

## PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DEL SARAMPION EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS EN SANTA CRUZ, BOLIVIA: IMPLICACIONES PARA LAS ESTRATEGIAS DE VACUNACION

F. T. CUTTS<sup>1</sup>, A. BARTOLONI<sup>2</sup>, P. GUGLIELMETTI<sup>3</sup>, F. GIL<sup>4</sup>, D. BROWN<sup>5</sup>, M. L. BIANCHI BANDINELLI<sup>6</sup>, M. ROSELLI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido

<sup>2</sup> Instituto de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Florencia, Italia

<sup>3</sup> Instituto de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Siena, Italia

<sup>4</sup> Unidad Sanitaria de Santa Cruz, Bolivia

<sup>5</sup> División de Virología, Laboratorio Central de Salud Pública, Londres, Reino Unido

<sup>6</sup> Departamento de Biología Molecular, División de Microbiología, Universidad de Siena, Italia

### RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio *community-based* en la ciudad de Santa Cruz, Bolivia, para determinar la prevalencia específica por diferentes grupos de edades de anticuerpos anti-sarampión, determinar los factores asociados con la ausencia de anticuerpos detectables contra el virus del sarampión y comparar los resultados de los métodos para la detección de inmunoglobulinas G (IgG) anti-sarampión en saliva y suero. Muestras de suero de 1,654 niños fueron testadas para determinar la presencia de anticuerpos IgG usando la técnica de la inhibición de la hemaglutinación (HI); muestras de saliva fueron también obtenidas de 187 niños y testadas para anticuerpos IgG contra el virus del sarampión usando un método radioinmunológico. La cobertura vacunal antisarampionosa reportada en niños de 12 a 35 meses fue del 77% (95% intervalo de confianza [CI], 72- 81%). Ochenta y siete por ciento (95% CI 85-89%) tuvieron anticuerpos HI pero una alta proporción tuvieron niveles de anticuerpos bajo 200 miu (30-40% de los niños de 2-14 años). La falta de anticuerpos antisarampionosos fue asociada con la falta de vacunación contra el sarampión, una historia negativa de antecedentes de sarampión, vivir en el centro de la ciudad, ser residentes desde siempre en Santa Cruz, y la joven edad. De 212 niños sin anticuerpos detectables contra el sarampión, 58% tuvieron una historia positiva de vacunación o de enfermedad de sarampión, así que la información histórica no fue suficientemente confiable para identificar niños susceptibles. La prueba en la saliva no fue suficientemente sensible para ser usada como *screening* en la población; sólo el 54% de las 171 muestras salivales de niños con anticuerpos HI en el suero fueron positivas. Una campaña de vacunación masiva contra el sarampión de todos los niños menores de 15 años de edad está planeada para el año 1994. Aunque sólo el 7% de los niños en edad escolar en Santa Cruz fueron seronegativos, la eficacia de la campaña masiva en este grupo de edades depende en parte de la respuesta a la revacunación de niños con niveles bajos, pero detectables, de anticuerpos.

**Palabras claves:** sarampión, seroprevalencia, vacunación, Bolivia.

### INTRODUCCION

La vacunación antisarampionosa es una de las intervenciones de salud más efectiva y útil, y el sarampión ha sido identificado como un candidato potencial para la erradicación (Hopkins *et al.*, 1982). Un número creciente de países establecieron metas para la eliminación de la transmisión del sarampión a nivel nacional o regional, y el diseño y la evaluación de las mejores estrategias para el uso de las vacunas antisarampionosas constituyen un área prioritaria de investigación (Nokes y Cutts, 1993).

Numerosos países de Latino América recientemente han conducido una campaña de vacunación masiva de todos los niños de 9 meses a 14 años, y el impacto sobre la incidencia del sarampión ha sido dramático. Aunque muchos niños mayores sean ya inmunes, la revacunación masiva es más efectiva que la vacunación selectiva de niños clasificados como susceptibles a través de una historia negativa de enfermedad o vacunación, siendo estas historias no confiables (Preblud *et al.*, 1982; Scott *et al.*, 1984). El desarrollo de mejores técnicas rápidas de campo para medir anticuerpos anti-sarampión, por ejemplo de un método para detectar anticuerpos en la saliva, permitiría monitorear con más precisión los programas de vacunación y poder predecir la necesidad de estrategias suplementarias tales como las campañas masivas. Nosotros conducimos un estudio serológico en la ciudad de Santa Cruz, Bolivia, para determinar la prevalencia de anticuerpos anti-sarampión en los diferentes grupos de edades y comparar los resultados de la búsqueda de inmunoglobulina G (IgG) en saliva y suero, para comparar las tasas de cobertura y de seropositividad del centro y de los barrios periféricos de la ciudad, y para determinar factores asociados con la ausencia de anticuerpos detectables contra el sarampión.

