

Encuesta serológica nacional del sarampión en niños: evidencias para su eliminación

Juan Ruiz-Gómez, MC,⁽¹⁾ José Luis Valdespino, MC, MSP,⁽²⁾ Gustavo Olaiz-Fernández, MC, MSP,⁽³⁾
Eloísa Arias-Toledo, Ing Biot,⁽¹⁾ Jaime Sepúlveda, MC, M en C, D en C.⁽¹⁾

Ruiz-Gómez J, Valdespino JL, Olaiz-Fernández G,
Arias-Toledo E, Sepúlveda J.

Encuesta serológica nacional del sarampión en niños:
evidencias para su eliminación.

Salud Pública Mex 2007;49 suppl 3:S370-S376.

Ruiz-Gómez J, Valdespino JL, Olaiz-Fernández G,
Arias-Toledo E, Sepúlveda J.

Measles serologic survey in Mexican children:
evidence for its elimination in Mexico.

Salud Pública Mex 2007;49 suppl 3:S370-S376.

Resumen

Objetivo. Analizar la distribución y frecuencia de anticuerpos protectores contra sarampión en una muestra representativa estatal en niños de 1-9 años, así como contribuir a la evaluación de los programas de vacunación contra este agente.

Material y métodos. Se estudió la presencia de anticuerpos contra el virus del sarampión en una muestra de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Los sueros se recolectaron de noviembre de 1999 a junio de 2000. La muestra consta de 6 270 niños y se utilizó la técnica de reducción de placas por neutralización. **Resultados.** La seropositividad ($>120 \text{ UI/L}$) de los niños de 1-4 años fue menor que la de los niños de 5-9 años, 98.3% [IC95% 97.7-98.8] contra 99.4% [IC95% 99.2-99.6, $p<0.001$]. Los niveles de seropositividad se incrementaron con el número de dosis de vacuna de sarampión o sarampión-rubeola-parotiditis y no dependen de género, residencia o nivel socioeconómico. **Conclusiones.** Los resultados muestran que existe una cobertura adecuada en la vacunación; sin embargo, al expandir los datos se observó que existen 417 000 niños que presentaron títulos negativos de anticuerpos, por lo que son susceptibles de adquirir, transmitir el virus y contribuir a la generación de brotes de la enfermedad.

Palabras clave: vacunación contra sarampión; seroepidemiología; Encuesta Nacional de Salud; inmunidad contra sarampión; técnica de reducción de placas por neutralización; México

Abstract

Objective. To analyze the frequency and distribution of protective antibodies against measles in a sample of children from 1-9 years old representative of each of the 32 states in Mexico; to contribute to the evaluation of the measles vaccination programs. **Material and Methods.** Measles antibodies (plaque reduction neutralization (PRN) assay) were studied in 6 270 sera selected from the 24 232 sera from children 1-9 years of age, collected by the 2000 National Health Survey (ENSA 2000) that was conducted from November 1999 to June 2000. **Results.** Proportion of seropositive samples ($>120 \text{ IU/L}$) among 1-4 year-old children (98.3% [95%CI: 97.7-98.8]) was less than that of 5-9 year-old children (99.4% [95%CI: 99.2-99.6]; $p<0.001$). Seropositivity was associated with the number of measles and/or measles-rubella-mumps vaccine doses and was not associated with gender, place of residence or socio-economic status. **Conclusions.** The results show that there is adequate vaccination coverage. However, the expansion of data revealed that there are 417 000 children with negative antibody titers who are susceptible to acquiring the disease, transmitting the virus and causing outbreaks.

Key words: measles vaccination; seroepidemiology; National Health Survey; measles-immunity; plaque reduction neutralization (PRN) assay; Mexico

(1) Instituto Nacional de Salud Pública. México.

(2) Instituto Nacional de Salud Pública; actualmente en el Laboratorio de Biológicos y Reactivos de México (Birmex).

(3) Secretaría de Salud. México.

