

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL SARAMPION ANTES Y DESPUES DE LA
VACUNACION
EN NIÑOS DE LA PROVINCIA CORDILLERA (DPTO. DE SANTA CRUZ, BOLIVIA)
NO VACUNADOS ANTERIORMENTE**

P. GUGLIEMMETTI¹, M.L. BIANCHI BANDINELLI², A. BARTOLONI³, H. GAMBOA⁴, M. ROSELLI³, P.E. VALENSIN²

¹*Instituto de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Siena, Italia*

²*Departamento de Biología Molecular, División de Microbiología, Universidad de Siena, Italia*

³*Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Florencia, Italia*

⁴*Distrito de Salud Cordillera, Unidad Sanitaria, Santa Cruz, Bolivia*

RESUMEN

Un estudio fue llevado a cabo en el Distrito de Salud de Cordillera (Dpto. de Santa Cruz, Bolivia) entre octubre de 1988 y abril de 1989 para determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra el sarampión y la tasa de seroconversión en un grupo de niños no vacunados anteriormente (9-36 meses de edad) de las áreas urbanas y rurales de la provincia, antes y después de la inmunización con una dosis estándar de vacuna antisarampionosa Schwarz. De los 265 niños no vacunados anteriormente, 77 (29%) tenían anticuerpos IgG contra el sarampión antes de la inmunización; 141 de los 147 (96%) niños seronegativos al tiempo de la vacunación seroconvirtieron. Ninguna diferencia en las tasas de seroprevalencia y seroconversión fue encontrada entre los grupos urbanos y rurales.

Palabras claves: sarampión, vacunación, Bolivia.

INTRODUCCION

Desde 1981 el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en Bolivia recomienda una dosis única de vacuna para el sarampión para todos los niños mayores de 9 meses y menores de 3 años (MPSSP 1988). El único dato disponible sobre la inmunización contra el sarampión en este país reportó una cobertura vacunal a nivel nacional, estimada a través de un estudio por conglomerados (*cluster*), de aproximadamente el 65% (niños de 9 a 24 meses de edad) (MPSSP 1988). Ningún estudio sobre la eficacia de la vacuna, ni estudios serológicos son todavía disponibles en este país. No hay datos exactos sobre la cobertura vacunal contra el sarampión en la provincia Cordillera. Las autoridades locales de salud reportaron recientes brotes de sarampión entre niños presumiblemente vacunados, lo que estimuló el interés de evaluar las tasas de seroconversión después de una dosis estándar de vacuna Schwarz entre niños de esta área no inmunizados previamente.

ANTECEDENTES, MATERIALES Y METODOS

El estudio fue llevado a cabo en la provincia Cordillera, situada a 200 km. al sur de Santa Cruz, sudeste de Bolivia, de acuerdo con el Ministerio de Previsión Social y Salud Pública y las autoridades locales del Distrito de Salud. El estudio hizo parte de un programa cooperativo realizado con el Dpto. de Santa Cruz. Camiri es la ciudad principal de la provincia Cordillera, con 30,000 habitantes aproximadamente. Cuando el estudio fue llevado a cabo, la provincia Cordillera estaba dividida administrativamente en cinco áreas rurales: Eiti, Lagunillas, Cuevo, Gutiérrez y Boyuibe, con aproximadamente 2,000-4,500 habitantes cada uno.

En Camiri hay un hospital distrital y en cada área la población tiene acceso a los hospitales rurales y a servicios de salud. Cada área rural está organizada con promotores de salud de la comunidad pero las actividades de atención primaria de salud son particularmente difíciles siendo la población muy dispersa. Los hospitales de área están situados entre 40 y 80 km. de Camiri con carreteras en condiciones muy deficientes. El clima ha sido definido como sub-húmedo-seco (Sanabria 1977).

Las condiciones sociales no muestran diferencias significativas entre los habitantes de la provincia y los servicios de salud están equitativamente distribuidos. La tasa de natalidad es del 4.5%, mientras la tasa de mortalidad infantil puede llegar al 20% (Cordecruz- Cipca 1987).

