INFLUENCIA DEL ESTADO INMUNITARIO DEL RECIEN NACIDO SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ATENUADA CONTRA LA POLIOMIELITIS

Drs. ADRIANA MAC GINTY, GUILLERMO CONTRERAS
y Sra. ADELA OHLBAUM *

Sección Poliomiélitis del Departamento de Virus. Instituto Bacteriológico de Chile.
Santiago, Chile

INTRODUCCIÓN

Desde 1950 hasta ahora se han realizado investigaciones sobre la conveniencia de usar una vacuna viva para prevenir la poliomiélitis.

En los numerosos ensayos^{1-2,3,4} que se han hecho en casi una década con los virus atenuados, éstos han demostrado su inocuidad y efectividad. No ha sido informado ningún caso de poliomiélitis, ni casos secundarios en los contactos atribuibles a los virus presentes en la vacuna.

Nos pareció de interés hacer un ensayo de vacunación con los virus atenuados en recién nacidos con el objeto de estudiar el efecto que tienen los anticuerpos maternos transmitidos por vía placentaria sobre el prendimiento de los virus.

Sabemos que en nuestro país^{5,6} la tasa de inmunidad para poliomiélitis es elevada, por lo que era presumible que la mayoría de los recién nacidos tuvieran los anticuerpos transmitidos por la madre y por lo tanto sería posible apreciar mejor su influencia sobre la efectividad de la vacuna administrada en esta edad.

Este trabajo pudo realizarse gracias al interés y colaboración prestada por el Prof. Dr. Arturo Scroggie a quien agradecemos su valiosa ayuda. Expresamos también nuestro reconocimiento a los Drs. Raúl Gantes y Jorge Bordeu que tuvieron a su cargo el control clínico de los casos y a la Enfermera Sanitaria, señorita Susana Riqueros que se encargó de la recolección de las muestras. Agradecemos especialmente la gentil colaboración del Dr. José Tohá en el análisis estadístico de nuestros datos.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Grupo experimental.

La vacunación se inició en Junio de 1958 en un grupo de niños nacidos en la

Maternidad del Hospital J. J. Aguirre. Estuvo constituido en un comienzo por 100 recién nacidos, 58 recibieron vacuna atenuada y a los 42 restantes, controles, se les administró igual volumen del vehículo en que se hizo la dilución de la vacuna.

Sin embargo, este número se redujo posteriormente a 43 vacunados y a 31 controles que fueron los que completaron la vacunación y pudieron ser controlados por el laboratorio. Se administró la vacuna tipo 1 entre las 0 y las 72 horas después del parto. Al mes del nacimiento se dió el tipo 3 y a los 2 meses, el virus 2.

La vacuna o el vehículo estaban contenidos en ampolletas de 1 cc de igual apariencia y marcadas con una clave sólo conocida por una persona en el laboratorio. El pediatra o la enfermera que administraba las ampolletas no sabía qué niños tomaban vacuna y cuáles vehículo, estando en conocimiento solamente que, para las dosis posteriores, esta clave debía ser conservada.

Las ampolletas se mantuvieron congeladas hasta el momento de usarlas, una vez descongeladas, se extraía el líquido con jeringa estéril individual y se echaba con la misma jeringa en la boca de los niños. En la mayoría de los casos no se produjeron regurgitaciones.

Se procedió a tomar muestras sucesivas de deposiciones en el mayor número de casos posible para pesquisar la eliminación de virus por el intestino.

Se recogió sangre del cordón durante el alumbramiento con el objeto de estudiar los anticuerpos circulantes pasivos transmitidos por vía placentaria.

A los 3 a 4 meses de edad de los lactantes se les practicó una sangría de 10 cc más o menos.

Los sueros fueron guardados congelados a -20°C hasta el momento de verificar la prueba de neutralización.

Estos niños estuvieron desde el primer momento y durante todo el tiempo que

* Químico-Farmacéutico.

duró este trabajo bajo estricto control pediátrico, no observándose en los vacunados ningún signo de enfermedad atribuible a poliomielitis.

