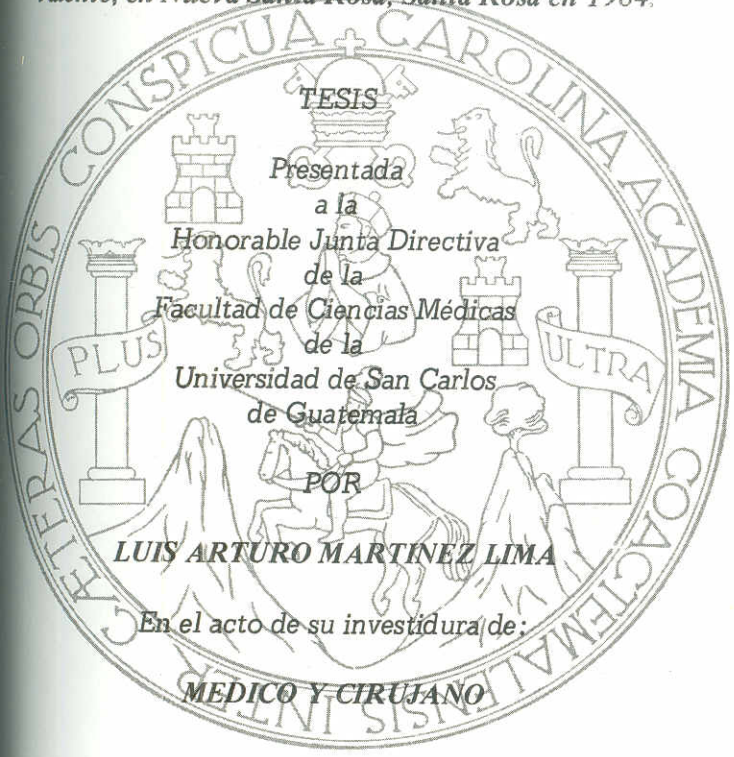
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ETERMINACION DE ANTICUERPOS POST-VACUNACION CONTRA LA POLIOMIELITIS

Estudio realizado en niños menores de tres (3) años después de tres dosis de vacuna oral trivalente, en Nueva Santa Rosa, Santa Rosa en 1984.



TESIS

Presentada
a la
Honorable Junta Directiva
de la
Facultad de Ciencias Médicas
de la
Universidad de San Carlos
de Guatemala

POR

LUIS ARTURO MARTINEZ LIMA

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, AGOSTO DE 1,985.

I N D I C E

	Página
ODUCCION	1
MICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
TIFICACIONES	7
TIVOS	9
SION BIBLIOGRAFICA	11
RIAL Y METODOS	29
ENTACION DE RESULTADOS	35
LISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	41
CLUSIONES	43
MEN	47
RENCIAS BIBLIOGRAFICAS	51

INTRODUCCION

Después de la inmunización activa iniciada en 1955 con vacuna
ctivada con formol y la atenuada por vía oral en 1959, la poliomie-
ha observado una disminución espectacular en su forma paralíti-
siendo favorecidos todos aquellos países donde esas vacunas se
aplicado en forma amplia y continuada.

Sin embargo, en algunos países pobres la poliomielitis es todavía
roblema grave y frecuente reportándose casos de poliomielitis aún
ños que han recibido 3 dosis de vacuna oral trivalente.

En el presente trabajo el objetivo principal es determinar la
ncia de anticuerpos en niños que hallan recibido 3 dosis de vacuna,
esto, se tomó una muestra de 50 niños de la población vacunada
primera y segunda dosis en mayo y octubre de 1983 y su tercera
en mayo de 1984, incluyendo niños de ambos sexos y que fueran
es de 3 años, utilizando el método de ELISA para la determina-
e anticuerpos contra la poliomielitis.

Los resultados de la investigación revelan que el 50o/o de los
de los niños estudiados tuvieron una reacción negativa a la
ia de anticuerpos contra la poliomielitis.

Este trabajo contribuye a evaluar las campañas realizadas en
medio; y lo resultados ponen en evidencia la necesidad de pen-
orma minuciosa, que los factores influyentes en la deficiencia
ismas incluyen; el mantenimiento y manejo del biológico, el
con deficiente entrenamiento, incapaz de aplicar las técnicas
as y el biológico en sí.

Así, se ha reflejado un porcentaje bajo de seroconversión y
res condicionantes se mantendrán a menos que se revise admi-
mente la operabilidad del programa.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La poliomielitis es una enterovirosis aguda, cuya evolución natural varía desde una infección asintomática hasta un caso no paralítico o paralítico e incluso hasta la muerte.

Tanto los casos esporádicos como las epidemias, característicos en los últimos años, son poco frecuentes en países en los que la gente ha sido correctamente inmunizada mediante la vacunación. Los pobres, que más frecuentemente la padecen, arrastran un grupo de inválidos que año con año se suman y constituyen tanto en lo económico como en lo afectivo sirviendo de modelos exactos del muy reiterado tema del "Círculo Pobreza-Enfermedad". (6.4)

En Guatemala, hasta 1973 se reportaba un promedio anual de cinco o menos 130 casos, ese año se llevó a cabo una Cruzada Nacional de Vacunación contra la Poliomielitis y en 1976, los reportes eran de 17 casos, pero en 1980 se observó un brote que afectó varias regiones del país, reportándose 195 casos, posteriormente en 1982 se reportaron 292 casos clasificándose como epidemia. En esta epidemia los departamentos más afectados fueron: Guatemala, Escuintla y Santa Rosa con el 37.2, 26.1 y 6.6 por ciento, respectivamente. En el municipio de Nueva Santa Rosa, se reporta un caso (0.34o/o), en este municipio se iniciaron campañas de vacunación desde hace aproximadamente 10 años, las cuales tienen un intervalo de seis meses entre cada una.

La cobertura en este y otros lugares de nuestro país es baja, debido a diversos factores, tales como patrones culturales que aún prevalecen en nuestra población y que atribuyen sus problemas de salud y enfermedad a creencias mágico-religiosas, elevados índices de analfabetismo, multiplicidad de lenguas y dialectos que actúan como barrera entre los encargados de vacunar y la población, dispersión de la población y falta de vías de comunicación. En estas poblaciones no se han efectuado estudios sobre la protección inmunológica que poseen la

niños susceptibles a la poliomielitis. (18-4)

La vacuna oral trivalente es muy segura adecuada para el control de la poliomielitis. La factibilidad y la rapidez de la inmunización oral, su aceptabilidad por la población y su costo bajo, son consideraciones importantes en los países con recursos limitados como el nuestro. Sin embargo, Domock, en 1976 llamó la atención sobre el hecho de que los estudios de respuesta inmune a la vacuna indican que ésta es muy pobre en las regiones tropicales del mundo, de acuerdo con trabajos realizados en 20 países tropicales, la seroconversión, proporcionando una dosis de vacuna oral trivalente, fue en términos generales, poco satisfactoria. La respuesta a dos dosis resultó poco eficiente en la tercera parte de los estudios y, en dos de ellos, aún tres dosis dieron una tasa baja de conversión serológica. (6).

