

Vacuna Salk de polio: El ensayo de campo de Thomas Francis Jr. y el incidente Cutter (junio 2007)

12/07/2007

Junio 2007

Autores:

José Tuells ^a, Javier Arístegui ^b

^a Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.

^b Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto. Universidad del País Vasco.

Palabras clave: polio, Jonas Salk, Thomas Francis, laboratorio Cutter

Este artículo ha sido publicado en la revista Vacunas, 2006; 7(3): 136-9

Descargar tema en pdf

En términos de miedo colectivo y estigma, la poliomielitis tomó el relevo de la viruela a principios del siglo XX. El pánico, la discapacidad (ceguera) y el estigma (cicatrices desfigurantes) que supuso el azote de la viruela durante el siglo XVIII, encontró en la vacunación un remedio para ser combatida (XIX) y reducida hasta su erradicación (XX).

Aunque enfermedades como la tuberculosis o la difteria, asociadas a la pobreza, el hacinamiento y las deficiencias higiénicas tuvieron una elevada carga de angustia, la

soslayaron encontrando remedios terapéuticos y preventivos. Sin embargo, las explosiones epidémicas de poliomielitis en los países escandinavos y Estados Unidos ocurridas a finales del XIX y comienzos del XX desencadenaron una oleada de temor e impotencia muy superiores ¹.

Las secuelas de la polio, una parálisis infantil discapacitante para el resto de la vida, hacían muy visible la sensación de fracaso de la medicina. De manera paradójica, esta enfermedad se enseñoreaba en países reputados por sus excelentes condiciones higiénicas ².

La población se asombraba porque la renombrada higiene no permitía combatirla y más bien parecía favorecerla. La polio fue conocida familiarmente como la enfermedad de la “pastilla de jabón”. Se atribuye a un investigador del Instituto Pasteur una frase que evoca una imagen exagerada pero pertinente sobre esa creencia: “si los niños frotaran sus bocadillos contra las paredes antes de comérselos, habría menos polio” ².

La emergencia de la polio coincide además con la eclosión de los medios de comunicación, lo que la convierte en la enfermedad más relatada y fotografiada.

Si en sus inicios tuvo como población diana a los niños (parálisis infantil), el brote de 1916 en el nordeste de Estados Unidos dispara las alarmas y le confiere un carácter epidémico con afectación de adolescentes y adultos ³.

Convertida en un problema de salud pública, la polio atemoriza más por desconocida que por la realidad de sus tasas de incidencia. Año tras año crecen la incertidumbre y la presión social ante una enfermedad cuya naturaleza y mecanismo de propagación eran poco conocidos a principios de los años 30', “intentar desarrollar una vacuna contra la polio en 1935 era algo parecido a pedirle a un hombre de la Edad de Piedra que inventara un automóvil” ⁴.

Estados Unidos, el país más afectado junto a Canadá, capitaliza las actividades investigadoras, terapéuticas y sociales contra la polio. Surgen allí las primeras asociaciones voluntarias para canalizar el deseo de ayuda a los afectados. La más conocida es la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil (NFIP), creada en 1938 y dirigida por Basil O'Connor, abogado y amigo de **Francis Delano Roosevelt** (en la imagen), una víctima de la enfermedad a la edad de 39 años (1921), hecho que no le impidió proseguir su carrera política y alcanzar la presidencia estadounidense (1933-1945).

Inspirador del *New Deal* tras la Depresión del 29, convertido en símbolo de lucha contra la polio, Roosevelt fue un decidido promotor de la NFIP, llamada popularmente *March of Dimes*. A lo largo de los años 40', miles de ciudadanos contribuyeron con sus donaciones a la "marcha de los diez centavos", una causa destinada al cuidado y hospitalización de los parálíticos, la formación de los profesionales, las acciones durante las epidemias y la investigación en tratamientos y vacunas ^{1,2}.

<p>La Fundación Nacional para la Parálisis Infantil (March of Dimes)</p>	<p>Cartel de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil (1951)</p>
---	---

Las líneas de trabajo orientadas hacia la inactivación o atenuación del virus cosecharon varios fracasos. No fue hasta finales de los 40' cuando las aportaciones efectuadas por investigadores de la Universidad de Harvard (Enders, Robbins, Weller) ⁵ sobre la forma de cultivar el virus en tejido diferente al nervioso y la identificación de los tres serotipos de poliovirus (Bodian), abren el camino hacia una vacuna ⁶.