Durante las tres últimas décadas se han adoptado en México diversas medidas para controlar primero y eliminar después el sarampión, lo que ha resultado en la reducción de las defunciones y los casos de esta enfermedad.^{1,2} La introducción de las campañas masivas de vacunación contra sarampión en 1973 trajo como resultado que se redujeran de 177 casos por cada 100 000 habitantes a sólo 2.5 casos por cada 100 000 en 1975.³ En México, la baja cobertura de vacunación en los niños de la población propició brotes de enfermedad en las décadas de los setenta, ochenta y principios de los noventa. La última gran epidemia de sarampión ocurrió entre 1989 y 1990, con 70 000 casos y 6 000 defunciones por este virus. Estos últimos brotes se relacionaron de forma parcial con casos en escolares y adolescentes como consecuencia de la inmunidad transitoria producida por una sola dosis de vacuna de sarampión. A partir de 1991 se introdujo una dosis de refuerzo a los seis años. Entre los años 1996 y 2006 han ocurrido casos atribuidos a cepas importadas, sin la mediación de una transmisión autóctona.* Los casos recientes por cepas provenientes de Asia y otros sitios enfatizan la necesidad de mejorar las altas coberturas de vacunación, dado que se han registrado más de 100 casos a partir del año 2000.^{4,5}

Las fallas en la vacunación son uno de los obstáculos para el control del sarampión. Los factores que contribuyen a esto son la persistencia de los anticuerpos maternos, la declinación paulatina de los anticuerpos que crea la vacunación, la escasa respuesta que induce la vacunación primaria en sujetos con anticuerpos maternos y la termosensibilidad de la cepa vacunal; todo ello, además del control inadecuado de la vacuna, produce una baja respuesta inmunológica.^{3,6,7}

De modo adicional, las dificultades técnicas y administrativas y las condiciones económicas y sociales representan obstáculos para lograr coberturas universales de vacunación.

La medición de los niveles de anticuerpos en suero se ha usado como un marcador de una infección previa, ya sea por el virus silvestre o el virus vacunal,⁸ y se ha relacionado también con la protección contra la enfermedad.⁹ En la actualidad, la prueba de reducción de placas por neutralización (RPN) es la prueba estándar de neutralización para la detección de anticuerpos contra el virus del sarampión. Se ha demostrado que esta prueba es más sensible para la detección de anticuerpos antisarampión que la tradicional prueba de inhibición de la hemoaglutinación, la prueba de fijación del comple-

mento, y más sensible y específica que el inmunoensayo enzimático.⁸⁻¹⁰

Las encuestas seroepidemiológicas son de gran valor para determinar la inmunidad poblacional y han probado ser útiles en la planeación racional y la evaluación de las campañas de prevención y control de las enfermedades. En este estudio se analizó una muestra representativa de sueros de niños mexicanos de uno a nueve años, en busca de anticuerpos antisarampión para cuantificar los niveles de seropositividad y evaluar los factores de riesgo vinculados con la falta de anticuerpos. Dado que la población estudiada es un caso semejante al de algunas poblaciones de Latinoamérica, estos resultados pueden tener aplicación en las políticas de salud de esos países.

Entre 1988 y 1994 se llevó a cabo la recolección de sueros de la encuesta NHANES III (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III) en Estados Unidos y se procesaron sueros de 20 100 personas de seis o más años de edad. Los resultados indicaron seroprevalencias de 99% en individuos nacidos en la era prevacunal (antes de 1957), 81% en los nacidos entre 1967 y 1976, y 89% en los nacidos entre 1977 y 1988. Estos resultados explican la epidemia de sarampión que ocurrió también en ese país a finales de los años ochenta y principios de los noventa.¹¹

En 1987 se efectuó en México la primera encuesta nacional seroepidemiológica y en ella se procesaron 5 232 sueros de niños para determinar anticuerpos contra sarampión en la población de 12 a 59 meses (1-5 años), con la utilización de la prueba de inhibición de la hemoaglutinación. Se consideraron positivos aquéllos con titulaciones iguales o mayores a 1:4. Los resultados obtenidos indicaron que la seroprevalencia a nivel nacional fue de 76.2%. En relación con el antecedente vacunal, que se obtuvo de forma verbal, los seropositivos fueron 62.4% de los no vacunados (lo que indicaba una enorme transmisión del virus silvestre del sarampión) y 82.5% de los vacunados (atribuible a los virus silvestre y vacunal).¹²

Por lo anterior, las encuestas serológicas en sarampión son de utilidad y muestran evidencias más sólidas que las encuestas de cobertura de vacunación basadas en interrogatorio o documentos como la cartilla de vacunación.

