

Enq. pap. in Journ. of Antib. + ...
p. 277-283

INMUNIZACION CON VIRUS POLIOMIELITICO ATENUADO DE 850 NIÑOS DE FILADELFIA

INFORME PRELIMINAR*

JOSEPH S. PAGANO, M.D., STANLEY A. PLOTKIN, M.D., CARL C. JANOWSKY, M.D. &
HILARY KOPROWSKI, M.D.†

Instituto Wistar y Departamento de Salud Pública de Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

La incidencia de poliomielitis en Filadelfia aumentó en 1958; la mitad de los casos ocurrieron entre niños menores de 5 años que vivían en un sector densamente poblado de la ciudad. A consecuencia de esta mayor incidencia, se emprendió un estudio de la posibilidad de utilizar vacuna antipoliomielítica de administración oral, como medida práctica de salud pública, en las clínicas de la ciudad. En el sector urbano en que habían ocurrido la mayoría de los casos el año anterior, se estudió la respuesta de anticuerpos y la reacción a la vacunación con virus poliomielítico atenuado, de lactantes y niños que acudían a las clínicas de salud pública para recibir las inmunizaciones habituales.

Este es el primer estudio hecho en Estados Unidos del empleo de vacuna antipoliomielítica de virus vivo atenuado con un importante número de niños susceptibles y residentes en una gran ciudad. Se han llevado a cabo otras investigaciones en barriadas nuevas (1) y como estudios familiares (2, 3). El presente estudio se realizó entre la población

* Este estudio contó con el apoyo de una subvención del Servicio de Salud Pública, Estados Unidos, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, y fue presentado en la Segunda Conferencia Internacional sobre Vacunas de Virus Poliomielítico Vivo, celebrada en Washington, D. C., del 6 al 10 de junio de 1960.

† Dr. Pagano y Dr. Plotkin (Investigadores asociados, Instituto Wistar; Oficiales del Servicio de Información de Epidemias, Centro de Enfermedades Transmisibles, Servicio de Salud Pública, E.U.A., Atlanta, Georgia); Dr. Janowsky (Director, División de Epidemiología, Departamento de Salud Pública de Filadelfia) y Dr. Koprowski (Director, Instituto Wistar). La participación de los doctores Pagano y Plotkin en este estudio no supone el respaldo del Servicio de Salud Pública; las opiniones expresadas son las de los autores.

que, según demostraron varias epidemias urbanas, resultó ser la que más necesitaba la inmunización y que menos probabilidades tenía de obtenerla, es decir, niños menores de 5 años pertenecientes a grupos de bajo nivel económico (4-6).

Los niños comprendidos en el estudio

Entre enero y julio de 1959, se administró a 850 niños vacuna de tipo 1; asimismo, 805 de estos niños recibieron también vacuna de tipo 3, y 335, vacuna de tipo 2, sucesivamente, a intervalos de cuatro semanas. En el cuadro No. 1, figura la distribución por edad de los niños; el 79 % eran menores de 2 años.

Virus utilizados para la inmunización

Los virus y las concentraciones fueron los siguientes: $10^{5.7}$ DICT₅₀ CHAT, tipo 1; $10^{5.7}$ DICT₅₀ W-Fox; tipo 3 (7); y $10^{5.2}$ DICT₅₀ P-712, tipo 2 (8). La vacunación estuvo a cargo de enfermeras de los centros de salud, quienes, con una jeringuilla, agregaban la cepa de virus—suspendida en un centímetro cúbico de solución salina estabilizada con fosfato—a una onza de leche del biberón del lactante o a una taza de leche con chocolate.

Obtención de muestras serológicas

Antes de la vacunación se tomaron, al azar, muestras de sangre del 28 % de los niños, para disponer, de esta manera, de una muestra importante (aproximadamente 20%) de sueros pareados (cuadro No. 1). Los títulos de anticuerpos neutralizantes se determinaron, por medio de la prueba metabólica de inhibición (9), en sueros pareados anteriores y posteriores a la vacunación, pertenecientes al mismo niño.

