

# BOLETIN de la Oficina Sanitaria Panamericana

Año 37

Vol. XLV

Octubre, 1958

No. 4

## RESPUESTA A LA INFECCION CON VIRUS ATENUADO DE POLIOMIELITIS DURANTE EL PERIODO NEONATAL Y LA PRIMERA INFANCIA\*

DR. MAURICIO MARTINS DA SILVA

*Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Washington, D. C.*

Anderson (1) y colaboradores han demostrado satisfactoriamente, y han revisado los estudios al respecto, que es posible conferir inmunidad pasiva contra virus a los recién nacidos humanos y de ciertas especies animales mediante la inyección a la madre, durante el embarazo, del antígeno correspondiente. Pinto halló en 1949 (2) que la progenie de ratas algodoneras era en alto grado resistente a la inoculación de prueba si a las madres se les inoculaba durante el embarazo con virus adaptado, cepa Lansing, de poliomiélitis. Análogamente, Curley y Gordon (3) han probado en ratones la transmisión de protección pasiva contra la cepa M.M. de virus de encéfalomiélitis del ratón, de madres inmunes, a sus hijos. Además, estos autores demostraron que la inyección de prueba de virus altamente virulento a estos ratones, pasivamente protegidos, daba por resultado una inmunidad activa duradera, que se desarrollaba durante el declinar de los anticuerpos transmitidos por vía placentaria.

Aycock y Kramer en 1930 (4) fueron los primeros en mostrar que los anticuerpos del virus de la poliomiélitis pasan, en los

humanos, de la madre a sus hijos. Se ha sugerido que esta inmunidad pasiva transmitida por la placenta se puede transformar en una inmunidad activa adquirida si aciertan a tener lugar infecciones subclínicas durante la fase declinante de la protección conferida por los anticuerpos maternos. Este proceso explicaría en parte la relativa ausencia de epidemias de poliomiélitis en la mayoría de los países tropicales y subtropicales (5), observación esta, sin embargo, que pierde su validez a medida que las condiciones económicas, sociales y sanitarias mejoran en tales regiones.

Los resultados que aquí se presentan se limitan a: a) comparación de la respuesta de anticuerpos de las mujeres embarazadas a la vacuna de Salk inyectada por vía subcutánea e intradérmica; b) medida de la transferencia pasiva de la madre al hijo, de anticuerpos de la poliomiélitis, de origen natural e inducidos por la vacuna Salk, y de la persistencia en el niño de estos anticuerpos de procedencia materna; y c) respuesta de recién nacidos y niños menores de seis meses a la infección con virus atenuado de la poliomiélitis, tipo 1 (cepa SM).

Para la vacunación con vacuna Salk se escogieron 138 mujeres embarazadas. La mitad de ellas recibieron la vacuna por vía intradérmica (0,2 ml. dos veces, separadas por un período de 3 a 4 semanas) y la otra mitad por vía subcutánea (1,0 ml. dos veces, separadas por un lapso de 3 a 4 semanas). Se utilizaron vacunas Salk de dos casas pro-

\* Este trabajo se presentó en parte a la Conferencia de Investigación Pediátrica sobre "Resistencia a la infección e inmunidad en las primeras fases de la vida", que tuvo lugar los días 13 y 14 de marzo de 1958, en la Universidad de Texas, Dallas, Texas, y como "Northwestern Pediatric Society Lecture" a la Reunión Anual de la Asociación Médica del Estado de Minnesota, celebrada en Minneapolis el 23 de mayo de 1958.

ductoras procedentes de tres lotes destinados al comercio.