## MATERIALES Y METODOS

### *Antecedentes*

Bolivia rutinariamente administra vacuna antisarampionosa a una edad recomendada de 9 meses en centros de salud; además hace campañas anuales que involucran vacunaciones selectivas de niños de 9-59 meses de edad quienes no habían recibido previamente vacuna contra el sarampión. En la ciudad de Santa Cruz, de acuerdo a los informes sobre las vacunaciones rutinarias, fue estimado que el 73% de los niños habían recibido vacuna contra el sarampión dentro de su tercer cumpleaños en el año 1992, y el 84% en 1993 (Secretaría Regional de Salud de Santa Cruz, datos no publicados). De los 1,314 casos de sarampión reportados por los centros de salud de la ciudad en 1992-1994, 49% fueron niños mayores de 5 años de edad.

### *Diseño de estudio*

En la ciudad de Santa Cruz llevamos a cabo un estudio, estratificado por centro de la ciudad (población estimada en 1992 de 372,276) y por barrios periféricos (con una población de 322,340). En cada estrato, una muestra de 20 unidades administrativas (Unidades Vecinales, UV) fue seleccionada con probabilidad proporcional al tamaño estimado. Mapas detallados del centro fueron utilizados para seleccionar al azar cuatro manzanos de cada UV de la muestra. Para los barrios periféricos, obtuvimos de las autoridades administrativas una lista de los manzanos de cada UV y seleccionamos en forma aleatoria 4 manzanos. En cada manzano, de un punto de partida escogido al azar, los encuestadores procedieron, según la dirección del reloj, a visitar cada vivienda y a registrar cada niño menor de 15 años que estuviera en la vivienda, hasta que 10 niños hubieran sido registrados. Fueron hechas hasta 2 visitas si algún niño no se encontraba en su casa.

En cada familia con niños entre las edades de 0-14 años, se les hizo un breve cuestionario para obtener informaciones sobre la situación de las vacunas y la enfermedad del sarampión. Con el consentimiento de los padres, se recolectaron muestras de sangre de dedo sobre un papel absorbente (M14 0.05 mL *microdiluter delivery tester*). Recolectamos muestras de saliva de una submuestra de 192 niños (todos los niños registrados en los últimos 2 días del estudio), usando el material OraSure™ para colectar saliva (Epitope Inc, Beaverton, Oregon 97005, USA) de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

El tamaño estimado de la muestra fue de 1,600 niños: 800 en cada estrato. Con una tasa esperada de seropositividad por sarampión de alrededor del 85%, fue elegido este tamaño de muestra para estimar la tasa real para Santa Cruz con un error aceptable de  $\pm 4\%$  y con un intervalo de confianza de 95%, considerando un efecto del diseño de estudio de 4. El tamaño de la muestra tuvo 80% de potencia para detectar un 10% de diferencia en las tasas de seropositividad entre las áreas del centro y de los barrios periféricos.

### *Serología*

Las muestras de sangre fueron dejadas a temperatura ambiente, luego transportadas a Italia en hielo seco, donde fueron testadas para la búsqueda de IgG anti-sarampión en placas para microtítulo utilizando el test de inhibición de la hemaglutinación (HI). Un disco de 12 mm de diámetro fue cortado de cada mancha de sangre y luego puesto en un tubo conteniendo 150  $\mu$ L de 0.15 M fosfato-neutralizado salino, pH 7.2. Los tubos fueron dejados por 30 minutos a temperatura ambiente, luego centrifugados a 2000 rpm por 10 minutos para obtener 150  $\mu$ L de eluato de cada disco. Los eluatos fueron codificados e inactivados a 56°C, luego fueron absorbidos por 90 minutos a 4°C con un tercer volumen de eritrocitos empaquetados de monos verdes. 25  $\mu$ L de fosfato-neutralizado salino conteniendo 4 unidades hemaglutinantes de hemaglutinina de sarampión (Behringwerke) fueron adicionados a 25  $\mu$ L de cada dilución de eluato, sacudidos y dejados toda la noche a 4°C. Veinte y cinco  $\mu$ L de una suspensión a 0.8% de eritrocitos de mono verde fueron agregados a cada micropozo a V, dejados por 90 minutos a 37°C y examinados. Muestras negativas por HI fueron testadas para la búsqueda de IgG anti-sarampión por ELISA, usando un kit disponible comercialmente (Enzygnost Measles®, Behringwerke AG, Marburg, Alemania). Las pruebas fueron estandarizadas al segundo suero anti-sarampión internacional (Forsey, 1992; Forsey *et al.*, 1991).

