

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LA RESPUESTA INMUNE FRENTE AL SARAMPIÓN EN NIÑOS PRE-ESCOLARES VENEZOLANOS VACUNADOS

**Natalia Pino¹,
Benito Infante²,
María Teresa Zabala²,
Raimundo Cordero³,
Isabel Hagel¹**

¹Sección de Inmunoquímica, Instituto de Biomedicina, Parroquia San José. isabelhagel@yahoo.com

²Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Nutrición

³Cátedra de Bioquímica "A", Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, UCV.

Resumen

Se estudió la relación entre malnutrición y anticuerpos frente al sarampión en 245 niños (4-7 años) vacunados con la trivalente viral, de distintas comunidades de la costa del Estado Miranda y del Estado Sucre. Se realizó una evaluación clínica incluyendo revisión de tarjetas de inmunización. Se determinaron los indicadores antropométricos peso/talla, talla/edad y peso/edad e índice de masa corporal según patrones de OMS. Los niños se clasificaron de acuerdo a los resultados obtenidos por debajo o igual al percentil 10 y mayor de dicho percentil para cada parámetro antropométrico. Los niveles séricos de IgG anti-sarampión se determinaron mediante ELISA comercial. Para medir el índice de avidez se modificó el ensayo de ELISA empleando NaSCN (1M). Se encontró que en el medio urbano el 7, 5% de los niños presentaron valores de percentil talla/edad < 10, mientras en la zona rural esta proporción fue de 13,39%. Con respecto al indicador peso/edad se encontró que en el medio urbano 5,74% de los niños presentaron valores < percentil 10 mientras en el rural fue 27,6% de los niños. Con respecto al peso/talla la proporción de niños con percentiles <10 fue de 4,3% y de 28,2% en el rural. La proporción de niños con Índice de masa corporal (IMC) <percentil 10 fue de 2,8% en el medio urbano y de 30,2% en el medio rural. La mediana de los valores séricos de IgG anti-sarampión entre los niños con indicadores antropométricos (Peso/edad, Peso/Talla e IMC) < percentil 10 fue significativamente más baja que entre los niños con valores \geq percentil 10, independientemente de la procedencia. No hubo diferencias significativas en cuanto a la afinidad entre los grupos. Se encontró una asociación positiva entre los indicadores peso/talla ($p < 0.001$), IMC ($p < 0.001$), peso/edad ($p < 0.005$) y talla/edad ($p < 0.05$) con los niveles de anticuerpos IgG anti-sarampión mas no con la afinidad de los anticuerpos.

Palabras clave: sarampión, vacuna, niños venezolanos.

RELATIONSHIP BETWEEN ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AND THE INMUNE RESPONSE OF INMUNALIZED PRESCHOOL CHILDRENS AGAINST MEASLES

Abstract

We studied the relationship between malnutrition and measles antibodies in 245 children (4-7 years), vaccinated with the MMR vaccine, from different

communities of the Venezuelan coast. We carried out a clinical evaluation including immunization card check. Anthropometric indicators were determined (weight / height, height / age and weight / age as well as the body mass index (BMI)) according to WHO standards. The children were classified according to the results in below or equal to the 10th percentile and greater than the 10th percentile for each anthropometric parameter. Serum levels of anti-measles IgG were determined by commercial ELISA. To measure the avidity index the ELISA assay was modified using NaSCN (1M). It was found that in urban areas 7.5% of the urban children and 13.39% of the rural group presented percentile values of height / age <10. With respect to weight / age it was found that 5.74% of the urban children and 27% of the rural group had values < 10 percentile. With respect to the weight / height ratio 4.3% of the urban children and 28.2% in rural areas were found to be under percentile 10th. The proportion of children with BMI <10th percentile was 2.8% in urban and 30.2% in rural areas. The median of serum values of IgG anti-measles among children with anthropometric indicators (weight/age, Weight/height and BMI) under percentile 10 was significantly lower ($p < 0.001$) than those of the children with anthropometric values \geq percentile 10 regardless the provenance of the children. There were no significant differences in the affinity values of these antibodies between rural and urban groups. We found a positive association between weight / height ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$), weight / age ($p < 0.005$) and height / age ($p < 0.05$) with the IgG antibody levels anti-measles but not with the affinity antibody values.

Keywords: Sarampion, Venezuelan kids, antibody.