En la provincia Cordillera, la vacunación contra el sarampión es administrada en campañas masivas, tres veces al año, como parte del PAI. Los niños de 9 a 36 meses son los objetivos de las campañas y cada niño tiene una tarjeta personal

de vacunación. La vacuna está siempre disponible en el hospital distrital de Camiri. En las áreas rurales adyacentes las vacunas son dadas por equipos móviles en campañas llevadas a cabo tres veces al año (MPSSP 1988).

No fueron disponibles las informaciones acerca de los datos de cobertura, la distribución por edad de los casos de sarampión y la incidencia del sarampión durante el período de estudio. El único dato disponible acerca de la cobertura de vacunación contra el sarampión fue el del Dpto. de Santa Cruz (donde la provincia Cordillera está situada) que reportó, en un estudio por conglomerados del 1987, una cobertura, documentada por carnet de vacunación, del 66% en niños de 12-24 meses de edad (MPSSP 1988).

El estudio fue realizado durante el período octubre de 1988 - abril de 1989. Todos los niños de 9-36 meses de edad, de áreas rurales y urbanas de la provincia, no vacunados previamente y para vacunar en la campaña de octubre de 1988, fueron incluidos en el estudio. Todos los niños sin dato sobre su edad y previamente vacunados contra el sarampión fueron excluidos en base a la información reportada sobre el carnet de vacunación. Doscientos sesenta y cinco niños entraron en el estudio: 162 del área urbana de Camiri y 103 de las áreas rurales de la provincia. Cada niño tenía una tarjeta personal con datos sobre el momento y el lugar de la vacunación, edad, sexo, peso y talla. Todos los niños fueron examinados por los mismos médicos a los 10 y 30 días después de la vacunación para recoger informaciones acerca de las reacciones adversas. Las informaciones sobre historias previas de sarampión no fueron recolectadas.

Muestras de sangre del talón fueron recogidas en papel de filtro, inmediatamente antes de la vacunación (Tiempo cero: T0) y después de 10 días (Tiempo uno: T1), un mes (Tiempo dos: T2) y 6 meses (Tiempo tres: T3). Las IgG contra el sarampión fueron medidas por el test de inhibición de la hemaglutinación (HI) y los resultados fueron expresados como títulos de HI. (Nakano *et. al.* 1983).

El cambio en el nivel de anticuerpos de no detectables a anticuerpos detectables (>1:8) entre la primera muestra (T0) y las muestras en T1 o T2 fue elegido para indicar un aumento significativo del título. En los niños que ya tenían seropositividad a T0, para indicar la seroconversión se tomó en cuenta un aumento de cuatro veces del título de los anticuerpos entre las muestras en T0 y T1 o T2. Todas las muestras de sangre fueron testadas en la misma sesión de análisis. Un título de anticuerpos <1:8 fue considerado negativo.

La vacuna utilizada fue la cepa Schwarz del virus del sarampión, distribuida por el gubernamental PAI, y repartida al hospital distrital de Camiri y a las áreas rurales a través de la cadena de frío existente. Las vacunas fueron transportadas a los hospitales rurales en recipientes para llevar vacunas, y preparadas y administradas por los miembros del equipo de salud local de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Los lotes de vacunas usadas en el estudio fueron testados por cultivo *in vitro* sobre células 37, MRC-5 y HEp-2, antes y después de la inmunización. La evaluación serológica y el examen de la infecciosidad fueron desarrollados en la División de Microbiología, Dpto. de Biología Molecular de la Universidad de Siena. Todas las muestras fueron almacenadas en Bolivia a -20°C y llevadas a Italia en hielo seco.

El propósito y los procedimientos del estudio fueron explicados a los padres y fue obtenida una aprobación escrita por parte de ellos.

