

INMUNIZACION DE NIÑOS RECIEN NACIDOS CON VACUNA ORAL TRIVALENTE ANTIPOLIOMIELITICA*

DRES. CARLOS CAMPILLO SAINZ, ADAN ORNELAS HERNANDEZ, JULIO DE MUCHA MACIAS Y SRTA. SARA E. NAVA, Q.F.B.

Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, D. F.

En México, para realizar un programa de prevención de la poliomielitis en gran escala con vacunas de virus vivos, sería conveniente vacunar con éxito a los niños recién nacidos. Hay razones de peso que apoyan este punto de vista: 1) la facilidad con que puede administrarse la vacuna oral a gran número de niños en las maternidades; 2) la necesidad de proteger a los niños desde su nacimiento, ya que la poliomielitis parálitica se presenta desde los primeros meses de vida, y 3) la circunstancia de que el intestino del recién nacido se encuentra libre de enterovirus. Según hemos demostrado (1), los niños en nuestro medio se infectan, pocos días después del nacimiento, con enterovirus, que, al interferir con los virus de la vacuna, disminuyen grandemente la eficacia de ésta.

Tomando en cuenta lo anterior, se planeó este trabajo con los siguientes objetivos:

1) Evaluar comparativamente la acción antigénica de una dosis de vacuna trivalente Lederle-Cox en niños sanos recién nacidos a término, y en niños de 4 meses de edad.

2) Estudiar, en el primer grupo, el efecto de una segunda dosis administrada 4 meses después de la primera.

MATERIAL Y METODOS

Vacunación y toma de muestras

En el Pabellón de Maternidad del Hospital General de la Ciudad de México, se seleccionaron 200 niños sanos, recién nacidos a término, que se dividieron en dos grupos iguales, uno de los cuales recibió vacuna y el otro placebo. Ambas cosas fueron administradas dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento. Cada uno de los 100 niños vacunados recibió 2 ml. de la suspensión de vacuna trivalente Lederle-Cox (Lote No. 7-1238-825B1), cantidad que equivalía aproximadamente a 600.000 DICT₅₀ de cada

tipo de poliovirus. A los niños del segundo grupo se les dio el mismo volumen de placebo, cuyo aspecto y sabor eran similares al de la vacuna.

La vacunación se inició en la Maternidad en el mes de julio de 1960 y se dio por terminada 4 meses después.

Tanto la vacuna como el placebo se administraron con un gotero, teniendo especial cuidado de que los niños ingirieran toda la dosis prescrita y, con esta idea, se les hacía tomar el pecho materno inmediatamente después. Un poco antes del parto se recogieron muestras de sangre de todas las madres de los niños incluidos en el estudio. Estos últimos fueron cuidadosamente observados durante los 3 días de su estancia en el hospital. A continuación, se siguió vigilando a la mayoría de ellos mediante visitas periódicas a domicilio por un período de 9 meses.

Alrededor de 4 meses después, se vacunaron por segunda vez, con la misma dosis, 49 niños que habían sido vacunados por vez primera al nacer, así como 44 niños que al nacer habían tomado placebo. Se recogieron muestras de sangre de esos niños inmediatamente antes de dar la vacuna y un mes después.

Antes de darles a los niños la vacuna o el placebo, se tomaron, a cada uno, hisopos rectales, que se depositaron en 1,5 ml. de solución de Hanks que contenía penicilina y estreptomycinina a la dosis de 1.000 U.I. y 500 mg. por ml. respectivamente. Los hisopos se congelaron de inmediato y se conservaron a -20°C. hasta el momento de su estudio.

Aislamiento de virus y pruebas de neutralización

Tanto para el aislamiento de virus como para la prueba de neutralización se utiliza-

* Manuscrito recibido en septiembre de 1961.

ron cultivos primarios de células renales trip-sinizadas de *Macacus rhesus*. Con los hisopos rectales de cada niño se inocularon 4 tubos de cultivo, a razón de 0,2 ml. por tubo. Se buscó diariamente al microscopio, durante 12 días, la aparición de efecto citopatógico. Los líquidos procedentes de los tubos que mostraban alguna imagen sospechosa se cosechaban para efectuar un segundo pase.