Introducción

A pesar de que la incidencia de sarampión ha tenido un marcado descenso desde la introducción y el uso generalizado de la vacuna trivalente viral (Sarampión, rubeola, parotiditis) durante el año 2008 esta infección causó 164.000 defunciones a nivel mundial en niños menores de 5 años ocurriendo más del 95% en países en vías de desarrollo (OMS, 2009). El sarampión se transmite mediante secreciones faríngeas o nasales de una persona infectada al entrar en contacto con la mucosa del tracto respiratorio superior. Los viriones son transportados a los ganglios linfáticos a través de las células dendríticas y macrófagos alveolares infectados (McChesney *y col.*, 1997). La replicación del virus en los tejidos linfoides es eficiente y el virus puede detectarse en células mononucleares de sangre periférica, incluyendo linfocitos T, B y monocitos entre 7 a 9 días después de la infección (McChesney *y col.*, 1997). Posteriormente el virus se disemina al tejido linfoide distal y a las células epiteliales y endoteliales en múltiples tejidos y órganos (Ludlow *y col.*, 2009). Después de un período de incubación de 10 a 14 días comienzan a manifestarse los signos y síntomas de la infección como tos, fiebre, conjuntivitis, rash maculopapular generalizado y manchas de koplinsk (OMS, 2009). Al inicio del rash cutáneo se pueden detectar en circulación linfocitos activados y anticuerpos IgM específicos para el virus, donde particularmente las células T CD8+ juegan un papel importante en el control de la carga viral (Perman *y col.*, 2003). La aparición del rash coincide también con la producción de anticuerpos IgM anti-sarampión, que alcanzan sus máximos niveles el día 7 luego de la aparición del eritema y pueden persistir durante un mes (Duke *y col.*, 2003). Mientras, los anticuerpos IgG específicos alcanzan sus niveles más elevados luego de cuatro semanas de la aparición

del rash. Los niveles de anticuerpos IgG son anticuerpos de memoria y confieren por lo tanto inmunidad a largo plazo (Isa *y col.*, 2001). Ejercen función de neutralización impidiendo la infección de nuevas células en los tejidos afectados (Isa *y col.*, 2001). En Venezuela la cobertura de la vacuna es amplia y sólo se han producido algunos brotes de la infección en los últimos 5 años (Boletín Epidemiológico de Salud, 2011). Sin embargo la malnutrición que se observa en algunos grupos de niños particularmente en el medio rural (Hagel *y col.*, 2003) podrían influir en la efectividad de la vacuna y la erradicación total de esta enfermedad prevenible de la infancia. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de parámetros antropométricos con los niveles y el índice de avididad de los niveles de IgG anti-sarampión en una población de niños pre-escolares, vacunados provenientes de distintas comunidades de la costa oriental del país.

Materiales y métodos

Población: Se realizó un estudio transversal en una muestra de 245 niños provenientes de distintas comunidades de pescadores en la región de Barlovento del Estado Miranda y de la Península de Paria en el Estado Sucre. En el estudio se incluyeron niños de edades entre 4 a 7 años (Media \pm DS: 5,2 \pm 1.8) con una proporción balanceada de sexos, quienes recibieron la dosis de la vacuna trivalente viral entre los 12 y los 18 meses de vida. La vacuna trivalente viral aprobada por la OMS, es una mezcla liofilizada de virus atenuados de las cepas Schwarz del **Sarampión**, RIT 4385 de **Parotiditis** (derivada de la cepa Jeryl Lynn) y Wistar RA 27/3 de la **Rubéola**, obtenidas por separado por propagación en cultivos tisulares de embrión de pollo (parotiditis y sarampión) o en células diploides humanas MRC5 (Rubéola) (OMS, 2009). Asimismo, se incluyó un grupo control conformado por 92 niños

pre-escolares, de edades comprendidas entre 4 a 7 años provenientes de una escuela del Distrito Capital con una amplia cobertura de la vacuna trivalente viral (97%). Como criterio de exclusión, se utilizó la presencia de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, así como de enfermedades malignas y la falta de comprobación mediante tarjeta de vacunas de haber recibido al menos una dosis de la vacuna trivalente viral. Este estudio se realizó bajo el consentimiento informado por escrito de los representantes legales de los niños y el protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Biomedicina.

