

Aspectos clínicos preventivos de interés en inmunidad y otros mecanismos de resistencia en las infecciones por enterovirus

Por el Dr. PEDRO MÁS LAGO (14)

Los enterovirus constituyen un conjunto de agentes virales agrupados en liase a caracteres biológicos, físicos y químicos comunes y constituidos por 64 tipos serológicos distintos, miembros de los grupos Polio, ECHO y Coxsackie, los cuales junto a los rinovirus y otros virus no bien clasificados han sido unidos en el gran grupo de los picornavirus de origen humano.⁸ Los primeros patógenos reconocidos dentro del grupo de los enterovirus fueron los virus de la poliomiélitis, enfermedad que comienza a manifestarse en forma epidémica desde el siglo pasado, adquiriendo en los últimos 60 años mayor importancia en este sentido.^{14,19} Durante la década del 40 se pudo establecer la identificación de tres tipos serológicos distintos entre los poliovirus, demostrándose que el tipo 1 es el de mayor importancia epidemiológica, por lo cual es llamado tipo epidémico, seguido del tipo 3 o endémico, siendo el menos relacionado con brotes de la enfermedad el tipo 2 o esporádico.^{14,22} La infección por estos virus no siempre conduce a un cuadro de parálisis, siendo la mayoría de tipo sub-clínico o inaparente. También se sabe que cuadros clínicos indistinguibles de

la poliomiélitis paralítica pueden ser producidos por otros miembros del grupo enterovirus,^{3-12,20} a cuyo grupo también pertenecen los agentes etiológicos de otros procesos como son: meningitis asépticas, encefalomiocarditis, miocarditis, exantemas, pleurodinia, herpangina, enfermedad respiratoria aguda y otros. La infección natural en el hombre o la inmunización activa en el animal, determinan la producción de diferentes anticuerpos que permiten la diferenciación serológica de los distintos miembros del grupo. Los más específicos de estos anticuerpos son los neutralizantes en base a los cuales se han establecido dichas diferenciaciones. Otros tipos de anticuerpos como los de fijación del complemento y precipitación tienen menos especificidad entre los distintos miembros del grupo, sin embargo el hecho de ser de menor duración los hace de utilidad en el esclarecimiento de cuadros clínicos, al relacionar mejor el tiempo de evolución de la infección con la patología. La fracción antigénica del virus está representada por los constituyentes proteicos de la cápside, apareciendo los anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento muy temprano en el curso de la infección. Los anticuerpos precipitantes se han reportado de gran utilidad en el diagnóstico

14 Director del Departamento de Virología del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Avenida Menocal y Crucero, Habana, Cuba.

tico etiológico, ya que su corta duración habla de una infección reciente, cuando los mismos están presentes en la sangre.¹⁻²⁰

La respuesta inmunológica del organismo infectado, unido a otros mecanismos de resistencia de tipo no específico, es lo que determina el curso clínico de las infecciones por el grupo de agentes que nos ocupa. El hecho de la relativamente tardía aparición de los anticuerpos de tipo específico, así como el curso sensiblemente igual que tienen estas infecciones en pacientes con hipo o agamina globulinemia, hace que se les haya dado gran interés por parte de algunos investigadores a mecanismos no relacionados con la producción de anticuerpos en la evolución del proceso.⁵⁻⁹⁻¹⁰ En trabajos experimentales se ha demostrado cómo la variación de algunos factores como la temperatura, puede dar lugar a infecciones que conducen a la muerte a animales que en condiciones normales no hubieran presentado ninguna patología frente a la inoculación. Otro hecho que llama la atención es que a pesar de lo frecuente que son estas infecciones, sólo un número reducido de ellas conducen a un proceso con manifestaciones clínicas evidentes. Debemos aclarar que estos mecanismos no son exclusivos para los virus que nos ocupan, siendo muy difícil relacionarlo con determinado tipo de infección, por lo que sólo serán mencionados los que puedan tener mayor importancia para nosotros.