En nuestro país, en la epidemia del 82-83, el INCAP estudió los sueros de 6 niños con poliomielitis aguda, quienes según sus madres, habían recibido 3 dosis de vacuna oral trivalente, para determinar la presencia de anticuerpos específicos contra poliovirus por seroneutralización, habiéndose demostrado que ninguna de las muestras examinadas contenían niveles detectables de anticuerpos contra la poliomielitis. (17).

En la actualidad, en nuestro medio se pueden realizar estudios para la determinación de anticuerpos a través del método de ELISA, el cual es altamente sensible y exacto para estos y otros estudios, además de ser práctico, simple y más barato que otros métodos empleados para el mismo fin y siendo las encuestas seroepidemiológicas necesarias para evaluar la efectividad de la vacuna y el nivel de cobertura de la población, este método sería el más indicado.

El presente estudio nos da una idea de la realidad de protección que proporciona la vacunación aplicada en el área rural llevada por medio de campañas de vacunación, con intervalos de 6 meses entre cada dosis.

Para realizarlo se tomó una muestra de 50 niños, siendo el 13o/o de la población vacunada, con un margen de error de 0.08 según fórmula estadística, niños menores de 3 años por ser la edad más afectada y porque los mayores de esta edad pueden adquirir inmunidad en forma natural, ambos sexos pues es igualmente frecuente, y para determinar los anticuerpos se utilizó el método ELISA (Enzyme Linked Inmunosorbent Assay) por las ventajas ya mencionadas que posee.

JUSTIFICACIONES

El control de la poliomielitis a través de la vacunación se ha encontrado con varios factores que influyen en la prevención y la posible erradicación de esta enfermedad, la evaluación de estos factores dependen de la respuesta inmunológica del individuo al estímulo vacunal. Así, estudios de este tipo revelan baja respuesta a la seroconversión en países tropicales y de aquí se han buscado las causas de esta respuesta inmune disminuida. En Guateala no se ha evaluado esa respuesta inmunológica como fundamento para la efectividad de las campañas de vacunación realizadas y en la última epidemia de poliomielitis reportada (1982-83), no se encontró anticuerpos contra poliovirus en seis (6) niños estudiados con antecedentes de haber recibido tres (3) dosis de vacunación contra la poliomielitis. En muchas naciones se recomienda el estudio serológico y la metodología epidemiológica para la toma adecuada de las decisiones y el seguimiento de los logros alcanzados en el control de la poliomielitis tomando en cuenta que se puede utilizar un método simple, sencillo, objetivo y más barato; resulta conveniente establecer la eficacia de las campañas de vacunación contra esta enfermedad determinando los anticuerpos formados.

OBJETIVOS

1. *Determinar la existencia de anticuerpos inducidos por la vacuna oral trivalente antipoliomielítica, después de tres (3) dosis en un grupo de niños menores de tres (3) años, utilizando el método de ELISA.*

2. *Evaluar la eficacia de la vacunación realizada en 50 niños de la población de Nueva Santa Rosa, mediante las campañas instituídas, haciendo determinación de anticuerpos circulantes.*

REVISION BIBLIOGRAFICA

La poliomielitis es una infección viral aguda, cuya evolución natural varía desde una infección asintomática, hasta causar invalidez permanente y algunas veces la muerte. La mayoría de las víctimas son niños, y en un pequeño porcentaje de casos el virus destruye las células de las astas anteriores de la médula espinal dejando una parálisis infantil.

Los poliovirus 1, 2 y 3 son miembros de la familia Picornavirida (pico=peuqeño y rna=ácido ribounucléico), del género Enterovirus. Son agentes ultramicroscópicos con diámetro aproximado de 27 a 30 mm, su núcleo contiene RNA con una proteína que consta de 32 capsómeros, la composición RNA es idéntica para los tres serotipos pero pueden ser distinguidos por test inmunológico. Hay una pequeña reacción cruzada entre los tipos 1 y 3, pero hay reactividad cruzada entre los tipos 1 y 2, por lo que, al poseer de anticuerpos contra el tipo 2 se provee protección contra el tipo 1. (11)

El diagnóstico se debe hacer relacionando los datos epidemiológicos, el cuadro clínico con su evolución y el laboratorio, en el cual se buscara básicamente el aislamiento del virus.

Contrariamente al dogma a menudo expresado, las frecuencias elevadas de poliomielitis paralítica se presentan anualmente en regiones con cifras elevadas de mortalidad infantil, desnutrición contínua y ausencia de servicios sanitarios básicos. Los datos recientes indican que la lactancia materna prolongada no impide la efectividad de la vacuna oral de poliovirus. Una prevalencia elevada de infecciones por virus entéricos diferentes del de la polio puede modificar, retrasar y disminuir la frecuencia de seroconversión después de la aplicación de vacuna oral, pero este efecto es superado por la administración de dosis múltiples. (13)

EPIDEMIOLOGIA:

La vacunación, usada desde 1955 ha sido disminuido en gran escala los casos de poliomielitis en todo el mundo, sin embargo, hay diferencia en esta disminución en países desarrollados y en los países en desarrollo, así, en los primeros (URRS., Australia, EEUU, Canadá y Nueva Zelanda, por ejemplo), de 1955 a 1967 hubo una reducción de 99o/o en los casos de poliomielitis.

Actualmente, en estos países, están surgiendo formas epidemiológicas post-vacunales en áreas consideradas como adecuadamente inmunizadas por vacunación.

Estas formas son diferentes de un lugar a otro y aún dentro del mismo país. En los países en desarrollo, se observa una variante en la forma de aparición de la poliomielitis paralítica en particular en países tropicales y semi-tropicales. De entre 71 de estos países, 45 notificaron en 1966, una incidencia total de poliomielitis tres veces más alta que el promedio anual para el período de 1951 a 1955. En esas áreas, si aún no se están llevando a cabo programas de inmunización regulares, que abarquen a la gran mayoría de la población, continúan surgiendo brotes de la forma paralítica de la enfermedad. (34).

