

INDICES DE CONVERSION SERICA Y TITULOS DE ANTICUERPOS INDUCIDOS POR LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA EN NIÑOS LATINOAMERICANOS DE SEIS A DOCE MESES DE EDAD¹

Estudio realizado en colaboración por los Ministerios de Salud de Brasil, Costa Rica, Chile y Ecuador, y la Organización Panamericana de la Salud²

Con el propósito de contribuir a la definición de la edad óptima para la vacunación antisarampionosa en América Latina, se investigó la respuesta serológica a la vacuna de 2 042 lactantes en seis zonas incluidas en el estudio. Los resultados indican que ciertos factores locales influyen sobre los índices de seroconversión y que se puede desde el comienzo conseguir un 90% de éxitos si la vacuna se administra entre los 9 y 11 meses de edad, según la zona. También se encontraron variaciones entre los títulos posvacunales, que en general eran más elevados en los grupos con índices de seroconversión más altos.

Introducción

Los anticuerpos maternos contra el sarampión que se transmiten a través de la placenta proporcionan a los lactantes pro-

tección contra esa enfermedad en los primeros meses de la vida. Aproximadamente durante ese mismo período, esos anticuerpos también impiden el desarrollo de inmunidad al sarampión después de la vacunación.

Varios estudios efectuados en Estados Unidos de América han revelado que los anticuerpos maternos pueden persistir en los lactantes y alterar su respuesta a la vacuna antisarampionosa aun después del decimosegundo mes de vida extrauterina (1-4). Hasta un 22% de los lactantes incluidos en estos estudios, no desarrollaron anticuerpos contra el sarampión cuando se los vacunó a los 12 meses de edad. En los niños vacunados a los 14 meses o después, se observaron índices de conversión sérica no menores del 93%. Como no es frecuente la infección durante el primer año de edad en los niños de Estados Unidos (5), en este país se ha fijado en los 15 meses la edad recomendada para la administración ordinaria de la vacuna antisarampionosa (6).

¹ Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 16, N° 3, 1982.

² Participantes en la investigación sobre sarampión. Brasil: Fundação Serviços da Saúde Pública (FSESP)—Francisco Ferraz, Fernando J P Gomes, Jacques N Manceau, Francisco de P Pnhero, Orlando Pirajá Ribeiro, Maria Antonia Rodrigues, Erineide Miguel da Silva, Amélia Travassos da Rosa y Jorge Travassos da Rosa, Escola Paulista de Medicina (São Paulo, São Paulo)—Azarias de A Carvalho, Instituto Materno Infantil de Pernambuco (Recife, Pernambuco)—Elana Siqueira Campos y Fernando Figueira; Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente (Porto Alegre, Rio Grande do Sul)—Marlo Label Costa Rica: Ministerio de Salud (San José)—Willy Carrillo, María León de Coto y Jorge Ramírez Chile: Ministerio de Salud Pública (Santiago)—José Borgoño, Irma Canepa, Héctor Rodríguez, María Isabel Vergara y Patricia Vicent Ecuador: Ministerio de Salud Pública (Quito)—Humberto Baquero, José Cedeño, Grecia Díaz de Terán, Ernesto Gutiérrez, Edison Jiménez, Arturo Ortiz, Guadalupe Pérez de la Sierra, Letty Ruiz, Silvio Torres y Magdalena Vanoni Organización Panamericana de la Salud—Italo Barragán, Francis L. Black (consultor por un período breve, Universidad de Yale, Escuela de Medicina, New Haven, Connecticut), Kathryn M Fitch, Neal Halsey (consultor por un período breve, Universidad de Tulane, Departamento de Medicina Tropical, New Orleans, Louisiana), César A Mendzabal Morris, Renate Plaut, Ciro A de Quadros, James Rust, John J Silva y Federico G Varela

Sin embargo, en muchos otros países el 30% o más de los niños ya habrán contraído el sarampión a los 12 meses (7, 8); la incidencia más elevada de defunciones causadas por esa enfermedad se produce durante los dos primeros años de vida, y se han observado índices de letalidad superiores al 10% en niños menores de 12 meses de edad, especialmente en zonas donde la prevalencia de la malnutrición es elevada (7-12). En esos países, posponer la vacunación antisarampionosa hasta los 15 meses de edad significaría consentir que persista un elevado porcentaje de la morbilidad y la mortalidad provocadas por el sarampión.

En la actualidad se ha hecho evidente que, en países donde una gran proporción de los casos de sarampión se producen en las primeras épocas de la vida, la respuesta a una vacunación temprana puede ser mejor que en Estados Unidos. Una investigación realizada en Kenya demostró que el 92% de los lactantes estudiados de más de siete meses y medio de edad, no presentaban anticuerpos contra el sarampión detectables en las pruebas de inhibición de la hemaglutinación (IH), y que en más del 90% se producía la conversión sérica después de la administración de la vacuna antisarampionosa (13). Estudios efectuados por separado en Rhodesia, Sudáfrica y Taiwan, revelaron que los índices máximos de conversión sérica se alcanzaban a los nueve meses de edad (14-16).

En América Latina, se ha comunicado una incidencia elevada de sarampión y de defunciones provocadas por esa enfermedad en lactantes pequeños, al igual que en Africa y el sur de Asia, pero estas estadísticas no son fidedignas. Por otra parte, la distribución de casos según la edad depende no sólo de la edad en que se pierde la protección materna, sino también de otros factores que afectan el índice de circulación del virus. En consecuencia, los índices de ataque específicos por edad no pueden emplearse por sí solos para estimar la edad óptima de vacunación.

Se ha comprobado que hay una correlación entre la concentración de anticuerpos maternos y la concentración de anticuerpos en el cordón umbilical, y que en los lactantes cuyas madres presentan concentraciones más bajas de anticuerpos contra el sarampión, es más probable que se produzca a edad más temprana la inmunidad por conversión sérica (1, 13, 17). También se ha observado que en los lactantes prematuros se produce la conversión sérica posterior a la vacunación a menor edad que en los lactantes nacidos a término, presumiblemente porque reciben menos anticuerpos maternos antes de nacer (18). Si bien la concentración inicial de anticuerpos maternos se relaciona con la duración de la protección del lactante, no se sabe si otros factores influyen sobre la rapidez con que los niños pierden esos anticuerpos y se vuelven vulnerables al sarampión y sensibles a la vacuna contra la enfermedad. Tal vez la raza, la anemia y el estado nutricional sean factores importantes.

