

Vacunas antipoliomielíticas: VPI frente a VPO

J. Ruiz Contreras^a y A. Hernández Merino^b

^aSección de Lactantes en Inmunodeficiencias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

^bCentro de Salud Alcorcón. Urgencias Pediátricas. Hospital de Móstoles. Madrid. España.

Las dos vacunas frente a la poliomielitis, la vacuna parenteral de virus inactivados (VPI) y la vacuna oral de virus vivos atenuados (VPO), son extraordinariamente inmunógenas y efectivas. Ambas han logrado el control de la enfermedad en los países donde se han utilizado. En España, la VPO ha eliminado la poliomielitis por los poliovirus salvajes (último caso importado de Mauritania en 1989) y, en la actualidad, los únicos casos de poliomielitis que ocurren son los de parálisis asociada a la vacuna (PAV), que se producen con una frecuencia de 1 por cada 2,5 millones de dosis. El cambio de VPO por VPI eliminaría los casos de PAV sin comprometer las coberturas vacunales, si se utilizan las nuevas vacunas combinadas para no aumentar el número de inyecciones. Además, la VPI encaja en la estrategia final de erradicación de la poliomielitis en la que muchos autores recomiendan un período transitorio de VPI hasta que se elimine la circulación de los poliovirus derivados de la VPO, que de forma eventual pueden sufrir reversión al estado salvaje y producir enfermedad.

Palabras clave:

Vacunas frente a la poliomielitis. Poliomielitis. Poliovirus. Vacunas combinadas.

INTRODUCCIÓN

Antes de la Iniciativa de Erradicación Global de la Poliomielitis propuesta en 1988, en la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud¹ se producían en el mundo más de 350.000 casos de poliomielitis cada año. Esta asamblea definió el objetivo de la erradicación de la poliomielitis para el año 2000. A pesar de que esto no se ha logrado, en el año 2001 se comunicaron sólo alrededor de 500 casos de poliomielitis en todo el mundo, circunscritos a 10 países², situándonos en la recta final de la eliminación de esta enfermedad. Aunque la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias (educación sanitaria, potabilización del agua de bebida, tratamiento de aguas y

vertidos residuales, etc.) ha contribuido a este éxito, la piedra angular sobre la que ha descansado la estrategia de lucha contra la poliomielitis ha sido la vacunación de todos los niños del mundo. Esto ha supuesto, además de la utilización de recursos económicos muy elevados, el esfuerzo conjunto de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estados y gobiernos, organizaciones no gubernamentales y personas anónimas.

VACUNAS FRENTE A LA POLIOMIELITIS

La primera vacuna frente a la poliomielitis fue la vacuna parenteral de virus inactivados (VPI), obtenida, en 1952, por Jonas Salk (1914-1995). Comenzó a utilizarse a gran escala a partir de 1955 e inmediatamente se constató su gran efectividad. En Estados Unidos, durante el período que va desde 1955 a 1961 se logró reducir la incidencia de poliomielitis desde 37 casos/100.000 hasta 0,8 casos/100.000 personas³.

Albert Sabin (1906-1993) consiguió la vacuna oral de virus vivos atenuados (VPO), que a partir de 1961 sustituyó a la VPI en los programas de vacunación de la mayoría de los países excepto en los países escandinavos, que continuaron utilizando la VPI. A lo largo de este tiempo, más del 95% de las dosis de vacuna frente a la poliomielitis administradas en todo el mundo han sido VPO.

Posteriormente, en 1983, mediante cultivos celulares de células de riñón de mono (células Vero) o células diploides humanas (MRC-5), se lograron las vacunas de VPI de potencia aumentada, con mayor contenido antigénico de poliovirus, que son las únicas VPI utilizadas desde entonces⁴.