En Guatemala, de 1966 al 70 se notificaron a la OMS un promedio anual de 147 casos, después se reportaron de 1971 al 75, 122 casos, en 1976 disminuyó a 27 casos, y en el 77 se reportaron 46 casos, en el 80, 66 casos; la disminución en los casos reportados en el 76, se explica por la Cruzada Nacional de Vacunación contra la Poliomielitis realizada en 1973, sin embargo, en 1980, se observó un brote que afectó varias regiones del País entre los meses de enero a julio, habiéndose reportado 195 casos ingresados al Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación. En 1982 después de tener un índice endémico en el que se esperaba no más de 10 casos como pico máximo en el mes de marzo, en julio de ese año se inició un nuevo incremento en la incidencia de la enfermedad y que se extendió hasta junio del 83, con características

epidémicas, reportándose 292 casos, de éstos el 82.88o/o se presentó en niños menores de 3 años, pero especialmente en el grupo de un año o menores de 2 años, al que correspondió el 40.75o/o del total de enfermos, esto se explica si se considera que durante los primeros meses de la vida el niño puede estar protegido por la inmunidad pasiva que le proveen los anticuerpos maternos y que después de 3 años, ha adquirido inmunidad natural por exposición directa al virus silvestre, por contacto con niños que han sido vacunados y que eliminan el virus vacunal o porque ya han sido inmunizados. De los niños estudiados el 85.62o/o no tenían antecedentes de vacunación o ésta fue incompleta, 9.5o/o de los niños fueron vacunados con tres dosis, según información de las madres sin comprobarlo con documento de vacunación. (17)

Las tasas dadas para Guatemala por la OMS por cada 100,000 habitantes son: de 1940 al 49 es menor de 10, de 1951 al 55 está entre 0.5 y 1.9 de 1966 al 70 es mayor de 5 y de 1975 al 79 la tasa está entre 0.5 y 0.9. En la actualidad no se realizan campañas masivas y la cobertura alcanzada en vacunación es baja.

La poliomielitis paralítica ha ocurrido con más frecuencia en ciertas familias, cuyos miembros pueden ser atacados con intervalos de varios años; la susceptibilidad a la infección reside en un gene del cromosoma 19 y la presencia de los antígenos de histocompatibilidad HL-A7 se asocia con un riesgo mayor de enfermedad paralítica. Esas observaciones, tal vez expliquen la rareza relativa de la parálisis en los humanos, aunque se requieren estudios más amplios para delimitar la importancia del genotipo.

El grupo de edad más afectado en los países latinoamericanos son los niños preescolares, pero puede variar dependiendo de la situación epidemiológica de cada país. La infección es igualmente frecuente en los niños de ambos sexos, aunque la parálisis sea más común entre los varoncitos. En los adultos, las mujeres tienen un riesgo mayor de la

infección pero no de parálisis, explicable por su contacto mas estrecho con lactantes excretores del virus.

Se ha estimado que los niños con inmunodeficiencias hereditarias B y T combinadas o aisladas, tienen un riesgo de parálisis aumentado de aproximadamente 10,000 veces, en comparación con los sanos; aunque solo el 2.5o/o de la agamaglbulinémicos desarrollan la poliomielitis. En esos pacientes, el período de incubación después de ingerir la vacuna por vía oral puede prolongarse hasta por 30-120 días; la enfermedad sigue un curso clínico insidioso, con parálisis progresiva, meningitis crónica, alteraciones de las neuronas motoras altas y bajas y excreción viral crónica por las heces. En ese tipo de casos, es indispensable investigar el estado inmune de la familia afectada, indicándose la vacunación preferente con vacuna inactivada de los sujetos expuestos. La fatiga y el ejercicio físico vigoroso pueden aumentar la incidencia y gravedad de la poliomielitis paralítica, principalmente durante los 3 primeros días de la enfermedad aguda; por ello, es necesario mantener encamados a los pacientes, con reposo estricto. Las parálisis tienden a localizarse sobre la extremidad en donde se aplicó una inyección intramuscular durante las dos semanas previas a la infección, o bien en sitios con fracturas o traumatismos operativos. Es probable que tal asociación se deba a un efecto reflejo sobre los vasos sanguíneos regionales de la médula espinal, lo cual facilitaría la llegada y propagación local del virus circulante.

Los sujetos con antecedentes de amigdalectomía reciente o pasada, tienen un riesgo 8 veces mayor de tener poliomielitis bulbar, en comparación con sujetos quienes tenían sus amigdalas intactas. Ese efecto se ha explicado por la eliminación del tejido linfático inmunocompetente, aunque talvez el virus se disemine más rápidamente a través de los pares craneales IX y X seccionados quirúrgicamente, o quizá se produzca un efecto vascular reflejo, post-traumático. (4)

VACUNAS CONTRA LA POLIOMIELITIS:

En la actualidad existen dos clases de vacunas contra la poliomielitis, la de virus muerto, preparada con virus destruidos (vacuna de Salk) y la vacuna de virus vivos atenuados (vacuna de Sabin); la de virus muerto se administra en forma inyectada y la de virus vivo por vía oral, ambas son eficaces y ambas acarrean ventajas y desventajas, riesgos y beneficios, en nuestro medio se utiliza la vacuna oral, por lo que se hará mas énfasis en ésta.

Vacuna de Virus Muerto:

Esta vacuna se prepara a partir de poliovirus que se multiplican en cultivo de tejido renal de monos e inactivan con formalina. Se dispone de ella desde 1955, año en el que se le uso ampliamente para proteger a niños en numerosos países donde existían epidemias graves de poliomielitis.

Se requieren cuatro inoculaciones para lograr la inmunización primaria; las tres primeras se administran a intervalos de cuatro a seis semanas, y la cuarta se aplica entre seis y doce meses después. Con el fin de conservar la inmunidad, generalmente se considera necesario emplear dosis de refuerzo en periodos de pocos años.

Ventajas de la Vacuna de Virus Muerto:

1) Da una inmunidad humoral a un número satisfactorio de vacunados, si se administran suficientes dosis;

2) Se la puede incorporar en los programas ordinarios de inmunización pediátrica junto a otras vacunas (DPT);

3) La ausencia de virus vivos evita la posibilidad de mutaciones y la aparición de virulencia;

4) La ausencia de virus vivos permite que se la use en individuos con deficiencias inmunitarias o bajo tratamientos supresores de la inmunidad, así como en sus familiares;

5) Al parecer, ha reducido considerablemente la propagación de los poliovirus en países pequeños donde se le ha usado adecuadamente (vacunación amplia y frecuente); y

6) Puede resultar especialmente útil en algunas regiones tropicales donde la vacuna de virus vivo no ha sido eficaz.

Problemas Relacionados con el Empleo de la Vacuna de Virus Muerto:

1) Diversos estudios han indicado que puede resultar decepcionante el número de vacunados que produce anticuerpos después de tres dosis;

2) En general se requieren dosis de refuerzo repetidas para conservar concentraciones de anticuerpos detectables;

3) No produce inmunidad local (intestinal) en los vacunados;

4) Es más costoso que la vacuna de virus vivo;

5) Existen problemas en su preparación debido a la creciente escasez de monos; y

6) El empleo de poliovirus infectantes como punto de partida de la vacuna podría dar lugar a una desgracia, si ocurriera un fracaso en la inactivación del virus.