RESULTADOS

Todos los lotes de vacunas empleadas en el estudio testados *in vitro* antes y después de la vacunación resultaron válidos con una potencia de TCID₅₀ ≥ 1,000 0.5 ml⁻¹.

De los 265 niños estudiados, 77 (29%) tuvieron anticuerpos contra el sarampión con un título de HI de 1:8 o más al tiempo de la vacunación (T0). Entre las 77 personas seropositivas a T0, 45 de 162 (27.8%) eran del área urbana y 32 de 103 (31%) eran de las áreas rurales (p=0.7).

El cuadro 1 muestra el dato de prevalencia y el título medio geométrico (GMT) de los niños seropositivos a T0 por edad y área de residencia. De 54 de los 77 niños seropositivos a T0 se recolectaron una o más muestras de sangre para evaluar los niveles de anticuerpos antisarampionosos después de la vacuna. El GMT de los niños seropositivos fue de 1:59 a T0, 1:76 a T1, 1:67 a T2 y 1:47 a T3.

Cuadro 1. Prevalencia de anticuerpos contra el sarampión y título medio geométrico al comienzo del estudio (T0) por edad y procedencia urbana o rural en 265 niños previamente no vacunados.

Edad (meses)	Niños del área urbana				Niños del área rural			
	Nº por grupo	+ve a T0		GMT de +ve	Nº por grupo	+ve a T0		GMT de +ve
		n	(%)			n	(%)	
9	26	4	(15.4)	250	15	1	(6.7)	128
10	19	0	-	-	9	0	-	-
11	21	1	(4.8)	512	17	1	(5.9)	64
12-15	28	5	(17.8)	83	22	11	(50)	88
16-22	32	13	(40.6)	57	14	4	(28.6)	53
23-29	23	16	(69.6)	66	18	10	(55.5)	42
30-36	13	6	(46.1)	32	8	5	(62.5)	27
Total	162	45	(27.7)	96	103	32	(31)	59

+ve, niños seropositivos
T0, tiempo 0

GMT de +ve, título medio geométrico en los seropositivos.

Cuadro 2. Aumento del título de anticuerpos en 54 niños seropositivos al tiempo 0 y evaluados después de un mes de la vacunación (T2) con la vacuna Schwarz .

Edad (meses)	Número por grupo	+ve a T0 ¹		Aumento del título ≥ 4 veces a T2	
		n	(%)	n	(%)
9	33	2	(6.1)	0	-
10	21	0	-	0	-
11	29	1	(3.4)	0	-
12-15	36	12	(33.3)	4	(33.3)
16-22	33	11	(33.3)	0	-
23-29	29	18	(62.1)	1	(5.5)
30-36	20	10	(50.0)	2	(20)
TOTAL	201	54	(26.9)	7	(13.0)

+ve, niños seropositivos

T0, tiempo 0; T2, tiempo 2

¹Niños seropositivos a T0 de los cuales se obtuvo una o más muestras de sangre para evaluar los niveles de anticuerpos contra el sarampión después de la vacunación.

Siete de los 54 niños (13.0%) evaluables para la seroconversión o para un incremento del título tuvieron un aumento de cuatro veces de los títulos de anticuerpos un mes (T2) después de la vacunación (cuadro 2). De 147 niños seronegativos a T0 (títulos por HI < 1:8 a T0; 83 urbanos y 64 rurales) se obtuvieron dos o más muestras de sangre para ser evaluadas para la seroconversión. Considerando como significativo un aumento de título desde el nivel de anticuerpos no detectables hasta la seropositividad (≥ 1:8) entre las muestras a los tiempos T0 y T1 o T2, de los 147 niños evaluables 141 (96%) seroconvirtieron. Siete niños de los 141 (5.0%) seroconvirtieron 10 días después de la vacunación (T1), todos los otros 134 niños (95%) seroconvirtieron después de 30 días (T2). Entre los 6 que no seroconvirtieron, cinco eran de 9-15 meses de edad y uno era de 16 meses de edad (cuadro 3). Los GMT a T2 y T3 de los niños que seroconvirtieron, están mostrados, por edad y por área de residencia, en el cuadro 4. Los títulos medios geométricos descienden entre 1 mes y 6 meses después de la vacuna en todos los grupos de edades.