CUADRO No. 1.—*Distribución por edad de los niños comprendidos en el estudio.*

Edad	No.	Porcentaje de niños sangrados*
1,5 a <2 meses	34	47
2 a <3 meses	152	31
3 a <4 meses	109	28
4 a <5 meses	78	33
5 a <6 meses	72	31
6 a <12 meses	157	20
1 a <2 años	71	31
2 a <3 años	56	30
3 a <4 años	53	21
4 a 5+ años	62	21
Desconocida	6	33
Todas las edades	850	28

* Antes de la vacunación.

parecer como consecuencia de la infección natural con virus poliomiélfítico.

Susceptibilidad de la población

Durante un período de unos 3 años—de 4 meses a 3 años de edad—los niños comprendidos en el estudio mostraron una gran susceptibilidad a la poliomiélfitis: el 66 % de los niños de este grupo no poseían anticuerpos de ningún tipo. Además, era de esperar que la mayoría de los niños menores de 4 meses, que antes de la vacunación poseían anticuerpos poliomiélfíticos maternos, se volverían susceptibles en un plazo de 2 meses, como lo indica el pronunciado aumento de los niños sin anticuerpos comprendidos en el grupo de 4 a 5 meses de edad (cuadro No. 2).

CUADRO No. 2.—*Distribución de anticuerpos poliomiélfíticos por edad.*

Edad de los niños	No. de titulaciones de sueros	Estado de anticuerpos antes de la vacunación			
		Triple-negativos (%)	Negativos al tipo 1 (%)	Negativos al tipo 2 (%)	Negativos al tipo 3 (%)
1,5 a 3 meses	52	17	27	54	54
4 a 5 meses	20	60	75	85	80
½ a <1 año	17	82	88	94	100
1 a <2 años	16	62	81	100	81
2 a <3 años	11	55	91	82	73
3 a <5 años	10	40	60	80	80
Todas las edades	126	44	58	70	67

Investigaciones sobre el estado de salud después de la vacunación

A las 4 semanas, aproximadamente, de administrar cada una de las dosis de vacuna, visitó a los niños un médico, una enfermera o un trabajador sanitario municipal en una clínica o en el propio hogar del interesado, si el niño no acudía a la visita. El cuadro No. 3 contiene un resumen de las visitas y la distribución de enfermedades por intervalos semanales después de la vacunación. La mayoría de los niños gozaron de buena salud durante el curso de la inmunización, aunque se revelaron muchas indisposiciones, principalmente simples catarros sin fiebre. Fueron poco frecuentes los casos de trastornos gastrointestinales o de fiebre sin otros síntomas.

Las indisposiciones observadas fueron las siguientes: dolor de oído, 8; parotiditis, 4; insomnio, 2; respiración silbante, dentición, faringitis, inquietud, afta, un caso de cada una de ellas, y una indisposición no descrita. Siete niños fueron hospitalizados: 4 por neumonitis, 2 por meningitis bacteriana comprobada por cultivo de líquido cefalorraquídeo, y un caso de herniorrafia. Ocurrió una sola defunción: un niño de 3 meses que fue encontrado muerto a las 5 semanas de haber recibido vacuna de tipo 1 y a los 10 días de la administración de la vacuna de tipo 3: du-

Hallazgos serológicos antes de la vacunación

En el grupo de niños de un mes y medio a 3 meses de edad, sólo carecían de anticuerpos perceptibles (títulos <1:8), el 17 % de los sueros, como indica el cuadro No. 2. Sin embargo, a la edad de 4 ó 5 meses el porcentaje de sueros sin anticuerpos había ascendido al 60 %, lo que refleja la rápida pérdida de anticuerpos adquiridos a través de la placenta. Los anticuerpos habían descendido a niveles imperceptibles, prácticamente, en todos los niños de 6 meses a un año de edad (cuadro No. 2). A continuación, el porcentaje de sueros sin anticuerpos disminuyó hasta llegar al 40 % en el grupo de edad de 3 a 5 años, al

CUADRO NO. 3.—Estado de los niños y distribución de enfermedades por intervalos posteriores a la vacunación.