El propósito del estudio consistía en determinar las relaciones que pueden existir entre estado de nutrición, lugar o zona geográfica de residencia y falta de reacción a la vacuna antisarampionosa, que es un efecto normal de los anticuerpos adquiridos en forma pasiva por el lactante. El conocimiento de estas relaciones podría permitir hacer un pronóstico de la mejor edad para la vacunación sin realizar estudios independientes en cada zona. Es importante conocer esa edad óptima porque la vacuna antisarampionosa es demasiado costosa para que en muchos países se pueda repetir la administración, y también porque, una vez que se obtiene una respuesta, no se puede administrar de inmediato una dosis de refuerzo.

Materiales y métodos

Para realizar el estudio se utilizó un lote único de cepa Moraten de vacuna antisarampionosa más atenuada.

Se iniciaron las pruebas en siete zonas geográficas: Costa Rica; Ecuador; la ciudad de Santiago, Chile; Rio Grande do Sul, Brasil; la ciudad de São Paulo, Brasil; Pernambuco, Brasil, y varias poblaciones del estado de Pará, Brasil. En la figura 1 se presentan esas zonas. El proyecto contemplaba escoger para la vacunación niños de 6 a 12 meses, de tal modo que en cada zona cada uno de los grupos, clasificados según los meses de edad, incluyera 70 sujetos. Esto habría significado vacunar a 490 en cada zona, con una muestra total de 3 430 sujetos. Se acordó que, en las zonas donde el sarampión tenía características estacionales, las investigaciones se emprenderían en las épocas en que no se presentaba la enfermedad, y que se suspendería el programa si se

desencadenaba una epidemia. Esto último sucedió en Costa Rica y no resultó práctico reanudar el programa. Por consiguiente, los datos obtenidos en ese país no eran adecuados para el análisis.

Se consideró conveniente que, en cada zona geográfica, se incluyeran proporciones iguales de niños de poblaciones rurales y urbanas y, de acuerdo con este criterio, se escogieron las clínicas que participarían. Con la aprobación de los padres, se incluyó a todos los niños que asistían a esas clínicas y reunían las siguientes condiciones: 1) tenían la edad apropiada; 2) no habían sido vacunados antes y no tenían antecedentes de infección sarampionosa; 3) no tenían fiebre en el momento de concurrir a la clínica, y 4) tenían un peso inferior al menos en un

FIGURA 1—Sitios donde se efectuaron las pruebas con vacuna antisarampionosa.



60% al normal para su edad (19, 20). En Rio Grande do Sul, São Paulo y Santiago, los programas de vacunación intensiva ya habían reducido el número de niños no vacunados de 10 o más meses; por tanto, estos grupos no estaban representados en la muestra inicial en forma proporcional. Se estudiaron los registros de vacunación de las clínicas participantes en estas zonas y se buscó activamente a niños no vacunados para los grupos de más edad. A pesar de estos esfuerzos, no se llegó al número deseado de niños para la vacunación en São Paulo y Santiago. Los niños vacunados en Ecuador tampoco se ajustaron a las cifras deseadas a causa de repetidos cambios administrativos de carácter político.

Como ya se señaló, se excluyó del estudio a todo niño con antecedentes de sarampión o vacunado contra esa enfermedad. Además, los estudios serológicos revelaron que las muestras anteriores a la vacunación de 74 niños presentaban títulos de IH de 1:20

o más. Es improbable que los anticuerpos pasivos persistan en esos títulos en niños de más de seis meses de edad. Por consiguiente, se consideró que tales títulos indicaban una infección sarampionosa anterior no detectada y se excluyó de los análisis posteriores a los niños cuyas muestras presentaron esa característica. Se excluyó además a 15 niños cuya relación peso por edad no alcanzaba la norma, y también a algunos otros sobre los que no se dispuso de datos completos (cuadro 1). La muestra final se distribuyó como puede verse en el cuadro 2.

Las definiciones de localidades urbanas o rurales resultaron ser distintas en las diferentes zonas de estudio. Los niños de la muestra de Pará residían todos en ciudades pequeñas o pueblos grandes y en sus alrededores. Casi la mitad de los lactantes ecuatorianos provenían de una de las dos ciudades más grandes (Quito y Guayaquil), mientras que la otra mitad venía de ciudades pequeñas, pueblos y granjas. La mayoría de

CUADRO 1—Números de formularios recibidos y números progresivamente excluidos, por zonas.

	Zona							
	Total	Costa Rica	Chile	Ecuador	Pará	Pernambuco	Rio Grande do Sul	São Paulo
Total recibido	2 553	62	241	492	515	540	478	225
<i>Razón de la exclusión:</i>								
Edad	107	--	6	46	21	23	11	--
Historia de infección o vacunación	25	--	--	5	17	1	--	2
Malnutrición de tercer grado	15	--	--	5	5	2	2	1
Título prevacunal faltante	198	--	--	173	15	1	--	9
Título prevacunal de 1:20 o más	74	--	16	9	23	9	12	5
Título posvacunal faltante	1	--	--	--	1	--	--	--
Estado nutricional desconocido	29	--	--	1	6	--	18	4
Manifestación de epidemia	62	62	--	--	--	--	--	--
Total excluido	511	62	22	239	88	36	43	21
(% del total recibido)	(20,0)	(100,0)	(9,1)	(48,6)	(17,1)	(6,7)	(9,0)	(9,3)
Total analizado	2 042	0	219	253	427	504	435	204

CUADRO 2.—Número de niños que recibieron la vacuna antisarampionosa en cada zona y porcentaje de seroconversiones, por edad y por peso por edad.

