una parálisis producida por una cepa salvaje de este mismo tipo, en Almería ha sucedido esto en 6; parece evidente, por tanto, que algo sucedió en esta provincia que impidió que la vacuna prendiera en un cierto número de individuos. No es fácil determinar *a posteriori* cuál fue la causa de ello; pero existen, desde un punto de vista general, dos posibilidades: una, que la administración de la vacuna en Almería coincidiera con una epidemia de algún enterovirus que, por interferencia, impidió que el virus de la vacuna se implantara en el intestino; la segunda, que durante el transporte o la conservación, la vacuna estuviera sometida a temperaturas suficientemente elevadas para disminuir en potencia y por tanto, su actividad.

En cualquier caso, la primera dosis de vacuna del tipo 1 demostró su gran eficacia disminuyendo considerablemente el

Tabla 4
Aislamiento y tipificación correspondientes a los meses de Febrero y Marzo de 1964

	Vacunados	No vacunados	Total
Casos comunicados	39	11	50
Negativos	11	1	12
Virus no polio	2	1	3
Confirmados virológicamente	26	9	35
Tipo aislado	Tipo I	8	4
	Tipo II	8	1
	Tipo III	14	4
			18

número total de casos de polio (ver figura 1^a) y haciendo desaparecer prácticamente, salvo en Almería, el tipo 1 como agente paralítogeno (tabla 4). Recordemos que antes de la administración de esta primera dosis este tipo era el causante del 85 por 100 de los casos de parálisis.

La necesidad de un estudio virológico sistemático y cuidadoso se puso de manifiesto porque de los 26 casos ocurridos en vacunados, 18 habían sido producidos por el tipo 3 y por el tipo 2. No es necesario señalar que puesto que la primera dosis de vacuna administrada contenía solamente tipo 1, no podía proporcionar inmunidad frente a los otros dos tipos de virus poliomielíticos.

De los casos comunicados en estos meses sólo nos enviaron muestras duplicadas de suero de 7 de ellos. Los resultados de la investigación serológica están recogidos en la tabla 5. Como hallazgos interesantes hay que señalar el del caso 326, en el que,

Tabla 5
Investigación de anticuerpos
antipoliomielíticos en sueros de casos
correspondientes a los meses
de Febrero y Marzo de 1964

Caso número	Virus aislados en heces	Título de anticuerpos poliomielíticos en sueros		
		Tipo I	Tipo II	Tipo III
318	Tipo I	1:64* 1:64**	1:4 1:4	1:64 1:64
326	No polio	1:16 1:64	1:4 1:4	1:4 1:4
334	Negativo	1:4 1:4	1:4 1:4	1:64 1:64
339	Tipo III	1:16 1:16	1:4 1:4	1:64 1:64
340	Tipo II	1:4 1:4	1:16 1:256	1:4 1:4
355	Negativo	1:256 1:256	1:4 1:4	1:64 1:64
356	Negativo	1:16 1:64	1:4 1:4	1:4 1:4

pese a haberse aislado de las heces un virus no poliomielítico, el estudio serológico indicaba la existencia de una infección reciente por el tipo 1; y el del caso 356, en el que las pruebas de aislamiento de virus resultaron negativas y, sin embargo, serológicamente existía una infección poliomielítica tipo 1.

En resumen, después de administrada la primera dosis de vacuna oral, las cifras de casos de poliomielitis descendieron considerablemente al desaparecer casi por completo los que producía el tipo 1.

SEGUNDA FASE. MESES DE ABRIL Y MAYO DE 1964

Sin embargo hemos visto que aún continúan apareciendo casos de parálisis producidos por los tipos 2 y 3, lo que confirmaba la necesidad de inmunizar cuanto antes a la población susceptible frente a ellos. La segunda fase de la campaña, efectuada durante el mes de abril, consistió, en efecto, en la administración de vacuna trivalente con la potencia que antes se ha señalado.

Durante este mes y el de mayo, es decir, cuando la vacuna aún no había producido totalmente sus efectos, se comunicaron 40 casos sospechosos de poliomielitis (tabla 6). De ellos 27 fueron comprobados virológicamente, 11 resultaron negativos y en 2 se aislaron enterovirus no poliomielíticos; la distribución por tipos puede verse en la tabla 6.