2. Virus.

a) *Cepas atenuadas.* Se usaron en la vacuna las cepas proporcionadas por el Dr. A. B. Sabin, del Children's Research Foundation, Cincinnati, que identificaremos a continuación:

Tipo 1 Cepa L Sc, 2 ab.

Tipo 2 Cepa P. 712, Ch. 2 ab.

Tipo 3 Cepa León, 12 a.b.

Estos virus fueron diluidos en una solución salina equilibrada (sol. de Hanks) de modo que 1 cc equivalía a 100.000 DCT * 50% que fué la dosis empleada. Se distribuyó en ampollitas de 1 cc que se guardaron en congelación a -20°C . Algunos recién nacidos recibieron 1.000.000 DCT 50% del virus 1.

b) *Cepas virulentas.* Se utilizaron en la prueba de neutralización.

Provenientes de la Universidad de Yale y que han sido mantenidas desde hace años en el laboratorio por pasajes sucesivos en cultivo de tejidos.

Se usa la cepa Brunilda para el tipo 1; la cepa YSK para el tipo 2; y la León para el tipo 3.

3. Aislamiento e identificación de los virus.

a) *Aislamiento.* Las deposiciones se recogían, directamente de los pañales del niño o introduciendo una pequeña sonda en el recto.

Las deposiciones se mantenían en congelación a -20° hasta el momento de prepararlas en que se descongelaban y suspendían al 20% en solución de Earle más antibióticos para eliminar la contaminación bacteriana. Se centrifugaban por 2 veces consecutivas y se inoculaba 0,2 ml de sobrenadante en tubos de cultivo renal de mono ** o células amnióticas. Las viruspolio producen cambios degenerativos de las células y por último su destrucción. Estas alteraciones celulares son llama-

das efecto citopatogénico de los viruspolio.

b) *Identificación.* Se usaron como agentes neutralizantes sueros de conejo hiperinmune. El suero tipo neutraliza específicamente el virus homólogo no produciéndose lesión citopatogénica y presentando el cultivo aspecto normal durante todo el período de observación.

Aquellos virus que no fueron neutralizados por la mezcla de los 3 sueros tipo son clasificados como virus entéricos no pertenecientes al grupo polio.

4. Prueba de neutralización.

En la investigación de anticuerpos neutralizantes usamos el método colorimétrico (cambio de pH) ⁷ en bandejas de plástico, que está fundado en los mismos principios que todas las pruebas de neutralización, es decir, en la propiedad que tienen los anticuerpos de neutralizar específicamente la infectividad del virus. Esta prueba se basa en que los productos ácidos del metabolismo celular descienden el pH del medio que lleva como indicador rojo de fenol, que a pH ácido cambia de coloración virando a salmón y amarillo sucesivamente, de acuerdo con el grado de acidez.

Este cambio de coloración producido por el metabolismo celular es un índice indirecto de la presencia de anticuerpo o ausencia del virus. A la inversa la destrucción celular producida por el virus no altera la coloración inicial del medio por no haber metabolismo y liberación consecutiva de productos ácidos que desciendan el pH.

a) *Sueros.* Se descongelan y se diluyen al 1:4 inactivándose a 56°C por 30'. Se diluyen en seguida al 1:16 - 1:64 y 1:256 que fué la dilución más alta usada. Se prueba simultáneamente el suero de la sangre del cordón y el obtenido a los 3-4 meses de edad.

Como es costumbre hacerlo, llamamos sueros negativos a aquellos que no revelan la presencia de anticuerpo en la dilución 1:4.

b) *Virus.* Hemos utilizado entre 30 a 300 DCT 50% de los 3 virus tipo. Se mezclan con volúmenes iguales de las distintas diluciones de sueros. Se incuba la mezcla por 1 hora a temperatura ambiente.

* DCT 50% se refiere a la Dosis Cultivo Tejido 50%, la forma más usual de expresar los títulos de los virus.

** Debido a la gentileza del Dr. Sabin pudimos disponer de este tipo de cultivo en su propio laboratorio.

c) *Células.* Como fuente de células se utilizaron suspensiones conocidas de células Hela * (provenientes de un cáncer cérvico uterino) que se distribuyen una hora después de haber hecho la mezcla suero-virus en la bandeja.