Se tomaron muestras de sangre inmediatamente antes de la primera inyección y poco más o menos 4 semanas después de la segunda. En el momento del parto se tomó una tercera muestra de sangre de la madre y otra del cordón umbilical. También se recogieron muestras de sangre de los niños a intervalos de 3 meses aproximadamente, durante un año o hasta que no se encontraron vestigios de anticuerpos en la sangre. Mediante técnicas de cultivos de tejidos (células HeLa) se hicieron valoraciones en el suero de los anticuerpos neutralizantes de poliomielitis. Se prepararon seis series de diluciones del suero (de 1:4, 1:16, 1:64, 1:256, 1:1024 y 1:4096), y se usó un tubo de cultivo de tejidos (células HeLa) por cada dilución. Se determinó el punto final de la titulación mediante la observación microscópica de la inhibición del efecto citopatógeno del virus (6).

A un grupo de 25 niños menores de 6 meses de edad e hijos de madres vacunadas durante el embarazo con vacuna Salk, se administró poliovirus atenuado tipo 1 (cepa SM) por vía oral y mezclado con leche preparada o simplemente con leche corriente de vaca. La presencia de virus en las heces y la respuesta a la inmunización en cada niño fueron comprobadas por exámenes seriados de las heces a intervalos semanales, por un

lapso de 5 a 12 semanas, y por determinaciones de anticuerpos en el suero a intervalos comprendidos entre 1 y 3 meses durante un año aproximadamente (7).

#### RESULTADOS

La inoculación intradérmica provocó una respuesta de anticuerpos del mismo grado que las dosis subcutáneas mayores en aquellos sujetos cuyos títulos de anticuerpos se pudieron medir antes y después de la vacunación (cuadro No. 1). Los lotes de vacuna Salk variaban en cuanto a potencia antigénica.

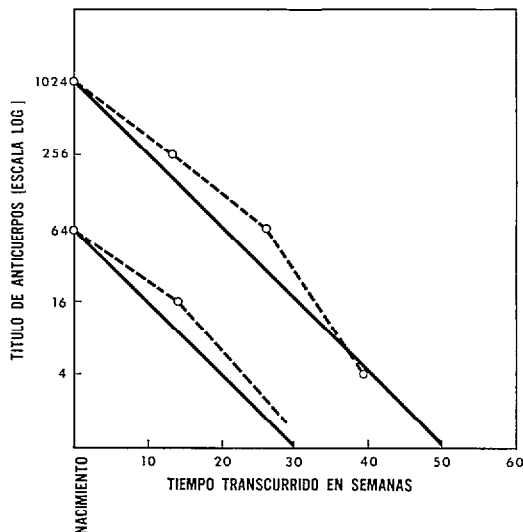
Los títulos de anticuerpos de la sangre del cordón resultaron iguales (o dentro de los límites del error inherente al método) al título correspondiente de la madre en el momento del parto, en más del 85% de los casos en que se pudo hacer la comparación.

La "vida media" de los anticuerpos de tipos 1, 2 y 3 existentes en el período neonatal fue aproximadamente de 5 semanas (37 días) e independiente del nivel de los títulos de la sangre del cordón. La mayoría de los niños que al nacer tenían un nivel de anticuerpos de 1:1024, o mayor, tenían a los 9 meses de edad títulos reconocibles de anticuerpos. En la Fig. 1 se presenta el descenso gradual de los títulos de anticuerpos pasivos de 2 niños de este estudio durante el primer año de vida.

CUADRO No. 1.—*Media geométrica del aumento de los títulos de anticuerpos como resultado de dos inyecciones de vacuna Salk. (Se excluyeron los casos con títulos de anticuerpos no medibles—el número de observaciones de cada media se anota entre paréntesis).*

	Método de vacunación					
	Subcutánea			Intradérmica		
	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Lote 028849-A	11,2 (24)	9,1 (25)	9,8 (25)	9,1 (25)	13,5 (25)	12,3 (22)
Lote 029126-A	10,7 (20)	20,9 (20)	14,8 (20)	17,4 (16)	18,6 (19)	19,1 (17)
Lote 9184-653802	8,3 (19)	8,4 (23)	10,4 (19)	12,0 (15)	17,0 (21)	24,0 (17)