En general, las vacunas de virus muerto requieren la administración conínua de dosis de refuerzo a intervalos diversos. Esta situación conduce a una declinación en el grado de inmunidad entre los vacunados, durante cierto tiempo, ya que las familia, los encargados de las campañas de salud pública y los médicos algunas veces se olvidan de administrar las dosis de refuerzo o no siguen adecuadamente las indicaciones de los programas de vacunación.

Las dosis de refuerzo se agregan, desde luego, a los costos de la vacuna y su administración.

A pesar de que las concentraciones de los anticuerpos sean sumamente pequeñas y aún imposibles de detectar en el suero sanguíneo, existe cierta memoria inmunológica duradera. Se considera que esta condición, que no puede ser medida por las pruebas de anticuerpos cuando vuelve a estar en contacto con el virus. Es indudable que la ausencia de anticuerpos en el suero sanguíneo no siempre indica una falta completa de protección contra la enfermedad clínica.

Sin embargo, los anticuerpos presentes en el suero contribuyen efectivamente a combatir la viremia y de este modo reducen al mínimo la posibilidad de que el sistema nervioso sea invadido por el virus. Por consiguiente, resulta temerario suponer que existe aunque no pueda demostrarse la presencia de anticuerpos en el suero sanguíneo.

Para preparar las vacunas de virus muerto se continúa empleando el agente infeccioso virulento y una sola falla en el sistema de procedimientos de seguridad, podría dar lugar a una enorme desgracia (9)

VACUNAS DE VIRUS VIVO:

Inicialmente, la vacuna contra la poliomielitis para administración por la vía bucal se preparaba en cultivos de células renales de monos, pero más recientemente se han empleado cultivos de células diploides humanas y se ha autorizado la elaboración de la vacuna en series lineales de estas células, lo que resulta conveniente en vista de la probabilidad de que el suministro de monos adecuados pueda reducirse considerablemente. Por otra parte, el empleo de tejidos de mono puede traer consigo algunos problemas como la contaminación inadvertida por el peligroso virus de Marburg, lo que no ocurre si se usan células humanas.

Entre los estudios de células diploides humanas, los más concienzudos han abarcado las líneas WI-38 y MRC-5; se ha encontrado que estas células están exentas de contaminación microbiana y se las puede conservar en congelación hasta que se las necesita para la elaboración de las vacunas. Las pruebas de seguridad de estas células pueden ser considerablemente más completas que las que se pueden efectuar en cultivos primarios de tejidos, como los de riñón de mono, cuya vida es relativamente breve.

La vacuna se administra por la vía bucal. El virus infecta, se multiplica y de este modo, inmuniza. Al simular la infección natural por poliovirus, proporciona inmunidad de larga duración, que en algunos casos abarca toda la vida del individuo.

Al igual que la infección que causa el virus silvestre, la que causa el virus de la vacuna no sólo estimula producción de anticuerpos circulantes, sino que induce un estado de resistencia del intestino, que puede llegar a impedir la propagación del virus en la población. En condiciones normales, raras veces se necesitan dosis de refuerzo. Ya que la vacuna de virus vivo se administra por la vía bucal, es fácil y poco costosa emplearla, y resulta más aceptable para muchas poblaciones.

También es mucho menos costosa que la vacuna de virus inac-

tivado, tanto la elaboración y la administración de una sola dosis, como la cantidad total de dosis necesaria para establecer y conservar una inmunidad adecuada.

Existen agentes estabilizadores que protegen la potencia de las vacunas de poliovirus contra la inactivación por el calor en países cálidos donde se llevan a cabo campañas de vacunación en masa y en clínicas rurales aisladas donde las posibilidades de refrigeración son limitadas o nulas. Aunque el efecto estabilizador de cloruro de magnesio es mayor que el de la sacarosa a temperaturas elevadas (más de 40°C), y es más duradera (hasta un mes), se ha informado que la sacarosa protege la vacuna durante casi una semana en regiones tropicales cuya temperatura oscila entre 30°C y 35°C. Si la vacuna ha sido estabilizada con cloruro de magnesio, se la debe conservar en ampollas bien cerradas a fin de evitar que el pH ascienda sobre 7.0. Si el pH se mantiene sobre 7.0, disminuye el efecto estabilizador.

En el Instituto Nacional de Virología de México se hicieron investigaciones sobre influencia de la temperatura en la vacuna oral trivalente estabilizada con cloruro de magnesio, elaboradas en este Instituto, llegando a la conclusión que la vacuna puede soportar una exposición a 22.4°C, durante una o dos semanas sin que ello provoque una pérdida significativa en el título de potencialización, a temperaturas más elevadas la vacuna es menor, aunque la exposición a 36.5°C, por uno o dos días no influye de manera importante en su potencia.

A la temperatura de 50°C el MgCl estabiliza el virus durante dos horas. (7-9).

Aunque la propagación del virus vivo contenido en la vacuna, de los vacunados a sus familiares y otros individuos de la población con quienes tienen contacto se estima conveniente según algunos investigadores, ya que pueden proporcionar inmunización gratuita a un número adicional de individuos, la verdad es que el virus que se transmite no forma parte de una vacuna oficialmente aprobada. La progenie del virus de la vacuna que excretan los vacunados, sufre mutaciones y teórica-

mente es posible que adquiera suficiente virulencia sobre el sistema nervioso para causar poliomielitis paralítica entre los individuos que han estado en contacto con los vacunados. Todas las cepas de poliovirus, sea cual fuere el grado en que se las haya atenuado, conservan la propiedad de multiplicarse dentro de las células de la médula espinal del mono y destruirlas, lo que sirve como prueba decisiva para determinar si tales cepas han sido suficientemente atenuadas y ofrecen seguridad al emplearlas en la elaboración de la vacuna. Sin embargo, el grado de neurotropismo que poseen estas cepas en el mono varía enormemente (por lo menos un millón de veces) entre las de índole virulenta y las muy atenuadas, propias para preparar vacunas. Por su naturaleza, las técnicas usadas para reconocer y certificar la seguridad de las cepas de virus en la elaboración de vacunas permiten descubrir distintos grados de neurotropismo, aún entre las que han sido atenuadas. Por ejemplo, se ha encontrado que la patogenie del virus de la vacuna después de multiplicarse en los vacunados, aunque permanece atenuada no puede llenar los requisitos de seguridad para la preparación de vacunas propiamente dichas. Los virus, particularmente del tipo 3, sufren mutaciones durante su multiplicación en los niños vacunados de modo que se han observado, aunque raramente, casos de poliomielitis paralítica entre éstos, o entre quienes han tenido contacto estrecho con ellos.

Respuesta inmune a la Vacuna:

La inmunidad humoral antipoliomielítica mediada por los anticuerpos es de tipo específica. Las inmunoglobulinas de las clases IgM e IgG, pueden neutralizar el virus y juegan un papel importante en la prevención de la enfermedad paralítica pero no actúan contra la infección digestiva.