Una vez agregados, los reactivos descritos y los controles correspondientes, las bandejas van a la estufa a 37° durante 5 días; al cabo de los cuales se procede a la lectura. Esta se repite a los 2 días y con ello termina la prueba, si los controles demuestran que se ha usado la dosis indicada de virus, células, etc.

RESULTADOS

En el Cuadro N° 1 presentamos los resultados del aislamiento e identificación de virus en las deposiciones de los lactantes que recibieron vacuna. Como se tomaron varias muestras seriadas de cada niño para investigar la presencia de virus, hablaremos de número de muestras, más bien que de casos. Es lamentable que muchas muestras no fueron tomadas en los plazos de elección fijados de antemano, por razones ajenas a nuestro control. Con este atraso es indudable que hemos perdido un número apreciable de muestras positivas.

Sin embargo, podemos ver que luego de administrar virus tipo 1 en la vacuna, se logró aislar 8 virus, que una vez clasificados, los 8 resultaron ser tipo 1.

* Obtenidas en 1953 por cortesía del Dr. Syverton y cultivadas en este laboratorio desde esa fecha (8).

Después de vacunar con el tipo 3, de 42 muestras 16 resultaron positivas; de estos 16 virus, 14 son viruspolio y 2 virus entéricos no polio. Es decir, de los 16 aislamientos positivos para el tipo 3, 14 corresponden al tipo ingerido. Uno de los virus no polio, se obtuvo de un caso en el cual se encontró virus tipo 3 en las muestras tomadas a los 17, 23 y 32 días, respectivamente, correspondiendo el virus no polio a una deposición tomada a los 47 días post ingestión del tipo 3. El otro virus no polio se obtuvo de una deposición tomada a los 6 días de la ingestión del mismo tipo.

El número de muestras de que dispusimos post ingestión del tipo 2, que fué el último que se administró, fué escaso; pero de todas maneras puede verse que de 11 muestras 3 resultaron ser positivas para el mismo tipo.

En el Cuadro N° 2 se muestra la presencia de virus en deposiciones tomadas de los controles. Como estos niños no recibieron vacuna, los presentamos agrupados por edades en días, que corresponden a los períodos en los cuales se fueron administrando los distintos virus al grupo de los vacunados. Es así como los menores de 30 días corresponden cronológicamente al período que el otro grupo recibía el virus tipo 1, luego el virus 3 y el virus 2 en los dos grupos de edad siguientes.

En este Cuadro llama la atención que del total de 94 muestras de deposiciones obtenidas durante los primeros 3 meses

CUADRO N° 1

RESULTADOS DEL AISLAMIENTO E IDENTIFICACION DE VIRUS EN LAS DEPOSICIONES DE LOS LACTANTES QUE RECIBIERON VACUNA

Tipo viruspolio en la vacuna	Deposiciones postvaccinales examinadas			Identificación virus aislado	
	Nº	Positivas	Negativas	Viruspolio	No polio
1	51	8	43	8 (Tipo 1)	0
3	42	16	26	14 (Tipo 3)	2
2	11	3	8	3 (Tipo 2)	0
TOTAL	104	27	77	25	2

CUADRO Nº 2

RESULTADOS DEL AISLAMIENTO E IDENTIFICACION DE VIRUS EN LAS DEPOSICIONES DE LOS LACTANTES DEL GRUPO CONTROL

Edad en días	Deposiciones examinadas			Identificación virus aislado	
	Nº	Positivas	Negativas	Viruspolio	No polio
Menores de 30	41	0	41	0	0
De 31 a 60	40	5	35	0	5
De 61 a 90	13	5	8	0	5
TOTAL	94	10	84	0	10

de edad no se obtuvo ningún virus polio, lo que comparado con los 25 viruspolio obtenidos de 104 muestras del grupo vacunado, indica claramente que los viruspolio aislados en los lactantes vacunados están relacionados con el virus ingerido.

Otro hecho interesante es que, durante los primeros 30 días de vida el intestino de estos lactantes ha logrado mantenerse libre de contaminación por virus entéricos. Y también, aunque resulta paradójal decirlo a continuación de la afirmación anterior, es interesante señalar que en estos lactantes, ya en el segundo mes de vida comienza una invasión por virus entéricos que sigue aumentando al mes siguiente, puesto que hay 5 muestras positivas sobre 40 o 12,5% al segundo mes

y luego 5 sobre 13, o sea 38% al tercer mes.