Materiales y métodos

Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA-2000)

La Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA-2000) es una encuesta probabilística, multietápica, estratificada, y por

* Sepúlveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Improving child survival in Mexico: the diagonal approach. Lancet 2006. Documento no publicado.

conglomerados de viviendas, realizada por la Secretaría de Salud de México durante los meses de noviembre de 1999 a junio de 2000. El diseño de la investigación y los métodos usados ya se han descrito.¹³ Se tomó una muestra probabilística de 43 479 hogares (un total de 90 916 individuos, de los cuales 45 924 eran adultos, 21 390 adolescentes y 24 232 niños); la muestra se seleccionó mediante un diseño multietápico probabilístico con la finalidad de representar a la población mexicana civil, no institucionalizada, a niveles estatal y nacional. Para las entrevistas se contó con personal entrenado y la información recolectada tomó en cuenta las características del hogar y sociodemográficas, estatus de salud, uso de los servicios de salud y aspectos de comportamiento de los participantes; a cada uno de ellos se le tomó una muestra sanguínea. El tamaño de la muestra poblacional es suficiente para detectar condiciones de prevalencia menores de 6%, con un error relativo de estimación de 0.145 y un nivel de falta de respuesta de 35%. El estudio se llevó a cabo bajo los lineamientos éticos de la Reglamentación Mexicana.

Población de estudio

Del total de niños con edades comprendidas entre 1-9 años, se seleccionó de manera aleatoria a 6 270 niños; de éstos se almacenó una muestra de suero sanguíneo en el banco de sueros de la ENSA-2000, alojado en el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). El tamaño de la muestra se seleccionó con base en condiciones estimadas de prevalencia de al menos 90% con $\alpha= 0.05$ y $\beta= 0.20$.

Muestra de sangre y procesamiento

La toma de sangre se realizó mediante venopunción al vacío con tubos Vacutainer SST (Becton-Dickinson); 7 ml de sangre de cada participante se centrifugaron por siete minutos a 3 000 rpm en laboratorios locales; los tubos se conservaron en refrigeración a 4° C por no más de cinco días y se trasladaron al laboratorio del banco de sueros del INSP por vía aérea o terrestre en hieleras con refrigerantes. Una vez que los sueros arribaron al laboratorio se separaron en alícuotas y, de modo simultáneo, se elaboró la base electrónica de identificación y ubicación de cada suero dentro de las cámaras de nitrógeno líquido, donde las alícuotas se almacenaron a una temperatura de -150° C para su ulterior procesamiento.

Ensayo de presencia de anticuerpos

La técnica de reducción de placas por neutralización (RPN) se considera la técnica óptima para la detec-

ción de anticuerpos contra el virus de sarampión presentes en muestras de suero humano. Para encuestas serológicas de este tipo primero se realiza la técnica de RPN cualitativa que consiste en tamizar todas las muestras a la dilución 1:4. Se consideró que los sueros que presentaran dos o más unidades formadoras de placas (ufp) eran negativos. Esto se confirmó con la técnica de RPN cuantitativa y se realizaron diluciones seriadas de cada suero, primero en 1:8 hasta 1:256 con un factor de dilución 2. Los títulos de los sueros por RPN se calcularon por el método estadístico de Spearman-Karber y se definieron como la dilución del suero que reduce el número de placas en 50%. La interpretación de los resultados fue la siguiente: sueros con títulos ≥ 120 UI/L⁸ denotaron inmunidad y títulos menores indicaron susceptibilidad; esto significa que las personas con estos niveles de anticuerpos no están protegidos ante un brote de la enfermedad. Se utilizó como suero de referencia antisarampión el 66 / 202 del National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). La cepa empleada fue la Edmonston-Zagreb. El procedimiento de la técnica de RPN lo describió Albrecht.¹⁰ Se incubaron los sueros a 56° C por 30 minutos para inactivar el complemento y se realizaron las respectivas diluciones de los sueros problema y de referencia con la adición a éstos de un volumen igual de virus; se incubaron a 37° C por dos horas para inocular al final 100 μ L de la mezcla suero-virus en microplacas de seis pozos que contenían una monocapa de células Vero confluentes. Cada ensayo contó con sus respectivos controles (positivos y negativos) con el fin de mantener estandarizada la técnica y posibilitar la reproducibilidad de los resultados.