Las muestras de sueros correspondientes a un mismo niño se estudiaron simultáneamente mediante la prueba citopatogénica de neutralización que, en pocas palabras, fue como sigue: los sueros previamente inactivados a 56°C. durante 30 minutos, se diluyeron en solución salina isotónica en múltiplos de dos, mezclando, después, 0,50 ml. de cada dilución con el mismo volumen de la suspensión de cada uno de los tipos de poliovirus, que contenía alrededor de 100 DICT₅₀ por 0,1 de ml. Las mezclas se incubaron en baño María a 37°C. durante una hora y al cabo de ese tiempo se inocularon 4 tubos de cultivo con cada una de las diluciones a razón de 0,2 ml. por tubo. Estos últimos se mantuvieron en la estufa a 37°C. y se observaron diariamente al microscopio durante 12 días. Esencialmente el mismo procedimiento se utilizó para clasificar en poliovirus o no-poliovirus los agentes citopatógenos aislados de los hisopos rectales.

RESULTADOS

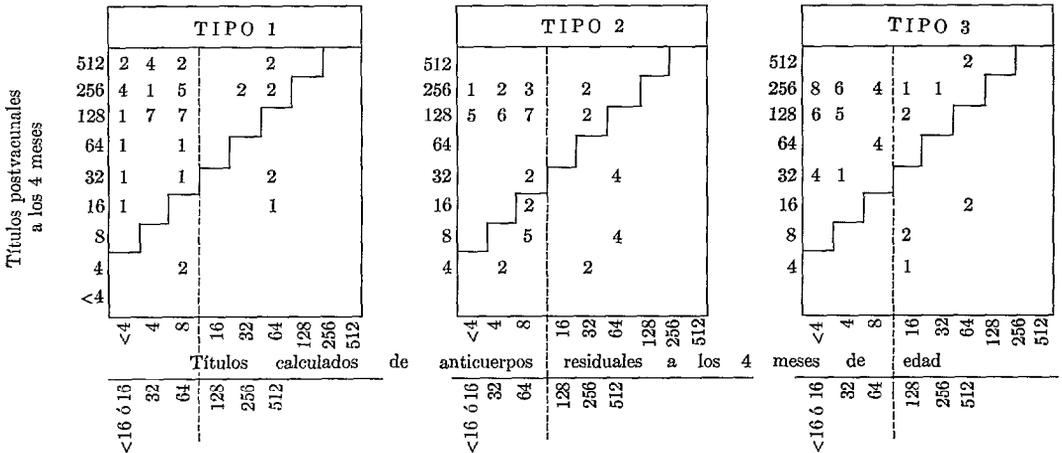
Efecto de una dosis de vacuna en niños recién nacidos

Todos los sueros maternos revelaron la presencia de anticuerpos neutralizantes de los tres tipos de poliovirus. Los títulos oscilaron entre 1:8 y 1:512, con un promedio aproximado de 1:128.

Se dio por sentado que el título de anticuerpos sanguíneos de los poliovirus en los niños recién nacidos, eran sensiblemente iguales a los encontrados en los sueros maternos correspondientes. Por lo tanto, el título de estos últimos, sirvió de punto de partida para calcular la concentración residual que los anticuerpos pasivos habían de tener en el suero de cada niño, a las distintas edades en que fueron obtenidas las muestras de sangre.