Nos referiremos ahora a la investigación de anticuerpos neutralizantes encontrados en la sangre del cordón, que por lo demás, fuera de proporcionar datos sobre los anticuerpos placentarios transmitidos refleja el estado de los anticuerpos maternos¹⁻¹⁰ propiamente tales.

En el Cuadro Nº 3 presentamos la frecuencia de los anticuerpos en la sangre del cordón de los 43 vacunados y 31 controles que pudieron ser observados hasta los 3 meses. Es notorio que los anticuerpos más frecuentes en el grupo total, 74 recién nacidos, son aquellos para el tipo 2, presentes en el 93% de los casos; siguen los anticuerpos para el tipo 1 con

CUADRO Nº 3

ANTICUERPOS EN LA SANGRE DEL CORDON EN NIÑOS RECIEN NACIDOS VACUNADOS Y CONTROLES

Grupo	Nº de casos	Anticuerpos Neutralizantes								
		Tipo 1			Tipo 2			Tipo 3		
		Posit.	Negat.	%	Posit.	Negat.	%	Posit.	Negat.	%
Vacunados	43	37	6	86	41	2	95	32	11	74
Controles	31	28	3	90	28	3	90	25	6	81
TOTALES	74	65	9	88	69	5	93	57	17	77

88% y los menos frecuentes son aquellos para el tipo 3 con 77%. La frecuencia de los anticuerpos para los 3 tipos no es exactamente la misma en ambos grupos (variación debido al azar) siendo más acentuadas las diferencias que acabamos de mencionar en los vacunados que en los controles.

La diferencia de porcentajes para los tipos 2 y 3 es significativa * y se debe interpretar como resultado de una distinta exposición a estos dos antígenos, lo que concuerda con la experiencia a este respecto en nuestro país ⁵⁻⁶.

A continuación se establece una comparación de las modificaciones de los anticuerpos neutralizantes, como resultado de la vacunación, con las acaecidas espontáneamente en el grupo control.

Para simplificar la presentación, en el Cuadro N° 4, hemos agrupado las modificaciones de los anticuerpos en dos clases; llamamos respuesta positiva, cuando los anticuerpos de la primera a la segunda muestra de suero: 1) han subido de título; 2) han mantenido su título; y 3) han bajado menos de 8 veces.

La respuesta negativa incluye los siguientes casos: 1) cuando se han mantenido negativos (se recordará que llamamos negativos aquellos sueros que diluidos al 1:4 no neutralizan el virus); 2) cuando han bajado de título hasta hacerse negativos; y 3) cuando han bajado más de 8 veces de título. Para uniformar llamaremos también respuesta positiva y negativa para los controles, aun cuando no ha existido el estímulo específico de la vacunación.

De los totales del Cuadro N° 4 vemos una diferencia significativa como lo demuestra el análisis estadístico de la respuesta de los vacunados comparados con los controles, cuyas cifras son 58% y 10% respectivamente. Para decirlo de otra manera, a los 3-4 meses de edad han desaparecido en un 90% los anticuerpos transmitidos por la madre y la presencia de los anticuerpos (58%) en los vacunados se debe muy probablemente al estímulo específico de la vacunación.

Examinando en detalle el Cuadro N° 4 vemos que la mejor respuesta, alrededor de 73% de los vacunados se refiere a los anticuerpos para el virus tipo 3. Es curioso anotar que en los controles los anticuerpos que más han bajado son los co-

* El análisis estadístico de la diferencia de los porcentajes demuestra que: $P = < .01$.