Evaluación clínica: A cada niño se le realizó una evaluación clínica basada en un interrogatorio a los padres, la revisión de las tarjetas de inmunización y un examen físico integral (realizado por los médicos de las comunidades y pediatras del Instituto de Biomedicina). El protocolo clínico fue aprobado previamente por el Departamento de Epidemiología del Instituto de Biomedicina y todas las salidas de campo fueron supervisadas por personal médico perteneciente a dicha Institución.

Evaluación Nutricional: La evaluación antropométrica fue realizada de acuerdo a los métodos descritos por Gorstein y col., 1994. La talla de cada niño se midió utilizando un estadiómetro tipo Harpende y el peso a través de una balanza DETECTO (± 0.1 kg). Los indicadores de crecimiento peso/talla, talla/edad y peso/edad, así como el índice de masa corporal se determinaron según las curvas de crecimiento elaboradas por el Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela con los valores publicados por la OMS (Lopez y Landaeta, 1991). Para efectos de este trabajo los niños se clasificaron de acuerdo a los resultados obtenidos en dos categorías: por debajo o igual al percentil 10 y mayor de dicho percentil para cada parámetro antropométrico.

Determinación de IgG anti-sarampión: A cada niño se le tomó una muestra de sangre sin anticoagulante (2 ml) para obtener el suero, en el cual se determinaron los niveles y el índice de avidéz de IgG anti-sarampión. Los niveles de IgG anti-sarampión en muestras de suero se determinaron a través de una técnica de ELISA utilizando un ensayo comercial (Wampole Measles IgG ELISA II test system, Alere, CA, USA). Las muestras de suero fueron agregadas por duplicado. Los resultados se expresaron en UI/ml. El valor de corte de positividad para este Kit es de 15 UI/mL. Para medir el índice de avidéz de las inmunoglobulinas IgG anti-sarampión se modificó el ensayo de ELISA comercial de acuerdo a Goldblatt y colaboradores (1997), en la cual se empleó Tiocianato de Sodio (NaSCN) como ion caotrópico a una concentración de 1M. Para el ensayo de avidéz se incuban los sueros por duplicado y después de 1 hora de incubación con los sueros, posterior a los lavados, se realizó una incubación en la cual un pozo de cada duplicado se incubó con 100 μ l de PBS-Tween 20 y el otro pozo con NaSCN (1M) durante 30 minutos a 37 °C. Los últimos lavados se realizaron con PBS-Tween 20 para ambos pozos. Posteriormente, se continuó la técnica de acuerdo a instrucciones del KIT comercial. La lectura de las densidades ópticas (UDO) se realizó a una longitud de onda de 492 nm. El índice de avidéz (IA %) se calculó mediante la siguiente fórmula: $IA = \frac{UDO \text{ del pozo lavado con NaSCN } 6M}{UDO \text{ del pozo lavado con PBS Tween } 20} \times 100$. Los resultados se interpretaron de la siguiente manera: Índice de Avidéz < 30% = avidéz baja. Índice de Avidéz de 30% a 50% = avidéz moderada. Índice de Avidéz > 50% = avidéz elevada.

Análisis estadístico: El análisis de los datos se realizó empleando los programas Graph Pad In Stat, Versión 3.00 para Windows, San Diego California, USA y Graph Pad Prisma 5 Versión 5.01. Se

realizó un análisis estadístico descriptivo donde se compararon los niveles y el índice de avidéz de los anticuerpos IgG anti-sarampión empleando métodos no paramétricos (prueba ANOVA de Kruskal-Wallis). La comparación de los parámetros antropométricos entre los diferentes grupos de niños de acuerdo a la procedencia se realizó empleando la prueba exacta de Fisher. Para determinar la asociación entre parámetros antropométricos y variables inmunológicas se realizó un estudio correlativo no paramétrico (prueba de correlación de Spearman) entre los valores de las concentraciones totales e índice de avidéz de anticuerpos anti-sarampión con los valores de los percentiles de los indicadores antropométricos obtenidos para cada niño evaluado y entre los niveles de anticuerpos IgG anti-sarampión con la edad de los niños.