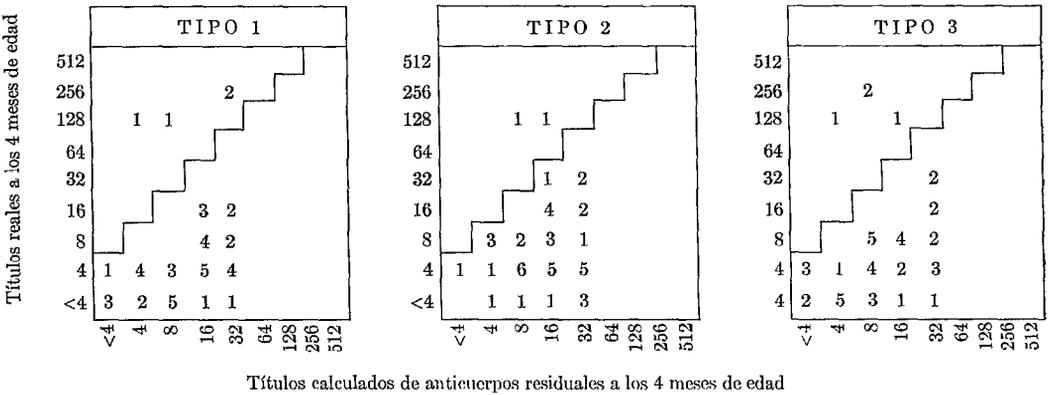
Los cálculos se hicieron tomando en cuenta la vida media de los anticuerpos maternos transmitidos pasivamente al niño que, según los estudios de Martins da Silva y colaboradores (2), puede estimarse en 37 días. Según esto, cuando el suero de un niño, tomado a los 4 meses de edad, mostraba un título de anticuerpos 4 o más veces superior al atribuible a los anticuerpos maternos existentes en esa edad, se consideró que ello se debía a una estimulación antigénica ocurrida después

FIG. 1.—Conversiones serológicas determinadas 4 meses después de administrar la vacuna oral trivalente Lederle-Cox (600.000 DICT₅₀) a un grupo de 49 niños recién nacidos.



Títulos de anticuerpos maternos transferidos, al nacer

FIG. 2.—*Conversión serológica determinada 4 meses después de la administración de placebo a un grupo de 44 niños recién nacidos.*



del nacimiento. De acuerdo con este criterio, el número de niños, entre los 49 que fueron vacunados al nacer, que habían adquirido anticuerpos durante los 4 meses de edad, fue como sigue: 44 para los tipos 1 y 3; y 30 para el tipo 2; lo que representa 89,8% y 61,2% respectivamente. Durante el mismo período de tiempo considerado, y en contraste con lo anterior, entre los 44 niños que recibieron placebo, sólo 4 (9,0%) adquirieron anticuerpos de los tipos 1 y 3; y 2 del tipo 2 (4,5%).

Las cifras anteriores indican claramente que la gran mayoría de las respuestas inmunológicas registradas en el grupo de niños vacunados, se debieron a la vacuna y muy pocas a infecciones naturales por poliovirus (Figs. 1 y 2).

Deduciendo estas últimas de las primeras, se obtiene el tanto por ciento de respuestas serológicas realmente causadas por la vacuna, o sea, en números redondos, 81% para los tipos 1 y 3, y 57% para el tipo 2. Se escogió un promedio de edad de 4 meses para evaluar la respuesta serológica producida por la vacuna, en vista de que se ha demostrado (3, 4) que, a edades más tempranas, los anticuerpos pasivos transmitidos por la madre, sobre todo cuando existen a concentración elevada, enmascaran las anticuerpos adquiridos, dificultando así su determina-

CUADRO No. 1.—*Influencia del título de los anticuerpos maternos en la respuesta serológica de 49 niños recién nacidos a la vacuna oral trivalente, Lederle-Cox (600.000 DICT₅₀).*

Título de anticuerpos maternos el día del nacimiento	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Promedio de los tres tipos
1:8-1:64	38/40 95%	26/35 74,3%	38/38 100%	102/113 90,2%
1:128-1:512	6/9 66,6%	4/14 28,5%	6/11 54,5%	16/34 47,0%

ción. Por tanto, en este grupo de niños recién nacidos sólo se registró la respuesta llamada diferida.

Influencia del título de anticuerpos maternos sobre la respuesta inmunológica

Para poner la respuesta inmunológica de manifiesto, se compararon los resultados obtenidos en dos grupos de niños cuyas madres tenían un título de anticuerpos entre 1:8 y 1:64 en el primer grupo, y entre 1:128 a 1:512, en el segundo. Como se muestra en el cuadro No. 1, el promedio de los porcentajes de conversión de los 3 tipos de poliovirus fue 90,2% y 47,0%, según que el título de anticuerpos maternos hubiera sido inferior o superior a 1:128. La diferencia es altamente significativa.