CUADRO N° 4

MODIFICACIONES DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES PARA VIRUSPOLIO EN LOS LACTANTES VACUNADOS Y EN LOS CONTROLES

Anticuerpo neutralizante	Vacunados				Controles			
	Nº casos	Respuesta positiva	Respuesta negativa	Porcentaje positivos	Nº casos	Respuesta positiva	Respuesta negativa	Porcentaje positivos
Tipo 1	43	24	19	56	32	5	27	16
Tipo 2	43	19	24	44	31	3	28	10
Tipo 3	44	32	12	73	31	1	30	3
TOTALES	130	75	55	58 *	94	9	85	10

* El análisis estadístico de la diferencia entre 58% positivos en los vacunados y 10% en los controles:

$$\text{diferencia porcentajes: } = 48 = 9.2; \text{ demuestra}$$

$$5.2$$

$$\sqrt{\frac{2}{\sigma^1} + \frac{2}{\sigma^2}}$$

$$\text{que } P = < .01$$

respondientes al tipo 3 y los que más se han conservado son los del tipo 1.

Por último, veremos en los Cuadros N.º 5 y 6 una correlación entre las respuestas inmunitarias y los aislamientos de virus en los lactantes vacunados y en los controles, respectivamente.

Hemos construido el Cuadro N.º 5 analizando individualmente y por tipo de virus sólo aquellos casos en los cuales se han practicado las dos pruebas, a saber: el aislamiento del virus y la determinación de los anticuerpos respectivos. Tenemos de este modo, 32 posibilidades para el tipo 1; 11 para el tipo 2 y 22 para el tipo 3; en total 65 posibilidades, que son las presentadas en el Cuadro N.º 5.

CUADRO N.º 5

CORRELACION ENTRE LAS RESPUESTAS DE LOS ANTICUERPOS Y LOS AISLAMIENTOS DE VIRUS EN LOS LACTANTES VACUNADOS

Anticuerpos neutralizantes	Aislamiento de virus	
	Positivo	Negativo
Respuesta positiva	18	15
Respuesta negativa	1	31

Esta correlación adquiere un significado más claro al considerar las cifras del Cuadro N.º 6. Para los lactantes que sirvieron de controles, hemos hecho un análisis parecido, con el resultado que la mayoría se agrupa en la intersección de aislamiento negativo y respuesta negativa; resultado que era de esperar en el grupo control. Además los 8 aislamientos positivos, como lo dijéramos en el Cuadro N.º 2, son virus no polio y esto coincide bastante bien con la falta de respuesta de anticuerpos, que es negativa en 6 y positiva en 2.

Si utilizamos ahora el cuadrado medio de contingencia * para analizar la dependencia de los dos variables considerados en ambos cuadros, obtenemos un valor de $f^2 = 0,33$ para los valores del Cuadro N.º 5, lo que indica una dependencia de pe-

queño grado entre los aislamientos de virus y los anticuerpos; esto se debe probablemente a la escasa sensibilidad de los aislamientos de virus por no haber usado muestras de deposiciones tomadas en el plazo conveniente después de la ingestión de virus.

Si bien es cierto que el valor de f^2 para el Cuadro N.º 5 es apenas satisfactorio, es interesante anotar que el valor de $f^2 = 0,0305$ para los valores del Cuadro N.º 6 indican una independencia prácticamente total de ambas variables, tal como se podría pensar que ocurrirá en el grupo control.

CUADRO N.º 6

CORRELACION ENTRE LAS RESPUESTAS DE LOS ANTICUERPOS Y LOS AISLAMIENTOS DE VIRUS EN LOS LACTANTES CONTROLES

Anticuerpos neutralizantes	Aislamiento de virus	
	Positivo	Negativo
Respuesta positiva	2	6
Respuesta negativa	6	69

* La fórmula empleada es:

$$f^2 = \frac{\chi^2}{\chi^2 + m} = \frac{m^2}{m^2 + n^2} \frac{1}{1 + \frac{n^2}{m^2}} - 1$$

$$\frac{n}{m} = \frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m n_{ij}}{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n n_{ij}} - 1$$

DISCUSIÓN

Los resultados presentados parecen indicar que el prendimiento de la vacuna, administrada a niños menores de 3 meses, se produce en una proporción vecina al 58% de los vacunados. Esta cifra es sensiblemente menor que las obtenidas en otros estudios¹⁻³.