Análisis de datos

Dado que la ENSA-2000 utiliza muestras estratificadas en términos probabilísticos, todas las observaciones se calcularon con base en la ponderación de las muestras; esto consiste en los recíprocos de las probabilidades de muestreo, su ajuste a una no respuesta y la posterior estratificación por edad y sexo. El error estándar obtenido por los análisis ponderados en el sistema de análisis estadístico se adecuó a los efectos promedios de diseño (un radio de la varianza de un grupo de muestras por una muestra simple al azar del mismo tamaño) para la prevalencia generada por el SUDAAN 7.5.6, software para análisis de datos de encuestas (Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, EUA) y una media sobre el género y la categoría de cinco años de edad.¹⁴ También se consideraron los efectos adicionales del diseño en la selección probabilística de los 6 270 niños.

Las áreas urbanas se definieron como aquellas que tienen >15 000 habitantes, mientras que las áreas con

menor población se consideraron rurales. Sólo se incluyeron las dosis de vacuna que estaban documentadas en la cartilla nacional de vacunación.

Los niveles de seropositividad y susceptibilidad por grupos de edad, género, área de residencia y número de dosis de vacunas recibidas se calcularon con base en intervalos de confianza del 95% (*IC*) y valores de *p* por medio del procedimiento común de Mantel-Haenszel. Las comparaciones se analizaron con la prueba de la ji cuadrada o la prueba exacta de Fischer. Para el análisis de datos se usaron los programas SPSS y STATA 7.0 (Stata Corp, Santa Mónica, CA, EUA).

Resultados

Las características de la población de estudio se muestran en el cuadro I. La seropositividad general de la población es de 99.0% (*IC95%* 98.8-99.2). La media geométrica de los títulos para las muestras negativas es de 75 UI/L.

Los niveles de seropositividad de los niños de uno a cuatro años es de 98.3% (*IC95%* 97.7-98.7), menores que los niveles de los niños de 5-9 años (99.4%, *IC95%* 99.2-99.6); la diferencia es estadísticamente significativa, *p*<0.001. Los niveles de seropositividad fueron simi-

**Cuadro I
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO. MÉXICO, 1999-2000**

Factor de riesgo	Número total (%)	Número de niños con títulos >120 IU/L	Nivel de seropositividad (<i>IC95%</i>) (por cada 100 niños)	Número de niños con títulos <120 IU/L	Nivel de susceptibilidad (por cada 100 niños)	<i>RM</i> (<i>IC95%</i>)
Grupo de edad						
1-4	2 400 (38.3)	2 360	98.3 (97.7-98.7)	40	1.69	3.26 (1.98-5.38)*
5-9	3 870 (61.7)	3 850	99.4 (99.2-99.6)	20	0.52	
Género						
Masculino	3 181 (50.7)	3 151	99.1 (98.7-99.3)	30	0.95	0.97 (0.59-1.60)
Femenino	3 089 (49.3)	3 059	99.03 (98.6-99.3)	30	0.98	
Dosis de vacuna S/SRP[‡]						
0	232 (4.9)	215	92.7 (88.8-95.3)	17	7.91	10.19 (5.57-18.65)*
1	3 043 (64.7)	3 023	99.3 (99.0-99.6)	20	0.66	
2	1 416 (30.1)	1 414	99.8 (99.4-99.9)	2	0.14	
3	11 (0.2)	11	100	-	-	
Área de residencia						
Urbana	3 271 (52.2)	3 239	99.0 (98.6-99.3)	32	0.99	1.05 (0.65-1.70)
Rural	2 999 (47.8)	2 917	99.1 (98.6-99.3)	28	0.94	
Alfabetismo de la cabeza de familia[§]						
No	491 (7.8)	484	98.6 (96.8-99.4)	7	1.45	0.86 (0.62-1.19)
Sí	5 771 (92.2)	5 718	99.1 (98.8-99.3)	53	0.93	
Seguridad social						
Sí	2 513 (39.6)	2 489	99.0 (98.6-99.4)	36	0.97	1.003 (0.59-1.71)
No	3 757 (60.4)	3 721	99.0 (98.7-99.3)	24	0.96	
Ingreso familiar por mes (pesos)[#]						
0-2 383	3 002 (48.1)	2 975	99.1 (98.7-99.4)	27	0.90	0.96 (0.65-1.40)
>2 383	3 237 (51.8)	3 204	99.0 (98.6-99.2)	33	1.03	

* *p*>0.001.