En primer lugar de todos es conocido, el papel que la edad tiene en la susceptibilidad a las infecciones, pudiendo decir en términos generales que algunas de estas infecciones como la poliomielitis se presenta con más frecuencia complicada con cuadros paralíticos en los individuos de mayor edad, asimismo, algunas infecciones por virus del grupo ECHO, que normalmente evolucionan

sin manifestaciones clínicas en los primeros años de la vida, pueden causar cuadros patológicos en edades más avanzadas, mientras que por el contrario la encéfalomiocarditis del recién nacido es una entidad exclusiva de ese período de la vida. Las influencias hormonales han sido puestas de manifiesto en diversas infecciones bacterianas, siendo posiblemente uno de los factores condicionados por la edad. Es conocida la acción antiinflamatoria de las hormonas corticales, y esto podría ser relacionado con determinados caracteres de la virulencia de los virus poliomielíticos. En el área de inflamación ocurre un aumento de la glicolisis con concentración de ácido láctico y marcado descenso del pH, lo cual representa una oposición al progreso de la infección, por otro lado los virus menos virulentos son menos aptos para desarrollarse a pH bajos. La administración de estas hormonas aumenta la susceptibilidad de los ratones a la infección por los virus Coxsackie. De igual manera puede ser relacionada la temperatura, habiéndose establecido una correlación entre neurovirulencia y poder de desarrollarse a altas temperaturas para los virus de la poliomielitis. Determinados factores nutricionales pueden también ser tenidos en consideración, como es el hecho que un déficit de tiamina determina un aumento en la resistencia a la poliomielitis. Por último mencionaremos el Interferon, el cual actúa de forma inespecífica impidiendo la replicación viral dentro de la célula infectada.¹³

Los anticuerpos específicos circulantes en la sangre, previenen la forma paralítica de la enfermedad poliomielítica, u otras manifestaciones clínicas que puedan presentarse por infección con otros miembros del grupo, mediante la neutralización de los virus en la fase virémica, sin embargo ellos no se conocen que puedan impedir la infección

del tractus gastrointestinal, así como que son incapaces de modificar el curso de la enfermedad cuando los virus han llegado al sistema nervioso central. Estos anticuerpos son transmitidos de la madre al hijo confiriéndole inmunidad a éste durante los primeros meses de la vida, posteriormente su aparición está en relación con el contacto con los virus, por lo cual también son de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad, cuando se demuestra un aumento en el título de los mismos.

Estos conocimientos, unido a la importancia epidemiológica que adquiere la enfermedad, hace que ya desde 1910 se intentara obtener una vacuna capaz de ser usada con éxito en forma profiláctica. Esos primeros intentos utilizaron como fuertes de virus el material nervioso de monos infectados, pero a pesar de producir una respuesta de anticuerpos, pronto fue abandonada por las complicaciones que la misma presentaba. El descubrimiento de Enders,^o de que los virus de la Poliomielitis se multiplicaban en cultivos de tejidos, dio la oportunidad de obtenerlos en concentraciones suficientes y capaces de inducir inmunidad cuando eran administrados por vía parenteral. Basado en esto es como se obtiene la primer vacuna de virus muerto contra la enfermedad.¹⁸ El uso de la misma hizo reducir en forma manifiesta los casos de poliomielitis paralítica en los Estados Unidos durante los años 1956 a 1960. Sin embargo, a pesar de su administración, se mantuvo una incidencia de unos mil casos de parálisis debido a esta enfermedad cada año. Esto, unido a otras desventajas tales como el número elevado de dosis que era necesario, la imposibilidad de obtener o disminuir la circulación del virus, el uso de la vía parenteral para su administración, así como la comprobación en poblaciones

bien vacunadas se presentaron brotes de la enfermedad, hizo que se continuaran los trabajos con el fin de obtener otra que solventara estas dificultades.^{7.} ¹⁶ El conocimiento de otras vacunas virales con virus vivos atenuados, encaminaron las investigaciones con este fin, siendo así como se logran cepas de virus capaces de infectar cuando son administrados por vía oral en el hombre, dando una respuesta de anticuerpos efectiva y rápida, y que por otra parte son incapaces de producir parálisis cuando se inoculan por vía intracerebral en animales altamente susceptibles como son los monos.