Una posible explicación de esta diferencia reside en el hecho que nuestros casos son recién nacidos al comenzar la vacunación. No tenemos conocimiento de otros ensayos, salvo uno³, hechos en este grupo de edad. En ese trabajo participaron 25 recién nacidos de madres inmunizadas con vacuna inactivada durante el embarazo. Es interesante destacar que la respuesta del grupo en conjunto aparece más satisfactorio que en nuestro grupo y que también en ese estudio la mejor respuesta fué observada para el tipo 3.

El alto nivel de inmunidad, alrededor de 86% de los sujetos estudiados se puede relacionar con la mayor dificultad del viruspolio para prender en el intestino de los recién nacidos. Pero, al decir que estos recién nacidos inmunes tienen anticuerpos circulantes, como lo prueba su hallazgo en la sangre del cordón, no estamos explicando el porqué de la mayor resistencia a nivel del intestino; se ha demostrado que los anticuerpos adquiridos por la vacuna inactivada⁹ no influyen en la susceptibilidad del intestino. Creemos posible afirmar que los anticuerpos transmitidos por vía placentaria y los adquiridos por vacunación con vacuna tipo Salk, son iguales; y en realidad, no hay datos para postular una diferencia entre ellos. De lo anterior se desprende que la esencia de la cuestión radica en la multiplicación del virus en el intestino; en las relaciones del virus con este órgano y la posible presencia de los anticuerpos que pueden llegar hasta él desde la sangre cuando el virus se ha localizado y multiplicado ahí en el curso de la enfermedad. A este respecto queremos proponer otra posibilidad que sería fácil comprobar. Los anticuerpos podrían llegar al intestino junto con el líquido amniótico que el feto deglute durante la vida intrauterina y también en el colostro en los primeros días de la vida. Nos parece que se puede sospechar la presencia de anticuerpos neutralizantes para viruspolio en el líquido

amniótico y en el colostro y pensamos buscarlos en madres con y sin anticuerpos sanguíneos. Estos anticuerpos del líquido amniótico y del colostro fijados en el intestino, si podrían explicar el hecho de que recién nacidos de madres inmunes ofrezcan cierta resistencia a la multiplicación del virus en su tracto digestivo.

La presencia de anticuerpos en el intestino de los recién nacidos parece corroborada por la resistencia a otros virus entéricos, como se ve en los controles en el Cuadro N° 2, que dura los primeros 30 días de la vida, que es más o menos la vida media de los anticuerpos.

Hay otro argumento que nos hace pensar que los anticuerpos transmitidos maternos juegan un rol decisivo en el prendimiento de la vacuna en los primeros meses de la vida. Si consideramos el estado inmunitario de los recién nacidos presentado en el Cuadro N° 3 y buscamos la relación entre la frecuencia de los anticuerpos para los distintos tipos, con la respuesta observada en los vacunados en el Cuadro N° 4 podemos representar los fenómenos observados en un gráfico y vemos que los une muy satisfactoriamente una recta*. Con estos datos podemos calcular ahora el coeficiente de correlación** para ambas variables y resulta 0.999, lo que nos indica que la respuesta observada en los vacunados, depende muy estrechamente del estado inmunitario de los niños al nacer.

Otra explicación para el bajo prendimiento de la vacuna en los recién nacidos reside en una posible menor susceptibilidad de las células del intestino para estos virus. Aun cuando no podemos descartar esta explicación, dudamos que sea válida. A pesar de lo modesto de las cifras, hay un dato en nuestro estudio que está en contra de esta explicación. La susceptibilidad a un virus depende, entre otras variables, de la dosis usada y en general se puede afirmar que una resistencia relativa puede ser vencida aumentando la dosis. Pues bien, en nuestro estudio, 11 niños de los 43, que recibieron virus 1, recibieron 10 veces más virus que los

* La recta tiene fórmula: $y = bx + c$; en nuestro caso: $b = -1.38$ y $c = 175$.

** El coeficiente de correlación:

$$R = \frac{2}{2.1} = 1 - \frac{S^2 \cdot 1}{S^2}$$

otros 32. Sin embargo, el prendimiento en ellos, es inferior que en los que se les administró la dosis menor.