FIG. 1.—Ritmo o gradiente de descenso del título de anticuerpos pasivos de poliomiéлитis ("vida media", 37 días).



estímulos antigénicos con cantidades medibles de anticuerpos. En el cuadro No. 2 se comparan los resultados de la respuesta de anticuerpos y del aislamiento del virus en las heces de 14 niños de menos de tres semanas de vida (intervalo 3-18 días) con los datos análogos de 11 niños de mayor edad (de 4,5 a 26 semanas). Al parecer hubo un porcentaje mayor de infecciones intestinales inducidas entre los niños del grupo de mayor edad, con dosis menores de virus. Se consideraron como fracasos 2 niños menores de 2 semanas cuyos títulos de anticuerpos no superaron el título que sería de esperar tratándose de anticuerpos pasivos. Sin embargo estos niños presentaron evidencia de infección (prolongada multiplicación de virus en el intestino, transmisión del virus a los hermanos) y puede que se consideren como vacunados con éxito cuando se obtengan muestras de sangre posteriores. El cuadro No. 3 constituye un resumen de los títulos de anticuerpos séricos de ambos grupos de niños en el momento de la última observación (43 y 49 semanas de haberlo ingerido) y permite comparar estos títulos con los títulos de siete adultos con poliomiéлитis parálitica grave, a las 51 semanas del ataque agudo de la enfermedad. Se puede ver que el título medio de anticuerpos de los niños mayores es igual al de los pacientes de poliomiéлитis parálitica poco más o menos un año después de la vacunación y de la fase aguda, respectivamente. La Fig. 2 muestra la distribución de los títulos de los niños de los dos grupos, tal cual eran cuando se observa-

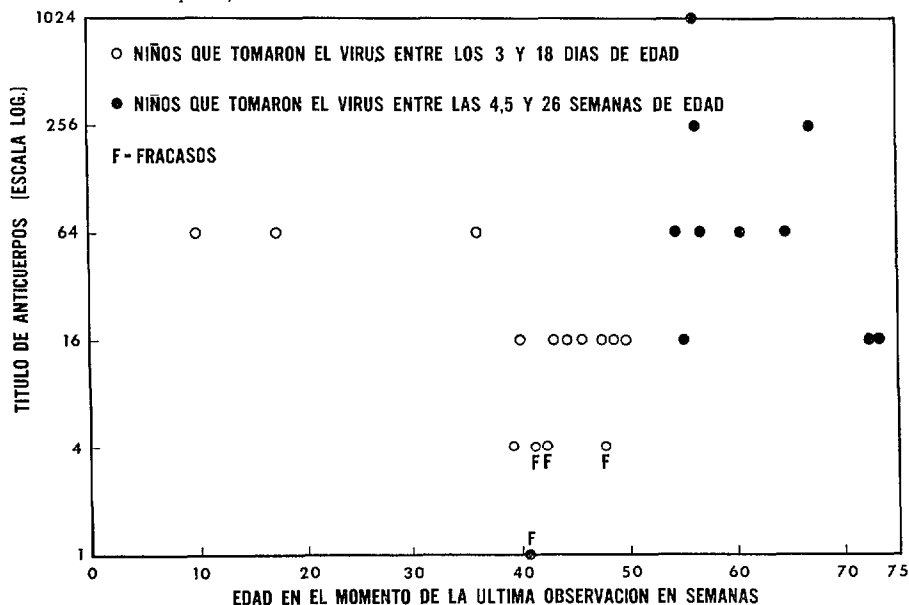
En los niños que ingirieron el virus atenuado no se observaron reacciones significativas. Los leves síntomas gastrointestinales notificados de vez en cuando no fueron tal vez más numerosos de lo que hubieran sido durante períodos iguales entre niños no vacunados, particularmente teniendo en cuenta que se recomendó especial vigilancia a las madres.