La posibilidad teórica de que las cepas atenuadas pudieran perder dicho carácter en pases por intestinos humanos fue la gran oposición que tuvo este tipo de vacuna en su comienzo. En el momento presente se sabe que aún después de cinco pases ellas sufren una reversión poco manifiesta, y lo que es más importante, la posibilidad de contagio entre personas vacunadas y sensibles es muy poca, aun en las condiciones óptimas para que dicho contagio tenga efecto.^{4,16}

La administración de la vacuna oral desarrolla en la persona dos tipos de inmunidad: Una inmunidad sérica representada por el aumento de anticuerpos específicos en la sangre, y una inmunidad o resistencia intestinal que impide la multiplicación del virus y por lo tanto corta la cadena de transmisión natural del mismo. Esta última propiedad no guarda una relación absoluta con la inmunidad sérica, habiéndose demostrado que se obtiene en un grado alto después de varias vacunaciones.²¹

La vacuna oral de virus vivo ha sido ampliamente usada en países de Europa lo cual prácticamente ha logrado la erradicación de la enfermedad en los mismos. Solamente en la URSS se había administrado la vacuna a 77.479,000 per

sonas hasta la edad de 20 años, al terminar el año 1960.² El comité de especialistas designado por la Academia Americana de Pediatría llegó en Agosto de 1963 a la siguiente conclusión: "Fundándose en los datos presentados, tanto la vacuna Salk como la vacuna viva son eficaces; no obstante, la última es claramente superior desde el punto de vista de la facilidad de administración, efecto inmunogénico, capacidad de protección y potencial para la erradicación de la Poliomiélitis. En consecuencia la vacuna viva sería la de elección, en especial para las vacunaciones en masa, pero también para la vacunación de los lactantes".⁷

El uso de la vacuna viva atenuada tipo Sabin-Chumakov en cuatro campañas de vacunación masiva realizadas por el Ministerio de Salud Pública del Gobierno Revolucionario, nos permite haciendo una breve revisión de los datos epidemiológicos y de laboratorio acumulados en los últimos años, conocer la variación que esta enfermedad ha sufrido en nuestro país.

La Poliomiélitis se mantuvo en Cuba con baja incidencia hasta el año 1934, año en que se registra la primera alza epidémica con 434 casos, produciéndose brotes de magnitud variable en los años 1942, 46, 52 y 55. Durante el 1959, 60 y 61 se registra un aumento de la incidencia que parece revelar una elevación del nivel endémico de la enfermedad.⁷ En Febrero 26 de 1962 se inicia la primer campaña de vacunación a los niños de un mes a catorce años, la cual fue efectuada en dos etapas administrando vacuna trivalente en cada una, y que cubrió el 87.5% de la población de ese grupo. En los años 1963 y 1964 se administra la vacuna a los niños de igual edad, habiéndose modificado en 1963 la distribución de los virus, dándose en una primera etapa los tipos

1 y 3 y en la segunda el tipo 1, en tanto que la efectuada en el 64 fue igual a la del 1962. En estas dos campañas se alcanzaron porcentajes más altos de vacunación que en la primera. En el año