Nuestros métodos de medición de anticuerpos parecen estar dentro de las normas aceptables, puesto que los valores encontrados en la sangre del cordón coinciden con aquellos encontrados antes en este país usando otras técnicas⁵⁻⁶.

En los aislamientos de virus pudimos haber tenido más éxito si la secuencia en la obtención de las muestras se hubiera atendido al plan establecido. Desgraciadamente circunstancias ajenas a nuestra voluntad nos impidieron obtener las muestras de elección en varios de los casos. Aparte de este aspecto, que aumenta aparentemente, el número de negativos, la correspondencia de los virus aislados con el virus ingerido nos parece altamente satisfactoria. Otro factor, que puede explicar el escaso número de muestras positivas, es la conocida acidez de las deposiciones del lactante, que podría inactivar una importante cantidad de los virus atenuados, que son bastante más sensibles a un pH ácido que otros virus entéricos.

Para terminar no podemos dejar de llamar la atención sobre el asombroso hecho de la temprana infección con virus entéricos en los lactantes de nuestro medio. Al comenzar este estudio pensábamos encontrar libres de virus todas las deposiciones de los controles durante los primeros 3 meses de edad, basándonos en el tipo de vida y la alimentación del lactante en esta época.

Al año de edad hemos planeado obtener otra muestra de sangre de los lactantes. En ese momento tendremos una idea más clara de lo que ha significado la vacunación para ellos.

Ahora podemos afirmar que el procedimiento parece inocuo, que su eficiencia en el grupo estudiado es baja, poco más de la mitad de los vacunados, hecho que probablemente depende de la importante cantidad de anticuerpos que tenían estos niños al nacer.

RESUMEN

1. Un grupo de 43 recién nacidos recibió por vía oral vacuna contra la poliomielitis con virus activo atenuado administrándose sucesivamente los tipos 1, 3 y 2. El control pediátrico permanente de-

mostró la total inocuidad del procedimiento.

2. Un grupo de 31 recién nacidos fué seleccionado simultáneamente para servir de control.

3. Se encontraron anticuerpos neutralizantes en la sangre del cordón en alrededor de 90% de los casos, para los tipos 1 y 2; y en una proporción sensiblemente menor, 77%, para el tipo 3.

4. El prendimiento de los virus de la vacuna se midió por los aislamientos de virus de las deposiciones y especialmente por la respuesta inmunitaria. Es positiva en 56% para el virus 1; 44% para el virus 2 y 73% para el virus 3.

5. El éxito del prendimiento de los distintos tipos de virus de la vacuna presenta una relación estrecha e inversa con el estado inmunitario de los niños al nacer, observándose un mejor prendimiento para el tipo 3, para el cual, los recién nacidos tenían anticuerpos en una proporción sensiblemente menor.

6. De los vacunados se aislaron 25 viruspolio que corresponden con el tipo de virus ingerido y 2 virus no polio.

7. En un período similar de observación se aislaron del grupo control. 10 virus entéricos, que no son viruspolio.

SUMMARY

The authors study a group of 43 newborn infants who received antipoliomyelitis vaccine with active attenuated virus per os; types 1, 3 and 2 were administered successively. The permanent pediatric follow-up showed the procedure to be totally innocuous. Simultaneously, a group of 31 new-born infants was selected as control.

In about 90% of the cases, there were found in the umbilical blood neutralizing antibodies against types 1 and 2, and in a sensibly lower proportion (77%), against the type 3.

The fixation of the vaccine viruses was measured by the isolation of the viruses from the stools and especially by the immunizing response. It was positive in 56% for virus 1; in 44% for virus 2 and in 73% for virus 3.

The result of the fixation for the distinct virus types of the vaccine was closely and inversely related to the immunity state of the infants at birth; insofar a

better fixation was observed for type 3, against which the new-born infants had antibodies to a sensibly lesser degree.

25 poliomyelitis viruses corresponding to the type of the ingested virus, and 2 not-poliomyelitis viruses were isolated from the vaccinated group. During a similar period of observation, 10 enteric viruses which were not poliomyelitis viruses, were isolated from the control group.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser studieren eine Gruppe von 43 Neugeborenen, die per os Poliomyelitis-Vaccine mit abgeschwächtem, aktivem Virus erhielten; die Typen 1, 3 und 2 wurden nacheinander verabfolgt. Die dauernde Nachkontrolle durch den Paediatr zeigte die voellige Unschadlichkeit des Verfahrens. Gleichzeitig wurde eine Gruppe von 31 Neugeborenen ausgewaehlt, die als Kontrolle diente.

