

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**RESPUESTA A LA REVACUNACION CONTRA POLIO 1
EN NIÑOS SERONEGATIVOS DESPUES DE HABER RECIBIDO
TRES O MAS DOSIS DE LA VACUNA**

JUAN RUIZ-GÓMEZ,* YANUARIO SÁNCHEZ BURGOS,† FLORA ARRAYALES SANDOVAL § y CUAUTHÉMOC VELÁZQUEZ ZÚÑIGA ¶

Se estudió la respuesta a la revacunación con vacuna monovalente polio 1 en 160 niños de seis meses a 6 años que habían recibido tres o más dosis de la vacuna trivalente antipoliomielítica. El 48.7 por ciento de ellos no tenían anticuerpos contra polio 1 a título de 1:8 o más; después de dar la dosis de refuerzo solamente quedaron 12 (9.1 por ciento) seronegativos. El promedio geométrico de los títulos de anticuerpos antes de la revacunación fue de 1:4.8 y después de ésta 1:89.2. Después de la revacunación solamente cuatro de los niños, estuvieron excretando poliovirus tipo 1. En todos los sueros estudiados se observó que la elevación de anticuerpos contra polio 1 era de la estirpe IgG. Se postula la hipótesis de que la gran mayoría de los niños a pesar de no mostrar anticuerpos neutralizantes están protegidos ya que tienen memoria inmunológica, lo cual les permite que ante una agresión por una cepa virulenta rápidamente haya una respuesta inmunológica de tipo secundario.

Probablemente la poliomiелitis es un padecimiento conocido desde la antigüedad¹ pero continúa siendo un tema de actualidad. Lo anterior obedece no sola-

mente a la mortalidad y secuelas que ocasiona, sino también, a su distribución universal y a su comportamiento epidemiológico. Estas dos últimas características, hacen potencialmente factible que una mala cobertura en la inmunización contra este padecimiento podría dar origen a unos cuantos casos, los que a su vez podrían causar una epidemia.

Desde que se iniciaron las campañas de vacunación antipoliomielítica, se observó un importante descenso en las tasas de morbilidad.² Sin embargo en algunos países del tercer mundo, con condiciones socioculturales similares al nuestro, se ha observado que la ocurrencia de poliomiелitis ha aumentado o no ha descendido en forma similar a lo que acontece en los países desarrollados.³

En nuestro hospital, de 1963 a 1970, se estudiaron 452 casos con poliomiелitis paralítica, en los cuales se demostró que el agente causal era alguno de los tres poliovirus. De todos ellos, el 39.7 por ciento no había recibido ninguna dosis de vacuna antipoliomielítica; aproximadamente el 44 por ciento había recibido una o dos dosis y el 15 por ciento, tres o más dosis. Así mismo, los estudios serológicos en 325 niños que habían recibido tres o más dosis de vacuna, mostraron que solamente el 60 por ciento tenía anticuerpos contra polio 1, que es el que con mayor frecuencia causa este padecimiento.⁴

* Laboratorio Nacional de Virología. Hospital de Pediatría.

† Servicio de Infectología. Hospital de Pediatría.

§ Jefe de la Sección Técnica de Guarderías del I.M.S.S.

¶ Pediatra de la Guardería No. 7 del I.M.S.S.

El tener casos de poliomielitis en niños con un esquema completo de vacunación, se ha considerado como "fracasos" del biológico, lo cual se ha atribuido a una interferencia viral, ya sea por las propias cepas vacunales u otros enterovirus, o bien por un mal manejo de la vacuna.

El objeto de este trabajo es conocer si los niños que han recibido tres o más dosis de vacuna antipoliomielítica tipo Sabin y son seronegativos, están protegidos o no contra una infección por alguno de los tres poliovirus.

Material y métodos

Se estudiaron 160 niños de ambos sexos, de edades comprendidas entre los seis meses y los seis años, que asistían a la Guardería No. 7 del I.M.S.S. Todos ellos habían recibido cuando menos tres dosis de vacuna trivalente antipoliomielítica tipo Sabin y el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis fue mayor de tres meses. Veintinueve de los niños habían recibido tres dosis de vacuna; 97 cuatro dosis; 29 recibieron cinco dosis y a cinco niños se les había administrado seis o más dosis (cuadro 1).