Resultados

Descripción de la población

Estudiamos una población no seleccionada de 254 niños provenientes de distintas comunidades de pescadores la región de Barlovento en el Estado Miranda y de la Península de Paria en el Estado Sucre, desde Enero del 2009 hasta Diciembre del 2010. En el estudio se incluyeron niños de edades entre 4 a 7 años con una proporción balanceada de sexos, quienes recibieron 1 dosis de la vacuna trivalente viral entre los 12 y los 18 meses de vida. Sin embargo entre la población total infantil de estas comunidades la cobertura de la vacuna trivalente viral fue sólo de 67% conforme a los datos suministrados por los padres y representantes y la revisión respectiva de la tarjeta de vacuna. Aquellos niños no vacunados fueron excluidos de este estudio en particular. Es importante señalar que las escuelas de estas comunidades se benefician del Programa de Alimentación Escolar (PAE) del Ministerio del Poder Popular para la Educación y que los niños pre-

escolares evaluados habían recibido 3 comidas diarias, balanceadas (de acuerdo al programa) durante los 8 meses previos a la evaluación. Asimismo, se incluyó en este estudio un grupo control conformado por 76 niños pre-escolares, de edades comprendidas entre 4 a 7 años provenientes de una escuela del Distrito Capital ubicada en la parroquia San José en donde la mayoría de los niños que acuden a esta escuela provienen de hogares con infraestructura adecuada. Además se observó una amplia cobertura de la vacuna trivalente viral (97 %).

Evaluación clínica: Se realizó una evaluación clínica integral de los niños de las comunidades rurales. Se encontró una prevalencia importante (26%) de infecciones en piel y del tracto respiratorio superior (22%). También se encontró que el 12% de los niños manifestaron al menos un signo (dolor abdominal, diarrea, vómitos) característico de infecciones intestinales. Aun cuando no se han reportado casos de sarampión en estas comunidades, 11% de los niños habían sufrido de parotiditis posterior a la fecha de vacunación. En cambio la presencia de infecciones de piel (11%) y tracto respiratorio (12%) fue menor en los niños de la escuela de la región Capital y no se presentaron casos de parotiditis ni síntomas de infecciones virales.

Evaluación antropométrica: La tabla I representa el número de niños según su procedencia con valores de percentiles ≥ 10 o < 10 para cada uno de los indicadores antropométricos evaluados:

Talla/Edad, Peso/Edad, Peso/Talla, e Índice de Masa Corporal (IMC). Se encontraron diferencias significativas para todos los indicadores entre los niños provenientes del medio urbano comparado con el rural ($p < 0.0001$) a excepción del índice Talla/Edad. En el medio urbano el 7,5% de los niños presentaron valores de percentil de talla/edad < 10 mientras que en el medio rural esta proporción fue de 13,39%. Con respecto al indicador Peso/Edad se encontró que en el medio urbano 5.74% de los niños presentaron valores $<$ al percentil 10 mientras que en el rural 27,6% de los niños presentaron valores $<$ a percentil 10. Con respecto al Peso/Talla la proporción de niños con percentiles < 10 fue de 4.3% mientras que en el medio rural fue de 28,2%. La proporción de niños con IMC $<$ percentil 10 fue de 2.8% en el medio urbano y de 30.2% en el medio rural.

Niveles séricos de Anticuerpos IgG anti sarampión: La tabla II presenta la distribución de los niveles de IgG anti-sarampión de acuerdo al estado nutricional y procedencia de los niños. Se aplicó la prueba de ANOVA no paramétrica (Kruskal Wallis Test) para comparar las diferencias en los niveles de anticuerpos entre los grupos de niños con valores antropométricos $<$ percentil 10 y con valores \geq percentil 10 para cada indicador: Talla/Edad, Peso/Edad, Peso/Talla e IMC de acuerdo a la procedencia (urbana y rural). Se encontró que la mediana de los valores séricos de IgG anti-sarampión fue significativamente más baja ($p < 0.005$) en los niños que

presentaron valores $<$ percentil 10 para los indicadores Peso/Edad, Peso/Talla e IMC independientemente de la procedencia (Tabla II). También se observó que entre los grupos de niños con valores de IMC $<$ percentil 10, aquellos provenientes del medio rural presentaron aún menores niveles de IgG anti-sarampión ($p < 0.005$). No se encontró correlación significativa entre la edad y los niveles de anticuerpos anti-sarampión (Spearman r : -0.090; $p = 0,128$) en este grupo particular de pre-escolares.