Ambas vacunas frente a la poliomielitis, VPO y VPI, han demostrado su efectividad logrando el control de la enfermedad en los países donde se han utilizado. En España, la VPO se comenzó a utilizar en 1963 y rápidamente se observó una disminución drástica de los casos de poliomieliti-

Correspondencia: Dr. J. Ruiz Contreras.
Sección de Inmunodeficiencias. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,4. 28041 Madrid. España.

Correo electrónico: jruizc.hdvc@salud.madrid.org

tis (fig. 1). En 1989 se registró el último caso de poliomielitis por poliovirus salvaje en España (un caso importado de Mauritania)⁵. Por encima de las diferencias entre la VPI y la VPO (tabla 1) están la extraordinaria inmunogenicidad, efectividad y seguridad de ambas vacunas^{4,6-8}.

La inmunogenicidad de ambas vacunas es excelente. En los países desarrollados, se logran seroconversiones del 100% cuando se administran tres dosis de VPO o VPI. Aunque la VPI desarrollada por Salk era menos inmunógena que la VPO, las VPI actuales de potencia aumentada

Figura 1. Evolución de la poliomielitis en España (1949-1999). Casos anuales y cobertura de vacunación. Tomada de Centro Nacional Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. VPO: vacuna oral de virus vivos atenuados.

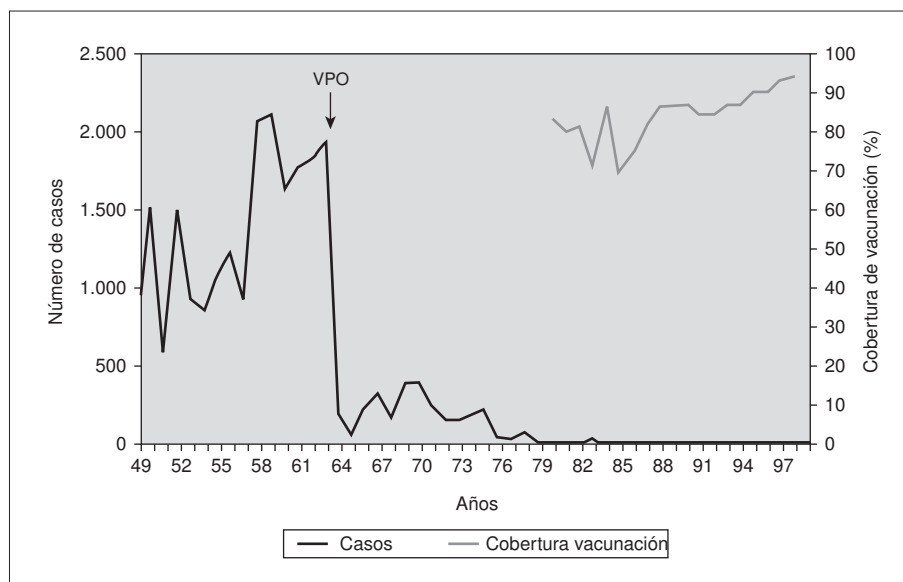


TABLA 1. Propiedades de la vacuna de virus vivos atenuados (VPO) y de la vacuna de virus inactivados (VPI)