1965 se administró vacuna trivalente hasta la edad de siete años en una primera etapa, y en la segunda se dio la misma vacuna a los menores de cinco años. Los estudios serológicos realizados antes y después de administrada la primer dosis de la primera campaña, demostró una baja protección para el virus tipo 2, alcanzando solamente 48% de inmunes en los niños comprendidos en el grupo de 3 a 5 años, lo cual fue manifiestamente modificado por la vacunación que elevó la inmunidad para este grupo hasta el 90%, para el tipo 3 la respuesta de anticuerpos no fue tan marcada y al tipo 1 hubo en general poca modificación, lo cual se explica por el alto grado de inmunidad que existía a estos dos grupos antes de la vacunación, debido a la circulación de estos virus en los años previos a la misma.⁸ Seis meses después de terminada la campaña de 1963 se investigaron en la regional de Pinar del Río los niveles de inmunidad a los tres virus, encontrándose protegido más del 80% de los niños de 1-2 años a los tres virus y superiores al 90% los del grupo de 3-5 años. Asimismo se estudiaron en esa regional 100 muestras de heces fecales de niños normales de edad preescolar, habiéndose obtenido solamente aislamiento de una cepa de poliovirus tipo 1, en tanto que la incidencia de otros enterovirus fue superior al 30%. Los datos antes expuestos explican el hecho que después de practicada la primera campaña nacional de vacunación, solamente se hayan presentado entre nosotros 2 casos de la enfermedad, ambas producidas por el virus tipo 2, en niños no vacunados. Durante el año 1964 fue tomado un muestreo serológico a niños

menores «de 15 años distribuido por toda la isla, el cual orientará la pauta a seguir en el futuro.

RESUMEN

Se hace una breve revisión de la importancia de los anticuerpos específicos y otros mecanismos de resistencia en la determinación del curso de las infecciones enterovirales especialmente de las producidas por Poliovirus, así como la aplicación de las vacunas contra esta enfermedad. Se presentan datos epidemiológicos y de laboratorio de los resultados obtenidos con las campañas de vacunación oral usando vacuna tipo Sabin-Chumakov.

CONCLUSIONES

Como conclusiones, estableceremos los siguientes puntos:

En primer lugar, se recomienda como la medida más segura y eficaz, intensificar las vacunaciones de nuestra población contra la tuberculosis, la viruela, el tétanos, la difteria, la tos ferina y en ciertas regiones contra la fiebre tifoidea, así como continuar vacunando contra la poliomiélitis vacunando a determinados sectores de la población según la edad.

La vacunación contra la tuberculosis se empleará antes de los 45 días de nacido en todos nuestros Hospitales y Maternidades y después de los 45 días con previa prueba de tuberculina, contra la difteria, tétanos y tos ferina se utilizará la vacuna triple que contiene los 2 toxoides precipitados en alumbre, empleando 0.5 mililitros a partir de los dos meses de edad del niño y separando las tres dosis por períodos de 4 a 6 semanas.

La Duple, o sea, Toxoide diftérico-tetánico, la emplearemos en los niños

de 7 a 9 años que no hayan recibido la Triple o como modo de reactivar la misma.

Es conveniente que la Triple se reactive al año y a los 4 ó 5 años de edad en que se ingrese en la Escuela.

En B.C.G. debe reactivarse a los 6 y a los 12 años.

Recomendamos la vacunación antivariólica en todos los niños después de 6 meses de edad y antes de los dos años, debiéndose reactivar la misma a los 5 años.

La antitífica debe administrarse después de los 18 meses y cada 2 años en aquellas zonas de nuestra población donde existan peligros de brotes epidémicos en razón de las condiciones sanitarias.

La vacuna contra la poliomiélitis por vía oral será empleada una vez al año como modo de vacunar a todos los nacidos después de la última campaña de vacunación y reactivar aquellos que previa encuesta serológica así lo determinen.

El segundo punto que debemos establecer en nuestras Conclusiones, es recomendar adentrarse en los estudios de la inmunología como método a crear bases firmes y científicas en la solución de múltiples problemas de salud de nuestra población.