Afinidad de los anticuerpos IgG anti-sarampión: Se comparó mediante chi cuadrado la proporción de niños cuyo porcentaje (%) de afinidad de anticuerpos IgG fuese igual o mayor a 50% con la proporción de niños que mostraron un porcentaje (%) de afinidad menor que el 50% entre los niños del medio rural con el urbano encontrándose que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de niños con anticuerpos de alta o baja afinidad entre los grupos rural y urbano (Figura I). La mayoría de los niños (92% en el medio urbano y 89% en el medio rural) presentaron valores de avidéz de anticuerpos $> 50\%$. No hubo diferencias con respecto al estado nutricional en cuanto a la avidéz.

Correlaciones entre indicadores antropométricos y parámetros de la respuesta inmune: En la tabla III se observan los valores de las correlaciones de Spearman entre distintos indicadores antropométricos con los niveles séricos

Tabla I: Distribución de la población infantil evaluada según valores antropométricos y procedencia.

	Urbano		Rural		valor p	Odds ratio	95% Intervalo de confianza
	$<$ percentil 10	\geq percentil 10	$<$ percentil 10	\geq percentil 10			
Talla/Edad	6	86	30	224	0,169	0,520	0,209-1,296
Peso/Edad	5	87	55	199	0,0002	0,207	0,080-0,537
Peso/Talla	4	88	56	198	$< 0,0001$	0,060	0,056-0,457
IMC	3	89	59	195	$< 0,0001$	0,112	0,033-0,365

Tabla II: Distribución de los valores de IgG anti sarampión (UI/mL) de acuerdo al estado nutricional y procedencia de los niños.

	Rural(percentil<10)	Rural(>percentil 10)	Urbano(percentil<10)	Urbano (>percentil10)
Talla/Edad				
N	14	240	5	71
Mediana	25	26	33	31
Media	26,57	32,6	33	32,59
Desviación estándar	6,173	19,02	8,337	10,06
Límite inferior 95% IC	23,01	30,18	22,65	30,21
Límite superior 95% IC	30,14	35,02	43,35	34,97
Peso/Edad				
N	23	231	12	64
Mediana	21	26	28	32
Media	21,83	33,31	27,67	33,55
Desviación estándar	4,783	19,13	7,62	10,06
Límite inferior 95% IC	19,76	30,83	22,83	31,04
Límite superior 95% IC	23,89	35,79	32,51	36,06
Peso/Talla				
N	23	231	13	63
Mediana	21	26	21	33
Media	21,32	33,3	22,69	34,66
Desviación estándar	4,7	17,1	5,18	9,41
Límite inferior 95% IC	19,75	30,84	19,55	32,99
Límite superior 95% IC	23,89	35,77	25,82	35,07
Talla/Edad				
N	45	209	13	63
Mediana	21	26	21	36
Media	27,33	33,33	22,38	34,73
Desviación estándar	16,27	18,92	4,95	9,35
Límite inferior 95% IC	22,44	30,76	19,38	32,37
Límite superior 95% IC	32,22	35,89	25,38	37,08

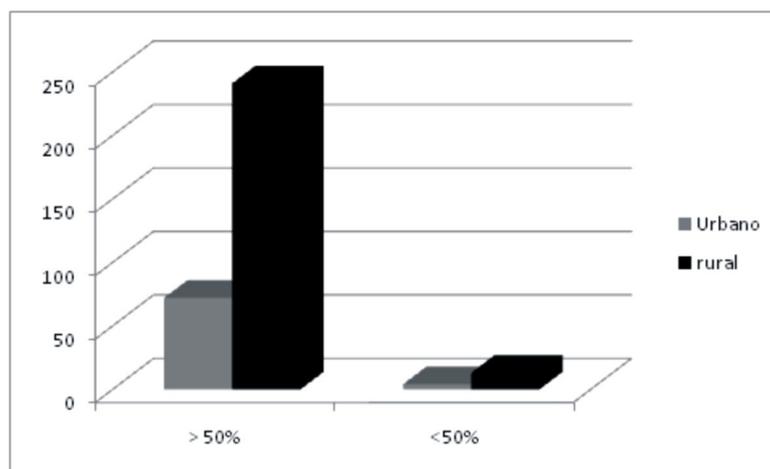
**Figura I:** Distribución de la población estudiada de acuerdo al porcentaje de avididad de anticuerpos IgG anti-sarampión.

Tabla III. Correlación entre los distintos parámetros antropométricos y los niveles de IgG anti-sarampión en la población infantil evaluada.