† Se excluyeron 1 568 niños que no contaban con documentación sobre la vacunación.

§ No estaba disponible la información de ocho niños.

No estaba disponible la información de 31 niños.

Seropositividad y niveles de susceptibilidad por edad, género y condiciones socioeconómicas familiares

lares cuando los datos se analizaron por género, área de residencia o indicadores socioeconómicos, como el alfabetismo de la cabeza de familia, acceso a la seguridad social o ingreso familiar. La probabilidad de tener títulos <120 en preescolares es tres veces mayor que la de los niños mayores ($OR=3.2$, $IC\ 1.9-5.3$; $p<0.0001$).

Los niños no vacunados tienen cifras totales de seropositividad de 92.7% ($IC95\% 88.8-95.3$). Este nivel se incrementa en los niños con una dosis de vacuna antisarampión (S) o vacuna sarampión-rubéola-parotiditis (SRP) (99.3%; $IC95\% 99.0-99.6$) o dos dosis (99.8%; $IC95\% 99.4-99.9$). Los niños no vacunados tienen 10 veces más probabilidades que los vacunados de mostrar títulos <120 ($OR=10.2$; $p<0.0001$; cuadro I).

Una tercera parte de los 60 niños susceptibles detectados en la encuesta se encuentra en cinco de las 32 entidades federativas (Ciudad de México, Guerrero, Chihuahua, San Luis Potosí y Puebla). Al comparar las regiones norte, sur y centro del país no se reconocieron diferencias.

Discusión

Los resultados de este estudio proveen un mejor cálculo de la inmunidad en los niños mexicanos de 1-9 años. Se empleó la prevalencia de los anticuerpos neutralizantes como un marcador que, según se ha confirmado, se correlaciona con la protección clínica.¹⁰ El nivel de seropositividad general, con base en los anticuerpos neutralizantes, es de 99.0% ($IC95\% 98.8-99.2$). Se encontraron niveles altos y similares de seropositividad, sin importar cuáles fueran el género, el área de residencia y el estrato social. Sin embargo, los niños de uno a cuatro años tienen menores niveles de seropositividad que los niños de 5-9 años y la seropositividad aumenta con un número mayor de dosis de vacunas, incluida la dosis de refuerzo.

Los altos niveles de seropositividad hallados en la población estudiada muestran el éxito del programa de vacunación, que ha sido intenso y bien planeado. Cuando se compara con la Encuesta Nacional realizada en 1987, pueden identificarse aumentos de los niveles de seropositividad que eran entonces de 77.6% en los niños de 1-4 años (analizados por la técnica de inhibición de la hemaglutinación)¹³ y que en el 2000 alcanzaron niveles de 98.3% (con la técnica de RPN). Este estudio muestra que el incremento de los niveles de seropositividad corresponde a un aumento de las dosis de vacunas aplicadas. La administración de una segunda dosis de vacuna tiene un efecto de reforzamiento en los títulos de anticuerpo que decrecieron con el tiempo. Como hecho notable, de la mitad de los niños no protegidos la mayoría poseía la cartilla nacional de vacunación,

pero aun así no habían recibido vacunación al momento de realizarse la encuesta. Por otro lado, algunos casos de niños de ocho y nueve años que recibieron una o dos dosis de la vacuna SRP tuvieron títulos <120 en la prueba de RPN (0.5% total, 8% del número total de individuos susceptibles). Estos casos pueden representar la disminución de anticuerpos con el tiempo o una falla de la vacunación.² Pese a todo, estos niños tal vez estén protegidos, como se ha mostrado en el caso de algunos vacunados "no respondedores" y que han desarrollado respuesta celular protectora contra el virus.¹⁵

No se reconocieron diferencias en los niveles de seropositividad dependientes de los indicadores socioeconómicos, como el analfabetismo de la cabeza de familia, el acceso a la seguridad social, el bajo ingreso familiar o el carácter urbano o rural de la familia. Estos datos demuestran que las campañas de vacunación han logrado una equidad inmunológica* al cubrir por igual a la población urbana y la rural, al margen de su nivel socioeconómico. Sin embargo, la falta de títulos protectores no está ligada a estos factores y pueden aparecer brotes localizados de cepas importadas en cualquiera de los grupos de población.