Zona	Peso por edad (N o D)	Edad en meses												Total			
		6		7		8		9		10		11			12		
		Nº vacu- nado	% sero con- versión	Nº vacu- nado	% sero con- versión	Nº vacu- nado	% sero con- versión	Nº vacu- nado	% sero con- versión	Nº vacu- nado	% sero con- versión	Nº vacu- nado	% sero con- versión		Nº vacu- nado	% sero con- versión	
Chile	{ N	56	64,3	43	74,4	61	83,6	22	81,8	6	83,3	1	100,0	2	100,0	191	75,9
	{ D	1	100,0	7	85,7	15	100,0	4	100,0	1	100,0	—	—	—	—	28	96,4
Ecuador	{ N	31	64,5	30	76,7	33	90,9	32	90,6	24	91,7	21	85,7	23	100,0	194	85,1
	{ D	5	80,0	8	100,0	8	100,0	6	100,0	12	91,7	11	81,8	9	88,9	59	91,5
Pará	{ N	53	54,7	50	70,0	52	84,6	40	90,0	41	95,1	32	93,8	34	97,1	302	81,5
	{ D	4	75,0	13	76,9	19	79,0	19	94,7	25	88,0	20	95,0	25	88,0	125	87,2
Pernambuco	{ N	58	72,4	58	82,8	63	87,3	74	90,5	48	95,8	43	97,7	31	100,0	375	88,3
	{ D	17	82,4	21	95,2	19	100,0	11	100,0	24	95,8	23	100,0	14	92,9	129	95,4
Rio Grande do Sul	{ N	79	51,9	71	52,1	59	72,9	49	83,7	37	91,9	49	93,9	41	92,7	385	72,7
	{ D	3	66,7	2	100,0	2	50,0	7	71,4	14	78,6	8	100,0	14	71,4	50	78,0
São Paulo	{ N	42	47,6	57	68,4	44	86,4	16	75,0	11	90,9	8	100,0	8	100,0	186	72,6
	{ D	1	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	1	100,0	4	100,0	1	100,0	18	100,0
Total	{ N	319	58,9	309	69,3	312	83,7	233	87,1	167	93,4	154	94,2	139	97,1	1 633	79,7
	{ D	31	80,7	56	91,1	67	92,5	49	93,9	77	89,6	66	95,5	63	85,7	409	90,5

los integrantes de la muestra de Pernambuco eran de la ciudad de Recife, mientras que los residentes ostensiblemente "rurales" vivían en pueblos situados en una zona agrícola. En Santiago, Rio Grande do Sul y São Paulo, los lugares de residencia "rural" eran de hecho periurbanos. Esta situación invalidaba cualquier posible comparación entre la población urbana total y la población rural total.

Aparte de excluir a todos aquellos niños cuyos pesos eran claramente subnormales, los sujetos del estudio no se seleccionaron en función de su estado nutricional. Para determinar en forma rápida los casos de malnutrición se tuvo en cuenta el peso de cada sujeto en relación con el que había de tener por su edad. Se asignó al grupo de peso subnormal (D) a todo niño que pesara entre el 60 y el 85% de la mediana de peso correspondiente a esa edad según la curva normal de EUA (20). Los restantes se incluyeron en el grupo normal (N).

Se pesó a cada lactante y se le tomó una muestra de sangre antes de vacunarlos. La sangre se obtuvo mediante punción en un dedo y un tubo capilar en Ecuador, y por medio de punción intravenosa y una jeringa en los demás sitios. Se registró la fecha de nacimiento de cada lactante. Entre 28 y 35 días después, traían nuevamente al niño a la clínica y se le tomaba otra muestra de sangre. La separación del suero se efectuaba en el país de origen y esto debía hacerse inmediatamente después de que se había coagulado la sangre; sin embargo, como eran muy numerosas las clínicas participantes no pudo mantenerse un control real. En general, fueron pocos los casos de hemólisis, excepto en las muestras ecuatorianas, donde el procedimiento de punción en el dedo se relacionó con una cantidad de ocasiones de lisis celular. Se congeló el suero a -20°C y se lo conservó en el país de origen hasta que, por medio de un mensajero, se pudieron enviar todas las muestras al Instituto Evandro Chagas en Belém, Brasil, para efectuar las pruebas. Se utilizó un lote

único de antígeno del sarampión (proporcionado por Microbiological Associates, Bethesda, Maryland, EUA) para medir los títulos de IH del suero, según un procedimiento uniforme (21) y comenzando con una dilución de 1:5.

Se consideró que se había producido la conversión sérica en los niños en quienes los títulos se cuadruplicaron y en aquellos cuya segunda muestra dio un título de 1:10 o más.

Para calcular la media geométrica de los títulos se tuvieron en cuenta los de 1:5, pero no los inferiores. En estos análisis se consideró que títulos de 1:10 o más indicaban una reacción suficiente para conferir una protección duradera. Un título de 1:5, acompañado de una prueba negativa con una muestra anterior de suero, indicaría la existencia de cierta reacción, y por ello se incluyó en el cálculo de los títulos medios. Sin embargo, se juzgó que probablemente la reducción normal de títulos que se produce más de un mes después de la vacunación dejaría a esos niños sin una cantidad protectora de anticuerpos. (Sólo 54 niños, el 2,6% de la población estudiada, tenían títulos de 1:5 después de la vacunación.)

Para relacionar las variables estudiadas con los porcentajes de niños con seroconversión se utilizó un modelo logístico lineal modificado (22).³ Con este modelo la relación entre el porcentaje de seroconversión y la edad se expresaba en una línea recta. (Se partió del supuesto de que la probabilidad de seroconversión era constante para cada grupo de edad.)

³ La transformación logística se define de la siguiente manera.

$$Y_i = \ln [(P_i + \frac{1}{2} n_i) / (1 - P_i + \frac{1}{2} n_i)].$$

En la que P_i representa la proporción de niños con seroconversión entre un total de n_i niños vacunados en el grupo de edad i .