In ungefaehr 90% der Faelle fanden sich im Nabelschnurblut neutralisierende Antikoerper gegen die Typen 1 und 2 und in einer merklich geringeren Proportion (77%) gegen Typ 3.

Das Haftenbleiben des Vaccine-Virus wurde mittels Isolierung des Virus aus den Darmentleerungen und besonders durch die Immunitaet, mit der die Kinder reagierten, gemessen. Sie ist positiv in 56% fuer Virus 1, in 44% fuer Virus 2 und in 73% fuer Virus 3.

Der Erfolg des Haftenbleibens der verschiedenen Typen des Vaccine-Virus steht in einem engen und umgekehrten Verhaeltnis zum Immunitaetszustand der Kinder bei der Geburt, insofern ein bes-

seres Haftenbleiben fuer Typus 3 beobachtet wurde, gegen den die Neugeborenen Antikoerper in einer merklich geringeren Proportion hatten.

Bei den Geimpften wurden 25 Poliomyelitis-Viren, die dem Typus des geschluckten Virus entsprachen, und 2 Nicht - Poliomyelitis-Viren isoliert. In einer gleichen Beobachtungsperiode wurden bei der Kontrollgruppe 10 Darm-Viren isoliert, die kein Poliomyelitis-Virus

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—KOPROWSKI, H.; NORTON, T. W.; JERVIS, G. H.; NELSON, T. L.; CHADWICK, D. L.; NELSON, D. J. and MEYER, K. F. — Clinical Investigations on Attenuated Strains of Poliomyelitis Virus. *J. Am. Med. Assoc.* 160:354, 1956.
- 2.—SABIN, A. B. — Properties and Behaviour of Orally Administered Attenuated Poliovirus Vaccine. *J. Am. Med. Assoc.* 164:1216, 1957.
- 3.—MARTINS DA SILVA, MCKELVEY, J. L.; PREM, K. A.; BAUER, H.; COONEY, M. K.; JOHNSON, E. — Studies of Orally Administered Attenuated Live Virus Poliomyelitis Vaccine in Newborns and Infants under Six Months. University of Minnesota. *Medical Bulletin* 1, XXIX.
- 4.—Vacunación colectiva humana con virus poliomiélico vivo atenuado en el Congo Belga y Ruanda-Urundi. Informe preliminar. G. Courtols, A. Flack, G. A. Jervis, H. Koprowski y G. Ninane. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, XLV, No 2, 1958.
- 5.—CATTANEO, F. — Test de neutralización de virus de poliomiéltis en la población de Santiago (Cepa Lansing). Tesis Fac. Medicina, 1951.
- 6.—CONTRERAS, G. — Symposium sobre Poliomiéltis. *Revista Médica de Chile*, 83, 1955.
- 7.—OPTON, E. M.; MELNICK, J. L. — Assay of Poliomyelitis Neutralizing Antibody in Disposable Plastic Panels. *Bull. of the World Health Org.* 14:129-145, 1955.
- 8.—SCHERER, W. F.; SYVERTON, S. F. and GEY, G. O. — Studies on the Propagation of Poliomyelitis Viruses IV Viral Multiplication in a Stable Strain of Human Malignant Epithelial Cells (Strain Hela); Derived from an Epidermoid Carcinoma of the Cervix. *J. Exp. Med.* 97:695-710, 1953.
- 9.—SABIN, ALBERT B. — Properties of Attenuated Polioviruses and their Behavior in Human Bettes. Cellular Biology, Nucleic Acids and Viruses, Special Publication of the N. York Academy of Science, 1957.
- 10.—STREAN, G.; GELFAND, N.; PAVLANIS, V.; STERNBERG, J. — Maternal Fetal Relationships: Placental Transmissions of Poliomyelitis Antibodies in Newborn. *Canadian Med. Ass. Jour.* 77:315, 1957.