Wiener (8) y Good (9) han indicado que los recién nacidos normales hasta las 3 semanas de vida aproximadamente son inertes desde el punto de vista inmunológico e incapaces de producir globulina gamma o de responder a una variedad de

CUADRO NO. 2.—Resultados de la respuesta de anticuerpos y de aislamiento del virus en las heces de 25 niños que ingirieron virus atenuado de tipo 1 (cepa SM) de poliomiéлитis, Minneapolis, 1957.

Edad en el momento de ingestión	Número de niños	Dosis TCD <sub>50</sub>	Porcentaje con heces positivas	Con respuesta de anticuerpos en la fecha de última observación		Mediana de las semanas de observación
				Número	Porcentaje	
3-18 días promedio 8,7	14	4,2-5,0	60,4	11	78,5	43
4,5-26 semanas promedio 11,9	11	4,2	90,9	10	90,9	49
Total	25	4,2-5,0	76	21	84,7	

FIG. 2.—Respuesta de anticuerpos de 25 niños tras haber ingerido virus atenuado tipo 1 (cepa SM) de poliomiелitis. Minneapolis, 1957.



ron por la última vez. Los títulos de anticuerpos pasivos esperados del grupo de los mayores (representados por puntos negros) en el momento de la observación, es inferior a 1 en todos los casos y, por lo tanto, los títulos obtenidos representan anticuerpos "activos" y cabe suponer que son resultado de la vacunación. Los títulos correspondientes a 11 de

CUADRO No. 3.—Títulos de anticuerpos séricos en la fecha de la última observación, subsiguientes a poliomiелitis parálitica (virus tipos 1 y 3) y subsiguientes a la inmunización con virus atenuado tipo 1 (cepa SM) de poliomiелitis, Minneapolis, 1957.

Grupo	Número de sujetos	Momento de la última observación en semanas (mediana)	Título sérico (mediana)
Pacientes adultos con poliomiелitis parálitica.....	7	51	1:64
Niños vacunados con cepa SM entre los 3 y 18 días de edad ..	11	43	1:16
Niños vacunados con cepa SM entre las 4,5 y 26 semanas de edad.	10	49	1:64

los niños de edad menor están por encima de los niveles esperados de anticuerpos pasivos, y así deben representar respuesta "activa" a la vacuna. Con todo, los títulos finales tendrán que esperar hasta que se hagan observaciones posteriores. Las Figs. 3, 4, 5 y 6 representan la respuesta de anticuerpos de 4 niños cuya edad variaba de 6 a 7 días, tras haber ingerido de  $10^{4.2}$  a  $10^{5.0}$  TCD<sub>50</sub> de virus de tipo 1, y estar bajo observación por un período de 10 a 12 meses. Las líneas de puntos representan el descenso exponencial esperado del título de anticuerpos pasivos en estos niños ("vida-media" de 5 semanas). La respuesta de anticuerpos de los niños menores parece estacionarse a un título de 1:16.

#### CONCLUSIONES

En un programa de inmunización contra la poliomiелitis con vacuna de virus vivo, parece conveniente empezar la vacunación a una edad tan temprana como sea posible. Si la infección con virus atenuado de poliomiелitis y la consiguiente inmunidad activa pudieran ser inducidas durante la fase

FIG. 3.—*Respuesta de anticuerpos del niño D.S. tras haber ingerido  $10^{5.0}$  TCD<sub>50</sub> de virus de tipo 1 (cepa SM) el sexto día de vida.*