Para el análisis mínimo cuadrático ponderado, se asignaron valores de ponderación al grupo de edad i por el multiplicador

$$W_i = n_i \left[\frac{(P_i + \frac{1}{2} n_i) + (1 - P_i + \frac{1}{2} n_i)}{n_i + 1} \right]^{1/2}$$

Resultados

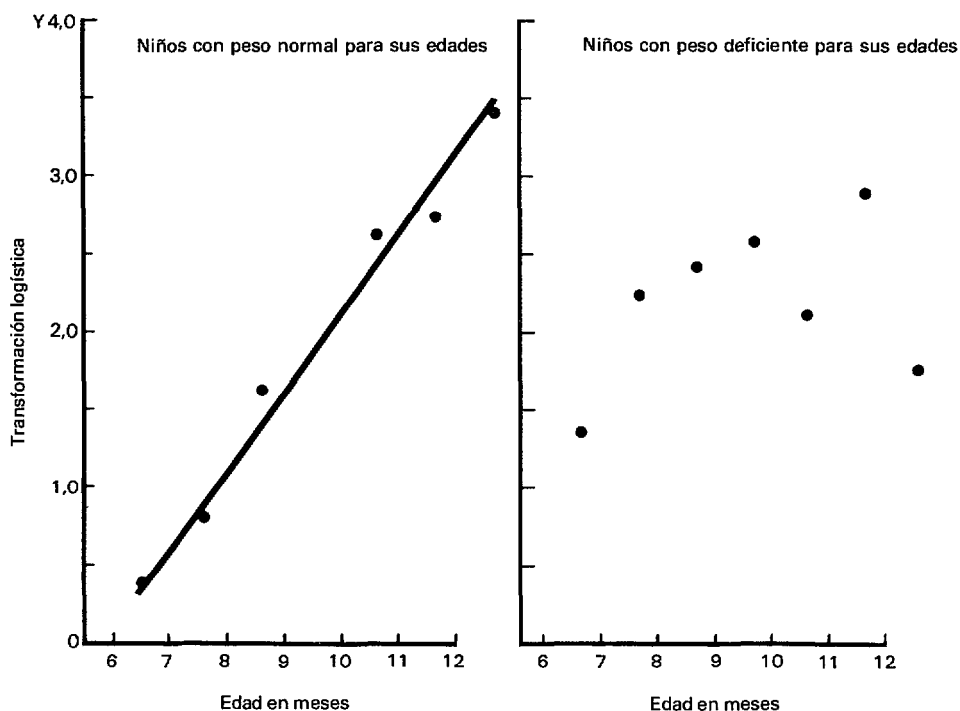
Un análisis preliminar demostró que no existía una correlación significativa entre el tipo de residencia (urbana o rural) y las seroconversiones, en ninguna de las zonas a excepción de Santiago. El número de niños procedentes del medio rural en la zona de Santiago era reducido, sobre todo en los grupos de mayor edad. Por tal razón se descartó esta variable en los exámenes posteriores, y quedaron como variables para análisis ulterior la edad, el peso por edad y la zona geográfica estudiada.

El segundo paso consistió en comparar los datos correspondientes a los dos grupos nutricionales (figura 2). En general, la proporción de niños con bajo peso aumentaba

con la edad, lo que indicaba que entre las poblaciones estudiadas se iba produciendo un deterioro nutricional progresivo.

Los datos del grupo N correspondieron muy bien con una línea recta y mostraron la existencia de una relación estrecha entre la proporción de seroconversiones y la edad. Aun cuando en el grupo D había 409 niños, el número de aquellos cuyos sueros no se convirtieron era relativamente pequeño en todos los grupos de edad; no se pudo hallar una relación lineal entre seroconversiones y edad. El examen de los datos mencionados muestra, sin embargo, que en la mayor parte de los grupos de edad la proporción de seroconversiones entre niños de peso insuficiente era al menos igual a la proporción observada entre los niños del grupo N.

FIGURA 2—Regresión de las seroconversiones con la edad, para todas las zonas.



Comparaciones entre zonas

La comparación entre los índices de seroconversión correspondientes a diferentes zonas se limitó a los 1 633 niños del grupo N. Las pendientes de las líneas de regresión correspondientes a las distintas zonas son muy similares en todas ellas, excepto Chile y Ecuador (figura 3). Como las pendientes no diferían entre sí ($P > 0,05$), se llegó a la conclusión de que los datos se podrían representar mediante un modelo en el que las zonas se manifiesten por líneas paralelas, es decir, líneas de la misma pendiente pero con distintos puntos de intersección. Chile, Ecuador y Pará dan puntos de intersección casi idénticos, mientras que Pernambuco alcanza la elevación máxima y Rio Grande do Sul la mínima. En el grado de significación de 0,05 se encontró que Pernambuco era distinto de todas las demás zonas; Chile, Ecuador, Pará y São Paulo no diferían entre sí, y Rio Grande do Sul no resultaba distinto de São Paulo pero sí, y significativamente, de las otras zonas.

Por consiguiente, se llegó a la conclusión de que la mejor representación de los datos podría obtenerse mediante un modelo en el que se utilizaran tres líneas, con la misma pendiente pero distintos puntos de intersección, para Pernambuco, Rio Grande do Sul y el conjunto de los datos procedentes de Chile, Ecuador, Pará y São Paulo. Debe advertirse que con tal modelo se explica el 95,2% de la variación en los valores logísticos transformados y ponderados de las proporciones de seroconversiones.

Índices de seroconversión por edades

De acuerdo con las conclusiones precedentes, en la figura 4 se muestran los cálculos resultantes para las proporciones de seroconversiones. La curva correspondiente a Pernambuco se sitúa por encima de la que corresponde al conjunto de cuatro zonas—Chile, Ecuador, Pará y São Paulo—mientras que la curva de Rio Grande do Sul se halla por debajo.

FIGURA 3—Regresión de las seroconversiones con la edad, en niños de peso normal para su edad.