La valoración de estas cifras entraña la dificultad de que, con toda seguridad, parte de los virus aislados son en realidad los administrados en la vacuna. Así lo demuestra el hecho de que, como puede apreciarse en la tabla 7 de 10 tipos, 3 aislados durante este período de tiempo, cuatro mostraban en el marcador de temperatura (rct_{40}) las características de las cepas virulentas ($rct+$), mientras que los seis restan-

Tabla 6**Aislamientos y tipificaciones correspondientes a los meses de Abril y Mayo de 1964**

	No vacunados	Vacunados				TOTAL
		2 ^a dosis	1 ^a y 2 ^a dosis	1 ^a dosis	Desconocido	
Casos Comunicados	7	7	12	13	1	40
Negativos	-	2	3	6	-	11
Virus no polio	-	-	-	1	1	2
Confirmados virológicamente	7	5	9	6	-	27
Tipo aislado	Tipo I	-	1	1	-	2
	Tipo II	1	-	2	-	5
	Tipo III	6	3	5	4	18
	Tipo II y III	-	1	1	-	2

tes se comportaron como cepas atenuadas (rct-); de los tipos 2 estudiados, uno resultó rct+ y el otro rct-.

Lo que resulta evidente es que al administrar la segunda dosis se acentuó el descenso en el número de casos de poliomielitis (figura 1).

ESTADO DESPUÉS DE LA SEGUNDA FASE. JUNIO A DICIEMBRE DE 1964

El máximo interés de todo este estudio

Tabla 7
Pruebas de marcador de temperatura (rct/40) correspondientes a los virus aislados en los meses de abril y Mayo de 1964

Caso número	Tipo de virus polio aislado	Resultado de la prueba
371	3	rct - Atenuado
374	3	rct + Virulento
380	2	rct - Atenuado
383	3	rct - Atenuado
399	3	rct + Virulento
403	2	rct + Virulento
404	3	rct - Atenuado
418	3	rct + Virulento
430	3	rct - Atenuado
436	3	rct - Atenuado
437	3	rct - Atenuado
442	3	rct + Virulento

se centra, como es lógico, en torno a los casos de poliomielitis ocurridos desde que finalizó la campaña nacional de vacunación antipoliomielítica o, por mejor decir, desde que la segunda dosis de vacuna tuvo tiempo de completar su acción inmunizante. Consideramos que la fecha más adecuada para iniciar esta meticulosa valoración es la del 1º de junio, y ello por dos razones: una, que cualquier caso de parálisis se producirá en individuos que, como mínimo, recibieron la vacuna treinta días antes y, por tanto, son muy escasas las probabilidades de que el virus aislado en un caso sospechoso sea el de la vacuna; en consecuencia, puede considerarse confirmado el caso sospechoso en el que se aísla un virus poliomielítico. La segunda razón es porque el aumento anual estacional de la curva de incidencia de poliomielitis corresponde a los meses de verano-otoño, y es a partir de junio cuando la comparación numérica de los casos comunicados en 1964 y los de los años anteriores ha de proporcionar los resultados más claros.

Desde el 1º de junio hasta el 31 de diciembre de 1964 se comunicaron en toda España 56 casos sospechosos de poliomielitis, de los cuales sólo en 14 pudo comprobarse su etiología poliomielítica; en 10 se aislaron enterovirus no poliomielíticos (tabla 8). Frente a los 14 casos de poliomielitis confirmados en estos siete meses, la cifra del año anterior fue de 1.429 casos. La sim-

Tabla 8**Aislamientos correspondientes a los meses de junio a diciembre de 1964**

Casos comunicados	56
Confirmados virológicamente (aislamiento virus polio)	14
Aislamiento virus no polio	10

ple diferencia numérica expresa por sí sola el éxito inmediato y rotundo conseguido en esta primera campaña nacional de vacunación antipoliomielítica con vacuna Sabin.

Aún más: de los 14 casos confirmados (tabla 9), 9 eran sujetos no vacunados, 4 habían recibido una sola dosis de vacuna oral y únicamente 1 había recibido las dos dosis de la campaña.

Tabla 9**Distribución por tipos y estado de vacunación de los casos confirmados virológicamente correspondientes a los meses de junio a diciembre de 1964**

	No vacunados	Vacunados		Total
		1 dosis	2 dosis	
Tipo I	1	2	-	3
Tipo II	3	1	-	4
Tipo III	5	1	1	7
Total	9	4	1	14

En lo que a distribución por tipos se refiere, en estos 14 casos de polio se aislaron 7 tipos 3, 4 tipos 2 y solamente 3 tipos 1.