Efecto de una dosis de vacuna en niños de 4 meses de edad

A 44 niños que habían recibido placebo de recién nacidos, se les administró una dosis de vacuna a los 4 meses de edad como promedio. Las respuestas serológicas obtenidas se tabularon siguiendo el criterio de considerarlas como tales si el título de la muestra post-vacunal era, al cabo de un mes, por lo menos 8 veces superior al de la muestra prevacunal correspondiente. La razón de haber considerado significativo un incremento del título de 8 veces, en lugar de 4, como es lo habitual, es porque se estima que, durante los 30 días transcurridos entre la primera y la segunda muestras, el título de anticuerpos maternos residuales desciende a la mitad.

Los porcentajes de respuestas de los tipos 1, 2 y 3 fueron, en el orden enunciado, de: 63,6, 52,2 y 81,8, con un promedio global de 65,9. El cuadro No. 2 contiene estos datos en parangón con los de los niños que se vacunaron de recién nacidos. En estos últimos, los porcentajes de respuesta de los 3 tipos de poliovirus, fueron superiores a los encontrados en los niños de 4 meses de edad. La diferencia es significativa en el caso de la vacuna tipo 1.

Efecto de una segunda dosis de vacuna en los niños que recibieron la primera dosis de recién nacidos

El efecto de la segunda dosis en estos niños se evaluó adoptando el mismo criterio que el del grupo anterior.

Con respecto a los tipos 1 y 3 de polio-

CUADRO No. 2.—*Respuesta serológica obtenida con una dosis de vacuna antipoliomielítica oral trivalente, Lederle-Cox (600.000 DICT₅₀), en niños recién nacidos, en comparación con la de niños de 4 meses de edad.*

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Promedio de los tres tipos
Niños recién nacidos	44/49 89,8%	30/49 61,2%	44/49 89,8%	118/147 80,2%
Niños de 4 meses de edad	28/44 63,6%	23/44 52,2%	36/44 81,8%	87/132 65,9%

CUADRO No. 3.—*Respuesta serológica de 49 niños a una segunda dosis de vacuna oral trivalente, Lederle-Cox. (600.000 DICT₅₀), administrada 4 meses después de la primera.*

Grupos de niños según respuesta a la primera dosis	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Sin respuesta	5/5 100%	17/19 89,4%	5/5 100%
Con respuesta	12/44 27,2%	2/30 6,6%	12/44 27,2%
Total de respuestas a la segunda dosis	17/49 34,6%	19/49 38,7%	17/49 34,6%

virus, todos los niños que no habían respondido a la primera dosis, respondieron a la segunda, de modo que el tanto por ciento de respuestas, se elevó a 100. De 19 niños que no habían respondido al tipo 2 con la primera dosis, respondieron 17, o sea el 89,4%, con la segunda (cuadro No. 3).

Hisopos rectales

Todos los hisopos rectales tomados a los niños recién nacidos de ambos grupos fueron negativos. En contraste con lo anterior, 21 (23%) de esos 93 niños eliminaban algún agente citopatógeno, clasificado como no-poliovirus, en las materias fecales antes de recibir la segunda dosis. Llama, por tanto, la atención que no se haya aislado ningún poliovirus. De los 10 niños del grupo vacunado por primera vez a la edad de 4 meses, que estaban eliminando algún agente citopatógeno al momento de dar la vacuna, 6 no respondieron a ningún tipo de poliovirus.

Observación de los niños

No se registraron reacciones inmediatas ni mediatas imputables a la vacuna. Durante el período de observación no se presentaron casos de poliomiélitis paralítica en los niños que participaron en este estudio. Aunque la alimentación al pecho fue la regla, no parece haber influido desfavorablemente sobre las respuestas obtenidas.