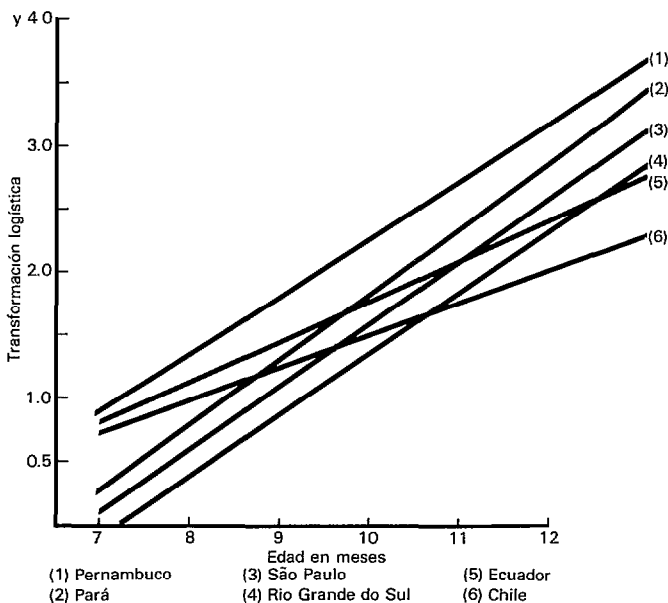
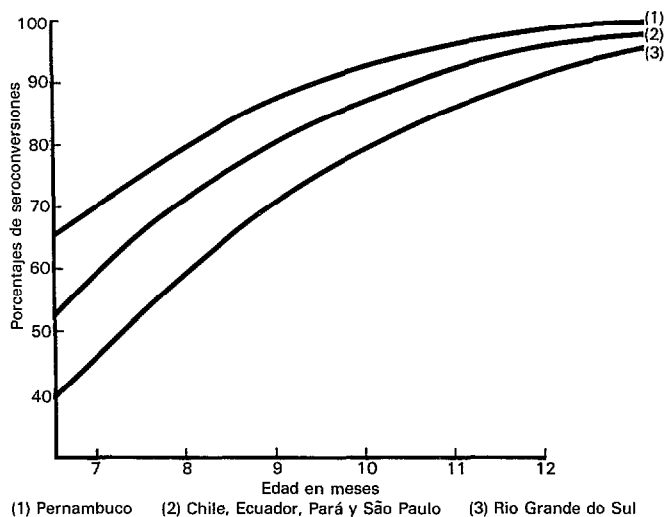


FIGURA 4—Promedio previsible de los porcentajes de seroconversiones entre niños con peso normal para sus edades, por edades y zonas.



Esas curvas dan una base para calcular la edad media en la que se espera que la vacunación dé una proporción predeterminada de seroconversiones, siempre que sea en condiciones semejantes a las observadas en los niños estudiados. Los cálculos resultantes se exponen en el cuadro 3. Puede verse que los niños han de tener 8,5 meses de edad para que se pueda alcanzar un índice de seroconversión del 80%, y que han de vacunarse un mes y medio más tarde si se desea alcanzar el 90%.

Títulos serológicos

No sólo la proporción de niños estudiados que responden a la vacunación aumenta con la edad sino que también lo hace la media geométrica de los títulos obtenidos cuatro semanas después de la vacunación (figura 5). Por ejemplo, la media geométrica correspondiente al promedio de los niños de seis meses de edad del grupo N era de 29, mientras que la del promedio de los niños de 12 meses era de 83. Los títulos

de los niños del grupo D eran superiores a los de la misma edad del grupo N.

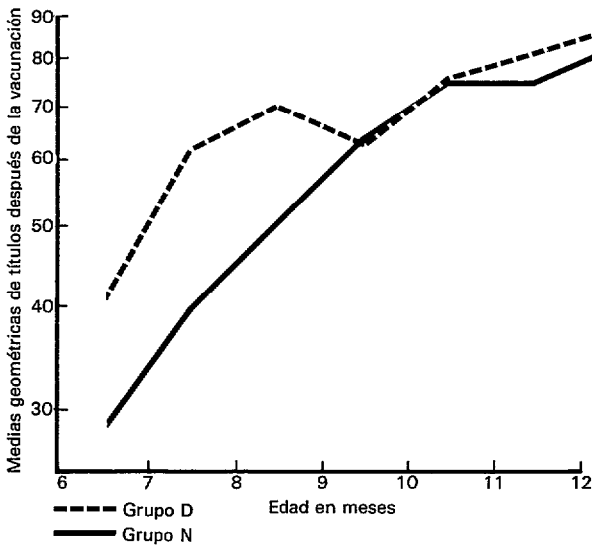
Se manifestaron asimismo diferencias en los títulos medios obtenidos de sujetos de distintas zonas. El cuadro 4 presenta el promedio de las medias geométricas de los títulos correspondientes a los grupos de edad de seis, siete, ocho y nueve meses, en seis zonas. No se incluyeron grupos de mayor edad porque algunas zonas no reunieron número suficiente de sujetos. El orden

CUADRO 3—Cálculo de las edades medias de vacunación en las que se pueden conseguir índices de seroconversión del 80 y 90%, por zonas.

Zona	Edad media en meses ^a	
	80% de seroconversión	90% de seroconversión
Pernambuco	7,4	9,0
Río Grande do Sul	9,4	11,0
Otras zonas	8,4	10,0

^a Los análisis que utilizan como intervalo de confianza el 95% superior indican que en edades de 10 a 15 días inferiores a los promedios expuestos pueden alcanzarse índices de seroconversión tan altos como el señalado

FIGURA 5—Medias geométricas de títulos (MGT)^a después de la vacunación, por edades, para los grupos N y D en el conjunto de las zonas estudiadas.



^a Se excluyen 276 niños de peso "normal" para sus edades y 29 de peso "deficiente", con títulos no detectables después de la vacunación.

en que se clasifican las zonas según estas medias geométricas de títulos es muy semejante al que se determinó valiéndose de los índices de seroconversión correspondientes a los mismos grupos de edad ($P = 0,01$ para la prueba de correlación ordinal de Spearman).