| VPO | VPI |
|--|---|
| Protección duradera, quizá toda la vida | Protección duradera, quizá toda la vida (> 90% mantienen anticuerpos después de 25 años) |
| Inmunogenicidad de casi el 100% después de 3 dosis Pierde inmunogenicidad en países subdesarrollados | Inmunogenicidad de casi el 100% después de 3 dosis No pierde inmunogenicidad en países subdesarrollados |
| Induce inmunidad mucosa faríngea e intestinal. Más efectiva que la VPI para interrumpir la circulación del poliovirus salvaje Proporciona inmunidad de grupo Vacunación en cadena (de gran valor en países en desarrollo), sobre todo para el poliovirus tipo 2. Cada persona vacunada extiende el virus a sus contactos | Induce inmunidad faríngea pero no intestinal. Limita de forma notable la circulación del poliovirus salvaje Proporciona inmunidad de grupo No vacunación en cadena |
| Gran experiencia acumulada que acredita su efectividad en el control clínico de la enfermedad Su utilización masiva ha tenido un enorme impacto sobre la circulación del poliovirus. Ha hecho posible la erradicación de la enfermedad y su agente causal | Muy efectiva para el control de la enfermedad en los países donde se ha utilizado Aconsejable, según algunas estrategias, como paso previo a la cesación completa de la vacunación en pos de la erradicación de la poliomielitis |
| Fácil administración y bajo coste | Mayor coste (2 a 3 veces más que el de VPO). Requiere infraestructura de enfermería y recursos materiales Posibilidad de vacunas combinadas, lo cual abarata los costes y facilita la cobertura vacunal |
| Sensible a la temperatura; requiere mantener la cadena del frío en todo el proceso de distribución | Menor sensibilidad al calor |
| Puede producir PAV en vacunados y contactos domiciliarios Las cepas vacunales pueden circular en aguas de río y revertir al estado salvaje No se puede utilizar en inmunocomprometidos ni sus contactos domiciliarios | No asociada a PAV Se puede utilizar en inmunocomprometidos y sus contactos |

inducen seroconversión en el 90-100% de los niños que reciben 2 dosis de la vacuna^{4,6-11} y en el 99-100% de los que reciben 3 dosis^{4,6-11}. La inmunidad es duradera¹²⁻¹⁴, demostrándose anticuerpos a los 25 años en personas que reciben 4 dosis¹³.

La VPO induce una respuesta intestinal mucho más potente que la VPI por estimulación de las células inmunes de la pared intestinal y de los ganglios linfáticos, lo que no sólo impide la infección de la persona vacunada, sino que limita la circulación y propagación de los poliovirus salvajes, protegiendo así a las personas no vacunadas (inmunidad de grupo)^{15,16}. Estas propiedades de la VPO la convierten en la vacuna óptima para el control de las epidemias y es, de hecho, la vacuna recomendada por la OMS en estas situaciones. Otra característica de la VPO es que produce una "vacunación en cadena", ya que los poliovirus de la vacuna se eliminan por heces y contagian (vacunan) a otras personas susceptibles, un fenómeno especialmente importante en los países con condiciones higiénico-sanitarias deficientes. La relevancia de este hecho puede, sin embargo, ser relativa, ya que el virus que más se elimina en heces es el poliovirus 2, menos patógeno que los tipos 1 y 3¹⁶⁻¹⁸. Además, desde el año 1999 no se ha detectado transmisión del poliovirus tipo 2 en todo el mundo¹⁹.

La capacidad de la VPO para generar inmunidad de grupo se ha valorado como una de sus propiedades más interesantes. Sin embargo, ya las primeras VPI desarrolladas por Salk redujeron el número de casos de poliomieltis en una proporción mayor a la esperada si el efecto de la vacuna se hubiera limitado a las personas vacunadas^{16,20}. Posteriormente, la inmunidad de grupo asociada a la VPI quedó demostrada en los brotes de poliomieltis ocurridos en Holanda en los años 1978 y 1992^{16,21}. En este país, donde la vacunación se realiza únicamente con VPI, se introdujo un poliovirus importado en una comunidad religiosa que rechazaba la vacunación. Se produjeron 110 casos de poliomieltis parálitica en 1978, y 71 en 1992-1993. Las personas no vacunadas que no pertenecían a estos grupos estuvieron protegidas frente a la enfermedad, y los estudios de heces demostraron que la circulación de poliovirus fue escasa en la población general, incluso en las personas no vacunadas que no pertenecían a esta comunidad^{16,21}. Otros estudios posteriores han demostrado que aunque los niños vacunados con VPI pueden, en ocasiones, infectarse por poliovirus (sin desarrollar enfermedad), el tiempo de excreción del virus en las heces es notablemente más corto que en los no vacunados²².