A cada uno se les tomaron 5 ml. de sangre venosa, que se dejó coagular y el suero obtenido se congeló a menos 20° hasta su estudio. Así mismo, se colectó materia fecal, que fue congelada en igual forma que los sueros.

Después de tener los dos especímenes de cada uno de los niños, se les administró una dosis de vacuna antipoliomielítica tipo 1 conteniendo 10^{5.7} partículas virales. Después se tomaron muestras fecales con un hisopo rectal, semanalmente durante un mes, que fue resuspendido en 3 ml. de solución de Hank's. Estas muestras fueron tratadas con antibióticos para eliminar la contaminación bacteriana, congelándose a -20° hasta su estudio. Cuatro semanas después de la administración de la dosis de refuerzo, se tomó una segunda muestra de sangre venosa, la cual fue tratada en la

forma antes mencionada. Se pudo colectar la segunda sangre sólo en 131 niños.

Titulación de anticuerpos neutralizantes. Con cada suero se prepararon diluciones en solución de Hank's. Un volumen de 0.4 ml. de suero diluido se mezcló con 0.4 ml. de virus polio 1 conteniendo 100 TCD 50, las mezclas se dejaron incubar una hora a temperatura ambiente, al cabo de este tiempo, se infectaron dos tubos conteniendo cultivos de células Hep 2, con 0.2 ml. de la mezcla virus-suero. Los tubos infectados se observaron diariamente al microscopio para saber si el virus había sido neutralizado.⁵

Excreción viral. Los hisopos rectales fueron inoculados en células Hep 2 y los tubos observados diariamente durante una semana para ver si había efecto citopático.⁶ Los agentes virales aislados fueron tipificados por medio de la prueba de neutralización con sueros hiperinmunes.

Titulación de coproanticuerpos. Se preparó una suspensión de materia fecal al 30 por ciento p/v en solución de Hank's, la cual fue homogenizada por trituración en un mortero. La suspensión se centrifugó a 3 000 rpm durante 30 minutos con el objeto de eliminar las partículas gruesas. El sobrenadante fue nuevamente centrifugado a 16 000 rpm durante una hora, con el objeto de eliminar la mayoría de las bacterias contaminantes y luego tratado con una mezcla de antibióticos, quedando listo para su estudio. El sobrenadante sin diluir en un volumen de 0.4 ml. se mezcló con un volumen igual de poliovirus tipo 1 conteniendo 100 TCD 50. Estas mezclas se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Dos tubos conteniendo células Hep 2 fueron inoculados con 0.2 ml. de cada mezcla. Los tubos fueron observados durante siete días para ver si había neutralización del virus.⁷

Investigación de IgA en materia fecal. Esta inmunoglobulina fue estudiada por medio de la prueba de inmunodifusión radiada, utilizándose placas de bajo nivel (Hyland). El sobrenadante utilizado en el estudio de coproanticuerpos fue depositado en los orificios de las placas, buscándose en ellas un halo de precipitación, el cual fue comparado con el producido por los sueros con una concentración de IgA conocida.⁸

Investigación de IgM. El suero diluido 1:2 fue dializado contra una solución de dos mercaptoetanol al 0.1 M en solución de cloruro de sodio al 0.15 M durante 24 horas. Al cabo de este tiempo, el mercaptoetanol fue sustituido por una solución de yodoacetamida al 0.01 M en cloruro de sodio al 0.15 M, dializándose otras 24 horas a 4°C. y finalmente se volvió a dializar en frío contra una solución de cloruro de sodio a 0.15 M durante otras 24 horas.⁹

Cuadro 1 Número de dosis en relación a la edad

Grupos de edad	No. de dosis de vacuna Sabin			
	3	4	5	6
< 2	18	13	4	—
2	8	47	2	—
3	2	15	6	—
4	1	12	6	1
5	—	6	8	3
6	—	4	3	1
Total	29	97	29	5

Cuadro 2 Porcentaje de niños con anticuerpos contra poliovirus tipo 1 a título $\geq 1:8$ antes y después de la revacunación