La edad mostró ser un factor de riesgo para la susceptibilidad. Los niños de 1-4 años tienen un riesgo tres veces mayor de susceptibilidad que los niños de 5-9 años. Esta observación podría vincularse con las fallas de la vacunación, sobre todo por la presencia de anticuerpos maternos al momento de la vacunación o por un retraso de la administración de la primera dosis de vacuna.

Este estudio tiene las limitaciones propias de un diseño transversal. El indicador obtenido –la prevalencia acumulada de anticuerpos antisarampión– no es una tasa. Los altos niveles de títulos protectores podrían reflejar los títulos en la población de niños mayores que han sobrevivido, en comparación con la presunción de que los niños con títulos menores no lo hicieron. No obstante, al revisar los datos de mortalidad durante los años anteriores al estudio, es posible observar que hay un decremento de la mortalidad en la población infantil y preescolar. La mortalidad de los niños de cero a cuatro años disminuyó de 44.2 en 1990 a 22.0 en 2005.*¹⁶ La disminución de la mortalidad de niños se ha relacionado con diferentes intervenciones poblacionales, entre otras las campañas de vacunación.^{17*} En la población estudiada, los padres o tutores de 232 niños no tenían disponibles los datos de vacunación relacio-

* Sepúlveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Improving child survival in Mexico: the diagonal approach. Lancet 2006. Documento no publicado.

nados con la cartilla de vacunación. La prevalencia de los anticuerpos en este grupo fue de 92.7% (88.8-95.3); es probable que la mayoría de estos niños se vacunara durante las semanas de vacunación durante las cuales los niños reciben dosis primarias o de refuerzo; empero, la administración de estas vacunas no suele registrarse en la cartilla de vacunación. No es posible hacer una inferencia sobre si la seropositividad de estos niños se debe a la vacunación y no a la infección natural; sin embargo, a la luz de los bajos niveles de incidencia de la enfermedad, puede considerarse que la mayor parte de la seropositividad se debe a la vacunación. Los resultados de este protocolo son limitados debido a la naturaleza del reclutamiento de los individuos. Las inferencias de este estudio no pueden tampoco extrapolarse a los niños sin hogar o institucionalizados. Por último, el escaso número de niños con títulos negativos determina la imposibilidad de analizar factores de riesgo vinculados con los estratos geográficos.

El alcance nacional de la Encuesta Nacional permite calcular el número de niños de 1-9 años con títulos no protectores de anticuerpos antisarampión que viven en México. Las cifras indican que, para la época de este estudio, más de 417 000 niños tenían anticuerpos contra sarampión con niveles menores a los descritos como protectores (<120); de ellos, 270 000 tenían de 1-4 años. A pesar de la cobertura de vacunación mayor de 95%, los brotes de sarampión importado pueden ocurrir debido a la transmisión aérea, los altos niveles de contacto, registros inadecuados de vacunación o inmunidad inapropiada después de la vacunación.¹⁸ La edad de la vacunación es crítica ya que el retraso de la administración de la primera dosis de la vacuna SRP crea una cohorte de niños no protegidos. La falla de la respuesta a la vacuna, ya sea primaria o secundaria, es también un factor importante en la acumulación de niños susceptibles.

Los datos de la ENSA-2000 se han usado para supervisar las coberturas de vacunación en una muestra representativa de niños de 1-9 años en México. Los datos muestran que se ha logrado una alta tasa de protección contra el sarampión (99.0%, [IC95% 98.8-99.2]) atribuible a las altas tasas de vacunación. Sin embargo, hay aún grupos de niños que no se han vacunado y esto se relaciona con factores geográficos o socioeconómicos. Esta cohorte de individuos no protegidos puede contribuir a la transmisión de la enfermedad cuando se introducen cepas importadas. Por lo tanto, el refuerzo de las medidas de vacunación debe continuarse como una herramienta esencial en todos los países para lograr la eliminación del sarampión.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la paciencia y colaboración de los participantes y el apoyo que dieron los trabajadores en el campo, técnicos, personal de salud y autoridades de salud que colaboraron en la ENSA-2000, en el reclutamiento y recolección de los datos de los participantes. Agradecemos a los doctores Roberto Tapia Conyer, Gonzalo Gutiérrez, Óscar Velázquez y Elsa Sarti por la conducción operativa de la ENSA-2000. Hacemos también extensivo el agradecimiento a los doctores Luis Juárez por su ayuda en la preparación de las alícuotas y Mario Henry Rodríguez y Carlos Conde por mantener el Banco de Sueros del INSP. Se contó con financiamiento parcial de la Secretaría de Salud de México y el CONACyT (No. 37212M).