Un hecho constatado en varias ocasiones es que la inmunogenicidad de la VPO en los países subdesarrollados es notablemente inferior que en los países desarrollados, sobre todo para el poliovirus 3, cuyas tasas de seroconversión, tras 3 dosis de la vacuna, pueden ser inferiores al 60%²³. En Omán, donde la primovacunación

frente a la poliomieltis se hace con 5 dosis de VPO, se lograron tasas de seroconversión del 97, 98 y 88% para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente²⁴. Además, la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue mucho más baja en los poliovirus 3 que en los tipos 1 y 2²⁴. Posteriormente los niños fueron revacunados con una dosis de una de las siguientes vacunas: VPO trivalente, VPO monovalente de poliovirus tipo 3 y VPI. Sólo en los niños que recibieron esta última vacuna aumentaron las tasas de seroconversión frente al poliovirus 3 de forma significativa (97%), mientras que los títulos de anticuerpos lo hicieron más de 6 veces.

La importancia sanitaria de este hecho ha quedado ilustrada en la dificultad para controlar la poliomieltis con la VPO en algunas zonas subdesarrolladas. En la región de Gaza, durante los años 1974-1975, sólo se logró un descenso del 30% en la incidencia de poliomieltis parálitica pese a una cobertura vacunal del 80-90% con VPO. Un esquema combinado VPI/VPO logró tasas de seroconversión del 100%²⁵. Más tarde, en 1988, se produjo una situación similar en la que fue necesario utilizar esquemas combinados con ambas vacunas para controlar un brote²⁶.

EL PAPEL DE LA VPI EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS

En muchos países desarrollados no hay casos de poliomieltis por el virus salvaje desde hace años. En España, en concreto, el último caso fue importando de Mauritania en el año 1989. Una vez eliminados los casos de poliomieltis por virus salvajes, los únicos casos de poliomieltis son los asociados a la vacuna VPO. La atenuación de las cepas salvajes para elaborar la VPO supone sólo unas pocas mutaciones puntuales en el genoma viral, que hacen perder al virus su capacidad de neurovirulencia, conservando su inmunogenicidad y capacidad de replicación intestinal. Después de ingerir la VPO, los poliovirus vacunales se replican en el intestino y se generan numerosos mutantes que pueden exhibir las propiedades de neurovirulencia y transmisibilidad de las cepas salvajes²⁷⁻³⁰. La proporción de personas vacunadas que eliminan estos mutantes puede ser de hasta el 30%^{27,28,30}. La incidencia global de parálisis asociada a la vacuna (PAV) en Estados Unidos⁷ ha sido de un caso por cada 2,4 millones de dosis, aunque el riesgo es mayor en los niños que reciben la primera dosis de vacuna (1 caso por cada 750.000 primeras dosis frente a un caso por cada 5,1 millones de dosis ulteriores). El 40% de los casos se producen en niños sanos vacunados, un 30% en contactos domiciliarios con vacunados, 5% en contactos comunitarios y el resto en personas inmunodeprimidas⁷. En los niños con deficiencias de células B el riesgo de PAV es 3.200-6.800 veces mayor que en los niños inmunocompetentes⁷.

Los últimos 2 casos de PAV en España se han producido en Murcia y en el País Vasco en 1999 y 2001, y los poliovirus implicados fueron el 3 y el 2, respectivamente.

Los interrogantes que surgen de estos casos son los siguientes: ¿es aceptable que cada 2 o 3 años se produzca en nuestro país un caso de PAV –esta frecuencia es la previsible teniendo en cuenta la cohorte de niños que nacen– cuando no existen casos de poliomiélitis por el virus salvaje desde 1989? ¿Se debe cambiar a VPI como única forma de evitar los casos de PAV? La respuesta no es simple. Cuando la efectividad de una vacuna es tan alta como lo ha sido la de la VPO en nuestro país, cuesta trabajo hacer cualquier cambio. Una de las preocupaciones que puede producir alguna reticencia al cambio es una posible disminución de la cobertura vacunal –ahora excelente– al cambiar una vacuna oral por una vacuna parenteral. La experiencia en Estados Unidos no ha demostrado que el cambio de VPO por VPI se acompañe de una disminución de la cobertura vacunal³¹, pese a que en este país no están aprobadas muchas vacunas combinadas que sí lo están en Europa y que pueden ayudar a disminuir el número de pinchazos que reciben los niños.