Discusión y conclusiones

Los índices de conversión sérica que se observaron en América del Sur, a excepción de los de Pernambuco, tenían valores intermedios entre los observados en África (13-15) y América del Norte (1-4, 18). Los resultados obtenidos en Pernambuco no diferían mucho de los logrados en Kenia (13) y Taiwan (16). Sin embargo, sigue siendo difícil descubrir una base que permita generalizar estos resultados para poder hacer predicciones en cuanto a las zonas donde no se efectuaron pruebas. Tal vez el factor o factores que determinan el

índice de respuesta estén influidos por el desarrollo económico de la zona, pero no se cuenta con datos específicos de comparación para los estados de Brasil.

Los índices de seroconversión que se observaron no se podían atribuir a carencias nutricionales, como las que se tuvieron en cuenta al establecer la división entre los grupos D y N, pues el promedio de los niños de peso insuficiente no respondió con

CUADRO 4—Medias geométricas de títulos (MGT) y porcentajes de seroconversiones en los grupos de edad de 6 a 9 meses, cuatro semanas después de la vacunación, por zonas.

Zona	MGT	% seroconversiones
São Paulo	28,4	71,3
Río Grande do Sul	30,9	65,0
Chile	39,6	78,1
Pará	60,3	75,5
Ecuador	61,8	83,3
Pernambuco	64,5	85,7

menor frecuencia que el de los niños de peso normal. La observación empírica de títulos de seroconversión más elevados en el grupo D está de acuerdo con los títulos más altos que se hallaron entre esos niños. Podría parecer ilógico que los niños insuficientemente nutridos no sufran trastornos en sus respuestas inmunológicas, pero en este caso la capacidad de seroconversión refleja la ausencia de protección pasiva.

Ante las diferencias observadas entre los índices de seroconversión de las distintas zonas, resultó sorprendente que dentro de cada zona no se pudieran demostrar disparidades urbanas-rurales. En Ecuador los índices de reacción no fueron distintos entre ciudades y pueblos, y en Pará los índices correspondientes a los pueblos no difirieron de los que se hallaron en las zonas agrícolas adyacentes.

El hecho de que el título posterior a la vacunación varía según la edad del sujeto en el momento de la vacunación, es una observación nueva que tiene importancia para escoger la edad en que debe administrarse la vacuna antisarampionosa. En este estudio, se estableció un título de 1:10 a las cuatro semanas de la vacunación como límite inferior de una respuesta positiva porque se consideró que, después de la disminución normal del título a la mitad o cuarta parte de su valor durante el año posterior a la vacunación, ése sería el título más bajo que otorgaría inmunidad estable. A la inversa, se juzgó que un título de 1:10 o superior daría inmunidad y que las diferencias en títulos de estos valores no causarían efectos en el niño.

Sin embargo, después del primer año los títulos de anticuerpos contra el sarampión permanecen notablemente estables durante el resto de la vida. Los títulos superiores a 1:2 por lo general no resultan reforzados por una nueva exposición a los virus del sarampión, porque esos valores impiden la replicación del virus y porque la cantidad de antígenos en una dosis infectante, o en una dosis de vacuna, es en sí misma insuficiente

para estimular el sistema inmunológico. Por consiguiente, los niños que presentan esos títulos mantendrán sólo valores bajos durante todas sus vidas.

Esto significa que las niñas que tienen títulos bajos, al crecer y convertirse en madres tendrán muy poca IgG antisarampionosa que traspasar a sus hijos y, en consecuencia, éstos estarán expuestos a la infección sarampionosa a edad muy temprana, cuando es particularmente elevado el riesgo de muerte. Esa supresión de títulos de anticuerpos es más marcada en zonas donde el índice de conversión sérica es bajo y en zonas donde no se obtienen respuestas positivas tempranas. Este hecho sirve para subrayar la importancia de utilizar la edad para la vacunación que resulte adecuada en el lugar.

Para determinar la edad óptima para la vacunación en una zona en particular, es necesario agregar a estos datos sobre índices y títulos de conversión sérica la siguiente información:

a) Índices locales de morbilidad y mortalidad del sarampión específicos por edad, para estimar el daño que causaría esa enfermedad en los niños de menor edad que la escogida para la vacunación.

b) Las posibilidades de tener un programa suficientemente congruente y amplio que permita reducir la cantidad de virus en circulación. Tal reducción disminuye el número de niños infectados a edad temprana. Esta es una importante consideración a corto plazo cuando se determina el momento en que se debe aplicar la vacuna, pues afectará los índices de ataque específicos por edad. También tendrá importancia para la generación siguiente, en la cual la sensibilidad en los grupos de menor edad estará determinada por la edad en que ahora se administre la vacuna.

c) La actitud de la población local hacia el fracaso de la vacunación. Cuando más temprano se administre la vacuna, más fracasos se pueden esperar. Si estos fracasos se repiten con frecuencia y deterioran la credibilidad del programa, menguará la partici-

pación y el mismo podrá fracasar por falta de confianza del público.

Resumen

Estudios efectuados en Estados Unidos de América han demostrado que los anticuerpos maternos contra el sarampión pueden persistir en los lactantes e interferir en su respuesta a la vacunación antisarampionosa, aun después del decimosegundo mes de vida extrauterina. Puesto que en Estados Unidos no es frecuente la infección sarampionosa durante el primer año de vida, en ese país se ha establecido en 15 meses la edad recomendada para la vacunación contra esa enfermedad. Por otra parte, en una serie de países africanos se ha encontrado que los lactantes contraen el sarampión a edad más temprana; en consecuencia, retrasar la vacunación hasta los 15 meses permitiría que persistiera gran parte de la morbilidad y mortalidad provocadas por la enfermedad. Por este motivo, en África la edad generalmente recomendada para la vacunación antisarampionosa es de siete meses y medio.