### *Ensayos salivales*

Las muestras de saliva fueron transportadas en hielo al Laboratorio Central de Salud Pública de Londres, UK. La saliva fue testada para la búsqueda de IgG específicas anti-sarampión usando un método radioinmunológico (Perry *et al.* 1993), basado en virus crecido en cultivo y en un anticuerpo monoclonal sarampión-específico. Las muestras fueron consideradas positivas para IgG sarampión-específicas, si la proporción entre el test y el control negativo (T/N) era  $\geq 2.0$ . Para establecer que las muestras de saliva individual eran adecuadas para las pruebas de anticuerpos, las concentraciones salivales de IgG totales fueron medidas por ELISA usando un test utilizado previamente para la cuantificación de los niveles de IgG en la orina (Connell *et al.*, 1990). Pozitos para microtítulo (4-77631, Nunc) fueron preparados con anticuerpos de conejo contra IgG humanas (A424, Dakopatts). Las IgG en la saliva fueron detectadas por una peroxidasa conjugada a anticuerpos de conejo específicos contra las IgG humanas (P406, Dakopatts) seguido por substrato azul tetranitro. La concentración de IgG fue derivada de una curva de calibración construida a través de

diluciones de un suero de control (Binding Site, catalogue N° GP004). La prueba fue ajustada para detectar concentraciones de IgG entre 0.1 y 10 mg/L.

### **Análisis de los datos**

Análisis descriptivos fueron desarrollados usando el programa estadístico Epi-Info (Dean *et al.*, 1990). Del total de números de niños registrados por grupo variado, los intervalos de confianza (CI) de 95% fueron calculados usando la fórmula para el análisis de muestras por conglomerados, con números desiguales de niños por grupo, dados por Bennet *et al.* (1991). Las diferencias entre las proporciones fueron probadas usando el test  $\chi^2$  y el test *t* de Student fue usado con la media del título de anticuerpos transformados en escala logarítmica, para medir diferencias en los títulos medios geométricos (GMTs) de los anticuerpos contra el sarampión (GMTs fue calculado solo en los niños con anticuerpos detectables). Nosotros evaluamos la interacción entre diferentes variables y estratos de la ciudad usando el análisis estratificado clásico. Donde no hubo evidencia de interacción significativa (al nivel de  $p=0.1$ ), cogimos resultados de ambos estratos y condujimos el análisis de regresión logística absoluta para factores asociados con falta de anticuerpos anti-sarampión, usando EGRET (Anonymous, 1991).

## **RESULTADOS**

### **Características generales**

Un total de 1,727 niños fueron registrados, 867 en los barrios periféricos y 860 en el centro de la ciudad. No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo o edad de los niños en cada estrato. Las familias del centro de la ciudad tenían más cuartos por casa pero similar número total de miembros por familia. La mayoría de los niños en estudio habían vivido toda su vida en Santa Cruz (14% de los del centro y 12% de aquellos de los barrios periféricos habían vivido en otra parte). Más niños del centro de la ciudad han pasado más de un mes fuera de Santa Cruz en el último año, que los niños de los barrios periféricos (9.1% vs. 4.2%,  $p \leq 0.001$ ).

**Cuadro 1.** Porcentajes de cobertura vacunal antisarampionosa en niños de 12-35 meses de edad, Santa Cruz, 1993.

| Vacuna <sup>a</sup> | Centro de la ciudad (n=138) |          |       | Barrios Periféricos (n=142) |          |       |
|---------------------|-----------------------------|----------|-------|-----------------------------|----------|-------|
|                     | Carnet                      | Historia | Total | Carnet                      | Historia | Total |
| BCG                 | 41                          | 49       | 90    | 32                          | 56       | 88    |
| Polio 0             | 40                          | 49       | 89    | 30                          | 55       | 85    |
| Polio 1             | 43                          | 47       | 90    | 35                          | 54       | 89    |
| Polio 2             | 40                          | 46       | 86    | 30                          | 51       | 81    |
| Polio 3             | 35                          | 44       | 79    | 26                          | 46       | 72    |
| DPT 1               | 44                          | 46       | 90    | 34                          | 54       | 88    |
| DPT 2               | 40                          | 45       | 85    | 30                          | 51       | 81    |
| DPT 3               | 35                          | 44       | 79    | 25                          | 46       | 71    |
| Sarampión           | 36                          | 42       | 78    | 29                          | 46       | 75    |
| Fiebre Amarilla     | 8                           | 26       | 34    | 7                           | 20       | 27    |