Referencias

1. Fernández-de Castro J. Vacunas anti-sarampión. En: Escobar-Gutiérrez A, Valdespino-Gómez J, Sepúlveda J, eds. Vacunas, ciencia y salud. México: Secretaría de Salud, 1992:143-162.
2. Santos JI, Nakamura MA, Godoy MV, Kuri P, Lucas CA, Conyer RT. Measles in Mexico, 1941-2001: interruption of endemic transmission and lessons learned. *J Infect Dis* 2004;189(Suppl 1):S243-S250.
3. Herrera-Téllez J. Aspectos sociales y operativos de las campañas de vacunación. En: Escobar-Gutiérrez A, Valdespino-Gómez J, Sepúlveda J, eds. Vacunas, ciencia y salud. México: Secretaría de Salud, 1992:143-162.
4. Pan American Health Organization. Measles and rubella surveillance in the Americas. Measles outbreak in Mexico. *Measles Weekly Bulletin* 2004;10.
5. Gudiño-Rosales J, Ramírez-González J, González-Durán E, Cruz-Ramírez E, Wong-Arámbula C, Bautista-Matías N, et al. Aislamiento y genotipificación de sarampión de los brotes de 2003-2006 en México. En: Secretaría de Salud, ed. XI Encuentro Nacional de Investigadores. Acapulco, Gro, septiembre 27-30. México: Secretaría de Salud, 2006:12.
6. Camacho-Amor ML, Valdespino-Gómez JL, Ayala-Gonzalez M, Diaz-Ortega JL, Gonzalez-Velazquez MS, Morales-Romo A, et al. Evaluation of the cold chain and follow-up of the potency of the antimeasles vaccine in the field. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990;47(7):506-511.
7. Strebel P, Papania M, Halsey N. Measles vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. USA: Elsevier Inc, 2004:389-440.
8. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 1990;162(5):1036-1042.
9. Stokes J Jr, Reilly CM, Buynak EB, Hilleman MR. Immunologic studies of measles. *Am J Hyg* 1961;74:293-303.
10. Albrecht P. Measles plaque reduction neutralization test in 24-well tissue culture trays, standard operating procedure developed and established by the Food and Drug Administration. Food and Drug Administration, 1980.
11. Hutchins SS, Redd SC, Schrag S, Kruszon-Moran D, Vooten K, McQuillan GM, et al. National serologic survey of measles immunity among persons 6 years of age or older, 1988-1994. *Med Gen Med* 2001:E5.
12. Sepúlveda J, Tapia-Conyer R, Valdespino JL, Quiroz G, Salvatierra B, Zárate ML, et al. Seroepidemiology of measles in Mexico. *Salud Pública Mex* 1992;34(2):148-156.

13. Valdespino JL, Olaiz G, Mendoza L, Palma O, Velázquez O, Tapia R, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo I. Vivienda, población y utilización de servicios de salud. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
14. Delgado JL, Johnson CL, Roy I, Trevino FM. Hispanic Health and Nutrition Examination Survey: methodological considerations. *Am J Public Health* 1990;80(Suppl):S6-S10.
15. Jaye A, Magnusen AF, Sadiq AD, Corrah T, Whittle HC. Ex vivo analysis of cytotoxic T lymphocytes to measles antigens during infection and after vaccination in Gambian children. *J Clin Invest* 1998;102(11):1969-1977.
16. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: INEGI, 1990.
17. Gutierrez G, Tapia-Conyer R, Guiscafre H, Reyes H, Martinez H, Kumate J. Impact of oral rehydration and selected public health interventions on reduction of mortality from childhood diarrhoeal diseases in Mexico. *Bull World Health Organ* 1996;74(2):189-197.
18. Chen RT, Goldbaum GM, Wassilak SG, Markowitz LE, Orenstein WA. An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population. Modes of transmission and risk factors for disease. *Am J Epidemiol* 1989;129(1):173-182.