Grupos de edad	Antes de revacunación				Después de revacunación			
	Sin anticuerpos	%	Con anticuerpos	%	Sin anticuerpos	%	Con anticuerpos	%
< 2	15	42.9	20	57.1	1	7.7	26	96.3
2	33	57.9	24	42.1	9	19.1	38	80.8
3	11	47.8	12	52.2	1	5.8	16	94.1
4	10	50.0	10	50.0	0	0.0	17	100.0
5	6	35.3	11	64.7	1	6.6	14	93.3
6	3	37.5	5	62.5	0	0.0	8	100.0
Total	78	48.7	82	51.2	12	9.1	119	90.8

Los sueros tratados y sin tratar con mercaptoetanol fueron titulados por medio de la prueba de neutralización contra 100 TCD 50 de virus polio 1.

Resultados

Anticuerpos séricos. De los 160 niños estudiados antes de la revacunación, se encontró que 78 (48.7 por ciento) no tenían anticuerpos contra polio 1 a una dilución de 1:8. Conforme aumentó la edad, hubo un mayor porcentaje de seropositivos. La seropositividad se elevó hasta el 90.8 por ciento en las sangres obtenidas un mes después de haberse administrado la dosis de refuerzo de vacuna antipoliomielítica monovalente tipo 1 (cuadro 2).

Cuando los sueros obtenidos antes de la revacunación fueron diluidos 1:2 y desafiados contra 100 TCD 50 del virus polio tipo 1, se encontró que 136 (85.0 por ciento) tenían anticuerpos neutralizantes. Este porcentaje varió con la edad llegando a ser hasta del 100 por ciento en los niños de cinco a seis años. En cambio, al mes de haber recibido el nuevo estímulo antigénico se observó que solamente 5 (3.8 por ciento) de los niños continuaban siendo seronegativos y ya desde los tres años de edad el 100 por ciento tenían anticuerpos neutralizantes (cuadro 3).

Los sueros pares de 75 niños fueron titulados desde una dilución 1:8 hasta $\geq 1:2048$ para conocer no solamente el porcentaje de seropositivos sino saber cuáles eran los títulos neutralizantes reales antes y después de la administración del refuerzo. El 64.0 por ciento de los sueros colectados antes de la revacunación tenían anticuerpos a títulos menores de 1:8, en cambio este porcentaje se redujo al 16.0 por ciento en los que se obtuvieron un mes después de haberse administrado el biológico. El promedio geométrico de los primeros sueros fue 1:4.8, en cambio el de los segundos sueros fue de 1:89.2 (cuadro 4).

Seropositividad en relación al número de dosis de vacuna. A un mayor número de dosis de vacuna administrada había un mayor porcentaje de individuos seropositivos a títulos ≥ 8 antes de recibir la nueva dosis de vacuna monovalente. Así, de 29 niños que habían recibido tres dosis de vacuna, 14 tenían anticuerpos; de 97 que habían recibido 4 dosis, 48 los tenían; de 29 que habían recibido cinco dosis, 17 eran seropositivos y cinco niños que habían recibido seis o más dosis del biológico, tres tuvieron anticuerpos neutralizantes. Después de ser administrado el nuevo estímulo antigénico, todos los niños de más de tres años menos uno (que había recibido seis dosis de la vacuna) tenían anticuerpos neutralizantes independiente-

Cuadro 3 Porcentaje de niños con anticuerpos contra poliovirus tipo 1 a título $\geq 1:2$ antes y después de la revacunación

Grupos de edad	Antes de revacunación				Después de revacunación			
	Sin anticuerpos	%	Con anticuerpos	%	Sin anticuerpos	%	Con anticuerpos	%
< 2	7	20.0	28	80.0	1	3.7	26	96.3
2	11	19.3	46	80.7	4	8.5	43	91.5
3	3	13.0	20	87.0	0	0.0	17	100.0
4	3	15.0	17	85.0	0	0.0	17	100.0
5	0	0.0	17	100.0	0	0.0	15	100.0
6	0	0.0	8	100.0	0	0.0	8	100.0
Total	24	15.0	136	85.0	5	3.8	126	96.2

Cuadro 4 Distribución de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra polio 1 en 75 niños, antes y después de recibir una dosis de refuerzo de la vacuna monovalente polio 1

Dosis de refuerzo	Título de anticuerpos (recíproco)						Promedio geométrico
	8	8-16	32-64	128-256	512-1024	≥ 2048	
Antes	48	16	6	2	2	1	4.8
Después	12	13	13	11	12	14	89.2

mente del número de dosis de vacuna recibida. En los menores de tres años, en donde se encontraban más seronegativos (11 de 12) y la gran mayoría en el grupo de dos años y que ya habían recibido cuatro o cinco dosis del biológico (cuadro 5).