Vacuna	Intervalo posterior a la vacunación (días)	Clase y número de enfermedades							Bien	Desertores o suspendidos	No vacunados	Total niños
		Catarro	Catarro y fiebre	Exantema	Fiebre	Tos	Gastro-intestinales	Otros trastornos				
Tipo 1	1-7	21	6	6	8	4	5	2	52	547	16	850
	8-14	24	6	5		3	4	4	46			
	15-21	40	2	2	1	1	3	4	53			
	22-28	39	16†	11‡	4	1	2	6	79			
	Otros períodos*	25	10	7	3	6	3	3	57			
Tipo 3	1-7	16	3	4	8		6		37	550	39	850
	8-14	18	8	3			4	1	34			
	15-21	24	10	2	1		4	3	44			
	22-28	27	8	5	2	4	7	2	55			
	Otros períodos*	25	9	6	1	1	2	2	46			
Tipo 2	1-7	1	3	1	2		2		9	251	16	850
	8-14	8	3	1	1			1	14			
	15-21	8	4	3		1			16			
	22-28	8	3		1	1	1		14			
	Otros períodos*	4	2	6		1	2		15			

* Enfermedades que ocurrieron después de los 28 días y después de un intervalo desconocido.

† Dos pertenecientes a un distrito, y 14 pertenecientes a otro.

‡ Tres pertenecientes a un distrito y 8 pertenecientes a otro.

rante este período el niño parecía encontrarse en buen estado de salud.*

La incidencia de enfermedades fue similar en cada uno de los cuatro intervalos posteriores a la administración de cada tipo de vacuna, salvo un ligero predominio durante el intervalo de los días 22-28, posiblemente porque las madres tendían a recordar las indisposiciones que habían ocurrido durante el período inmediatamente anterior a la visita a la clínica.

Inocuidad de la vacuna

El estudio no consistió en una prueba de inocuidad de la vacuna. Sin embargo, no ocurrió ningún caso de poliomyelitis, parálitica o no parálitica, entre los niños vacunados. El

* Un estudio completo, incluso el examen histológico del cerebro, de la médula y de la médula espinal, y el estudio virológico, realizado por el Laboratorio Virológico del Estado de Pensilvania, de especímenes congelados de estos tejidos en embrión de pollo, ratón y cultivo tisular, no lograron revelar la causa de defunción ni formular un diagnóstico. No se encontraron lesiones de poliomyelitis.

análisis de las enfermedades de menor importancia entre estos niños indicó una distribución al azar. Además, en ningún intervalo determinado posterior a la administración de una cepa de vacuna, se observó en ninguno de los dos distritos comprendidos en el estudio, un exceso del número de casos de una enfermedad.

Vigilancia de la colectividad

En los 830 hogares de los niños vacunados había aproximadamente 3.800 personas, incluso 991 niños de 5 años o menores.

Entre el fin de enero y el fin de julio de 1959, se examinaron 97 casos de meningitis aséptica, encefalitis y diversas enfermedades paráliticas, que ocurrieron en toda la ciudad de Filadelfia, como posibles casos de poliomyelitis. Los estudios de laboratorio* de cada uno de los casos no revelaron la presencia de

* Cortesía del Dr. Klaus Hummeler, Jefe, Commonwealth of Pennsylvania Virus Diagnostic Laboratory, Children's Hospital, Filadelfia, Estados Unidos.

esta enfermedad. Basándose en estos estudios y en los hallazgos clínicos, el Departamento de Salud Pública no consideró poliomiéltico ninguno de estos casos.

En julio de 1959, se hicieron los primeros aislamientos de virus (tipo 3) de dos niños en que se manifestó la enfermedad paralítica el 11 y 19 de junio, respectivamente. El tercer caso se presentó el 19 de julio. Estos 3 niños —las únicas personas que se sabe que contrajeron la enfermedad durante el estudio— vivían en distritos comprendidos en el área del estudio, pero no habían sido vacunados ni habitaban en hogares de niños vacunados. Más tarde, durante el resto del año 1959, ocurrieron en Filadelfia otros 19 casos de poliomiéltis comprobados clínicamente (16 paralíticos), 8 de los cuales pertenecían a los distritos del estudio, aunque ninguno de los niños ni sus familiares habían recibido la vacuna. Se obtuvieron pruebas de laboratorio de 5 infecciones de tipo 3 y 4 de tipo 1.

Del hecho de que los niños vacunados estuvieran dispersamente distribuidos por el corazón de la ciudad, en donde había unos 50.000 niños menores de 5 años, se sacó la impresión de que la vacuna era inocua, respecto de toda la colectividad. Probablemente la mitad de estos niños eran susceptibles a la poliomiéltis.* Los 3 casos de esta enfermedad que ocurrieron en Filadelfia durante el estudio concordaron con la pauta seguida por la enfermedad, observada al comienzo de pasadas temporadas de poliomiéltis, tanto en Filadelfia como en el Estado vecino de New Jersey.