La epidemia de polio del verano de 1952 obtuvo las tasas más altas de incidencia de la historia en países como Canadá, Estados Unidos o Dinamarca ³.

Las consecuencias para la enfermedad no se hicieron notar. Científicos daneses, suecos y franceses ponen en marcha un sistema de ventilación mecánica continua que arrincona a los pulmones de acero, utilizados para combatir la parálisis respiratoria de los afectados por la polio ².

Al otro lado del Atlántico, un profesor de microbiología de la Universidad de Pittsburg, Jonas Salk, comienza a desarrollar una vacuna de poliovirus inactivados. Salk había trabajado varios años con el reconocido Thomas Francis Jr. en Ann Arbor, Michigan, ensayando vacunas inactivadas contra la gripe y adquiriendo experiencia en este campo.

Ahora, con el apoyo de la NFIP y tras varios experimentos en monos, ensaya durante 1953 con algunos niños y adultos de dos instituciones cerradas de Pittsburg, la Escuela de Polk y la Watson House ¹.

Pulmón de acero (1953)

Salk va modificando las fórmulas y coadyuvantes para encontrar una vacuna eficaz contra la polio. Toma la decisión de ampliar la población de estudio y sus 3 hijos, el personal de su laboratorio y un colectivo de 600 personas son inmunizados. Salk está convencido de haber resuelto su búsqueda.

La amenaza de una nueva temporada de polio, la presión mediática y la propia NFIP urgían la toma de una decisión vistos los aceptables resultados que había obtenido Salk inactivando el virus con formaldehído ^{1, 7-9}.

Thomas Francis Jr. Epidemiólogo

Se imponía un ensayo nacional. La NFIP y el Centro de Enfermedades Trasmisibles gubernamental (luego CDC) compitieron por llevarlo a cabo. Finalmente, tras fuertes tensiones, se acordó que Thomas Francis Jr. en su prestigiosa faceta de epidemiólogo dirigiera el ensayo de manera independiente.

El ensayo de campo con vacuna Salk de polio inactivada

El 26 de abril de 1954 en McLean (Virginia), Randy Kerr, un niño de 6 años fue el primer inmunizado del más amplio y publicitado ensayo clínico jamás realizado ¹⁰.

Thomas Francis Jr. estableció para su ejecución 3 premisas previas: se administraría una solución inerte a un número igual o mayor de los niños que recibieran la vacuna, ambos grupos (vacunados y controles) serían registrados y monitorizados de la misma manera y no se permitirían “interferencias” por parte de la NFIP ¹¹.

El objetivo marcado era “probar una vacuna inactiva de acuerdo con la mayor evidencia posible, con suficiente antigenicidad para asegurar niveles significativos de anticuerpo, que obtuviera un grado de uniformidad y persistencia razonables y, finalmente, que estuviera libre de efectos adversos serios” ¹¹.

Durante la fase de planeamiento del ensayo, Francis cuidó minuciosamente todos los detalles, desde el sistema de distribución y conservación de las vacunas, jeringas y agujas o las instrucciones para efectuar una inoculación segura, hasta la homogeneización en las actuaciones de los diferentes grupos de investigadores que participarían en el estudio. El núcleo central de operaciones era el Vaccine Evaluation Center (VEC) de la Universidad de Michigan.

El diseño utilizado fue bastante complicado. Hubo un protocolo dual. Por un lado lo que se llamó “estudio de control por observación”, que consistió en administrar vacuna a los alumnos de 2º grado escolar (7-8 años), mientras los de 1º y 3º grado no la recibían para servir como controles. Se compararían los casos de poliomielitis aparecidos en uno u otro grupo.

Este plan fue seguido en 127 áreas de 33 estados con un total de 1.080.680 alumnos participantes. Por otra parte, para medir el grado de eficacia de la vacuna, eliminando los sesgos debidos al diagnóstico y al sistema de notificación, se llevó a cabo un “estudio de control mediante placebo”, los niños de 1º, 2º y 3º grado se combinarían entre sí, vacunando a la mitad de ellos y recibiendo el resto una sustancia parecida pero sin efecto ni inmunidad contra la polio.

Cada niño recibiría producto del mismo lote, identificado con una etiqueta codificada durante las 3 inoculaciones. Solo los epidemiólogos del VEC conocerían la clave. Este diseño de doble ciego incluyó 84 áreas de 11 estados con una participación de 749.236 escolares ^{12,13}.