Además de Estados Unidos y Canadá son varios los países europeos que utilizan la VPI en sus calendarios vacunales (tabla 2). En el momento actual, la forma lógica de hacer el cambio a VPI es utilizando las nuevas combinadas, pentavalentes³²⁻³⁶, que contienen antígenos de difteria, tétanos, tos ferina acelular, VPI y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), y hexavalentes³⁵⁻³⁷ que incluyen, además de los anteriores, hepatitis B. La VPI de estas vacunas induce tasas de seroconversión del 100% después de 3 dosis. La experiencia de uso de estas vacunas en países como Alemania, Suecia y Francia demuestra que no se ha producido ningún incremento en la incidencia de las enfermedades frente a las que se inmuniza.

Otra duda que puede plantearse es si la VPI sería tan efectiva como la VPO en el caso de que se introduzca alguna cepa de poliovirus salvaje por medio de grupos, como algunos emigrantes, que no estén vacunados. La experiencia con VPI en Suecia, Finlandia, Holanda y Francia demuestra que manteniendo unas tasas elevadas de vacunación, como las que actualmente existen en España, es improbable que se produzcan casos de poliomiélitis importados²⁵.

Por último, la alternativa de una pauta secuencial VPI/VPO no parece ofrecer ninguna ventaja y puede suponer inconvenientes con respecto a esquemas vacunales que utilicen exclusivamente VPI. En 1997 las autoridades sanitarias de Estados Unidos establecieron una pauta secuencial VPI/VPO para eliminar los caos de la PAV⁶, y se logró una reducción notable, pero no la eliminación de éstos. Por esta razón, en el año 2000 se recomendó la vacunación con VPI exclusivamente⁷. Por otra parte, esta pauta implicaría mayor complejidad del calendario vacunal, lo que podría repercutir de manera desfavorable en las coberturas vacunales.

TABLA 2. Tipo de vacuna frente a la poliomiélitis utilizada actualmente en diferentes países desarrollados

| VPI | Secuencial (VPI/VPO) | VPO |
|----------------|----------------------|-------------|
| Alemania | Austria | Bélgica |
| Canadá | Dinamarca | España |
| Estados Unidos | Hungría | Grecia |
| Finlandia | Israel | Irlanda |
| Francia | Italia | Portugal |
| Holanda | Lituania | Reino Unido |
| Islandia | | Suiza |
| Luxemburgo | | |
| Noruega | | |
| Suecia | | |

EL PAPEL DE LA VPI EN LA ESTRATEGIA DE LA OMS EN LA ERRADICACIÓN DE LA POLIOMIELITIS

La estrategia de la OMS en la lucha contra la poliomiélitis se ha basado en varias acciones: alcanzar tasas altas de vacunación al menos con 3 dosis de VPO en lactantes menores de un año; dosis suplementarias de VPO a todos los niños (especialmente a los menores de 5 años) durante los Días Nacionales de Inmunización; campañas de vacunación *mopping up* (casa-a-casa o barco a barco) en áreas de alto riesgo para evitar la transmisión de poliovirus, y, por último, desarrollo de sistemas epidemiológicos de laboratorio de vigilancia de parálisis flácida aguda.