Con el propósito de definir la situación en América Latina, se realizó un estudio de la respuesta a la vacuna antisarampionosa

en 2 042 niños de 6 a 12 meses de edad. Los resultados demostraron que los índices de seroconversión entre niños de América Latina en general se situaban entre los observados con anterioridad en África y en Estados Unidos. Los niños que alcanzaban entre 60 y 85% del peso normal correspondiente a sus edades parecían dar buenos índices de seroconversión en relación con los índices observados en niños más próximos a la normalidad de peso por edad. En general, los títulos de anticuerpos posvacunales eran más bajos entre los niños más pequeños, en comparación con los mayores. No hay pruebas de que estos títulos más bajos debiliten la inmunidad en esos lactantes; no obstante, cuando las niñas crezcan y tengan hijos, esas concentraciones bajas de anticuerpos podrían hacer que traspasaran a sus hijos concentraciones más bajas de anticuerpos maternos, lo que permitiría que, en la próxima generación, los lactantes contraerán la infección a menor edad. La elección de la edad óptima para la vacunación en cualquier lugar de América del Sur debe tomar en cuenta los factores locales; sin embargo, la mejor edad en general es inferior a los 15 meses recomendados en Estados Unidos y superior a los siete meses y medio aconsejados en África. ■

REFERENCIAS

1. Yeager, A. S., Davis, J. H., Ross, L. A. y Harvey, B. S. Measles immunization successes and failures. *JAMA* 237:347-351, 1977.
2. Shasby, D. M., Shope, T. C., Downs, H., Herrmann, K. L. y Polkowski, J. Epidemic measles in a highly vaccinated population. *N Engl J Med* 296:585-589, 1977.
3. Albrecht, P., Ennis, F. H., Saltzman, E. J. y Krugman, S. Persistence of maternal antibody beyond twelve months: Mechanisms of measles vaccine failure. *J Pediatr* 91:715-719, 1977.
4. Krugman, R. D., Rosenberg, R., McIntosh, K., Herrmann, K. L., Witte, J., Ennis, F. H. y Meyer, B. Further attenuated measles vaccines: The need for revised recommendations. *J Pediatr* 91:766-767, 1977.
5. Estados Unidos de América. Centros para el Control de Enfermedades. Measles Surveillance Report Number 10, 1973-1976. Atlanta, Georgia, 1977.
6. Estados Unidos de América. Centros para el Control de Enfermedades. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: Measles Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep* 31:217-231, 1982.
7. Morley, D. C. Measles in the developing world. *Proc R Soc Med* 67:1112-1115, 1974.
8. Morley, D. C. Severe measles in the tropics. *Br*

- Med J* 1:297-300, 1969.
9. Scheifele, D. W. y Forbes, C. E. Prolonged giant cell excretion in severe African measles. *Pediatrics* 50:867-873, 1972.
 10. Dossetor, J., Whittle, H. C. y Greenwood, B. M. Persistent measles infection in malnourished children. *Br Med J* 1:1633-1635, 1977.
 11. Puffer, R. R. y Serrano, C. V. *Características de la mortalidad en la niñez—Informe de la Investigación Interamericana de Mortalidad en la Niñez*. Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., 1973. (Publicación Científica 262.)
 12. Koster, F. T., Curlin, G. E., Aziz, K. M. y Hakue, A. Synergistic impact of measles and diarrhoea on nutrition and mortality in Bangladesh. *Bull WHO*. (En prensa.)
 13. Organización Mundial de la Salud. Measles immunity in the first year after birth and the optimum age for vaccination in Kenyan children. *Bull WHO* 55:21-31, 1977.
 14. Burrowes, J. y Cruickshank, J. G. At what age should measles vaccine be given? *Cen Afr J Med* 22:45-47, 1976.
 15. Dick, B., Smith, T. y Kipps, A. A minimum age for measles vaccine administration to coloured children. *S Afr Med J* 49:1951-1954, 1975.
 16. Lee, Y. L., Black, F. L., Chen, C. L., Wu, C. L. y Berman, L. L. The optimal age for vaccination against measles in an Asiatic city, Taipei, Taiwan: Reduction of vaccine-induced titer by residual transplacental antibody. *Int J Epidemiol*. (En prensa.)
 17. Acevedo Sainos, D. et al. Estudio de la persistencia de inmunidad transplacentaria antisarampión. *Salud Publica Mex* 18(6):973-980, 1976.
 18. Wilkins, J., Wehrle, P. F. y Portnoy, B. Live further attenuated rubeola vaccine: Serologic responses among term and low birth weight infants. *Am J Dis Child* 123:192, 1972.
 19. Gómez, F., Ramos Galván, R., Cravioto, J. y Frenk, S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to Kwashiorkor. *Adv Pediatr* 7:131-169, 1955.
 20. Organización Panamericana de la Salud. *Ficha de crecimiento para uso internacional en el cuidado de la salud materna e infantil*. Washington, D.C., 1981. (Publicación Científica 409.)
 21. Black, F. L. Measles. In: Lennotti, E. H., Spalding, E. H. y Truant, J. P. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 2 ed. Washington, D.C., American Society of Microbiology, 1974. pp. 709-715.
 22. Box, G. E. P. y Cox, D. R. An analysis of transformations. *J Roy Stat Soc (Ser B)* 26:211-252, 1964.

Seroconversion rates and measles antibody titers induced by measles vaccine in Latin American children six-twelve months of age (Summary)

Studies in the United States of America have shown that maternal antibodies against measles may persist in infants and may interfere with their response to measles vaccine even beyond the twelfth month of extrauterine life. Since measles infection during the first year of life is unusual in the United States, the recommended age for vaccination against measles in that country has been set at 15 months. On the other hand, infants in a number of African countries have been found to contract measles earlier, and so delaying vaccination until 15 months would allow a substantial amount of measles morbidity and mortality to continue. For this reason, the generally recommended age for measles vaccination in Africa is seven-and-a-half months.