La infección faringointestinal estimula la formación local de anticuerpos secretorios de la clase IgA. Sin embargo, el efecto protector de tales inmunoglobulinas, está en relación con la magnitud de la respuesta inmune primaria; la existencia de títulos altos de IgA faríngea obtenidos después de la inoculación intra nasal, impide la implantación o limitan el período de excreción viral en ese sitio; en el colon

se ha demostrado un funcionamiento inmunológico muy similar.

A niños con ano imperforado y colostomía, se les aplicó la vacuna antipoliemielítica por vía oral a través de la colostomía, lo cual indujo la formación sérica de IgM e IgA secretoria fue sintetizada exclusivamente por el asa distal del colon y no en la faringe, ni en el asa proximal; al aplicarles subsecuentemente la vacuna por vía oral, eliminaron el virus en la faringe, pero no en el intestino grueso distal, y posteriormente sintetizaron IgA en sus secreciones faríngeas. La relación huésped-parásito es crucial a nivel local en la poliomielitis.

La vacuna administrada por vía oral estimula la formación de inmunoglobulina A orointestinal y cuando el virus penetra a los gánglios o a la sangre, induce la formación de anticuerpos circulantes, principalmente inmunoglobulina M y G que se detectan entre 1 y 3 días después de la inmunización; la IgM predomina durante las primeras semanas y desaparece dos o tres meses después; la inmunoglobulina A sérica aparece alrededor de la segunda a sexta semana, a título bajo y no en todas las personas vacunadas; la inmunidad secretoria nasooroduodenal se desarrolla aproximadamente en dos semanas y posiblemente sea permanente; los anticuerpos IgG neutralizantes duran también toda la vida, mientras que las inmunoglobulinas fijadoras del complemento desaparecen después de uno a cinco años.

Administración y eficacia de la Vacuna por Vía Oral:

Administración antes de los tres meses de edad:

a) La vacuna por vía oral administrada durante las primeras semanas de vida induce en el 50-95o/o de los lactantes vacunados infección intestinal manifestada por la excreción fecal de poliovirus. Un porcentaje pequeño adquiere anticuerpos séricos. No se conoce con certeza el grado de protección contra la poliomielitis paralítica aosicada con la infección intestinal que no produce anticuerpos circulantes.

b) Cuando se administra la vacuna durante los tres primeros meses de edad, las tasas de seroconversión son más elevadas en los lactantes mayores que en los de corta edad.

c) La vacuna administrada en el segundo mes de vida induce una respuesta considerable de anticuerpos en el 40-90o/o de los lactantes.

Efecto protector de cada una de las tres dosis:

a) Una sola dosis produce tasas de seroconversión de 15-92o/o, 60-89o/o 30-85o/o a los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente.

b) En los países en desarrollo, la segunda dosis de vacuna da por resultado tasas de seroconversión de 28 a 93o/o, 77-100o/o y 40-99o/o a los poliovirus de tipo 1, 2 y 3, respectivamente. En EEUU, los porcentajes correspondientes son 97-100o/o, 100o/o y 96-98o/o.

c) En los países en desarrollo, tres dosis de vacuna arrojan tasas de seroconversión de 42-100o/o, 100o/o y 48-100o/o a los poliovirus de tipo 1, 2 y 3, respectivamente. En EEUU, los porcentajes correspondientes son 97-100o/o, 100o/o y 96-98o/o.

d) En algunos países en desarrollo, las tasas de seroconversión tras la vacuna son mucho más bajas que para las poblaciones de edad similar en países económicamente desarrollados.

Aunque no se ha hecho estudios comparativos sobre los diversos intervalos entre las dosis de vacuna antipoliomielítica oral, los datos disponibles parecen indicar que cuando dichos intervalos son de seis a ocho semanas o más, la respuesta de anticuerpos es mayor que con intervalos menores.

La dosis de refuerzo de la vacuna por vía oral son muy importantes si una gran proporción de vacunados siguen siendo seronegativos tras la administración de la serie primaria. En uso de dosis de refuerzo para incrementar la cantidad de anticuerpos preexistentes es de poca prioridad relativa en los países en desarrollo.

Aunque no se han realizado estudios comparativos minuciosos, parece ser que el comienzo de la vacunación con vacuna oral trivalente antipoliomielítica, entre el primero y segundo mes de edad es tan eficaz como a los tres meses.

En los países tropicales, algunos estudios indican que quzá no basten 3 dosis de vacuna para inducir anticuerpos séricos en porcentajes mayores del 90o/o de vacunados contra los tres tipos de poliovirus. Todos los niños deben recibir como mínimo tres dosis durante el primer año de vida. Los datos disponibles corroboran la recomendación de que se administren las dosis a intervalos de dos meses, este intervalo permite más tiempo para la multiplicación prolongada de los virus vacunales, que es esencial para una resistencia intestinal máxima a la reinfección por un poliovirus del mismo tipo. (18).

Impedimentos para la óptima efectividad de la vacuna por vía oral:

1. Papel de la lactancia materna: Aunque la leche humana materna contiene anticuerpos específicos contra el poliovirus, la concentración más alta se presenta en el calostro y aparece mucho menos en la leche normal. Las pruebas realizadas en 52 niños alimentados por el pecho materno y 53 alimentados con biberón, todos los cuales recibieron la vacuna oral trivalente a los 2, 4 y 6 meses de edad en el área sub-urbana de Philadelfia (EEUU), mostraron que 100o/o desarrollaron anticuerpos para los tres tipos en pruebas llevadas entre 7 y 15 meses de edad. No se encontraron anticuerpos en la leche normal humana en 8 de 12 madres de Nigeria y el título en las cuatro muestras positi-

vas de leche fue bajo. Los estudios en Uganda y en la India tampoco mostraron efecto de la lactancia al pecho sobre la respuesta de anticuerpos en infantes que recibieron la vacuna a las seis semanas de edad, o más adelante, durante el primer año de vida.