En el grupo de 9-11 meses de edad, de 83 de los 107 niños, incluyendo los seropositivos y seronegativos a T0, se obtuvo una o más muestras de sangre para ser evaluadas para la seroconversión. De los 83 niños 75 seroconvirtieron; 5 de los seronegativos antes de la vacunación no respondieron y 3 seropositivos a T0 no mostraron cambios en su título después de la vacunación; la tasa total de seroconversión en este grupo etáreo fue del 90.3%.

No fueron reportadas reacciones adversas relevantes durante el mes siguiente a la vacunación.

Cuadro 3. Tasa de seroconversión por edad entre 147 niños seronegativos antes de la vacunación.

Edad (meses)	Número por grupo	- ve a T0 ¹		Reactivos	
		n	(%)	n	(%)
9	33	31	(93.9)	29	(93.5)
10	21	21	(100)	20	(95.2)
11	29	28	(96.5)	26	(92.8)
12-15	36	24	(66.7)	24	(100)
16-22	33	22	(66.7)	21	(95.4)
23-29	29	11	(37.9)	11	(100)
30-36	20	10	(50.0)	10	(100)
TOTAL	201	147	(73.1)	141	(95.9)

ve, niños seronegativos

¹Niños seronegativos a T0 de los cuales se obtuvo una o más muestras de sangre para evaluar los niveles de anticuerpos contra el sarampión después de la vacunación.

DISCUSION

El éxito de una campaña de vacunación contra el sarampión debería ser analizado en relación a la cobertura vacunal y a las respuestas inmunes deficientes en personas vacunadas, a la inadecuada preservación de las vacunas, particularmente con relación a la refrigeración durante la distribución en áreas rurales lejanas, y a la técnica de vacunación deficiente (Walsh 1986). La titulación de los lotes de vacunas usados en nuestro estudio y la demostración que una tasa de seroconversión próxima al 95% puede ser conseguida, en áreas rurales y urbanas, entre los niños seronegativos

anteriormente a la vacunación, indica la eficacia de la cadena de frío y la efectividad de la técnica de la vacunación. Además, en nuestro estudio todos los niños fueron vacunados por el mismo equipo del servicio de salud pública local, frecuentemente en condiciones de trabajo muy difíciles, particularmente en las áreas rurales.

La tasa total de seroconversión del 90% en el grupo de edad de 9-11 meses respalda la factibilidad de programas de vacunación para los niños antes de su primer año de edad (Henderson *et al.* 1988).

La disminución del título después de 6 meses de la vacuna está en relación con el descenso de anticuerpos específicos que normalmente ocurre en el año siguiente a la vacunación (Ministerio de Salud PAHO 1982). Estudios ulteriores serán necesarios para monitorear los títulos en el futuro y para llevar a cabo una evaluación clínica para comprobar si estos niños están o no protegidos.

Dado que nuestro estudio no puede distinguir entre la persistencia de anticuerpos maternos y la infección natural, puede ser posible que la seropositividad en niños de 9 meses al T0 sea de origen materno, aunque algunos podrían ser también adquiridos por infecciones asintomáticas con virus del sarampión. El hallazgo del 16% de seropositividad en los niños de 9 meses de edad, ningún seropositivo entre los de 10 meses de edad, y un aumento subsiguiente constante en la proporción de seropositivos nos lleva a considerar el dato de anticuerpos antes de la vacunación principalmente como de origen maternal en niños de 9 meses de edad y como de infección con virus salvajes en niños mayores.

Cuadro 4. Título medio geométrico (GMT) de los que respondieron después de 1 (T2) y 6 (T3) meses de la vacunación.