Otro hallazgo de gran interés (tabla 10) es el aislamiento en estos meses de 10 enterovirus no polio (Echo o Coxsackie) a partir de casos "sospechosos" o leves de supuestas poliomielitis; 5 de estos 10 casos eran sujetos vacunados con las dos dosis y 4 con la primera: en uno carecemos de datos sobre su estado de vacunación.

Es sabido que los virus Coxsackie y Echo, aparte de otras enfermedades, pueden producir síndromes que se asemejan a

Tabla 10**Virus no poliomielíticos aislados durante los meses de Junio a Diciembre de 1964 y estado de vacunación de los casos**

	Vacunados con			Total
	1 dosis	2 dosis	Desconocido	
Núm. de casos	4	5	1	10

los poliomielíticos e incluso, según numerosos autores, parálisis fláccidas clínicamente indiferenciables de la poliomielitis. Es, por tanto, de gran importancia, para la valoración correcta de la eficacia de la vacunación antipoliomielítica, el estudio virológico de todos los casos sospechosos, ya que podrían considerarse como fracasos de aquélla casos clínicos que, en realidad están producidos por virus no poliomielíticos, contra los cuales, naturalmente, no puede proporcionar inmunidad la vacuna.

De los casos estudiados estos meses, solamente en cinco dispusimos de material para realizar un estudio serológico completo. En la tabla 11 se recogen los resultados obtenidos en ellos. Puede apreciarse que en el número 459, en el que las pruebas de aislamiento de virus resultaron negativas, el estudio serológico demostró una respuesta inmunológica frente al tipo 3; asimismo, en el número 491, pese a haberse aislado de las heces un enterovirus no polio, serológicamente existen signos de infección poliomielítica por tipo 2. Coinciendo con la situación virológica general en esta época, en ningún caso pudo comprobarse serológicamente la existencia de infección por polio tipo 1.

En conjunto, el estudio serológico completo y confirmó el diagnóstico de aislamiento en la mayoría de los casos. Por otra parte permite realizar el diagnóstico en otros en los que por alguna causa, pese a existir una infección poliomielítica, las pruebas de aislamiento de virus resultan negativas. Por fin, la investigación serológica presenta un gran interés en casos clí-

nicos de poliomielitis en los que se aíslan de las heces enterovirus no poliomielíticos (*Echo* o *Coxsackie*), ya que con relativa frecuencia, como en tres de nuestros casos, puede tratarse de infecciones dobles; en ellas el responsable de la parálisis es el virus poliomielítico, mientras que el otro enterovirus es un simple acompañante ocasional al que, sin el estudio serológico, se le hubiera atribuido el papel de agente paralítógeno.

ENERO-OCTUBRE 1965

Aunque el trabajo actual estaba terminado hace meses, hemos preferido esperar a que acabara el verano de este año 1965 para que, una vez transcurrida la estación en la que habitualmente se producía el mayor número de casos de poliomielitis, pueda apreciarse con mayor claridad la evolución de esta enfermedad en nuestro país, desde la introducción de la vacuna oral.

Hay que hacer constar que en los meses de febrero-marzo y abril-mayo, respectivamente de este año, continuando la labor

Tabla 11
Investigación de anticuerpos antipoliomielíticos en sueros de casos correspondientes a los meses de Junio a Diciembre de 1964

Caso número	Virus aislados en heces	Título de anticuerpos poliomielíticos en suero		
		Tipo I	Tipo II	Tipo III
459	Negativo	1:16* 1:16**	1:16 1:16	1:4 1:64
463	Negativo	1:64 1:64	1:16 1:16	1:4 1:4
473	Tipo III	1:64 1:64	1:16 1:16	1:64 1:64
482	Tipo III	1:4 1:4	1:16 1:16	1:4 1:1.024
491	No polio	1:4 1:4	1:64 1:256	1:64 1:64

iniciada en la Campaña nacional, la Dirección General de Sanidad ha administrado dos dosis de vacuna (trivalente) a los nacidos con posterioridad a la segunda fase de aquélla, recibiendo las dos dosis de vacuna 584.218 y 554.023 niños, respectivamente. Por otra parte, la vacuna se puso a la venta pública en las farmacias mediante receta desde febrero a junio.