DISCUSION

Para evaluar correctamente el efecto de una vacuna, desde el punto de vista immuno-

lógico, en niños recién nacidos, es necesario conocer el título de anticuerpos maternos, es decir, los pasivamente transmitidos a la sangre de esos niños. Obviamente, el punto de partida de las determinaciones subsiguientes, lo constituye el título de anticuerpos maternos que tiene el niño al nacer. La sangre puede obtenerse directamente del cordón umbilical; pero, si en la práctica eso no pudiera lograrse, como aconteció en este estudio, se puede tomar la sangre de la madre antes del parto. En estudios previos se ha observado que el título de anticuerpos de los poliovirus en la sangre de los niños recién nacidos, es igual o tal vez ligeramente inferior al de la sangre materna (2). Por tanto, al tomar el de esta última como punto de referencia, el pequeño error que pudiera haberse introducido, fue en el sentido de hacer más estricta la interpretación de la respuesta inmunológica consecutiva, tanto a la vacuna, como a las infecciones producidas por los poliovirus naturales.

Al computar de la manera ya expresada la respuesta serológica de la vacuna trivalente en niños recién nacidos, puede apreciarse que los resultados son satisfactorios y aun superiores a los que comunican otros autores (5) que determinaron la respuesta serológica inmediata, en lugar de la diferida.

Los porcentajes de conversión obtenidos con una dosis de vacuna en los niños recién nacidos, pueden compararse favorablemente con los correspondientes al grupo de niños vacunados a los 4 meses. La diferencia es significativa para el tipo 1, que es el principal causante de parálisis.

Es posible que los virus entéricos naturales hayan interferido con la acción de la vacuna, en los niños vacunados a los 4 meses de edad, aunque, por el corto número de casos estudiados, esta suposición no ha podido confirmarse en definitiva.

Merece también comentarse la acción inhibitoria que sobre el estímulo antigénico de la vacuna tuvieron los anticuerpos maternos cuando sus títulos eran superiores a 128. Esta observación, que concuerda con la de otros autores (6), debe ser tomado en cuenta al evaluar en la práctica los resultados de la

vacunación. En nuestro estudio encontramos que el promedio de las madres que tenían anticuerpos a títulos superiores a 128 fue de 23 %.

Respecto al efecto de la segunda dosis, es digno de notarse que, de los niños que no habían respondido a la primera, respondieron: el 100 % a los tipos 1 y 3, y el 89 %, al tipo 2.

Igualmente, debe señalarse que un cierto número de niños, inferior en porcentaje a los anteriores, que habían respondido a la primera dosis, también lo hicieron a la segunda, lo que demuestra dos cosas: 1) la ausencia de tolerancia inmunológica que podría haberse producido por el efecto de la primera dosis en esos niños recién nacidos, y 2) que algunos de los niños recién nacidos que se infectaron con la primera dosis de vacuna, no presentaban, al cabo de 4 meses, resistencia local a la multiplicación de los poliovirus de la vacuna en el tubo digestivo.

De todo lo dicho, puede concluirse que la vacuna antipoliomielítica triple, Lederle-Cox, es un agente eficaz de inmunización contra la poliomiélitis cuando se administra a los niños recién nacidos, por lo que se sugiere la conveniencia de aplicarla a dicha edad en los programas de vacunación que, contra dicha enfermedad, se llevan a cabo en México.

RESUMEN

Se comparó la respuesta serológica de dos grupos de niños con una dosis de vacuna antipoliomielítica oral trivalente, Lederle-Cox. El primero estaba constituido por 49 recién nacidos sanos a término, y el segundo por 44 niños de 4 meses de edad.

El porcentaje de respuesta serológica entre los niños del primer grupo fue de 89,8 % para los virus de tipos 1 y 3, y 61,2 % para el tipo 2; el porcentaje correspondiente a los niños del segundo grupo fue de 63,6 %, 52,2 % y 81,8 % para los virus de tipos 1, 2 y 3, respectivamente. La diferencia, que es significativa en cuanto al virus del tipo 1, puede atribuirse a la interferencia de los enterovirus naturales existentes en los niños de 4 meses; pero este supuesto no fue demostrado.

Se confirmó la observación hecha por otros autores de que los títulos elevados de anticuerpos maternos inhiben la respuesta inmunológica producida por la vacuna. En cambio, la alimentación con leche materna, no tuvo al parecer efecto desfavorable a la respuesta.