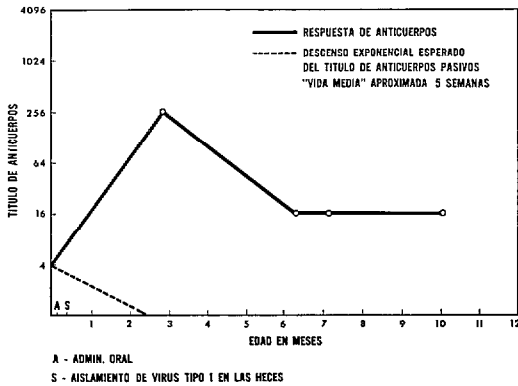
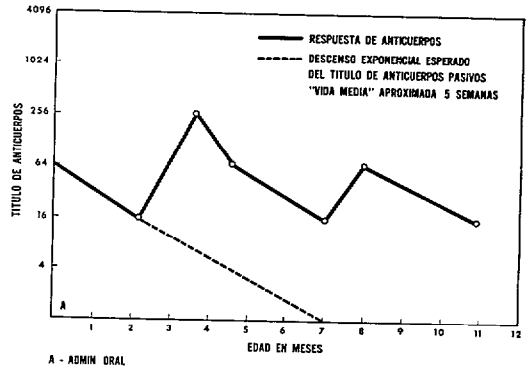


FIG. 5.—*Respuesta de anticuerpos del niño C.D. tras haber ingerido  $10^{4.2}$  TCD<sub>50</sub> de virus del tipo 1 (cepa SM) el séptimo día de vida.*



declinante de los anticuerpos pasivos, se obtendría una protección ininterrumpida contra la enfermedad desde el momento del nacimiento. El período de recién nacido ofrecería lógicamente la mejor ocasión para tal programa de vacunación, por ser el primer momento en que el niño es objeto de supervisión médica y porque casi todos los alumbramientos (en Estados Unidos por lo menos) tienen lugar en hospitales.

De las observaciones aquí presentadas parece que la vacunación con vacuna de virus vivo de poliomielitis es posible y adecuada en el período neonatal, aunque los títulos resultantes son mas bajos que los ob-

tenidos en edad posterior. Mediante el empleo general de la vacuna Salk en la vacunación de las mujeres embarazadas se transfieren al hijo títulos excepcionalmente elevados de anticuerpos de poliomielitis en el momento de nacer. Hemos observado que la proporción de mujeres embarazadas con títulos de anticuerpos de la poliomielitis de origen natural iguales a 1:1024 ó mayores aumentó de 10% a alrededor de 44%, tras inyectarles vacuna Salk dos veces antes de dar a luz (6). El único niño de nuestra serie con un título sérico en extremo elevado en el momento de nacer (1:4096 ó superior) no acusó respuesta a la vacuna oral que se le dio en el cuarto día de su vida.

FIG. 4.—*Respuesta de anticuerpos del niño S.R. tras haber ingerido  $10^{5.0}$  TCD<sub>50</sub> de virus del tipo 1 (cepa SM) el séptimo día de vida.*

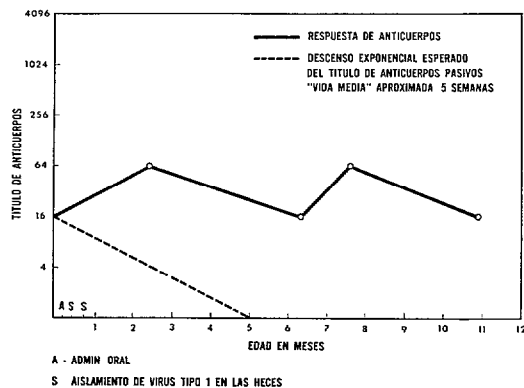
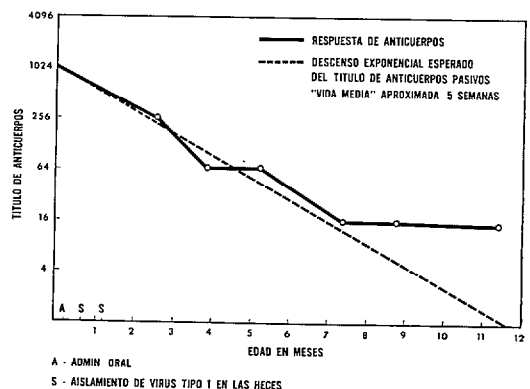


FIG. 6.—*Respuesta de anticuerpos del niño K.A.K. tras haber ingerido  $10^{4.2}$  TCD<sub>50</sub> de virus de tipo 1 (cepa SM) el sexto día de vida.*