<sup>a</sup>BCG=Bacilo-Calmette-Guérin; DPT=difteria-pertussis-tétano

### **Cobertura vacunal**

El cuadro 1 muestra el porcentaje de cobertura vacunal entre los 280 niños de 12-35 meses de edad. Los niños del centro de la ciudad tuvieron más frecuentemente el carnet de vacunación. La cobertura para cada vacuna fue un poco más alta en el centro de la ciudad, pero las diferencias no fueron significativas si se acepta la historia verbal de vacunación.

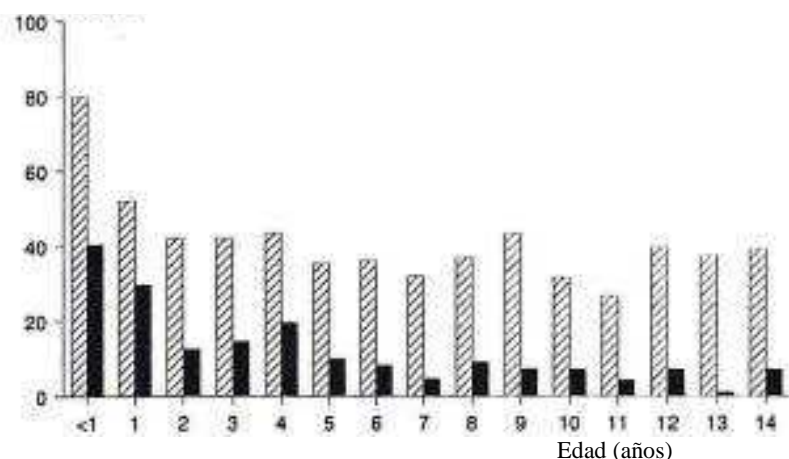
En total, 89% (95% CI 84-93%) de niños de 12-35 meses de edad recibieron BCG, primera dosis de difteria-pertussis-tétano (DPT) y vacuna oral para anti-polio (VPO), 75% la tercera dosis de DPT y VPO (95% CI 70-80%) 77% la antisarampionosa (95% CI 25-36%) y 31% la vacuna contra la fiebre amarilla (95% CI 25-36%).

La cobertura vacunal antisarampionosa resultó aumentar con la edad, siendo del 11% en niños menores de 9 meses, de 63% en aquellos de 9-23 meses de edad, de 83% para aquellos de 24-35 meses, de 85% para aquellos de 36-59 meses, y de 90% para los niños en edad escolar.

### **Prevalencia de anticuerpos anti-sarampión**

Fueron obtenidas de 1,727 niños muestras en papel de filtro; 73 muestras fueron mal rotuladas o ilegibles y fueron rechazadas. La mayoría de los sueros (201 de 209) que resultaron negativos al test HI fueron también negativos al test ELISA, así que todos los resultados presentados aquí se refieren al test HI. Del total de las muestras, 87% (95% CI 85-89%) tuvieron anticuerpos detectables por HI y 58.5% tuvieron niveles de anticuerpos de 200 miu (*milli-international units*) o más altos. La prevalencia de anticuerpos, como esperábamos, varió con la edad (figura 1).

Porcentaje



**Figura 1.** Proporción por edad de niños seronegativos (barras negras) y de niños con niveles de anticuerpos contra el sarampión menores de 200 mIU (barras con líneas), Santa Cruz, Bolivia, 1993.

Entre los niños menores de 1 año, 40% no tuvieron anticuerpos detectables (32% de los niños menores de 9 meses y 60% de los niños de edades entre los 9 y 11 meses). Esta proporción descendió bruscamente a 12% en niños de 2 años, aumentó algo en los de 3-4 años, y luego bajó otra vez.

Entre los niños en edad escolar, sólo el 7% fueron seronegativos. El porcentaje con niveles de anticuerpos menores de 200 mIU fue más alto (80%) entre los niños menores de 1 año, pero fue casi constantemente alrededor de 30-40% en los niños de 2-14 años. Los GMT fueron más bajos (133 mIU) entre niños menores de 9 meses, pero luego el título varió, entre 321-339 mIU, en grupos de niños mayores. Los GMT fueron significativamente más altos entre los niños con una historia de enfermedad de sarampión (398 mIU) que entre aquellos con historia negativa de enfermedad clínicamente evidente (251 mIU).