	Talla/Edad	Peso/Edad	Peso/Talla	IMC
n	307	307	307	307
Spearman r	0,125	0,383	0,56	0,454
95% Intervalo de confianza	0,014-0,241	0,276-0,483	0,467-0,648	0,359-0,545
valor p	0,028	0,005	0,0001	0,0001
Significancia	*	**	***	***

de anticuerpos IgG anti-sarampión. Se encontró una asociación positiva entre los indicadores Peso/Talla ($p < 0.001$), IMC ($p < 0.001$) y Peso/Edad ($p < 0.0005$) con los niveles de anticuerpos IgG anti-sarampión. También se observó una correlación significativa menor ($p < 0.05$) con el indicador Talla/Edad. La tabla IV muestra que no hubo asociaciones entre los indicadores antropométricos y la afinidad de los anticuerpos.

Discusión

La malnutrición es un problema que persiste entre la población infantil Venezolana en el medio rural a pesar de los esfuerzos realizados por el Estado mediante la implementación de distintos programas (República Bolivariana de Venezuela, Gabinete Social, 2004) que tienen como objetivo mejorar la calidad de vida de los niños venezolanos. En estas comunidades, los niños disfrutaban del Programa de Alimentación Escolar (PAE). Sin embargo por ser pre-escolares, el lapso de tiempo durante el cual han recibido el programa de alimentación, posiblemente no ha sido suficiente para recuperar en todos los niños los valores

de los indicadores antropométricos. En este sentido observamos una proporción apreciable de niños con déficit en cuanto a los indicadores Peso/Edad, Peso/Talla e IMC, coincidiendo con resultados obtenidos de trabajos anteriores realizados en grupos de escolares de estas mismas escuelas (Infante y col., 2008). Es posible que la alta frecuencia de infecciones continuas observadas en este grupo de niños, las cuales comprometen las reservas calóricas (Hagel y col., 2011), pudiera ser un factor importante en la recuperación del estado nutricional que se espera como producto de la acción del PAE (Infante y col., 2008). Estos resultados sugieren la necesidad de ampliar los programas de asistencia a la alimentación desde la primera infancia particularmente en comunidades rurales de alto riesgo social. Por otra parte, los programas para mejorar la nutrición deben ser implementados integralmente mejorando la infraestructura sanitaria e incorporando programas de educación sustentables en el tiempo con la participación activa de la comunidad que permita mejorar las condiciones

sanitarias para reducir la incidencia de infecciones.

Evaluamos también el comportamiento de los anticuerpos IgG anti-sarampión en niños pre-escolares que fueron inmunizados con la vacuna trivalente viral entre los 12 y los 18 meses de edad. Se observó que en el grupo de niños con valores antropométricos <percentil 10 la mediana de los valores totales de anticuerpos IgG frente al sarampión fue significativamente menor comparado con lo observado en aquellos niños con valores antropométricos \geq que el percentil 10 indicando un efecto importante del estado nutricional en la capacidad de respuesta frente a la vacuna. Además se encontró una fuerte influencia de los indicadores antropométricos, particularmente Peso/Talla e IMC en los niveles de este anticuerpo independientemente de la procedencia de los niños (rural o urbana). Estos resultados sugieren que en estos niños, la adecuación calórica es un factor importante en el mantenimiento de la producción de anticuerpos frente a la vacuna en el tiempo. Otros trabajos

Tabla IV. Correlación entre los distintos parámetros antropométricos y el % de avidez de los niveles de IgG anti-sarampión en la población evaluada.

	Talla/Edad	Peso/Edad	Peso/Talla	IMC
n	307	307	307	307
Spearman r	0,035	0,383	0,56	0,454
95% Intervalo de confianza	0,005-0,075	0,015-0,273	0,017-0,286	0,020-0,314
valor p	0,54	0,065	0,07	0,09
Significancia	ns	ns	ns	ns