La vacuna recomendada por la OMS en la erradicación mundial ha sido la VPO, aprovechando algunas características de esta vacuna que la hacen idónea en los países subdesarrollados donde se producen la mayoría de los casos de poliomiélitis. Es una vacuna barata, que se administra de forma simple por vía oral. Además, como se ha visto con anterioridad, es extraordinariamente eficaz para detener los brotes de enfermedad y, de hecho, es la vacuna recomendada con este fin⁷.

En el momento actual, los alrededor de 500 casos de poliomiélitis comunicados en 2001 y la certificación de regiones libres de poliomiélitis de las Américas en 1994, de la Región Pacífico Occidental en 2000, y de la Región Europea recientemente, el 22 de junio de 2002³⁸ obliga a plantearse los pasos finales para lograr la erradicación global de la poliomiélitis.

La replicación intestinal del virus de la vacuna en personas vacunadas con la VPO genera, con mucha frecuencia, mutantes que tienen capacidad de transmisión y neurovirulencia²⁷⁻³⁰. Aunque la excreción de los poliovirus vacunales en heces raramente excede 2 meses en las personas normales, en los pacientes con deficiencias de células B puede prolongarse muchos meses o años¹⁵. Los programas de vacunación con VPO plantean el problema de la circulación de los poliovirus vacunales, que puede dificultar la erradicación global de la poliomiélitis^{2,30,39-41}. La aparición de casos de PAV por contacto con personas que excretan el virus o por exposición ambiental, puede ser un peligro

cuando se decida parar totalmente la vacunación frente a la poliomielitis. Por esta razón, se han propuesto algunas estrategias alternativas que sugieren utilizar VPI durante un tiempo hasta que las cepas circulantes de poliovirus se extingan totalmente^{15,39-45}.

Algunos brotes de poliomielitis por poliovirus derivados de la vacuna ilustran el problema de la circulación de los virus de la VPO, así como su capacidad de transmisión y neurovirulencia. Entre 1988 y 1993 se produjeron en Egipto 32 casos de poliomielitis por un poliovirus vacunal tipo 2 que había revertido. Teniendo en cuenta las diferencias del genoma con respecto a la cepa origen Sabin y el tiempo con el que se acumulan las mutaciones, se ha estimado que el poliovirus ha estado circulando durante 11 años⁴⁶.

Otro brote importante de PAV por poliovirus tipo 1 ocurrió, entre julio de 2000 y septiembre de 2001, en la isla Española (Haití y República Dominicana). Se produjeron 21 casos con 2 fallecimientos⁴⁷⁻⁴⁹. Ninguno de los niños con PAV había sido vacunado adecuadamente. El análisis genómico de la secuencia que codifica la proteína principal de la cápside viral (VP1) demostró que las cepas causantes no estaban relacionadas con el virus salvaje (< 82% de identidad). Sin embargo, el grado de identidad de los aislados de Haití y los de la República Dominicana fue 97,4 y 98,1%, respectivamente, con el poliovirus 1 de la vacuna Sabin. Todos los casos, excepto uno, afectaron a niños no vacunados. Considerando la frecuencia de mutaciones a lo largo del tiempo, se estimó que el problema debió surgir con las vacunas que se administraron en los últimos meses de 1998 o principios de 1999. El mismo análisis reveló que algunas de las secuencias alteradas se habían producido por recombinación con otros enterovirus⁵⁰.

También en Filipinas se han producido otros 3 casos de PAV por el poliovirus tipo 1 vacunal⁵¹ en los que también se han evidenciado secuencias de recombinación con otros enterovirus no poliomielitis.

No obstante, el problema de la circulación de los poliovirus vacunales va más allá de su excreción, durante más o menos tiempo, por las heces de las personas vacunadas con VPO. El contagio por exposición ambiental es, al menos teóricamente, posible ya que se han aislado poliovirus del agua de los ríos. En Japón se han detectado poliovirus vacunales tipo 3 en el agua de los ríos. La mitad de las cepas aisladas tenían una sustitución del U por C en la posición 472, una mutación asociada con neurovirulencia⁵². En el mismo país, también se han aislado cepas de poliovirus vacunales tipo 1 y 2, algunas de ellas también con mutaciones que comportan neurovirulencia^{53,54}.