**Factores asociados con la falta de anticuerpos detectables anti-sarampión**

El análisis bivariado mostró que la más joven edad, una historia negativa por enfermedad de sarampión o vacunación antisarampionosa, haber estado toda la vida en Santa Cruz, y (entre los niños de edades de al menos 5 años) no haber frecuentado la escuela, fueron significativamente asociados a una susceptibilidad al sarampión. Levemente mayor fue la falta de anticuerpos detectables en los niños del centro de la ciudad respecto a aquellos de los barrios periféricos (14.3% vs 11.4% p=0.07). El sexo del niño, el número de cuartos en la casa, el número de personas que duermen en el mismo cuarto, y el haber viajado fuera de Santa Cruz en el último año, no tuvieron asociación con la prevalencia de anticuerpos anti-sarampión (datos no mostrados).

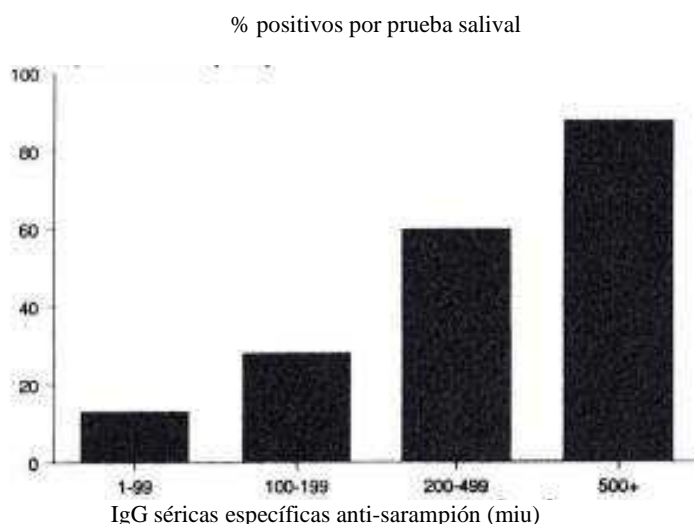
El análisis multivariado mostró que los factores de riesgo para la falta de anticuerpos contra el sarampión fueron una historia negativa de vacunación antisarampionosa, una historia negativa de enfermedad de sarampión, vivir en el centro de la ciudad, haber vivido toda la vida en Santa Cruz, y la joven edad (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Factores de riesgo para la falta de anticuerpos anti-sarampión según el análisis multivariado.

| Variables                                       | porcentaje de muestras | Odds ratio |          | 95% CI <sup>a</sup> | p       |
|---|------------------------|------------|----------|---------------------|---------|
|   |                        | Crudo      | Ajustado |                     |         |
| Grupo de edades <sup>b</sup>                    |                        |            |          |                     |         |
| 5-9 años  | 33.8                   | 1.65       | 1.58     | 0.9 - 2.7           | 0.1     |
| 36-59 meses                                     | 16.7                   | 3.79       | 3.35     | 1.9 - 5.8           | < 0.001 |
| 24-35 meses                                     | 8.2                    | 2.77       | 2.33     | 1.2 - 4.6           | 0.015   |
| 9-23 meses                                      | 9.7                    | 11.04      | 7.12     | 4.0 - 12.5          | < 0.001 |
| <9 meses  | 4.8                    | 8.90       | 2.98     | 1.5 - 6.0           | 0.002   |
| Historia negativa por vacunación anti-sarampión | 18.4                   | 4.74       | 3.55     | 2.5 - 5.1           | < 0.001 |
| Historia negativa por enfermedad de sarampión   | 82.4                   | 2.89       | 2.14     | 1.2 - 3.7           | < 0.01  |
| Residentes en el centro de la ciudad            | 49.9                   | 1.29       | 1.36     | 1.0 - 1.8           | 0.06    |
| Residentes por toda la vida en Santa Cruz       | 87.1                   | 1.95       | 1.64     | 0.9 - 2.9           | 0.09    |

<sup>a</sup>95% intervalo de confianza

<sup>b</sup>Baseline = 10-14 años



**Figura 2.** Proporción de niños seropositivos con anticuerpos IgG específicos anti-sarampión en la saliva. Anticuerpos séricos medidos por inhibición de la hemaglutinación y anticuerpos salivales por prueba radioinmunológica.