## REFERENCIAS

- (1) Anderson, J. A. y Bolin, V.: Congenital Antiviral Immunity in Swiss Mice. *Am. Jour. Hyg.*, 50:2, 200-206, sbre., 1949.
- (2) Pinto, M. R.: Peripheral Inoculation of Lansing Poliomyelitis Virus in Rodents: Susceptibility and Development of Immunity. *Am. Jour. Hyg.*, 48:361-380, 1948.
- (3) Ourley, F. S. y Gordon, J. E.: Immunization of Mice with Unmodified M. M. Mouse Encephalomyelitis Virus under Passive Protection from Immune Mothers. *Am. Jour. Hyg.*, 48:81-86, 1948.
- (4) Aycock, W. L. y Kramer, S. D.: Immunity to Poliomyelitis in Mothers and Newborn as Shown by Neutralization Test. *Jour. Exper. Med.*, 52:457-464, 1930.
- (5) Martins da Silva, M., y Syverton, J. T.: Poliomyelitis Survey in Rio de Janeiro. *Pub. Health Rep.*, 71:395, 1956.
- (6) Martins da Silva, M.; Prem, K. A.; Johnson, E. A.; McKelvey, J. L. y Syverton, J. T.: Poliomyelitis Vaccination During Pregnancy and in the Young Infant. En prensa.
- (7) Martins da Silva, M.; McKelvey, J. L.; Bauer, H.; Prem, K. A.; Cooney, M. K. y Johnson, E. A.: Studies of Orally Administered Attenuated Live Virus Poliomyelitis Vaccine in Newborns and Infants under Six Months. *Univ. Minnesota Med. Bull.*, 29: 133-150, dbre., 1957.
- (8) Wiener, A. S.; Berger, H. y Lenke, S.: Serum Gamma Globulin in Infants. *Lab. Digest*, 14:11, 1951.
- (9) Good, R. A.: Morphological Basis of the Immune Response and Hypersensitivity in "Host-Parasite Relationships in Living Cells". Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1957.

THE RESPONSE TO CONTROLLED INFECTION BY ATTENUATED POLIOMYELITIS  
VIRUS IN THE NEONATAL PERIOD AND EARLY INFANCY  
(*Summary and conclusions*)

A total of 138 pregnant women were vaccinated with Salk vaccine given intradermally or subcutaneously and 25 infants born of these mothers were given orally type 1 attenuated poliovirus (SM strain) before the age of six months.

It was observed that: a) intradermal inoculation elicited as good an antibody response as the larger subcutaneous dose in those subjects whose antibody titers were measurable before and after vaccination; b) cord blood antibody titers were equal to or within one tube difference (within the error of the method) of maternal titer at delivery in over 85% of the instances where such comparisons could be made; c) no significant untoward reactions were observed in the infants fed the attenuated virus.

It seems that vaccination with the live poliovirus vaccine is possible and adequate in the newborn period although titers obtained are lower than those attained at a later age. With the generalized use of Salk vaccine in pregnant women high titers of poliomyelitis antibodies are transferred to the baby at the time of delivery. We

have observed that the proportion of pregnant women with naturally occurring poliomyelitis antibody titers equal to or greater than 1:1024 was increased from 10 per cent to about 44 per cent after two injections of Salk vaccine before delivery. The only baby in our series with an extremely high serum titer at birth (1:4096 or higher) failed to respond to the vaccine given on the fourth day of life.

In an immunization program against poliomyelitis with the live poliovirus vaccine it would appear desirable to start vaccination as early in life as possible. If infection with the attenuated poliovirus and the resulting active immunity could be induced during the declining phase of passive antibodies, uninterrupted protection against the disease would be offered from the moment of birth. The newborn period would logically offer the best opportunity for such a vaccination program since it is the first time the baby comes under medical supervision and since almost all births (at least in the United States) occur in hospitals.