Excreción viral. De 481 hisopos rectales estudiados se pudo aislar algún agente viral en 12 de ellos, de los cuales, solamente cinco correspondieron al virus polio 1. De éstos una cepa fue aislada durante la primera semana, otra en la segunda y tres durante la tercera semana; en los hisopos obtenidos cuatro semanas después de la revacunación no se aisló ningún agente viral.

Cuatro de los cinco niños que estuvieron excretando poliovirus tipo 1 no tenían anticuerpos séricos antes de la revacunación.

Coproanticuerpos. Ninguno de los 160 sobrenadantes de materia fecal estudiados, mostraron tener coproanticuerpos por la técnica de neutralización.

IgA secretoria. En estos sobrenadantes se investigó IgA secretoria en 126 niños, encontrándose esta inmunoglobulina en 118 casos (93.6 por ciento). Los títulos de IgA no guardaron relación con la edad ni con la seropositividad para anticuerpos contra polio 1 (cuadro 6).

Inmunoglobulina M. En aquellos pacientes que habían mostrado seroconversión después de la administración de la vacuna antipoliomielítica tipo 1, se estudió si ésta era una respuesta primaria o secundaria. Por este motivo, se investigó si la elevación de anticuerpos era debida a la inmunoglobulina G o a la M. En todos los sueros estudiados (25 casos) la elevación de anticuerpos contra poliovirus tipo 1 fue debida exclusivamente a IgG.

Comentarios

Diversos autores han publicado que niños que han sido inmunizados con la vacuna trivalente antipoliomielítica y presentan títulos elevados de anticuerpos, años más

Cuadro 5 Porcentaje de niños con anticuerpos contra poliovirus tipo 1 a título $\geq 1:8$ en relación con la edad y número de dosis

Edad en años	Número de dosis antes de la revacunación							
	3	%	4	%	5	%	≥ 6	%
< 2	18/13	(72.2)	13/ 6	(46.1)	4/ 1	(25.0)	—	
2	8/ 1	(12.5)	47/21	(44.6)	2/ 2	(100.0)	—	
3	2/ 0	(0.0)	15/ 7	(46.6)	6/ 4	(66.6)	—	
4	1/ 0	(0.0)	12/ 6	(50.0)	6/ 5	(83.3)	1/0	(0.0)
5	—		6/ 5	(83.3)	8/ 4	(50.0)	3/2	(66.6)
6	—		4/ 3	(75.0)	3/ 1	(33.3)	1/1	(100.0)
Total	29/14	(48.3)	77/48	(49.5)	27/17	(58.5)	5/3	(60.0)

Edad en años	Número de dosis incluyendo la de revacunación							
	4	%	5	%	6	%	≥ 7	%
< 2	14/14 *	(100.0)†	12/11	(91.7)	1/ 1	(100.0)	—	
2	6/ 4	(66.6)	40/33	(82.5)	1/ 1	(100.0)	—	
3	2/ 2	(100.0)	10/ 9	(90.0)	5/ 5	(100.0)	—	
4	1/ 1	(100.0)	8/ 8	(100.0)	7/ 7	(100.0)	1/1	(100.0)
5	—		5/ 5	(100.0)	7/ 6	(85.7)	3/3	(100.0)
6	—		3/ 3	(100.0)	4/ 4	(100.0)	1/1	(100.0)
Total	23/21	(91.3)	78/69	(88.5)	25/24	(96.0)	5/5	(100.0)

* No. de casos/No. de positividad.