Respuesta a la vacunación

La vacunación se consideró satisfactoria si los sueros pareados mostraban un aumento del título de razón 4, o bien un cambio del mismo de $<1:8$ a $1:8$ (este último aplicado a 11 sueros). La vacunación de niños menores de 6 meses que poseían anticuerpos de origen placentario se consideró satisfactoria si el tí-

tulo observado después de la vacunación era por lo menos cuatro veces mayor que el esperado al cabo de los 3 meses (en función del descenso pronosticado de anticuerpos maternos de unas 4 diluciones de razón 2, en 3 meses) (10).

En el cuadro No. 4 y en la Fig. 1 se analiza la pauta observada de la respuesta de anticuerpos. Los de tipo 1 aparecieron en el 91 % de los niños menores de 6 meses que habían carecido de ellos. Asimismo se observó un nivel significativo de anticuerpos de tipo 1 en el 97 % de los niños menores de 6 meses que en el momento de la vacunación poseían anticuerpos. Sólo un 65 % de los niños mayores de 6 meses que habían tenido anticuerpos mostraron un aumento del título de los del tipo 1; sin embargo, en el mismo grupo de edad, el 97 % de los niños sin anticuerpos dieron pruebas de inmunidad después de la vacunación. En cuanto a los anticuerpos de tipo 2 y de tipo 3, se observó en general aumento similar (cuadro No. 4).

El promedio de títulos de los tres tipos mostró por lo menos un aumento de razón 4 en cada grupo, después de la vacunación (cuadro No. 4). Por el contrario, el promedio de títulos de 25 sueros pareados correspondientes, que procedían de niños que no habían recibido vacuna de tipo 2, siguió siendo $<1:8$ después de la vacunación.

El cuadro No. 5 muestra la distribución de los tres tipos de anticuerpos en los mismos niños antes y después de la vacunación. Antes de la vacunación, los sueros de 33 niños no tenían anticuerpos; después de la vacunación, 26 de éstos mostraron anticuerpos de los tres tipos, y 7 de dos tipos. Ninguno de los 12 niños que antes de la vacunación tenían anticuerpos de los tres tipos, que en muchos casos eran de origen materno, los perdió después.

En todos los grupos de edad, incluso los lactantes, la vacunación produjo un importante aumento del título de anticuerpos de los tres tipos de virus, independientemente del estado de inmunidad de cada niño (cuadro No. 4 y Fig. 1). (Suponemos que la transmisión de virus a niños no vacunados no

* Aproximación basada en las cifras contenidas en el cuadro No. 2, que para este cálculo, se supone que representa aproximadamente a la población de los distritos comprendidos en el estudio.

CUADRO No. 4.—*Exito de la vacunación y promedio de títulos de anticuerpos por edad y susceptibilidad—Resumen.*

Vacuna	Grupo de edad y anticuerpos antes de la vacuna	Sueros pareados No.	Promedio de títulos*		Resultado de la vacunación	
			Antes de la vacunación	Después de la vacunación	Satisfactorio (Aumento de razón 4)† %	Insatisfactorio (Aumento menor de razón 4) %
Tipo 1	<i>1½ a 6 meses</i>					
	Presentes‡	79	8	64	97	3
	Ausentes	22	<8	128	91	9
	(Total)	(101)	(8)	(64)	(96)	(4)
	<i>6 meses a 6 años</i>					
	Presentes¶	34	16	64	65	36
Ausentes	32	<8	64	97§	3	
(Total)	(66)	(8)	(64)	(77)	(23)	
Tipo 2	<i>1½ a 6 meses</i>					
	Presentes‡	30	16	64	93	7
	Ausentes	19	<8	64	100	
	(Total)	(49)	(8)	(64)	(96)	(4)
	<i>6 meses a 6 años</i>					
	Presentes¶	7	16	128	29	71
Ausentes	25	<8	32	84§	16	
(Total)	(32)	(8)	(32)	(66)	(32)	
Tipo 3	<i>1½ a 6 meses</i>					
	Presentes‡	63	8	64	100	
	Ausentes	31	<8	32	94§	6
	(Total)	(94)	(8)	(64)	(95)	(5)
	<i>6 meses a 6 años</i>					
	Presentes¶	32	16	128	69	31
Ausentes	32	<8	32	100§		
(Total)	(64)	(<8)	(64)	(78)	(22)	

* Los títulos se expresan en cifras inversas de las diluciones de suero.