Desde el 1º de enero al 1º de octubre de 1965 se comunicaron en España unos 45 casos sospechosos de poliomielitis, de los cuales sólo pudo confirmarse la etiología poliomielítica en 18 de ellos, mientras en 4 se aislaron enterovirus no poliomielíticos (posiblemente virus *Echo*) (tabla 12)

Tabla 12
Aislamientos correspondientes a los meses de Enero a Octubre de 1965

Casos Comunicados	45
Confirmados virológicamente (aislamiento virus polio)	18
Aislamiento virus no polio	4

De los 18 casos confirmados (tabla 13), 8 eran sujetos no vacunados por vía oral, y 7 sólo habían recibido una dosis de esta vacuna; en 3 se desconoce el estado de vacunación. En ningún niño vacunado con dos dosis de vacuna oral se ha producido un caso confirmado de poliomielitis, lo

Tabla 13
Distribución por tipos y estado de vacunación de los casos confirmados virológicamente correspondientes a los meses de Enero a Octubre de 1965

	No vacunados	Vacunados con			Total
		1 dosis	2 dosis	Desconocido	
Tipo I	3	-	-	-	3
Tipo II	2	3	-	1	6
Tipo III	3	4	-	2	9
Total	8	7	-	3	18

que demuestra de modo absoluto la gran eficacia de la vacunación con vacuna Sabin en nuestro país.

En la distribución por tipos, de los 18 casos, 9 han sido producidos por el tipo 3, 6 por el tipo 2, y solamente 3 por el tipo 1.

Se han aislado asimismo 4 enterovirus no poliomielíticos que están actualmente en proceso de identificación, pero que probablemente son virus *Echo*. Como puede verse (tabla 14), 2 de ellos han sido aislados en sujetos no vacunados y los otros 2 en dos niños vacunados con dos dosis de vacuna oral que presentaban un cuadro sospechoso de poliomielitis; ya señalamos anteriormente, y es evidente, la importancia del estudio virológico de estos casos, ya que sin él serían considerados como poliomielitis en sujetos vacunados por vía oral.

Tabla 14
Virus no poliomielíticos aislados durante los meses de Enero a Octubre de 1965 y estado de vacunación de los casos

	No vacunados	Vacunados con		Total
		1 dosis	2 dosis	
N.º de casos	2	-	2	4

DISCUSIÓN

Los datos que hemos presentado son el resultado de los estudios llevados a cabo para la valoración objetiva de los efectos de la campaña de vacunación antipoliomielítica en nuestro país.

Esta valoración ha de apoyarse no sólo en los datos estrictamente epidemiológicos, sino también, y muy principalmente, en la investigación virológica.

En cuanto al número global de casos de poliomielitis declarados, debe observarse

que, después de administrada la primera dosis de vacuna (monovalente tipo 1), comenzó a descender de una manera notable. En efecto, frente a la media de 161 casos declarados en los meses de febrero y marzo del quinquenio 1957-61, 189 en los mismos meses de 1962 y 179 en 1963, se declararon únicamente 63 en febrero y marzo de 1964. La valoración cuidadosa de los datos clínicos, epidemiológicos y analíticos de estos casos nos llevó a la conclusión de que 13 de ellos no eran poliomielitis; de esta manera, en realidad, el número de casos que pueden considerarse clínica o virológicamente confirmados queda reducido a 50.

El descenso de la curva de incidencia poliomielítica se acentuó de una manera realmente impresionante a partir de la administración de la segunda dosis de la vacuna (trivalente), hasta llegar a cifras mínimas de incidencia, y ello durante los meses de verano-otoño, en que la morbilidad poliomielítica alcanza las cifras más elevadas en nuestro país. Los siete meses finales (junio-diciembre) de los años 1957-61 arrojaron un promedio de 1.228 casos; 1.254 casos los mismos meses de 1962 y 1.395 los del año 1963. Pues bien, durante este mismo período del año 1964 se han declarado en todas España 56 casos sospechosos de poliomielitis, de los cuales sólo han podido ser confirmados virológicamente 14, y de ellos 9 eran sujetos sin vacunar. Y, por fin, en los nueve meses estudiados de 1965, el número de casos declarados como sospechosos fue de 45, de los que sólo 18 pudieron confirmarse virológicamente.

Aunque pudiera parecer superfluo, importa señalar que este hecho de la casi desaparición de los casos de poliomielitis en España a partir de junio de 1964 es debido exclusivamente a la aplicación masiva de la vacuna oral en la población. Así lo demuestran nuestras propias tasas de morbilidad poliomielítica desde hace muchos años y la experiencia de campañas similares de otros países.