En resumen, la utilización de esquemas vacunales con VPI encaja bien con la estrategia propuesta por algunos autores en las fases finales de la erradicación de global de la poliomielitis y eliminaría totalmente los casos de PAV. éste puede ser el momento para realizar el cambio en España, una vez que se ha declarado a Europa libre

de la enfermedad y ha cesado el programa de seguimiento de la parálisis flácida. Para simplificar los calendarios y facilitar las coberturas vacunales, el cambio VPO por VPI se debería realizar utilizando las vacunas combinadas, como lo han hecho otros países de nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Genève, World Health Organization, 1988. Resolution WHA 41.28.
2. World Health Organization. Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2001. *Week Epidemiol Rec* 2002;77:97-108.
3. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992;14:568-79.
4. Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:312-32.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de la poliomielitis. *Bol Epidemiol Sem* 1991;1881:33-5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: Introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (No.RR-3):1-25.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the US: Update Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49 (RR05):1-22.
8. Sutter RW, Prevost DR, Cochi SL. Poliovirus vaccines. Progress toward global poliomyelitis eradication and changing routine immunizations in the United States. *Pediatr Clin North Am* 2000;17:287-307.
9. Mc Bean AM, Thoms ML, Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988;128:615-28.
10. Faden H, Modlin JF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: Systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990;162:1291-7.
11. Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, Meschievitz CK, Patriarca PA. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated poliovirus vaccine immunization schedules. *J Infect Dis* 1997;175: S228-S34.
12. Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccine. *J Infect Dis* 1993;168:452-4.
13. Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis* 1987;19:595-601.
14. Conyn-van Spaendonck MAE, De Melker HE, Abbink F, Elzinga-Gholizadea, Kimman TG VL. Immunity to poliomyelitis in the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2001;153:207-21.
15. Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WR. Stopping poliovirus vaccination after eradication: Issues and challenges. *Bull World Health Organ* 2000;78:347-57.