To help define the situation in Latin America, a study was conducted of how 2 042 infants 6 to 12 months old responded to measles vaccine. The results showed that seroconversion rates in Latin American children were generally intermediate between the previously reported rates for Africa and those for the United States. Infants whose weights were 60 to 85% of normal for their ages seem to have good seroconversion rates relative to children closer to the weight-for-age norm. In general, postvaccination antibody titers were lower for younger than for older infants. There is no evidence that these lower titers will impair immunity in these infants, but when the female infants grow up and have children, their lower antibody levels could cause them to pass lower levels of maternal

antibodies to their children and so could permit measles infection at an earlier age in the next generation. The choice of an optimal age for vaccination at any given place in South America should take local factors into

account, but in general the best age should be less than the 15 months recommended in the United States and more than the seven-and-a-half months recommended in Africa.

Índices de conversão sérica e títulos de anticorpos induzidos pela vacina anti-saramposa em crianças latino-americanas de seis a doze meses de idade (Resumo)

Estudos realizados nos Estados Unidos da América demonstraram que os anticorpos maternos contra o sarampo podem perdurar nos lactentes e interferir na sua resposta à vacinação anti-saramposa, mesmo depois do décimo-segundo mes de vida extrauterina. Como nos Estados Unidos não é frequente o aparecimento de esta doença durante o primeiro ano de vida, fixou-se em 15 meses a idade recomendada para a vacinação contra ela nesse país. Por outro lado, descobriu-se que os lactentes contraem o sarampo mais cedo numa série de países africanos; por conseguinte, atrasar a vacinação até aos 15 meses permitiria que a morbidade e a mortalidade provocadas pela doença se mantivessem altas. Por esta razão, a idade geralmente recomendada na África para a vacinação anti-saramposa é de sete meses e meio.

A fim de definir a situação na América Latina, realizou-se um estudo da resposta à vacina anti-saramposa em 2 042 crianças de 6 a 12 meses de idade. Os resultados revelaram que os índices de conversão sérica entre as crianças da América Latina em geral

situaram-se entre as observadas com anterioridade na África e nos Estados Unidos. As crianças que alcanzaram entre 60 e 85% do peso normal correspondente a suas idades pareciam ter bons índices de conversão sérica em relação com os índices observados em crianças mais próximo à normalidade de peso por idade. Em geral, os títulos de anticorpos posteriores à vacinação eram mais baixos entre as crianças mais pequenas, em comparação com as de mais idade. Não existem provas de que estes títulos mais baixos reduzam a imunidade nesses lactentes; no entanto, quando as crianças do sexo feminino crescerem e tiverem filhos, essas concentrações baixas de anticorpos poderão fazer que transmitam aos seus filhos concentrações mais baixas de anticorpos maternos, o que permitiria que na seguinte geração os lactentes contraíssem a infecção a uma idade inferior. A escolha da idade ótima para a vacinação em qualquer lugar da América do Sul deve ter em conta os fatores locais; mas, em geral, a melhor idade é antes dos 15 meses, que se recomendam nos Estados Unidos, e depois dos sete meses e meio aconselhados na África.

Indices de conversion sérique et titres d'anticorps induits par le vaccin contre la rougeole chez des enfants latino-américains de six à douze mois d'âge (Résumé)

Des études effectuées aux États-Unis d'Amérique ont démontré que les anticorps maternels contre la rougeole peuvent persister chez les nouveau-nés et faire interférence dans leur réaction à la vaccination contre la rougeole, et ceci même après le douzième mois de vie extra-utérine. Etant donné qu'aux États-Unis l'infection morbilleuse est peu fréquente au cours de la première année de vie, l'âge

recommandé pour la vaccination contre la rougeole dans ce pays a été établi à 15 mois. Cependant, dans une série de pays africains, on a observé que les nouveau-nés contractent la rougeole à un plus jeune âge; ainsi retarder la vaccination à 15 mois laisserait persister une grande partie de la morbidité et de la mortalité provoquées par cette maladie. C'est pour cette raison qu'en Afrique l'âge généralement

recommandé pour la vaccination contre la rougeole est sept mois et demi.

Dans le but de définir la situation en Amérique latine, on a réalisé une étude sur la réaction au vaccin de 2 042 enfants, entre 6 et 12 mois d'âge. Les résultats ont révélé que les indices de conversion sérique parmi les enfants d'Amérique latine en général se situaient entre ceux préalablement observés en Afrique et aux États-Unis. Les enfants qui pesaient entre 60 et 85% du poids normal correspondant à leur âge semblaient donner de bons indices de conversion sérique si on les comparait aux indices observés pour des enfants plus proches du poids normal pour leur âge. En général, les titres des anticorps après la vaccination étaient plus bas parmi les enfants plus jeunes en comparaison aux plus âgés. Il n'existe pas de

preuves que ces titres plus bas diminuent l'immunité chez ces nouveau-nés; cependant, lorsque les petites filles grandiront et auront des enfants, ces basses concentrations d'anticorps pourraient avoir comme résultat qu'elles transmettent à leurs enfants des concentrations plus faibles d'anticorps maternels, ce qui amènerait les nouveau-nés de la prochaine génération à être susceptibles à la maladie à un plus jeune âge. Le choix de l'âge optimum pour la vaccination dans quelque région que ce soit de l'Amérique du Sud doit tenir compte des facteurs locaux; cependant le meilleur âge, en général, est inférieur à l'âge de 15 mois recommandé aux États-Unis et supérieur à l'âge de sept mois et demi conseillé pour l'Afrique.

NUEVA PUBLICACION DE LA OPS
P Agua potable y saneamiento ambiental,
 1981-1990. Un camino hacia la salud
 Publicación Científica 431. US\$ 5,00

Los gobiernos de las Américas se han comprometido a proveer servicios de agua potable y de saneamiento básico a todos sus habitantes para 1990, año en que llegará a su término el Decenio Internacional del Agua Potable y del Saneamiento Ambiental. El enfoque para la consecución de este objetivo, que ha sido incorporado al Plan de Acción Regional, aparece en esta publicación de la OMS que ahora se presenta traducida al español.

La publicación puede obtenerse dirigiéndose al Servicio de Publicaciones y Documentación de la OPS/OMS, Apartado postal 105-50, 11570, México, D.F., o bien a Distribución y Ventas, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C. 20037, EUA.