Tiene también mucho interés el estudio de los tipos de virus aislados a partir de los casos sospechosos de poliomielitis. En las figuras 2 y 3 puede apreciarse la evolución porcentual de los diversos tipos aislados desde 1959. Los datos recogidos en los años 1959 a 1963 muestran que la preponderancia del tipo 1 era absoluta; que los tipos 2 y 3 variaban en su importancia relativa, y que los enterovirus no polio jugaban un escaso papel.

A partir de la administración de la primera dosis, la incidencia del tipo 1 descendió de un modo vertiginoso y progresivo, ganando rápidamente importancia el tipo 3.

Después de administrada la segunda dosis se produce un descenso en el número absoluto de casos de poliomielitis producidos por los tipos 3 y 2, y un gran tanto por ciento de aislamientos corresponde a los virus no poliomielíticos. Este hecho confirma, junto con el descenso del número de casos, la eficacia de la vacunación y la ne-

cesidad de dedicar en el futuro una gran atención a estos virus *Echo* y *Coxsackie*, cuya importancia en nuestro país puede aumentar considerablemente al disminuir, como se ha visto, el enorme número de casos de poliomielitis y la gran difusión de los virus polio.

En los meses transcurridos de este año 1965, y finalizada la época habitualmente epidémica: verano y principio de otoño, las cifras de casos de poliomielitis, tanto sospechosos como confirmados, ratifican la favorable evolución que esta enfermedad está siguiendo en nuestro país desde el comienzo de la Campaña nacional de vacunación antipoliomielítica por vía oral.

En efecto, la cifra de casos de poliomielitis es todavía más baja que en los meses correspondientes de todos los años anteriores, incluido 1964, en el que se habrá hecho patente el enorme éxito de la vacunación oral.

Figura 2

Frecuencia relativa de los tipos de enterovirus aislados en los períodos de tiempo que se indican

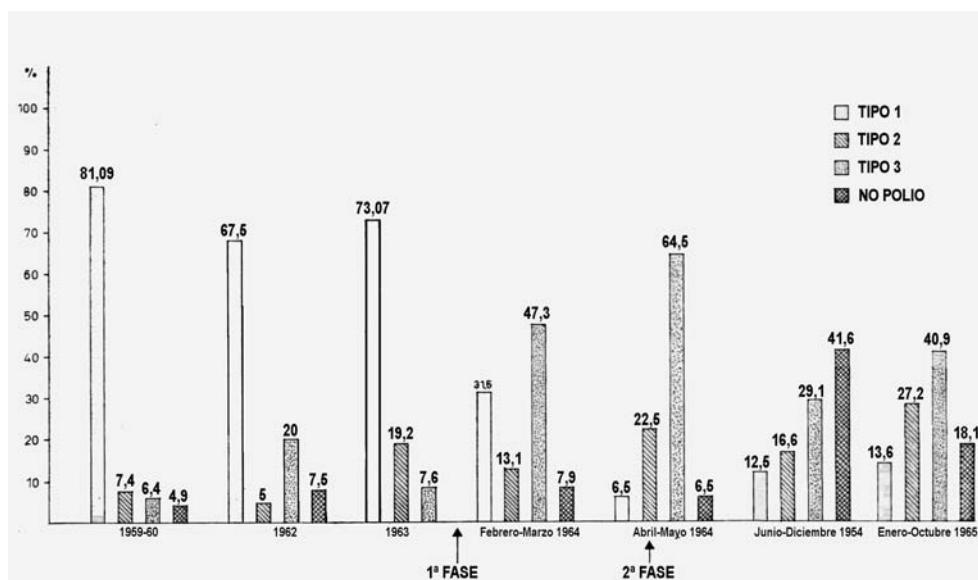
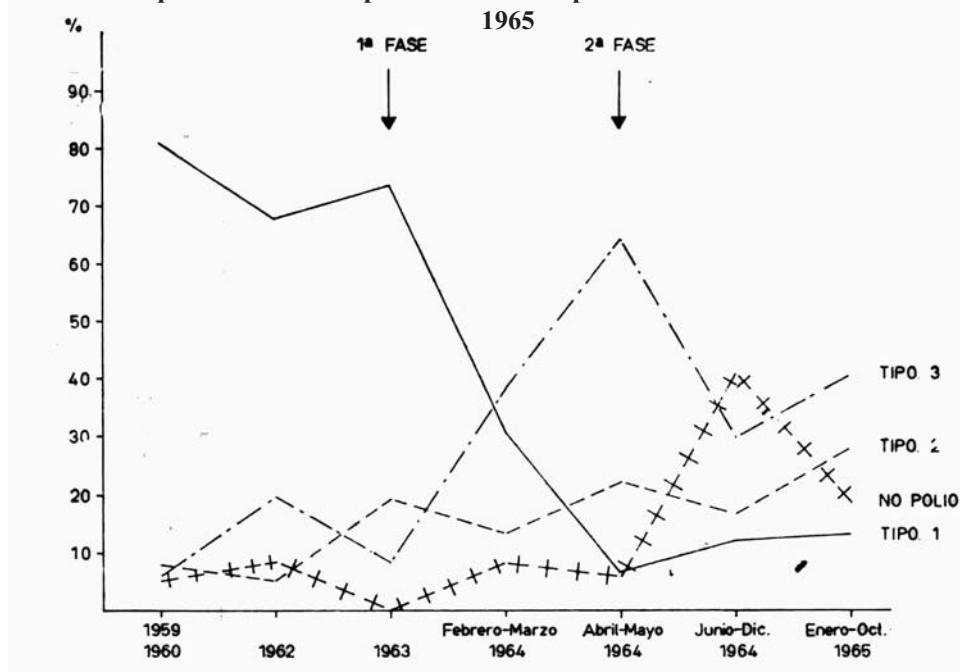