Entre los niños de edades de 5-14 años, la frecuencia a la escuela fue encontrada, por el análisis bivariado, estar asociada con una susceptibilidad más baja al sarampión (*odds ratio* crudo [OR] 1.71,  $p=0.07$ ). Sin embargo, los que asisten a la escuela probablemente tuvieron mayor probabilidad de ser vacunados respecto a los que no asisten a la escuela (90.5% vs. 82.4%,  $p<0.001$ ), y después de controlar por otras variables el OR ajustado fue de 1.46 (95% CI 0.8-2.7,  $p=0.2$ ).

#### **Relación entre una historia de sarampión y vacunación contra el sarampión y relieve de anticuerpos antisarampionosos**

Sólo el 17.6% de todos los niños tuvieron una historia de sarampión. Esta proporción aumentó del 5% en los menores de 9 meses a 11% en aquellos de 9-59 meses y a 22% en los niños en edad escolar. No hubo diferencia entre los estratos (17.4% de los del centro de la ciudad y 17.7% de aquellos de los barrios periféricos tuvieron una historia positiva).

Probamos la sensibilidad y especificidad de una historia de enfermedad para sarampión a los 302 niños no vacunados incluidos en la muestra en estudio. De los 32 niños con una historia de sarampión, 26 tuvieron anticuerpos detectables contra el sarampión. De los 270 niños con una historia negativa de sarampión, 88 no tuvieron anticuerpos detectables contra el sarampión. La sensibilidad y especificidad de la historia de sarampión fueron del 12.5% y 93.6%, respectivamente. Así, el problema principal en esta población parece ser el bajo reporte de la enfermedad del sarampión, más que los diagnósticos falso-positivos.

Para determinar el potencial del uso de informaciones anamnésicas para identificar niños susceptibles, evaluamos la presencia de anticuerpos entre niños con y sin historia de sarampión y/o vacunación contra el sarampión. De los 270 niños clasificados como susceptibles de acuerdo a una historia negativa de enfermedad y vacunación, 88 (33%) no tuvieron anticuerpos detectables. De los 1,382 niños con una historia positiva de enfermedad o vacunación, 1,258 (91%) tuvieron anticuerpos detectables. Los 124 (1,382-1,258) niños quienes estarían injustamente clasificados como protegidos formaron una amplia proporción (58%) del total de 212 (124+88) niños sin anticuerpo detectables, mostrando que la información por la historia tendría baja capacidad predictiva para identificar los susceptibles.

#### **Correlación entre las pruebas salivales y pruebas por HI**

Las muestras salivales fueron obtenidas de 192 niños, 187 de los cuales tuvieron resultados serológicos. Todas las muestras de saliva tuvieron IgG totales detectables (rango de 0.5-50 mg/L, GMT 4.14 mg/L [95% CI 3.6-4.8 mg/L]). Los niveles de IgG salivales totales no estuvieron relacionados significativamente a la edad. La prueba para los anticuerpos salivales contra el sarampión fue relativamente insensible; de 171 niños con anticuerpos detectables por HI, sólo el 54% fueron positivos a la prueba salival. Según el análisis de regresión múltiple la razón (*ratio*) de los IgG salivales sarampión-específicas, fue positivamente relacionada con el nivel sérico por HI ( $p<0.001$ ) (figura 2), e inversamente relacionada a las IgG salivales totales ( $p<0.01$ ). No hubo resultados falso-positivos en la prueba salival entre los 16 niños con anticuerpos no detectables por HI.

## **DISCUSION**

La cobertura vacunal en Santa Cruz es alta, si se acepta una historia verbal de vacunación. La cobertura no difiere significativamente entre el centro de la ciudad y los barrios periféricos. Aunque algunas medidas relativas al estado

socioeconómico (el número de cuartos en la casa, y el hacinamiento) fueron más altas en el centro de la ciudad que en los barrios periféricos, la concurrencia a la escuela no difirió significativamente, sugiriendo que el acceso a los servicios sociales fue similar en los 2 estratos.

La mayoría de los niños (87%) en el estudio tuvieron anticuerpos detectables contra el sarampión. La proporción de los susceptibles fue la más alta en aquellos menores de 9 meses, pero fue también alta en los niños de 9-23 meses, reflejando un retraso en la vacunación; la cobertura vacunal en los niños de 9-23 meses fue significativamente más baja que en aquellos de 24-35 meses de edad.