† En el caso de algunos niños menores de 6 meses que poseían anticuerpos antes de la vacunación, se calcularon aumentos de razón 4 por comparación con el título esperado, a base del descenso pronosticado de anticuerpos maternos (véase texto).

‡ Se suponen de origen materno.

§ Comprende 2, 2, 3 y 4 sueros, respectivamente, con un título posterior a la vacunación de 8.

¶ Se suponen adquiridos por infección natural.

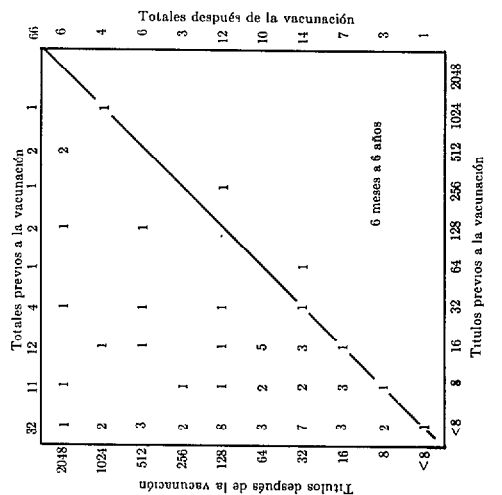
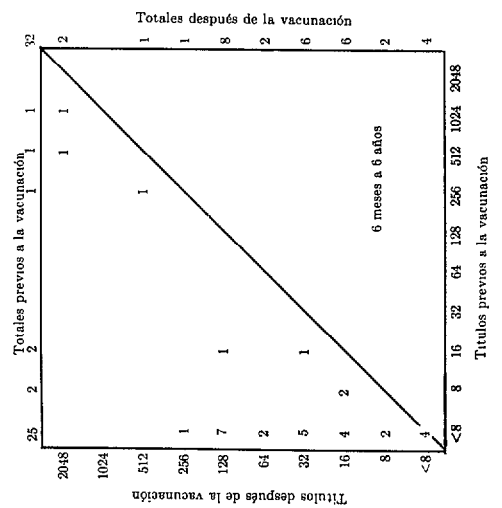
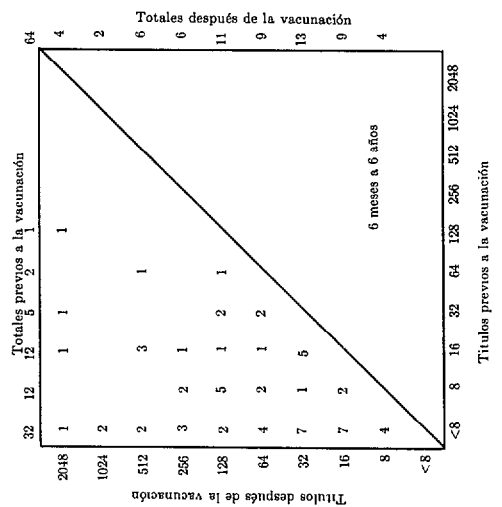
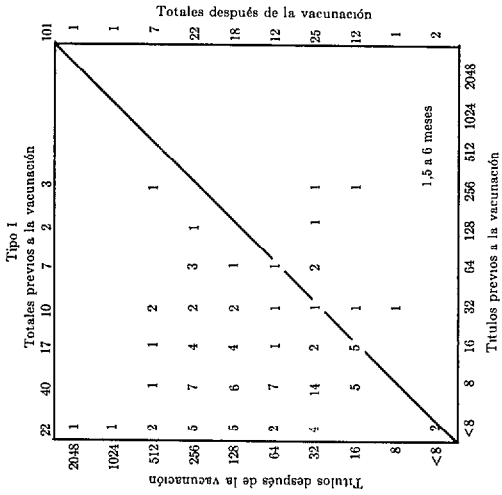
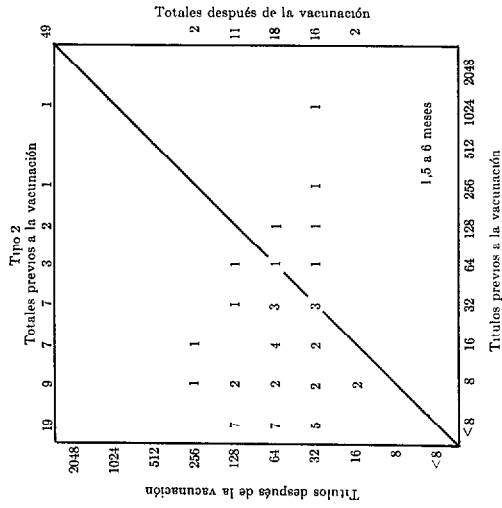
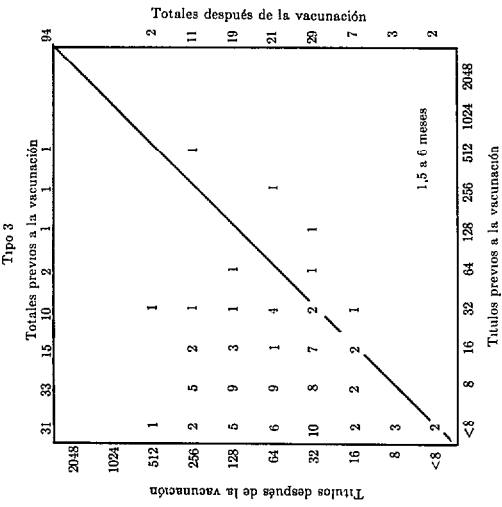
constituyó un factor significativo en el análisis del presente estudio, porque la susceptibilidad de los niños que participaron en él no varió en grado considerable, y porque el 92 % de los niños que no recibieron vacuna de tipo 2 no presentaron aumento de anticuerpos de este tipo).