realizados en grupos de niños de países en vías de desarrollo han mostrado que la malnutrición puede afectar la capacidad de producir niveles adecuados de anticuerpos frente a las vacunas. Por ejemplo, en un estudio realizado en Uganda se demostró una asociación positiva de la talla baja (indicador de malnutrición proteico-calórica crónica) con una respuesta de anticuerpos IgG anti-sarampión deficiente en los niños vacunados contra el virus (Waibale *et al.*, 1999). Otros estudios han demostrado que los niños bajo condiciones de malnutrición extrema, tales como marasmo (deficiencia calórica severa) y kwashiorkor (deficiencia proteica severa) respondieron de forma deficiente a la inmunización contra la tuberculosis, el polio y sarampión (Adeiga *et al.*, 1994). Sin embargo, se ha demostrado que otros factores podrían influir también en la pérdida de la capacidad de producir anticuerpos anti-sarampión en individuos vacunados. Aunque en este trabajo no encontramos ningún efecto de la edad, posiblemente porque se trata de un grupo homogéneo perteneciente a un grupo etario determinado (4-7 años), otros trabajos realizados en países desarrollados han demostrado que un efecto importante de la edad en la persistencia de los niveles de anticuerpos IgG anti-sarampión en niños que han recibido la vacuna trivalente viral, siendo estos anticuerpos significativamente más elevados en niños menores de 4 años (Kakoulidou *et al.*, 2013). Otro aspecto importante es el número de dosis de la vacuna. Trabajos realizados en otros países han demostrado que niños cuya respuesta inmunológica frente a la primera dosis de vacuna no es adecuada, elevan sus títulos de anticuerpos frente a una segunda dosis en el 97% de los casos (OMS, 2009). Otros estudios muestran que pacientes correctamente vacunados tienen persistencia de anticuerpos más allá de los 26 a 33 años post-vacunación (OMS, 2009). De esta manera la OMS recomienda actualmente

como mejor estrategia de protección, la administración de 2 dosis de vacuna (a los 12 meses y a los 6 años) mediante un programa regular (OMS, 2009). En este trabajo encontramos que solo el 15 % de los niños de 6 y 7 años procedentes de estas comunidades rurales muestra, de acuerdo a su tarjeta de vacunación, haber recibido la segunda dosis de la vacuna trivalente viral. Más aun en el medio urbano solo el 65% de los niños de 6 y 7 años vacunados había recibido la segunda dosis. Sin embargo a pesar de la disminución de los niveles de anticuerpos observada, el índice de avidez de las inmunoglobulinas IgG anti-sarampión fue adecuado (>50%) en el 93% de los niños independientemente de su procedencia (rural o urbana) no observándose ninguna influencia del estado nutricional sobre este parámetro. Ha sido propuesto que los procesos que ocurren para dar lugar a la producción de anticuerpos frente a las vacunas se encuentran compartamentalizados. Así, los anticuerpos producto de procesos de memoria inmunológica son producidos por células plasmáticas de larga vida en forma continua en la médula ósea en el individuo, mientras que los procesos de maduración de la afinidad son llevados a cabo por células B específicas de memoria en los centros germinales las cuales pueden dar lugar a nuevas células plasmáticas cuando es necesario frente a nuevos retos antigénicos (Ammana *et al.*, 2007). Se ha demostrado por ejemplo, que niños vacunados con bajos títulos de anticuerpos poseen números normales de células B de memoria específicas para antígenos del sarampión (Kakoulidou *et al.*, 2013). De esta manera la posibilidad de que factores como el estado nutricional afecten la producción continua de anticuerpos por células plasmáticas independientemente de los procesos de afinidad debería ser estudiada con mayor profundidad. Es importante mencionar que a pesar de los bajos niveles de anticuerpos observados, no se han reportado

casos clínicos de sarampión en estas comunidades, demostrándose que aún en las condiciones ambientales descritas la vacuna protege a estos niños frente a la infección por sarampión. Sin embargo vale la pena destacar la elevada incidencia de parotiditis entre los niños inmunizados con esta vacuna entre la población rural evaluada. De hecho se ha reportado que la vacuna trivalente viral no tiene la misma eficiencia para cada una de las infecciones virales (sarampión, rubeola, paperas) y otros autores han reportado la ocurrencia de casos de parotiditis en niños vacunados (De Ory, 2007). Esta condición podría ser más crítica en niños en situación de riesgo nutricional.

Por otra parte, otros factores ambientales como las infecciones continuas presentes en poblaciones infantiles en estado de pobreza, pueden afectar la eficiencia frente a las vacunas (OMS, 2009). En este sentido, actualmente estamos estudiando el posible efecto que las infecciones helmínticas crónicas las cuales ejercen un papel modulador sobre la respuesta inmune (Hagel *et al.*, 2011) podrían tener en la eficiencia de la vacuna trivalente viral. Los resultados de este trabajo son preliminares y constituyen el inicio de un proyecto de investigación más amplio en el cual estamos estudiando en distintos grupos de la población infantil venezolana la eficiencia de la vacuna trivalente viral así como los factores que pueden influir en la misma. Sin embargo podemos concluir que la implementación de un programa regular de aplicación de la segunda dosis en la población infantil acompañado de la ampliación del programa de seguridad alimentaria que benefician a la población infantil aunado al diseño e implementación de programas de saneamiento ambiental contribuiría a la mejoría de la respuesta inmune a la trivalente viral en su conjunto y posiblemente a la disminución de los casos de parotiditis que se observó en estos niños pre-escolares.