Es necesario incrementar la notificación de las enfermedades transmisibles. Es necesario hacer estudios epidemiológicos de los problemas de enfermedades transmisibles en nuestras diferentes regiones así como hacer encuestas serológicas que vayan creando una base científica a nuestros esquemas y calendarios de vacunación. Todo esto sentado en programas de educación para la salud que haga que todas nuestras acciones sean entendibles por nuestra población.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Balayán, M. S.; Belyueva, A. P.; Seibil, V. B.*: Use of the precipitin test in the diagnosis of infections caused by ECHO and Coxsackie virus. *Acta Virologica Checoslovaca*. 7: 241-249, 1963.
2. —*Chumakov, Ai. P.; V oroshilova, M. K.; Drosdov, S. G. y otros*: Some results of the work on mass immunization of the population in the Soviet Union with live polio- virus vaccine from Albert B. Sabin s strains. Trabajo presentado en la 4ta. Conferencia Científica del Instituto de Poliomieltitis y Virus de Encefalitis y el Sim- posium Internacional en Vacunas a Polio- virus vivo. Mayo 17-20, 1960, Moscú.
3. —*Curnsn, E. C.*: The coxsackie viruses. *Ped. Clin. North America*. 7: 903, 1960.
4. —*Dardoni, L.; Brancato, P. and Cullo, A.*: Recent investigations on "take" of attenuat- ed live poliovirus (I Sabin) in children li- ving in a group with a high level of Ente- rovirus infection. *Riv. Ist. Sieroter. Ital.* 37: 428-443, 1962.
5. —*Eichenivald, H.; Shinefield, H.*: Nonspeci- fic mechanisms of resistance to infection. *Ped. Clin. North America*. 7: 813, 1960.
6. —*Enders, J. F. Weller, T. H. and Robbins. F. C.*: Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science* 109: 85, 1949.
7. —*Fanconi, G.*: El estado actual de la lucha contra la poliomieltitis. *Actualidad Pediátrica* 15: 540-547, 1964.
8. —International Enterovirus study group. Pic- ornavirus group. *Virology* 19: 114-116, 1963.
9. —*Lwoff, A.*: Factors influencing the evolu- tion of viral diseases at the cellular level and in the organism. *Bact. Rev.* 23: 109- 124, 1959.
10. —*Lwoff, A.; et Lwoff, M.*: Sur les facteurs du développement viral et leur role dans l'évolution de l'infection. *Annales de L'Ins- titut Pasteur.* 98: 173-203, 1960.
11. —*Más, P.; Durruty, C. y Palacin, A.*: Aisla- miento de Poliovirus: estudio de 17 muestras de heces fecales. Trabajo en imprenta.
12. —*McAllisler, R.*: ECHO virus infections. *Ped. Clin. North America*. 7: 927, 1960.
13. —*Monto Ho*: Identification and "induction" of interferon. *Bact. Rev.* 28: 367-381, 1964.
14. —*Paul, J. R.*: Poliomyelitis. *Ped. Clin. North America*. 43: 1441-1449, 1959
15. —*Paul, J. R.*: *Poliomyelitis immunization*. *Ped. Clin. North America*. 47: 1219-1230, 1963.
16. —*Pavlanis, G.; Lussier, A. R.; Charbonneau, J. H.; Di Franco, E. and Dubreuil, R.*: A study of Sabin type I oral vaccine virus during five human passages. *Revue Ca- nadienne de Biologie* 23: 265, 1964.
17. —Programa de la 2a. Campaña de Vacunación Nacional Anti-Poliomieltítica. Subsecretaría de Higiene y Epidemiología. Ministerio de Salud Pública, la Habana, Cuba, 1963.
18. —*Salk, J. E.; Bennet, B. L.; Lewis, L. J.; Word, E. N. and Youngner, J. S.*: Studies in human subjects on active immunization against poliomieltitis. I. A preliminary re- port of experiments in progress. *J. A. M. A.* 151: 1081, 1953.
19. —*Viral and Rickettsial Infections of Man.*, J. B. Lippincott Company, 3rd. Edition, 1959.
20. —*V oroshilova, M. K.; Zhevandrova, V. I. y Balayan, M. C.*: Métodos del diagnóstico de laboratorio de las infecciones enterovi- rales. Instituto de Poliomieltitis y Virus de Encefalitis. Moscú, 1964. (en ruso).
21. —*I oroshilova, M. K.*: Comunicación personal.
22. —*Ward, R.*: Poliomyelitis. *Ped. Clin. North America* 7: 947-963, 1960.