Con algunas excepciones las áreas representan condados. Además de Estados Unidos, con 217 áreas cubiertas en 44 estados, participaron distritos sanitarios de Canadá y Finlandia.

El total de la población a estudio se identificó mediante un registro de inscripción (impreso FT-3) que recogía datos personales de cada niño, escuela y grado (1º, 2º, 3º) al que pertenecía, además de su historial sobre poliomielitis o incapacidad.

Cada niño recibió un impreso que describía el tipo de estudio, por observación (FT-1) o mediante placebo (FT-2) y en el que los padres podían hacer una solicitud escrita para que el niño participara, con o sin inoculación. También autorizaba la toma de muestras de sangre en caso necesario. Las respuestas

negativas fueron registradas.

Otro impreso diferente (FT-4) se relleno por cada inoculación recibida. El plan consistía en administrar 3 inyecciones de 1 cm³ por vía intramuscular en las semanas 0, 1 y 5 respectivamente. A finales de junio se había vacunado a todos los participantes.

Se tomaron muestras de sangre del 2% de los vacunados y de los testigos, antes de la vacunación y 2 semanas después de haber completado la serie. El manual de procedimiento contempló también la necesidad de llevar un registro de reacciones adversas.

Para la notificación de casos de polio tanto de los escolares participantes como de sus familiares se estableció un sistema de declaración semanal puesto en marcha desde el 1 de mayo que se remitía al VEC en el impreso VEC-11. Cada caso notificado se investigaba mediante un informe clínico-epidemiológico (FT-6) y otro de confirmación por laboratorio (muestras de sangre y heces) (FT-10). Tras el diagnóstico se recomendó la revisión de cada afectado por un fisioterapeuta que valoraba el grado de parálisis entre los 10 y 20 días después del comienzo de la enfermedad (FT-7). La declaración de casos mortales se hacía por vía telefónica ^{12,13}.

El 31 de diciembre había un total de 1103 casos registrados, 290 de ellos incompletos. Para el 31 de enero solo quedaban por completar 78 y el último registro quedó cerrado el 9 de marzo de 1955 ¹³. Dada la dualidad en el diseño no fue posible indicar una cifra completa que expresara la eficacia total de la vacuna.

Los resultados obtenidos en las "zonas de observación" del estudio señalan una eficacia de 60-80% contra la poliomyelitis parálítica, 60% contra la polio tipo I y de 70-80% contra la polio causada por virus II y III. En las zonas donde se aplicó el esquema "control estricto-placebo" los resultados fueron

mejores, eficacia de 80-90% contra poliomielitis paralítica, 60-70% contra polio tipo I, más del 90% contra polio tipo II y III ¹³.

El ensayo clínico de Francis no estuvo exento de controversia. Mientras algunos investigadores temían que la vacuna provocase casos de polio o cuestionaban el diseño del estudio o la propia técnica de preparación de la vacuna a base de virus inactivado (defendían el modelo clásico de virus atenuado que reproduce la infección natural), otras entidades llegaban más lejos.

Una emisora de radio extendió el rumor de que la NFIP tenía encargado un stock de pequeños féretros para los posibles niños que murieran durante el estudio, hubo también comunicados de organizaciones médicas opinando que las sesiones de vacunación gratuitas preparaban el terreno para la pesadilla de una medicina socializada ².

Polio

pioneros

Polio pioneros (1954)

Estas actitudes críticas quedaron, no obstante, sepultadas bajo el formidable aparato de propaganda que organizó la NFIP, fuente de financiación del desarrollo de la vacuna y del propio ensayo clínico. El prestigio de la NFIP, la *March of Dimes*, era incuestionable, sus voluntarios se habían ganado a pulso durante años una fuerte empatía social. Emisiones de radio, televisión, panfletos, películas y anuncios protagonizados por personajes populares se multiplicaron. Una encuesta efectuada en mayo de 1954 reveló que había más americanos conocedores del estudio sobre la vacuna que del nombre de su presidente. No es de extrañar que la aceptación para participar por parte de la población fuera muy mayoritaria. Todos los padres querían que sus hijos fueran "Polio Pioneros", estimulados por la percepción psicológica de

amenaza ante la polio que había calado durante cuatro decenios y por la cercana esperanza del remedio que suponía la vacuna

14 .

Niño pionero de la polio recibiendo la vacuna experimental en Detroit (1954)

Hubo un gran interés por parte de Thomas Francis en explicar correctamente el objetivo del estudio a los padres y de obtener su consentimiento informado. La NFIP procuró incrementar la aceptabilidad utilizando habilidades semánticas en los materiales educativos.