Una segunda dosis de vacuna administrada 4 meses después a los mismos niños del grupo de los recién nacidos, elevó las cifras de respuesta serológica al 100 % para virus de los tipos 1 y 3, y al 96,0 % para el tipo 2. Por tanto, no se encontraron efectos

de tolerancia inmunológica. La vacuna tampoco tuvo efectos indeseables, ni inmediatos ni tardíos. No se presentaron casos de poliomiélitis paralítica en los niños estudiados.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Salvador Beltrán, por su colaboración en la administración de la vacuna y en la vigilancia de los casos; y al Dr. Francisco Salido, por su ayuda en la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) Campillo-Sainz, C.; De Mucha, J.; López, F.; Zamudio, R., y Sánchez, I.: Estudios sobre la vacuna antipoliomielítica Lederle-Cox administrada por vía oral en una o dos dosis a niños de Huitzilac, Morelos, y de Tlaxcala, Tlaxcala, México, *Bol. Of. San. Pan.*, (1961).
- (2) Martins da Silva, M.; Prem, A. K.; Johnson, A. E.; McKelvey, L. M., y Syverton, J. T.: Response of pregnant women and their infants to poliomyelitis vaccine, *Jour. Am. Med. Assn.*, 168 (No. 1):1-5, 1958.
- (3) Prem, A. K.; Fergus, W. J.; Mathers, E. J., y McKelvey, L. J.: Vaccination of pregnant women and young infants with trivalent oral attenuated live poliomyelitis vaccine. *2d. Int. Conf. on Live Poliomyelitis Vaccines*. Pan American Health Organization: Scientific Publication No. 50, Pan American Sanitary Bureau, Washington, D. C., 1960, págs. 207-277.
- (4) Prem, A. K.; McKelvey, L. J., y Fergus, W. J.: Immunologic response of infants under six months of age to oral trivalent poliomyelitis vaccine. *1st Int. Conf. on Live Poliomyelitis Vaccines*. Pan American Health Organization: Scientific Publication No. 44, Pan American Sanitary Bureau, Washington, D. C., 1959, págs. 254-259.
- (5) Koprowski, H.; Norton, W. T.; Hummeler, K.; Stokes, J.; Hunt, D. A., y Flack, A.: Immunization of infants with living attenuated poliomyelitis virus, *Jour. Am. Med. Assn.*, 162 (No. 14):1281-1288, 1956.
- (6) Plotkin, A. S.; Pagano, S. J., y Koprowski, H.: Vaccination of full-term infants with attenuated polioviruses. *2d Int. Conf. on Live Poliomyelitis Vaccine*. Pan American Health Organization: Scientific Publication No. 50, Pan American Sanitary Bureau, Washington, D. C., 1960, págs. 294-301.

IMMUNIZATION OF NEWBORN CHILDREN WITH TRIVALENT ORAL POLIOMYELITIS VACCINE (Summary)

The serological response to one dose of Lederle-Cox trivalent oral polio vaccine was compared in two groups of children, one consisting of 49 healthy full-term newborn and the other of 44 infants aged four months.

In the first group, 89.8 per cent of the infants responded to virus types 1 and 3, and 61.2 per cent to virus type 2; in the second group, 63.6 per cent responded to virus type 1, 52.2 per cent to virus type 2, and 81.8 per cent to type 3. The insignificant difference in response to type 1 virus may be due to the interference of the natural enteroviruses harbored by the 4-month-old children, but this supposition was not verified.

The observation made by other investigators,

i.e., that high titers of maternal antibodies inhibited the immunological response produced by the vaccine was confirmed. On the other hand, it seemed that feeding with mother's milk did not unfavorably affect the response.

A second dose of vaccine administered four months later to the newborn group, raised the serological response to 100 per cent for virus types 1 and 3, and to 96 per cent for type 2. Therefore, no effects of immunological tolerance were found. Nor did the vaccine have any undesirable effects, either immediate or late. No cases of paralytic poliomyelitis occurred in the children under study.