16. Plotkin SA. Developed countries should use inactivated polio vaccine for the prevention of poliomyelitis. *Rev Med Virol* 1997;7:75-81.
17. Plotkin SA. Inactivated polio vaccine for the United States: A missed vaccination opportunity. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:835-9.
18. Finn A, Bell F. Polio vaccine: Is it time to change? *Arch Dis Child* 1998;78:571-4.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Apparent global interruption of wild poliovirus transmission. *MMWR* 2001;50:222-4.
20. Stickle G. Observed and expected poliomyelitis in the United States, 1958-1961. *Am J Publ Health* 1964;54:1222-9.
21. Oostvogel PM, Van Wijngaarden JK, Van der Avoort HGAM, Conyn-van Spaendonck MAE, Rümke HC, Van Steenis G, et al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in the Netherlands, 1992-93. *Lancet* 1994;344:665-70.
22. Oostvogel PM, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE, Van der Avoort HGAM, Leeuwenburg J, Van Loon AM. Poliovirus circulation among schoolchildren during the early phase of the 1992-1993 poliomyelitis outbreak in the Netherlands. *J Infect Dis* 2001;184:1451-5.
23. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors effecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: Review. *Rev Infect Dis* 1991;13:926-39.
24. Sutter RW, Suleiman AJM, Malankar P, Al-Khusaiby S, Mehta F, Clements GB, et al. Trial of a supplemental dose of four poliovirus vaccines. *N Engl J Med* 2000;343:767-73.
25. Murdin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: Past and present experience. *Vaccine* 1996;14:735-46.
26. Swartz TA, Handshert R, Manor Y, Stoeckel P, Barkays A, Mendelson E, et al. Immune response to an intercalated enhanced inactivated polio vaccine/oral polio vaccine programme in Israel: Impact on the control of poliomyelitis. *Vaccine* 1998;16:2090-5.
27. Abraham R, Minor P, Dunn G, Modlin JF, Ogra PL. Shedding of virulent poliovirus revertants during immunization with oral poliovirus vaccine after prior immunization with inactivated polio vaccine. *J Infect Dis* 1993;168:1105-9.
28. Dunn G, Begg NT, Cammack N, Minor PD. Virus excretion and mutation by infants following primary vaccination with live oral poliovaccine from two sources. *J Med Virol* 1990;32:92-5.
29. Chezzi C, Dommann CJ, Blackburn NK, Maselesele E, McAnerney J, Schoub BD. Genetic stability of oral polio vaccine prepared on primary monkey kidney cells or Vero cells: Effects of passage in cell culture and the human gastrointestinal tract. *Vaccine* 1998;16:2031-8.
30. Nathanson N, Fine P. Poliomyelitis eradication- a dangerous end game. *Science* 2002;28:269-70.
31. Davis RL, Lieu TA, Mell LK, Capra AM, Zavitosky A, Quesenberry CP, et al. Impact of the change in polio vaccination schedule on immunization coverage rates: A study in two large health maintenance organizations. *Pediatrics* 2001;107:671-6.
32. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, Ureta AM, et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:294-304.
33. Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granstrom M, Blondeau C, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-*Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998;1026-33.
34. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, et al. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. *Vaccine* 2001;19:825-33.
35. Pines E, Barrand M, Fabre P, Salomon H, Blondeau C, Wood SC, et al. New acellular pertussis-containing paediatric combined vaccines. *Vaccine* 1999;17:1650-6.
36. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: Problems and promise. *Combination vaccines: Problems and promise. J Pediatr* 2000;137:291-5.
37. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sänger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-cellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000;137:304-12.
38. World Health Organization Europe. Europe achieves Historic milestone as region is declared polio-free. <http://www.who.int/inf/en/pr-EURO.2002-12.02.html>.
39. Vastag B. At polio's end game, strategies differ. *JAMA* 2001;286:2797-9.
40. Aylward RB, HF, Cochi SL, Sutter RW, Olive JM, Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: A case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ* 2000;78:285-97.
41. Kimman TG, Koopmans MPG, Van der Avoort HGA. Ending polio immunization: When and how are we sure that the needle is out the haystack? *Vaccine* 1999;17:624-7.
42. Watanabe M. Polio outbreaks threatens eradication program. *Nat Med* 2001;7:135.
43. Hull HF, Aylward RB, Milstein J. Invited commentary: Stopping polio immunization. *Am J Epidemiol* 2001;153:215-6.
44. Swennen B, Levy J. Oral poliomyelitis vaccine: Time to change? *Vaccine* 2001;19:2262-7.
45. Hovi T. Inactivated poliovirus vaccine and the final stages of poliovirus eradication. *Vaccine* 2001;19:2268-72.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus-Egypt, 1982-1993. *MMWR* 2001;50:41-2,51.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of poliomyelitis – Dominican Republic and Haiti, 2000. *MMWR* 2000;49:1094-1103.
48. Centers for Disease Control and Prevention Outbreak of poliomyelitis – Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *MMWR* 2001;50:147-8.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *MMWR* 2001;50(39):855-6.
50. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;296:356-9.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus-Philippines, 2001. *MMWR* 2001;50:874-5.
52. Yoshida H, Horie H, Matsuura K, Miyamura T. Characterization of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan. *Lancet* 2000;356:1461-3.
53. Yoshida H, Horie H, Matsuura K, Kitamuta T, Hashizume S, Miyamura T. Prevalence of vaccine-derived poliovirus in the environment. *J Gen Virol* 2002;83:1107-11.
54. Horie H, Yoshida H, Matsuura K, Miyazawa M, Ota Y, Nakayama T, et al. Neurovirulence of type 1 polioviruses isolated from sewage in Japan. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:138-42.