El consentimiento informado, por ejemplo, omitía los términos “permiso” y “experimento humano” y decía “Solicitud paterna para participación del hijo en el ensayo de campo de vacunación de poliomiélitis”, haciendo constar además la gratuidad económica del mismo. Los padres recibían a la vez un panfleto llamando a la responsabilidad de proteger la salud de sus hijos “¡Padres! Esto es un mensaje sobre tu hijo y los tests de la vacuna de polio”.

Se acompañaba todo de una carta personal firmada por O’Connor, presidente de la NFIP, que aseguraba la bondad del ensayo, el apoyo de los médicos y escuelas al mismo y el agradecimiento a cada niño “por haber sido seleccionado para participar en este gran test científico” ¹¹. La sensación de “estar haciendo historia” se extendió entre la población de manera evidente

11 .

<p>Jonas Salk with His inactivated Poliovirus Vaccine, 1953</p>	<p>Informe de Thomas Francis Jr. sobre el ensayo de campo de la vacuna de polio (1954)</p>
--	---

Francis y Salk explicando los resultados del ensayo de campo

Una multitudinaria conferencia de prensa

El auditorio de Rackham Hall en el Campus de la Universidad de Michigan estaba a reborar la mañana del 12 de abril de 1955. Periodistas de innumerables medios de comunicación esperaban una rueda de prensa. La fecha coincidía casualmente con el 10º aniversario de la muerte de Roosevelt. A las 10 y 20 de la mañana compareció ante la expectante audiencia Thomas Francis Jr. para comunicar los resultados del estudio. Fue entonces cuando pronunció su célebre frase: “la vacuna funciona, es segura, efectiva y potente” ^{11,14,15}.

Francis hizo público que la vacuna de Salk era efectiva para la prevención de poliomielitis paralítica por virus tipo I en un 60-70% de los casos y del 90% para los tipos II y III. La repercusión de la noticia fue mundial, encabezando los titulares de miles de periódicos y revistas. Salk fue

proclamado como un gran héroe, entre los grandes científicos de todos los tiempos ¹¹.

La alegría se contagió a todos los lugares del planeta, especialmente a los padres de los Polio Pioneros y la gente de la NFIP. La revista Nature anunció que el descubrimiento era una de las 5 mayores gestas del siglo XX. Salk se sintió recompensado por los años de esfuerzo y fue inmediatamente requerido para dar entrevistas y recibir honores. Había perdido el anonimato.

Así se desarrollaron los acontecimientos para el gran público. Entre bastidores ocurrieron otras cosas. El éxito y las tribulaciones llegaron para Salk aquél mismo día.

Tras la intervención de Francis, Salk aseguró a los medios que había encontrado la vacuna perfecta y que los datos obtenidos en el ensayo se debían al uso de un antiséptico derivado del mercurio, el Mertiolate (Timerosal), que se había añadido en los lotes de la vacuna y concluyó que si lo eliminaba de la preparación la eficacia sería del 100%.

Francis le recriminó en privado y de manera rotunda “¿como diablos puedes decir eso? No tienes argumentos para sostener una efectividad del 100%” ¹⁵.

Otros investigadores que trabajaban en vacunas de virus atenuados también emitieron críticas sobre el trabajo y la forma de anunciarlo, opinaban que el marco tendría que haber sido una conferencia científica. Pese a todo, la trascendencia del hallazgo obligaba a la producción masiva de vacuna. Millones de niños la esperaban. Salk dijo una vez al ser preguntado sobre la patente de la vacuna, “¿puede patentarse el sol?” ¹⁴.

Horas después de la conferencia, el mismo 12 de abril, el Secretario de Estado de Salud firmó los permisos para comercializar de inmediato la vacuna a gran escala. Las 5

compañías farmacéuticas a las que se encomendó su producción fueron: Eli Lilly, Parke-Davis, Wyeth, Pittman-Moore y Cutter.

Salk y Francis durante la rueda de prensa del 12 de abril de 1955

El incidente Cutter

Salk fue condecorado diez días después por el presidente Eisenhower, pero el 26 de abril iba a tener un fuerte disgusto. El director del Laboratory of Biologics Control recibió una serie de llamadas procedentes de California, 5 niños habían sufrido una parálisis en el brazo donde habían sido vacunados de polio. En todos los casos la vacuna procedía de los laboratorios Cutter.