2. Papel de la prevalencia de virus entéricos: La causa de la menor frecuencia de respuesta serológica a la vacuna por vía oral en algunos países tropicales y subtropicales, especialmente el papel de la prevalencia alta de virus entéricos, ha sido estudiada por muchos investigadores con resultados y conclusiones divergentes, por ejemplo; de que las tasas de seroconversión en Nigeria e India no eran significativamente diferentes en aquellos individuos con virus o sin ellos, de polio demostrables en su tracto intestinal antes de la administración de la vacuna oral. Algunos de los resultados divergentes pueden estar relacionados con el hecho de que:

a) Algunas de las pruebas de neutralización no logran detectar tanto como el 15o/o de loa anticuerpos que dan título bajo, pero de todos modos están asociados a la infección con resistencia intestinal y son indicativos de inmunidad adquirida específica.

b) Cierta proporción de infantes y adultos no tienen anticuerpos demostrables indicativos de infección previa, pero son de todos modos inmunes y tienen suficiente resistencia intestinal para prevenir cuantitativamente la multiplicación de la vacuna administrada por vía oral para estimular una respuesta de anticuerpos.

c) En condiciones de alta prevalencia de infecciones con diversos virus, la frecuencia y tiempo de desarrollo de anticuerpos de poliovirus está influida por la oportunidad de que el individuo llegue a ser infectado por cepas de vacuna excretada por otros niños recientemente vacunados, como ocurre fácilmente en guarderías infantiles y centros de cuidado diurno o aún en forma más extensa durante campañas en gran escala.

d) La frecuencia de la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los tres tipos de poliovirus es más alta después de una sola dosis de vacuna monovalente, que después de una sola dosis de vacuna trivalente en personas que carecen de inmunidad a cualquiera, a dos o a los tres tipos de poliovirus, porque de los tres tipos oral el virus de tipo 2 se multiplica más extensamente que los tipos 3 y 1, y el virus del tipo 3, más que el tipo 1.

La capacidad de infecciones con cierto virus ECHO, Coxsackie y Adenovirus, para modificar o suprimir la multiplicación de cepas de vacuna de poliovirus en el intestino y la respuesta de anticuerpos contra ellos, fue establecida claramente en estudios detallados en una institución de niños con retraso mental en Estados Unidos, donde la elevada prevalencia de infecciones por virus entéricos es tan alta durante todo el año como en los trópicos.

Pruebas para determinar o detectar Antígenos o Anticuerpos en base a Reacciones Inmunológicas:

Las reacciones inmunológicas son usadas para la detección y determinación de varias pruebas, pues dan niveles altos en sensibilidad y especificidad.

Los anticuerpos o antígenos son marcados para determinar sustancias biológicas. Las tinturas fluorecentes son usadas para este propósito, la inmunofluorescencia ha sido uno de los mejores métodos diagnósticos establecidos en microbiología y en laboratorios de inmunología clínica; de cualquier manera, no es fácil de manejar y los resultados

son subjetivos.

La otra forma de marcar los antígenos o anticuerpos han sido los isótopos y con éstos la ciencia y la industria de radioinmunoensayo han sido desarrolladas.

El radioinmunoensayo tiene altos niveles de sensibilidad y con él pueden realizarse un gran número de procedimientos; sin embargo, el uso de isótopos tiene algunos problemas: El costo de los reactivos y su corta vida, equipo complejo para la lectura de los resultados y hay que tomar medidas de seguridad en la manipulación y disposición de los reactivos.

Estos factores hacen que la prueba sea restringida a los Hospitales más sofisticados.

La enzima heterogenea unida a las pruebas inmunológicas (Método ELISA=Enzyme Linked Inmunosorbent Assay), combina las ventajas de la inmunofluorescencia y radioinmunoensayo y se sobrepone a las desventajas de éstas.

Los reactivos son baratos, altamente estables y durables, además dan pruebas cuya sensibilidad se aproxima a la de radioinmunoensayo y da resultados objetivos que pueden ser determinados en forma visual o con equipo bastante simple.

La prueba se basa en la suposición, dada hace tiempo, de que un antígeno o un anticuerpo pueden ser unidos a una enzima sin que ninguno de los dos pierda su actividad, esto fue comprobado posteriormente, el siguiente paso en el desarrollo del método, fue la unión de antígenos solubles o anticuerpos solubles a una fase sólida insoluble, en un medio en que la actividad del inmunógeno es retenida, estas fueron las bases para la técnica conocida como ELISA.

Las enzimas más usadas son fosfatasa alcalina y la peroxidasa, estas son baratas y se pueden combinar con varios substractos. La

enzima es unida al antígeno o anticuerpo por medio de glutaraldehido.

La técnica es sencilla y consiste en llevar al antigeno (cuando se busca anticuerpo), a la fase sólida fijándolo a una placa de polietileno, la cual contiene pozos, ésto permite separar el material no reactivo, luego de llevarlo a esta fase la placa es lavada, después se agrega el suero del paciente, el cual reaccionará con el antígeno formando el complejo antígeno-anticuerpo, luego se lava nuevamente; posteriormente se agrega una enzima marcada con anti-anticuerpo, la cual se unirá al complejo exterior, se lava nuevamente y por último se agrega el substrato que reaccionará con la enzima fija al complejo; así, la prueba será positiva si el substrato es degradado por la enxima que se encuentra unida al complejo produciéndose un cambio en la coloración.

En el presente estudio se buscará la presencia de IgG específica para los poliovirus. (13).

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio transversal realizado en el municipio de Nueva Santa Rosa, Santa Rosa, efectuado en el período de Abril y Mayo de 1985, en el cual se incluyó 50 niños de ambos sexos menores de 3 años que recibieron sus 3 dosis de vacuna oral trivalente antipoliomielítica, proporcionada según especificaciones de las campañas a nivel nacional, tomando para éste estudio la vacunación realizada en Abril-Mayo y Octubre-Noviembre de 1983 para primera y segunda dosis respectivamente y Abril-Mayo de 1984 para su tercera dosis, en esta última dosis fueron programados a vacunar 390 niños alcanzándose una cobertura de 93.8o/o que corresponde a 374 niños.

Metodología:

1. *Se determinó el número de niños de ambos sexos menores de 3 años que recibieron sus 3 dosis de vacuna oral trivalente antipoliomielítica en el período indicado.*

3. *Ya determinado el número total de vacunados, se estimó los que correspondían a la muestra del estudio. Para la muestra se utilizó la fórmula estadística:*

$$n = \frac{Npq}{(N-1)\ \frac{(LE)^2}{4} + pq}$$

En la cual:

N = Tamaño de la población o sea 374 niños vacunados.
P = Frecuencia con que se da el fenómeno, en este caso 90o/o = 0.9
q = 1-p = 10o/o = 0.1
LE = Límite de error de estimación (0.08).
n = Tamaño de la muestra.

Así:

$$n = \frac{(374)\ (0.9)\ (0.10)}{(373)\ (0.08)^2 \div (0.9)\ (0.1)}$$

$$n = 49.5 = 50$$

3. La muestra fue escogida por computadora.

4. Se citó a los padres de los niños escogidos a través de Alcaldes Auxiliares, para que acudieran al Centro de Salud.

5. Se les solicitó, previa indicación del objeto de estudio, su autorización para obtener una muestra de sangre de cada niño.

6. Se les pidió los datos requeridos en la boleta de recolección de datos.

7. Se extrajo a cada niño una muestra de sangre venenosa de 5 cc. la cual fue centrifugada para la obtención del suero.

8. Los sueros fueron congelados hasta completar la muestra, luego se llevaron al laboratorio multidiciplinario de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC–.