La falta de vacunación contra el sarampión fue el factor más fuertemente asociado con la seronegatividad a los anticuerpos contra el sarampión. Entre los niños con una historia de vacunación, 8.8% fueron seronegativos; esto está dentro del rango de la proporción esperada de fracasos de la vacuna después de la vacunación contra el sarampión a los 9 meses de edad (Díaz-Ortega *et al.*, 1994), aunque pueden haber habido algunas no correctas clasificaciones del estado de vacunación. Una historia negativa de enfermedad sarampionosa estuvo también asociada con la falta de anticuerpos anti-sarampión. Los niños quienes habían vivido fuera de Santa Cruz tuvieron menos probabilidades de ser seronegativos, a pesar de los reportes más bajos de vacunación para el sarampión (19% de aquellos que habían vivido fuera de Santa Cruz no fueron vacunados comparado al 12% de los residentes por toda la vida en la ciudad). Las proporciones reportadas de enfermedad sarampionosa fueron similares entre los residentes y migrantes pero la alta seroprevalencia entre los migrantes reflejaría tasas más altas de sarampión no reportados, dado la baja sensibilidad de una historia para enfermedad de sarampión.

La prioridad para el control del sarampión en Santa Cruz es de vacunar lo más pronto posible después de los 9 meses de edad, para poder reducir los niveles de susceptibilidad entre los niños menores de 3 años, quienes son los más propensos a desarrollar formas graves de enfermedad. Las estrategias para reducir la susceptibilidad en niños mayores incluyen vacunaciones selectivas o no-selectivas de tipo *catch-up*. La vacunación selectiva tendría costos más bajos de vacunas, dado que sólo el 16% de los niños requerían vacunación en relación a una historia de sarampión o vacunación contra el sarampión, pero esta estrategia perdería el 58% de niños sin anticuerpos detectables. Así, en la ausencia de pruebas rápidas para el campo, las cuales volverían la vacunación selectiva de los niños susceptibles una opción más costo-efectiva (Grabowsky & Markowitz, 1991), la revacunación masiva parece ser la única manera de alcanzar a aquellos quienes son susceptibles.

En un estudio anterior en UK, las IgG específicas contra el sarampión fueron confiablemente detectadas en las muestras de saliva después de una infección sarampionosa aguda (Perry *et al.*, 1993). La misma prueba tuvo una baja sensibilidad en este estudio, en el cual muchos niños habían adquirido anticuerpos anti-sarampión por vacunaciones hechas algunos años anteriores, más que por la infección sarampionosa. Muestras adecuadas de saliva fueron recogidas en los niños, usando los aparatos OraSure™. Inesperadamente, la razón (*ratio*) T/N de anticuerpos sarampión-específicos fue inversamente relacionada al nivel total de IgG en las muestras de saliva. La producción local aumentada de IgG en la saliva ha sido demostrada en algunos individuos (Korsrud & Brandtvaeg, 1980), y esto reduciría la proporción de anticuerpo total que es específico y así reducir la razón (*ratio*) T/N. El nivel total de IgG puede, sin embargo, no ser un indicador apropiado de la calidad de las muestras de saliva. Las corrientes metódicas parecen ser insuficientemente sensibles para el *screening* de la población y trabajos adicionales deben ser hechos para desarrollar pruebas salivales sensibles para la inmunidad contra el sarampión.

Bolivia, como otros países en América, está conduciendo campañas de vacunación masiva a niños menores de 15 años en 1994. En Sao Paulo, Brasil, fueron observadas diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos entre los atendidos y no atendidos en una campaña masiva en 1987 en niños de 1-9 años de edad, pero no en niños mayores (Pannuti *et al.*, 1991). En Santa Cruz, sólo una proporción pequeña de niños en edad escolar fueron seronegativos, pero una notable proporción tuvo niveles de anticuerpos bajo 200 mIU, lo cual podría no proteger enteramente contra la infección del sarampión o la enfermedad (Chen *et al.*, 1990). La revacunación puede tener sólo un efecto temporal en niños con bajos niveles de anticuerpos (Dai-Bin *et al.*, 1991; Markowitz *et al.*, 1992). El valor extra obtenido incluyendo los niños en edad escolar en una campaña de vacunación en Santa Cruz dependería en parte de la susceptibilidad a la infección o menos de los niños con niveles de anticuerpos menor que 200 mIU, y de su respuesta a la revacunación. Un estudio adicional sobre la respuesta de los escolares a la revacunación está planeado en Santa Cruz. El efecto a medio plazo de la campaña masiva sobre los niveles de anticuerpos anti-sarampión en la población debería ser evaluado después de 1-2 años.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. José A. Henicke, Director del Dpto. de Salud de Santa Cruz, Bolivia, por ayudarnos a llevar a cabo este estudio, y a los miembros del equipo de trabajo en el campo coordinados por la Lic. Judith Mollinedo. Los aparatos OraSure™ para recolectar las muestras de saliva fueron amablemente donados por Epitepe Inc. Sr. Tommaso Amato, Universidad de Siena y Alison Richards, Laboratorio Central de Salud Pública, Inglaterra, dieron asistencia técnica en la realización de las pruebas salivales y serológicas. Steve Bennett, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, por aconsejarnos sobre la metodología de selección de la muestra.