Después de la vacunación, se observaron los tres tipos de anticuerpos en el 85 % de los sueros de niños que recibieron las tres cepas de vacuna, mientras que antes de la vacunación sólo se habían observado en el 19 % (cuadro No. 5). Al parecer, fueron muy pocos

los niños que quedaron inmunizados contra un solo tipo de virus y que siguieron siendo susceptibles a los otros dos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ensayó como medida práctica de salud pública, en las clínicas de inmunización, la vacunación con virus poliomielítico vivo atenuado de lactantes y niños residentes en una gran ciudad. Se administró vacuna CHAT, tipo 1, a 850 niños comprendidos entre mes y medio y 6 años de edad; asimismo, 805 de estos niños recibieron vacuna



CUADRO No. 5.—*Respuesta a la vacunación, en niños que presentaron diversas pautas de susceptibilidad.*

Anticuerpos presentes antes de la vacunación	No. de sueros pareados*	Anticuerpos presentes después de la vacunación	
		No. de sueros con 3 tipos	No. de sueros con 2 tipos
Tipos			
0, 0, 0	33	26	7
1, 0, 0	6	4	2
0, 2, 0	3	3	
0, 0, 3	5	5	
1, 2, 0	2	2	
1, 0, 3	1	1	
0, 2, 3	0		
1, 2, 3	12	12	
Todo el grupo....	62	53	9

* Los sueros completamente titulados obtenidos de los 335 niños que recibieron los tres tipos de vacuna.

W-Fox, tipo 3, y 335 vacuna P-712 tipo 2, en una serie de inmunizaciones.

El examen de las muestras serológicas reveló que el 44 % de los niños no poseían ningún anticuerpo poliomiéltico antes de la vacunación; el 66 % de los niños de 4 meses a 3 años carecían, antes de la vacunación, de anticuerpos de los tres tipos de virus.

Las enfermedades que se registraron durante el estudio no guardaban relación con la vacunación. Ninguno de los 22 casos de poliomiéltis ocurridos en Filadelfia en 1959 correspondieron a los niños vacunados, ni a sus familiares.

Entre el 91 y el 100 % de los niños menores de 6 meses presentaron una respuesta significativa de anticuerpos a la vacuna de tipo 1, tipo 2 y tipo 3, independientemente de la presencia de anticuerpos de origen materno. Los niños mayores de 6 meses que no poseían anticuerpos antes de la vacunación respondieron, en una proporción de 84 a 100 % de los casos, con un aumento del título de anticuerpos de razón 4. La proporción de niños con anticuerpos de los tres tipos aumentó de 15 % a 85 % después de la vacunación con las tres cepas de virus.