Al día siguiente la vacuna se retiró del mercado, pero ya se habían administrado 380.000 dosis en alumnos de 1º y 2º grado. El 7 de mayo se suspendió el programa de vacunación en todo el país y las exportaciones de vacuna. Se inició una investigación epidemiológica como consecuencia de la tremenda crisis organizada. Se encontró que 120.000 dosis de vacuna fabricadas por los laboratorios Cutter contenían poliovirus vivo ¹⁶.

Entre los niños que las recibieron se estimó un total de 40.000 casos de polio abortiva (casos leves, sin parálisis), 51 casos de forma paralítica y 5 muertes. También se produjo un brote epidémico comunitario con 113 afectados de parálisis en contactos y 5 fallecimientos ¹⁷.

Los requerimientos para la fabricación de vacuna fueron revisados por las autoridades federales reiniciándose las inmunizaciones en junio de ese mismo año. Entre 1955 y 1962 se distribuyeron en Estados Unidos 400 millones de dosis vacuna de polio inactivada que provocaron un brusco descenso en la incidencia de la enfermedad ¹⁷.

Dos años después del incidente los padres de una niña afectada, Anne Gottsdanker, iniciaron una demanda contra Cutter. El jurado concluyó que el laboratorio no había sido “negligente” dada la urgencia con que se habían atendido los pedidos y la poca claridad de los estándares, no obstante lo declaró “responsable sin culpa” fijando una indemnización.

Aunque judicialmente las vacunas no fueron afectadas por el veredicto, nuevas demandas interpuestas durante los años 80’ por los efectos de otras vacunas llevaron a la creación del Programa de Compensación Nacional de Lesiones por Vacunación en 1986 asegurando la participación de las compañías farmacéuticas en la producción de vacunas ¹⁷.

<p>Técnico de los Laboratorios Cutter vigilando la producción de vacuna de polio (1955)</p>	<p>Portada de un libro sobre la polio</p>
--	--

1. Paul, JR. A History of Poliomyelitis. New Haven, Conn: Yale University Press, 1971.

2. Seytre B, Shaffer M. Histoire de l'éradication de la poliomyélite. Les maladies meurent aussi. PUF: Paris, 2004

3. John TJ. The golden jubilee of vaccination against poliomyelitis. Indian J Med Res. 2004; 119:1-17

4. Blume S. Lock in, the state and vaccine development:

Lessons from the history of the polio vaccines. *Research Policy*, 2005; 34; 159–173.

5. Enders JF, Weller TH, Robbins FC Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 1949; 109 : 85-7.

6. Robbins FC. The history of polio vaccine development. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines* . 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999.

7. Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary report of experiments in progress. *J Am Med Assoc* 1953; 151 : 1081-98.

8. Salk JE, Bennett BL, Lewis LJ, Bazeley PL, Krech V, Ward EN , et al. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. II. A practical means of inducing and maintaining antibody formation. *Am J Public Health* 1954; 44 : 994-1009.

9. Salk JE, Krech U, Youngner JS, Bennet BL, Lewis LJ, Brazeley PL. Formaldehyde treatment and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines. *Am J Public Health* 1954; 44 : 563-70.

10. Meldrum M. "A calculated risk": the Salk polio vaccine field trials of 1954. *BMJ*. 1998; 317:1233-6

11. Lambert SM, Markel H. Making history: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk Poliomyelitis Vaccine Field Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000; 154:512-7.

12. Francis T Jr. Evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine field trial; further studies of results determining the effectiveness of poliomyelitis vaccine (Salk) in preventing paralytic poliomyelitis. *JAMA*. 1955; 158: 1266-70.

13. Francis T Jr, Korns RF, Voight RB, Boisen M, Hemphill FM, Napier JA, Tolchinsky E. An evaluation of the 1954

poliomyelitis vaccine trials. Am J Public Health. 1955; 45:1-63.

14. Smith JS. Patenting the Sun. Polio and the Salk Vaccine. New York: Bantam Doubleday Dell Publishing Group, 1991

15. Markel H. April 12, 1955-Tommy Francis and the Salk vaccine. N Engl J Med. 2005; 352:1408-10

16. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident: Poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United States during the spring of 1955. II. Relationship of poliomyelitis to Cutter vaccine. Am J Hyg 1963; 78 : 29-60.

17. Offit PA. The Cutter incident, 50 years later. N Engl J Med. 2005; 352: 1411-2.