## REFERENCIAS

- Anonymous (1991). *EGRET*. Seattle, Washington, Statistical and Epidemiological Corporation.
- Bennett, S., Woods, T., Liyanage, W. M. & Smith, D. L. (1991). A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries. *World Health Statistics Quarterly*, 44, 98-106.
- Chen, R. T., Markowitz, L. E., Albrecht, P., Stewart, J. A., Mofenson, L. M., Preblud, S. R. & Orenstein, W. A. (1990). Measles antibody: reevaluation of protective titres. *Journal of Infectious Diseases*, 162, 1036-1042.
- Connell, J. A., Parry, J. V., Mortimer, P. P., Duncan, R. J., McLean, K. A., Johnson, A. M., Hambling, M. H., Barbara, J. & Farrington, C. P. (1990). Preliminary report: accurate assays for anti-HIV in urine. *Lancet*, 335, 1366-1369.
- Dai-Bin, Zhihui, C., Qichang, L., Ting, W., Chengyin, G., Xingzi, W., Hanhua, F. & Yongzhong, X. (1991). Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bulletin of the World Health Organization*, 69, 415-423.
- Dean, A. D., Dean, J. A., Burton, A. H. & Dicker, R. C. (1990). *Epi-Info, version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*. Stone Mountain, Georgia: USD Inc.
- Diaz-Ortega, J. L., Forsey, T., Clements, C. J. & Milstien, J. (1994). The relationship between dose and response of standard measles vaccines. *Biologicals*, 22, 35-44.
- Forsey, T., Heath, A. B. & Minor, P. D. (1991). The international standard for anti-measles serum. *Biologicals*, 19, 237-241.
- Forsey, T. (1992). International reference preparation for anti-measles serum. *Biologicals*, 20, 87.
- Grabowsky, M. & Markowitz, L. (1991). Serologic screening, mass immunization, and implication for immunization programs. *Journal of Infectious Diseases*, 164, 1237-1238.
- Hopkins, D. R., Hinman, A. R., Koplan, J. P. & Lane, J. M. (1982). The case for global measles eradication. *Lancet*, i, 1396-1398.
- Korsrud, F. R. & Brandtvaeg, P. (1980). Quantitative immunohistochemistry of immunoglobulin- and J-chain producing cells in human parotid and submandibular salivary glands. *Immunology*, 39, 129-140.
- Markowitz, L. E., Albrecht, P., Orenstein, W. A., Lett, S. M., Pugliese, T. J. & Farrell, D. (1992). Persistence of measles antibody after revaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 166, 205-208.
- Nokes, D. J. & Cutts, F. T. (1993). Immunization in the developing world: strategic challenges. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87, 353-354 & 398.
- Pannuti, C. S., Moraes, J. C., Souza, V. A. U. F., Camargo, M. C. C., Hidalgo, N. T. R. and others (1991). Measles antibody prevalence after mass immunization in Sao Paulo, Brazil. *Bulletin of the World Health Organization*, 69, 557-560.
- Perry, K. R., Browin, D. W. G., Parry, J. V., Panday, S., Pipkin, C. & Richards, A. (1993). The detection of measles, mumps and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *Journal of Medical Virology*, 40, 235-240.
- Preblud, S. R., Gross, F., Halsey, N. A., Hinman, A. R., Kerrmann, K. L. & Koplan, J. P. (1982). Assessment of susceptibility to measles and rubella. *Journal of the American Medical Association*, 247, 1134-1137.
- Scott, R. McN., Butler, A. B., Schydlower, M. & Rawling, P. (1984). Ineffectiveness of historical data in predicting measles susceptibility. *Pediatrics*, 73, 777-780.