† % de positividad.

tarde éstos se negativizan.^{10, 11} Cesáreo y col.¹⁰ encontraron que niños que habían recibido dos dosis de la vacuna trivalente antipoliomielítica tipo Sabin, tenían un promedio geométrico de 113, 356 y 61 para los poliovirus tipo uno, dos y tres respectivamente. Cuatro años más tarde los promedios geométricos de estos mismos niños fueron de 30, 54 y 12 para los tres tipos respectivamente. El 93 por ciento de los niños a las cinco semanas de haber recibido dos dosis de la vacuna, tenían anticuerpos a títulos de 1:16 o más, en cambio, a los cuatro años, solamente alcanzaban estos títulos el 77.8 por ciento. En nuestro estudio encontramos que el 51.3 por ciento tenían anticuerpos de 1:8 o más, antes de la administración del refuerzo, en cambio, el porcentaje aumentó hasta el 90.8 por ciento después de la revacunación. Esto hace suponer que en muchos de los niños estudiados el título de anticuerpos había disminuido con el tiempo.

Otro hecho que nos hace pensar que muchos de los niños a pesar de no mostrar anticuerpos contra polio 1 eran inmunes, es que solamente cinco de ellos excretaron virus polio 1 y ya ha sido publicado que cuando hay inmunidad a nivel intestinal disminuye en forma importante la multiplicación del virus en el aparato gastrointestinal.¹⁰

El que todos los niños estudiados que eran seronegativos y que después tuvieron anticuerpos contra polio 1, y el hecho que la elevación fuera debida a IgG, nos indica que la respuesta era anamnésica. En estudios llevados a cabo en niños vacunados contra la poliomielitis la presencia de la inmunoglobulina M es indicativa de respuesta primaria, la cual se eleva rápidamente para desaparecer después de los tres meses de haberse iniciado la inmunización.¹²

Kawakami y col.,⁷ demostraron que 45 de 72 materias fecales estudiadas no mostraron tener coproanticuerpos contra polio tipo 1 independientemente del título de anticuerpos séricos. Sin embargo, aquellos que los mostraron, tenían títulos séricos mayores de 1:32 y la gran mayoría se encontraba en títulos de 1:512 o más. En nuestro estudio solamente 11 niños de los 75 estudiados tenían anticuerpos humorales a títulos mayores de 1:32 y solamente 3 de 1:512 o más. Es posible que el pequeño número de casos con títulos elevados que teníamos antes de la revacunación haya sido la causa de no haber encontrado los coproanticuerpos.

En conclusión, nosotros pensamos que un alto porcentaje de estos niños que no tienen anticuerpos humorales contra poliovirus tipo 1 a diluciones 1:8 o mayores, tienen defensas, las cuales entran en juego rápidamente ante la agresión por alguno de estos agentes virales como lo demuestra la rápida aparición

Cuadro 6 IgA en materia fecal de niños con y sin anticuerpos séricos contra poliovirus tipo 1

IgA (mg.)	Anticuerpos séricos contra polio 1			
	< 1:8		≥ 1:8	
	No. casos	%	No. casos	%
neg	7	10.8	2	3.3
1 - 10	18	27.7	12	19.7
11 - 100	26	40.0	36	59.0
101 - 500	9	13.8	9	14.8
501 - ≥ 1 000	5	7.7	2	3.3

de anticuerpos humorales IgG y la falta de multiplicación del virus en el aparato gastrointestinal.

La presencia en nuestro medio de niños con poliomielitis paralítica que habían recibido tres o más dosis de la vacuna, puede ser debida a un mal manejo del biológico, a un fenómeno de interferencia con otros enterovirus o bien que estos niños realmente no han recibido el número de dosis de vacuna que indican las madres.