Este proyecto está siendo financiado por los proyectos FONACIT 2012001406 y FONACIT 2012001247.

Referencias

- ADEIGA, A., AKINOSHO, R., ONYEWUCHE, J. (1994). *Evaluation of immune response in infants with different nutritional status: vaccinated against tuberculosis, measles and poliomyelitis*. J Trop pediatr 40:345-50.
- AMANNA, I., CARLSON, N., SLIFKA, M. (2007). *Duration of Humoral Immunity to Common Viral and Vaccine Antigens*. N Engl J Med 357:1903-15.
- GABINETE SOCIAL REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA. (2004). *Cumpliendo con las metas del Milenio*. CDB Publishers. pp: 75-86.
- DE ORY, F., SANZ, J., GARCÍA, E., BERMEJO, M. (2007). *La vacuna triple vírica: viejos virus, nuevos problemas*. Enferm Infec Microbiol Clin 25(4):227- 229.
- DUKE, T., MGONE, C. (2003). *Measles: not just another viral exanthem*. Lancet. 2003;361:763-73.
- ESTADÍSTICAS DE SALUD. VENEZUELA. (2011). *Boletín Epidemiológico*. Ministerio de Salud de Venezuela.
- GOLDBLATT, D. (1997). *Simple solid phase assays for avidity*. Approaches IAP, editor. Oxford: Oxford IRL Press.
- GORSTEIN, J., SULLIVAN, R., YIP, R. (1994). *Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry*. Bull World Health Organ. 72:273- 83.
- HAGEL, I, et al. (2003). *Defective regulation of the protective IgE response against the intestinal helminth Ascaris lumbricoides in malnourished children*. Journal of Tropical Pediatrics; 49, 1-7.
- HAGEL I, et al. (2011). *Co-infection with Ascaris lumbricoides modulates protective immune responses against Giardia duodenalis in school Venezuelan rural children*. Acta Tropica ,117:189-195.
- INFANTE, B. et al. (2008). *El comedor escolar. Estrategia nutricional para intervenir en salud pública y lograr bienestar en escolares en estado de pobreza*. Informe Médico. 10:7-12.
- ISA MB, MARTINEZ, L., GIORDANO, M., ZAPATA, M., PASEGUI, C., DE WOLFF., NATES, S., (2001). *Measles Virus-Specific Immunoglobulin G Isotype Immune Response in Early and Late Infections*. J Clin Microbiol. 39(1):170-4.
- LÓPEZ, M., LANDAETA, M., (1991). *Crecimiento y desarrollo, nutrición y adolescencia*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Centro de Estudios Biológicos para el Crecimiento y Desarrollo de Poblaciones de Venezuela (FUNDACREDESA).
- LUDLOW, M., ALLEN, I., SCHNEIDER-SCHAULIES, J. (2009). *Systemic spread of measles virus: overcoming the epithelial and endothelial barriers*. Thromb Haemost. 102:1050-6.
- McCHESNEY, M.B., MILLER, C. J., ROTA, P. A., ZHU, Y.D., ANTIPA, L., LERCHE, N. W., AHMED, R., BELLINI, W.J., (1997). *Experimental measles. I. Pathogenesis in the normal and the immunized host*. Virology. 233:74-84.
- NILSSON A., JOHANSEN K. (2013). *Kinetics of antibody and memory B cell responses after MMR immunization in children and young adults*. Vaccine 31: 711- 717.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. (2009). *Consejo consultivo. Eliminación mundial del sarampión*. 125ª reunión EB125/4.
- WAIBALE, P., BOWLIN, S. J., MONTIMER, J. R., E. A., WHALEN, C. (1999). *The effect of human immunodeficiency virus-1 infection and stunting on measles immunoglobulin-G levels in children vaccinated against measles in Uganda*. Int J Epidemiol. 28:341-346.