FIG. 1.—*Distribución de los títulos de anticuerpos en los niños, antes y después de la vacunación por grupos de edad.*

En la parte superior de las seis casillas se indica la distribución de los títulos de anticuerpos antes de la vacunación, por los totales de cada título; los totales después de la vacunación correspondientes a cada título figuran al lado derecho de las casillas. Encima de cada título antes de la vacunación hay una columna vertical donde se indica la distribución de los títulos después de la vacunación. Los números colocados encima de la línea diagonal representan los casos de aumento del título después de la vacunación, los que están en la misma diagonal significan que el título fue igual antes y después de la vacunación, y los situados debajo de ella representan casos de descenso del título después de la vacunación. Sedio por supuesto que los anticuerpos de los niños del grupo de 1,5 a 6 meses, antes de la vacunación, eran de origen materno; era de suponer que, en los casos en que la vacunación resultase insatisfactoria, el título de estos anticuerpos disminuiría en más de dos diluciones (véase texto).

Las vacunas resultaron, al parecer, agentes inmunizantes prácticos de elevada eficacia para la infancia y la niñez en una población expuesta a riesgo considerable.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro reconocimiento por la co-

laboración recibida al personal del Departamento de Salud Pública de Filadelfia; al de la Sección de Estadística, Centro de Enfermedades Transmisibles, Servicio de Salud Pública, E.U.A.; al del Centro de Cómputo, Universidad de Pensilvania; al del Pennsylvania State Virus Diagnostic Laboratories, Children's Hospital, Filadelfia; y del Wistar Institute.

REFERENCIAS

- (1) Barr, R. N.; Bauer, H.; Kleinman, H.; Johnson, E. A.; Martins da Silva, M.; Kimball, A. C., y Cooney, M. K.: Use of orally administered live attenuated polioviruses as a vaccine in a community setting—A controlled study, *Jour. Am. Med. Assn.*, 170:893-905 (jun. 20) 1959.
- (2) Gelfand, H. M.; Potash, L.; LeBlanc, D. R., y Fox, J. P.: Intrafamilial and interfamilial spread of living vaccine strains of polioviruses, *Jour. Am. Med. Assn.*, 170:2039-2048 (agto. 22) 1959.
- (3) Plotkin, S. A.; Koprowski, H.; Richardson, S. N., y Stokes, Jr., J.: Vaccination of families against poliomyelitis by feeding and by contact spread of living attenuated virus, *Acta Paediat.*, 1960. En prensa.
- (4) U. S. Public Health Service, Poliomyelitis Surveillance Unit, Communicable Disease Center: Poliomyelitis in United States, 1959. Report No. 191, Atlanta, Ga., nbre. 30, 1959.
- (5) Nathanson, N.; Thrupp, L. D.; Hall, W. J.; Langmuir, A. D.; Cornell, R. G.; Forester, H. E.; Church, R. E.; Hall, J. B.; Hildebrand, M.; Shaughnessy, H. J., y Morrissey, R.: Epidemic poliomyelitis during 1956 in Chicago and Cook County, Illinois, *Am. Jour. Hyg.*, 70:107-168, (sbre.) 1959.
- (6) Molner, J. G.; Brody, J. A., y Agate, G. H.: Detroit poliomyelitis epidemic—1958, Preliminary report, *Jour. Am. Med. Assn.*, 169:1838-1842 (ab. 18) 1959.
- (7) Koprowski, H.: Discussion of Dr. Sabin's paper "Properties of attenuated polioviruses and their behavior in human beings", *New York Acad. Sci.*, Monograph No. 5:128-133, 1957.
- (8) Sabin, A. B.: Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine, *Jour. Am. Med. Assn.*, 164:1216-1223 (jul. 13) 1957.
- (9) Lipton, M. M., y Steigman, A. J.: Simplified colorimetric test for poliomyelitis virus and antibody, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 88:114-118 (no.) 1955.
- (10) Plotkin, S. A.; Koprowski, H., y Stokes, Jr., J.: Clinical trials in infants of orally administered attenuated poliomyelitis viruses, *Pediatrics*, 23:1041-1062 (jun.) 1959.