9 Las muestras fueron procesadas utilizando el método de ELISA.

10. Análisis estadístico de los datos obtenidos.

Técnica:

Dilución; 10 del antígeno (3 poliovirus) con Buffer Carbonato incubado a 4°C durante 12 horas y dejando los pozos control solo con Buffer.

a. 3 lavados con solución de lavado.

b. Se colocó en cada poso 0.15 ml. de Buffer de dilución.

c. En cada pozo se puso 0.05 ml. de suero de los pacientes diluídos 1:5 con soluciones de dilución.

d. Se incubó en cámara húmeda por una hora a 37°C.

e. Se puso 0.05 ml. de conjugado Fosfatasa Alcalina-anti IgG humana e incubó 1 hora a 37°C en cámara húmeda.

f. Se lavó 3 veces.

g. Se agregó 0.1 ml. de cromógeno sustrato de Fosfatasa Alcalina, se dejó reposar 45 minutos a temperatura ambiente y se leyó antes de una hora.

CUADRO No. 1

Secuencia de fechas, número de dosis, población estimada, vacunados y cobertura; realizada en Nueva Santa Rosa, en Campaña de 1983-84, contra la Poliomielitis.

DOSIS	*FECHA*	*PROGRAMADOS*	*o/o x*	*VACUNADOS*	*o/o xx*
1ra.	May/83	536	100	411	76.6
2da.	Oct/83	411	76.6	390	94.8
3ra.	May/84	390	72.7	374	95.8

x = o/o en relación a programados para la 1ra. dosis.

xx = o/o en relación a programados para las 3 dosis.

Fuente: Archivos de vacunación del Centro de Salud Nueva Santa Rosa.

CUADRO No. 2

Población estimada para primera dosis, población vacunada con 3ra. dosis y muestra utilizada para determinación de anticuerpos contra la Poliomielitis, Campaña de mayo/83 a mayo/84 en Nueva Santa Rosa.

POBLACION PROGRAMADA 1ra. DOSIS	o/o	POBLACION VACUNADA CON 3ra. DOSIS	o/o x	MUESTRA PARA ESTUDIO	o/o xx
536 1	100	374	69.7	50	13

x = o/o en relación a programados para primera dosis.

xx = o/o en relación a vacunados con 3ra. dosis.

Fuente: Registros estadísticos de vacunación, Centro de Salud Nueva Santa Rosa.

CUADRO No. 3

Número de casos por grupo y edad, expresado en meses y sexos, con su porcentaje en relación a los 50 niños estudiados para determinar anticuerpos contra la poliomielitis después de 3 dosis de vacuna triple. Nueva Santa Rosa, Mayo de 1985.

Edades	No.	o/o	Sexo			
			M	o/o	F	o/o
16 – 20 1	15	30	8	16	7	14
21 – 25	15	30	6	12	9	18
26 – 30	6	12	2	4	4	8
31 – 35	14	28	2	4	12	24
Total	50	100	18	36	32	64

Fuente: Fichas de recolección de datos de los estudiados.

CUADRO No. 4

Respuesta a la reacción inumológica por el Método ELISA de los 50 sueros de niños estudiados, para determinación de anticuerpos contra la Poliomielitis, relacionados con la edad expresada en meses y su porcentaje en relación a la muestra. Fac. de Medicina USAC, Abril de 1985.

Edad	No	o/o	Respuesta			
			Positiva	o/o	Negativa	o/o
16–20	15	30	8	16	7	14
21–25	15	30	4	8	11	22
26–30	6	2	6	12	0	0
31–35	14	28	7	14	7	14
Total	50	100	25	50	25	50

Fuente: Libro de registros de pruebas inmunológicas.
Laboratorio Multidiciplinario, Fac. Medicina, USAC.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

La vacunación a través de campañas llevadas por etapas, con intervalos de 6 meses entre cada dosis, sin realizar previo a las mismas, censos de actualización de la población susceptible, nos da bajas coberturas disminuyendo la protección contra enfermedades mortales o imposibilitantes como la poliomielitis; así, en el cuadro No. 1 se observa que a pesar de haber programado 536 (100o/o) niños para primera dosis de vacuna oral trivalente, para la tercera dosis se programó a 390 (72.7o/o), lo que deja a 146 (27.3o/o) niños sin tomarse en cuenta para la vacunación y de los programados para primera dosis se vacunó a 411 (76.7o/o), recibiendo sus 3 dosis 374 (69.7o/o), esto deja a 125 (23.3o/o) niños sin vacunar y a 37 (6.9o/o) con vacunación incompleta; la falta de promoción de las campañas contribuye a esta disminución en la cobertura y el espaciamiento entre cada dosis puede contribuir al ausentismo en la conclusión de las mismas. En el cuadro No. 2, vemos que de los 374 (100o/o) niños que recibieron su tercera dosis se tomó una muestra de 50 (13o/o), lo que es aceptable para este tipo de investigación.

En el cuadro No. 3, se exponen las edades y sexo de la población estudiada, la cual está comprendida entre 16 y 35 meses; la edad más susceptible para adquirir la poliomielitis es variable en diferentes países, en Guatemala, la última epidemia reportada por el INCAP en 1982, incluye en su mayoría de casos a menores de 3 años, pero muy especialmente entre uno y dos años. Esto se atribuye a que en los primeros 6 meses de vida el niño puede estar protegido por la inmunidad pasiva que le proveen los anticuerpos maternos y que después de los 3 años ha adquirido inmunidad natural por exposición directa al virus silvestre, por contacto con otros niños que han sido vacunados y que eliminan virus vacunal o porque ya ha sido inmunizado. El sexo carece de significancia estadística, según antecedentes, en la frecuencia de la enfermedad. En estudios realizados en otros países las respuestas a la vacunación han dado diferentes resultados en cuanto a seroconversión, en los países desarrollados los rangos encontrados han sido de

96-100o/o y en los países en desarrollo han sido del 42-100o/o, en el presente estudio de los 50 niños estudiados 25 (50o/o) presentaron seroconversión, siendo un porcentaje bajo cuyas causas pueden ser, entre otras, la baja protección de la actividad antigénica de la vacuna así como el manejo y la aplicación inadecuada de la misma.

Las edades en relación a la seroconversión han dado respuestas variables dependiendo de la edad en que se inicia la misma, la recomendación generalizada es que hay una buena respuesta iniciando la vacunación a los 2 meses de vida, poniendo las dosis con intervalos de 6 semanas y administrando refuerzo de 4 a 6 meses después, dependiendo de la edad del niño; en nuestro estudio como se ve en el cuadro No. 4, los grupos de edades más variable es el comprendido entre 21 y 25 meses, que tuvieron 22o/o seronegativos y 8o/o seropositivos, los comprendidos entre 26 y 30 meses todos fueron positivos siendo el 12o/o de la población estudiada; ésto puede ser atribuido a las edades en que se inició la vacunación y al espaciamiento entre cada dosis.