Figura 3
Evolución expresada en tantos por ciento de los tipos de virus aislados en los años 1959-1965



Por otra parte, tampoco en este año, de modo similar al anterior, se ha producido el habitual aumento estacional en la cifra de casos de poliomielitis.

Finalmente, el examen del estado de vacunación de los 18 casos confirmados de poliomielitis en este año 1965 muestra con absoluta claridad la importancia de esta vacuna, ya que 8 de ellos han aparecido en niños del pequeño grupo de población infantil que por diversas razones está todavía sin vacunar, y 7 en niños que solamente habían recibido una dosis de vacuna oral; quizá sea oportuno repetir aquí, aunque sea de sobra conocido, que una sola dosis de vacuna oral, aunque sea trivaleente, no proporciona inmunidad frente a los tres tipos, ya que, con toda probabilidad, alguno de ellos queda interferido en su reproducción por los otros tipos, sin proporcionar al sujeto vacunado inmunidad frente al tipo que quedó interferido.

Por tanto, hay que considerar a los sujetos que han recibido una sola dosis de vacuna oral como insuficientemente vacunados, no siendo de extrañar que en algunos de ellos aparezcan casos de poliomielitis. En este año 1965 ninguno de los casos confirmados de poliomielitis corresponde a sujetos vacunados con dos dosis de vacuna oral. En resumen, la evolución de la poliomielitis en nuestro país ha sufrido un cambio radical desde la introducción de la vacuna antipoliomielítica oral. Las cifras anuales de casos han descendido vertiginosamente, desapareciendo por completo la elevación estacional de la curva de incidencia.

Desde junio de 1964 hasta octubre de 1965, la cifra media de casos confirmados de poliomielitis es aproximadamente de dos casos por mes, sin grandes diferencias entre las distintas estaciones del año. La casi totalidad de los casos aparecidos en-

tre las fechas arriba citadas corresponden a sujetos no vacunados; en segundo lugar, a niños vacunados con una sola dosis, y sólo en un caso a un niño que había recibido dos dosis de vacuna oral, mientras que en tres casos confirmados no ha podido aclararse el estado de vacunación del sujeto.

Es evidente que las cifras actuales de poliomielitis en nuestro país son excepcionalmente bajas comparadas con las que eran habituales desde hace más de veinte años, y que esto es sin duda debido a las campañas de vacunación por vía oral; pero creemos que todavía pueden y deben disminuirse estas cifras. Para ello sólo es necesario que toda la población susceptible, sin exceptuar un solo niño, reciba cuanto antes, a partir de los dos meses de edad, al menos dos dosis de vacuna oral, ya que una dosis, repetimos, no es suficiente para que el niño quede defendido contra los tres tipos de virus polio. El estudio de los casos aparecidos en nuestro país lo demuestra claramente.