Edad (meses)	Número por grupo	GMT de los que respondieron del área urbana		GMT de los que respondieron del área rural	
		T2	T3	T2	T3
9	29	113	28	183	46
10	20	83	46	163	54
11	26	168	50	158	39
12-15	24	214	48	254	54
16-22	21	173	32	316	16
23-29	11	126	63	100	13
30-36	10	158	48	251	16
TOTAL	141	147	45	203	34

T2, Tiempo 2; T3, Tiempo 3

La alta prevalencia de seropositividad en niños de 16 a 36 meses de edad previamente a la vacunación confirma la frecuencia de infecciones naturales tempranas en esta área de Bolivia, como en muchos otros países en vías de desarrollo (Aaby & Clements 1989). Entre el grupo de seropositivos a T0 los que pudieron ser evaluados para una respuesta serológica, el aumento del título de anticuerpos en siete niños es difícil de evaluar. Si los anticuerpos presentes antes de la vacunación eran maternos podríamos considerar estos niños como si hubiesen seroconvertidos a la vacuna: se considera que sólo una pequeña proporción de niños con anticuerpos maternos seroconvirtan después de la vacunación con una dosis estándar de vacuna Schwarz. Estudios ulteriores han sido ya planeados para obtener más informaciones sobre la persistencia de anticuerpos maternos en niños antes de su primer año, con el objetivo de seleccionar la edad apropiada para la vacunación. Nuestros hallazgos sugieren que la cobertura vacunal alcanzada en esta población, aunque la vacuna sea efectiva, no evita que el virus se difunda también en brotes epidémicos. En esta área deberían hacerse esfuerzos para aumentar la cobertura vacunal, para que se obtenga suficiente inmunidad de grupo para limitar la difusión del virus.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. R. Vargas, Director del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública, La Paz, Bolivia y al Dr. R. Rivero, Director de la Unidad Sanitaria de Santa Cruz, por la autorización y el apoyo que nos dieron para llevar a cabo este trabajo. También agradecemos al P. T. Ciabatti, Coordinador del Distrito de Salud de la Provincia Cordillera, por darnos las facilidades para hacer el trabajo, y al equipo de trabajo de campo, particularmente al Dr. L. Pereira, Sr. A. Pinto, Sr. J. Changaray, Sra. E. Flores y a la Hna. Matilde de Pablo, por su valiosa ayuda. Finalmente deseamos agradecer al Sr. T. Amato por su ayuda técnica en las determinaciones serológicas.

REFERENCIAS:

- Aaby P. & Clements C.J. (1989). Measles immunization research: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 67, 443.
- Cordecruz-Cipca (1987) Proyecto de salud rural. In *Programa de Desarrollo Campesino de Cordillera PDCC*. Volume 6. (ed. Cordecruz & Cipca), Camiri, Santa Cruz, Bolivia.

- Henderson R.M., Keja J., Hayden G. *et al.* (1988). Immunizing the children of the world: progress and prospects. *Bulletin of the World Health Organization* 66, 535.
- Ministerio de Previsión Social y Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología (1988). *Plan Operativo del Programa Ampliado de Inmunizaciones. Gestión 1989*. La Paz, Bolivia.
- Ministries of Health of Brazil, Chile, Costa Rica, Ecuador, and the Pan American Health Organization (1982). Seroconversion rates and measles antibody titers induced by measles vaccine in Latin American children 6-12 months of age. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 16, 272.
- Nakano J.H., Miller D.L., Foster S.O. & Brink E.W. (1983). Microtiter determination of measles hemagglutination inhibition antibody with filter papers. *Journal of Clinical Microbiology* 17, 86.
- Sanabria H. (1977). Monografía del Departamento de Santa Cruz. *Boletín de la Sociedad de Estudios Geográficos e Históricos* 30, 60-77.
- Walsh J.A. (1986). Measles. In *Strategies for Primary Health Care. Technologies Appropriate for the Control of Disease in the Developing World* (ed. J.A. Walsh & K.S. Warren). The University of Chicago Press, Chicago, p. 60.