CONCLUSIONES

1. El 50o/o de los niños estudiados presentaron anticuerpos contra la poliomielitis en el suero después de 3 dosis de vacuna oral trivalente.

2. Tres dosis de vacuna oral trivalente antipoliomielítica, no produjo anticuerpos en 50o/o de los niños estudiados.

3. Los resultados obtenidos, son bajos en relación con los reportes hechos, en estudios realizados en otros países.

4. El estudio realizado, da un enfoque de la inadecuada protección que proporcionan las campañas a la población vacunada contra la poliomielitis.

RECOMENDACIONES

1. *Revacunar a los niños que no presentaron anticuerpos en el estudio, por la alta probabilidad de persistir susceptibles.*

2. *Tomando en cuenta los resultados del estudio, el refuerzo debe proporcionarse a toda la población que ha recibido sus 3 dosis.*

3. *Hacer una evaluación del material y equipo que intervienen en la vacunación, así como del personal encargado de la misma, por personas entrenadas y capacitadas, previo a dar inicio a la vacunación.*

4. *Poner en marcha un programa de vacunación continuo y permanente, con intervalos adecuados entre cada dosis y que abarque el 100o/o de cobertura.*

5. *Los padres de los niños vacunados con primera dosis deben ser informados de lo importante de la vacunación completa y obligárseles a que concluyan la misma*

6. *Exigir a Autoridades Civiles, Educativas y Religiosas su colaboración para promocionar la vacunación a toda la población.*

7. *Promover una revisión a todo nivel de la operabilidad de las campañas de vacunación instituídas.*

RESUMEN

La poliomielitis es una enfermedad infecciosa que causa alta morbimortalidad en los niños de los países subdesarrollados, como el nuestro. A pesar de que existen medios de control de esta enfermedad como la vacuna que es barata, segura y de alta efectividad, ésta no ha llegado a toda la población y la poca que llega no es protegida adecuadamente y muchos de ellas se encuentran desactivadas y no provoca una respuesta inmune adecuada en el niño susceptible.

En el presente estudio se evaluaron 50 niños de ambos sexos menores de 3 años de edad con 3 dosis de vacuna oral trivalente antipoliomielítica y la determinación de los anticuerpos se hizo mediante la técnica de ELISA.

Los resultados fueron que el 50o/o de los niños no tenían anticuerpos contra la poliomielitis en sangre después de 3 dosis.

Por los resultados anteriores deben revisarse las pautas del Ministerio de Salud Pública y elaborar estudios que controlen la cadena en frío de estas vacunas.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
C.I.C.S.

NOMBRE: _____

EDAD: _____ *SEXO:* _____

FECHAS DE VACUNACION CONTRA LA POLIOMIELITIS: _____

_____

_____

NUMERO DE CARNET: _____

_____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *Böttiger, M. Antibody stimulación in individuals withuot demostrable poliovirus, antibodies following a fifth inyección of inactived poliovirus vaccine.* **Acta Path Microbiol Scand (B)** *1973 Dec; 81:795-798*

2. *Carrada Bravo, T.* **et al.** *Guía de diagnóstico y prevención de la poliomielitis aguda.* **Bol Med Hosp Infant Mex** *1983 Mar; 40(3):164-170*

3. *Carrada Bravo, T. Epidemiología y control de la poliomielitis.* **Bol Med Hosp Infant Mex** *1983 Oct; 40(10):539-547*

4. *Carrada Bravo, T. Epidemiología y control de la poliomielitis.* **Bol Med Hosp Infant Mex** *1983 Nov.; 40(11):604-612*

5. *Cruz, J.R.* **et al.** *Estudio virológico en 50 casos de poliomielitis en Guatemala.* **Revista del Colegio Médico (Guatemala)** *1983 Oct-Dic; 34(4):163-168*

6. *Fernández de Castro, J. Genosología de la poliomielitis en América.* **Salud Pública Mex** *1984 May-Jun; 36(3):224-253*

7. *Kado Boll, G. Estabilidad a temperatura de la vacuna antipoliomielítica de virus atenuados elaborados en el Instituto Nacional de Virología.* **Salud Pública Mex** *1979 May-Jun; 21(3):263-269*

8. *Mas Lago, P. et al.* **Circulación de poliovirus en la población infantil de Cuba. Bol Of Sanit Panam** *1979; 87(5):434-449*

9. *Melnick, J.L. Ventajas e inconvenientes de las vacunas antipoliomielíticas elaboradas con virus vivos o virus muertos.* **Bol Of Sanit Panam** *1980; 88(6):507-527*

10. *Mourabi Mizrahi, M.* et al. *Estudio epidemiológico de campo de un brote de poliomielitis ocurrido en el estado de Coahuila durante 1977.* **Salud Pública Mex** *1980 En-Feb; 22(1):39-44*

11. *Robbins, F.C.* et al. *Selective primary healt care strategies for control of disease in the developing world. IX poliomyelitis.* **Rev Infect Dis** *1983 Sep-Oct; 5(5):957-967*

12. *Ruiz Gómez, J.* et al. *Anticuerpos humorales, coproanticuerpos y excrecion viral en recien nacidos inmunizados con la vacuna antipoliomielítica.* **Salud Pública Mex** *1979 Mar-Abr; 21(2):127-134*

13. *Sabin, A.B. Vacunación contra la poliomielitis en países económicamente subdesarrollados.* **Salud Pública Mex** *1979 May-Jun; 21(3):237-259*

14. *Salmerón García, F. Anticuerpos neutralizantes IgM específicos frente a poliovirus en casos de poliomielitis.* **Bol Of Sanit Panam** *1982; 92(3):203-206*

15. *Van Eden, W.* et al. *Diferencial resistance to paralytic poliomyelitis controlled by histocompatibility leukocyteantigens.* **J Infect Dis** *1983 March; 147(3):422-426*

16. *Voller, A.* et al. **The enzime linked inmunosorbent assay (ELISA);** *a guide with abstracts of microplate applications. London, Dynatech Laboratories, 1979. 128p. (pp 6-44 51-53)*

17. *Zeissig, O.A.* et al. *Brote de poliomielitis en Guatemala en los años 1982 y 1983.* **Revista del Colegio Médico (Guatemala)** *1983 Oct-Dic; 34(4):151-162*

18. *Neal, A.* et al. **Avances recientes en inmunización.** *Washington, OPS, 1983. 105p. (Publicación Científica OPS No.451)*

Vo Bo

Secretaria

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OFICINA -- UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

INFORME:

Dr. Mario Roberto Pinto M.
ASESOR
MEDICO CIRUJANO
COLEGIADO No. 1781

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR.

Dr. [illegible]
MEDICO CIRUJANO

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámbara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 31 de Julio de 1985.-

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
Reglamento de Tesis, Artículo 44).