CONCLUSIONES

1^a La vacunación antipoliomielítica con virus atenuados tipo Sabin es un método de extraordinario valor en la prevención de la poliomielitis, y su eficacia e inocuidad están hoy fuera de toda duda. Su aplicación en campaña masiva en nuestro país ha constituido un éxito rotundo, según puede apreciarse en los resultados recogidos en las páginas anteriores.

2^a Es muy importante observar que de los 32 casos de poliomielitis confirmados virologicamente en toda España entre el 1º de junio de 1964 y el 1º de octubre de 1965, 17 son sujetos sin vacunar (sin contar tres en que este dato se desconoce). Este hecho confirma la necesidad de continuar administrando cada año la vacuna de manera sistemática a todos los niños que han nacido después de la Campaña nacio-

nal. Estos niños constituyen precisamente el grupo de mayor interés epidemiológico por ser los más susceptibles y, al mismo tiempo, reservorio principal y difusor de los virus poliomielíticos.

3^a Once de estos 32 casos confirmados, de que venimos hablando son niños que habían recibido una sola dosis de vacuna oral, que, como es sabido, no basta para proporcionar una inmunidad completa al individuo, ni aun siquiera en el caso de que la vacuna administrada sea trivalente.

Finalmente, uno solo de los casos de poliomielitis confirmados virologicamente había recibido las dos dosis de vacuna administradas en la campaña.

AGRADECIMIENTOS

Esta Campaña no se hubiera llevado a cabo sin el apoyo entusiasta de todos los que en ella han intervenido y la han hecho posible, desde sus niveles de acción respectivos. Al Excmo Sr Ministro de la Gobernación, D Camilo Alonso Vega; al Excmo Sr Subsecretario de la Gobernación, D Luis Rodríguez Miguel; al Excmo Sr Director General de Sanidad, profesor don Jesús García Orcoyen; al Excmo Sr Secretario General de la Dirección General de Sanidad, D José Manuel Romay Becaria; al Excmo Sr Inspector General de Centros y Servicios Sanitarios de la Dirección General de Sanidad, Dr D Joaquín Vaamonde Fernández, a todos los médicos, tanto a los pediatras y puericultores como a los de asistencia Pública Domiciliaria; a los médicos de Sanidad Nacional, tanto a los de la Dirección General de Sanidad como a los de las Jefaturas Provinciales de Sanidad; a los maestros y otros voluntarios que intervinieron en la Campaña, nuestro agradecimiento a su valiosísima cooperación en esta empresa sanitaria que nos ha permitido, además, llevar a cabo los estudios virológicos, motivo fundamental del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Gallardo F, Nájera Morrondo JA, Ruiz Falcó F, Nájera Morrondo E. Epidemiología de la poliomielitis en España (Estudio de los casos y defunciones por poliomielitis notificados mediante la ficha epidemiológica en el quinquenio 1955-1959. Rev Sanid Hig Pública.1962; 36: 374.
2. Epidemiología de la poliomielitis en España (Estudio de la morbilidad y mortalidad durante los años 1931-1933 y 1940-1962). Rev Sanid Hig Pública.1963; 37: 454.
3. Pérez Gallardo F. Epidemiología de la poliomielitis en España (Encuesta serológica para la determinación de los anticuerpos antipoliomielíticos en la población española). Rev Sanid Hig Pública.1962; 36: 501-
4. Epidemiología de la poliomielitis en España (Aislamiento de los virus poliomielíticos y otros enterovirus). Rev Sanid Hig Pública. 1962;36:605-.
5. Sabin AB. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. JAMA. 1957; 164: 1216-.
6. Present position of immunization against poliomyelitis with live virus vaccines. BMJ. 1959;14.
7. Erradicación de la poliomielitis. Conferencia pronunciada en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas el 6-II-1963. Madrid.
8. Skovranek V. National Report Checoslovaquia. IX European Symposium of Poliomyelitis and allied Diseases. Estocolmo, 1-4 de septiembre; 1963.
9. Pérez Gallardo F, Vega Villalonga J, Pérez Mel J, López Villalba L, Nájera Morrondo R. Campaña piloto de vacunación antipoliomielítica por vía oral. Rev Sanid Higiene pública., 38, 443, 1964.
10. Pérez Gallardo F, Valenciano Clavel L, Gabriel y Galán J: Estudios virológicos efectuados en relación con la campaña piloto de vacunación antipoliomielítica por vía oral con vacuna Sabin. Rev Sanid Higiene pública. 1964;38:502.