REFERENCIAS

1. Stanley, W. M. y Valeus, E. G.: *Los secretos de los virus y la naturaleza de la vida*. Torag-Barcelona, 1965, p. 97.
2. Melnick, J. L.: *Poliomyelitis vaccine: Present status, suggested use, desirable developments*. En: *International conference on the application of vaccines against viral, rickettsial and bacterial diseases of man*. Pan American Health Organization. World Health Organization. Washington, 14-18 diciembre, 1970. Scientific Publication 226, p. 171.
3. Cockburn, W. C. y Drozdov, S. G.: *The world state of poliomyelitis*. Bull. WHO. 42:405, 1970.
4. Ruiz-Gómez, J.; Gutiérrez, G.; Alvarez, M. Y. y Bustamante, M. E.: *Estado actual de la poliomielitis en México*. GAC. Méd. Méx. 102:629, 1971.
5. Melnick, J. L.; Wenner, H. A. y Roseu, L.: *The enterovirus*. En: *Diagnostic procedures for viral and rickettsial diseases*. 3a. edición, Edit: Lennette, E. H. y Schmidt, N. J. Am. Publ. Health Ass. Nueva York, 1964, p. 194.
6. Wennwe, H. A.: *Outline of laboratory procedures for the diagnosis of enterovirus infection*. En: *Diagnostic procedures for viral and rickettsial diseases*. Tercera edición, Edit: Lennette, E. H. y Schmidt, N. J. Am. Publ. Health Ass. Nueva York, 1964, p. 243.
7. Kawakami, K.; Tatsumi, H.; Tatsumi, M. y Kono, R.: *Studies on poliovirus coproantibody. I. Neutralizing antibodies in feces of children following Sabin oral poliovirus vaccination*. Am. J. Epidemiol. 83:1, 1966.
8. Mancini, G.; Carbonara, A. O. y Heremans, J. F.: *Immunochemical quantitation of antigens by single radia immunodiffusion*. Immunochemistry. 2:235, 1965.
9. Capín-Gutiérrez, N. R.; Ortiz-Ortiz, J.; Zamacona-Ravelo, G. y Aubanel, M.: *Efecto del mercaptoetanol en las reacciones serológicas de la amibiasis invasora*. Arch. Invest. Med. (Méx.). 4:Supl. 1, 177, 1973.
10. Cesáreo, T. C.; Jones, V.; Poland, J. D. y Chin, D. Y.: *Persistence of poliovirus neutralizing antibodies four years after immunization with live attenuated vaccines*. Am. J. Epidemiol. 90:157, 1969.
11. Oberhofer, T. R.; Brown, G. C. y Monto, A. S.: *Seroimmunity to poliomyelitis in an american community*. Am. J. Epidemiol. 101:333, 1975.
12. Fenner, F. J. y White, D. O.: *Respuesta del huésped a las infecciones virales*. En: *Virología médica*. La Prensa Médica Mexicana, México, p. 101, 1973.

ACERCA DEL GLAUCOMA

La controversia que hace pocos meses me suscitó el señor profesor Leber, de Heidelberg (Alemania), poniendo en duda las experiencias que yo había publicado en el número de enero de este año de los "Annales d'Oculistique", de París, acerca de la filtración de los líquidos oculares por la cámara anterior, el estado normal y patológico y la retracción que hizo dicho Profesor de sus críticas en el número de septiembre del mismo periódico, confesando que yo tenía razón, y que mis experiencias son fiel expresión de la verdad, viene a dar nueva actualidad á esta cuestión que se creía ya enteramente juzgada, y resuelta de una manera definitiva.

Como las conclusiones a que yo he llegado modifican por completo las ideas admitidas acerca de la tasa de filtración normal, me ha parecido útil considerar en este trabajo lo que se sabe actualmente de cierto acerca de este importante asunto.

...hay que distinguir en estas inflamaciones internas, especialmente en la iritis serosa, dos periodos: en el primero, el hipertónico, la tensión intraocular está aumentada por la gran cantidad de materias albuminoides y fibrina que encierran el humor acuoso: en el segundo, el hipotónico, no sólo la cantidad de albuminoides disminuye, porque los exudados inflamatorios cesan de producirse, sino que, además, la alteración profunda que sufre el cuerpo ciliar al organizarse estos exudados, hace que el humor acuoso sea secretado en mucho menor cantidad, y por lo tanto que la presión intraocular baje, no sólo por la disminución del contenido ocular, sino por la desorganización del vítreo y el estancamiento de todas las corrientes nutritivas del ojo. (Uribe y Troncoso, Manuel: La filtración de los líquidos oculares al estado normal y patológico. GAC. MÉD. MÉX. Tomo V, segunda serie, p. 293, 1905.)