

COMPORTAMIENTO EPIDEMIOLÓGICO DEL VIRUS DE SARAMPIÓN EN LA PROVINCIA DE CÓRDOBA, ARGENTINA EN LAS ETAPAS PRE Y POST PROGRAMA NACIONAL DE ELIMINACIÓN DE SARAMPIÓN.

BEHAVIORAL EPIDEMIOLOGY MEASLES VIRUS IN THE PROVINCE OF CORDOBA, ARGENTINA IN PRE AND POST STAGE NATIONAL MEASLES ELIMINATION

María B Isa¹, Gisela Masachessi¹, Patricia Barril¹, Miguel O Giordano¹, Laura C Martínez², Paula Barbero², María Frías Céspedes², Silvia V Nates¹.

INTRODUCCIÓN

El sarampión es una enfermedad viral altamente transmisible y a pesar que desde la década del '70 se dispone de una vacuna segura y efectiva para prevenir la enfermedad, hoy continúa siendo una de las causas más importantes de morbimortalidad en niños en todo el mundo. Sin embargo, la historia natural de la infección tiene características que hacen que el virus de sarampión sea potencialmente erradicable; esto es: a) existe un solo inmutotipo, b) el hombre es el único reservorio, c) la infección natural otorga inmunidad permanente, d) no hay portadores crónicos del virus y e) se dispone de una vacuna altamente efectiva. Por estas razones y debido a la gravedad de las complicaciones asociadas con la infección de sarampión, la Organización Mundial de la Salud, en el año 1990, propone aunar esfuerzos, para su eliminación y posterior erradicación. Respondiendo a esta iniciativa, en el año 1993, se crea el Programa de Control, Eliminación y Erradicación del Sarampión en las Américas, programa en el que también está involucrado nuestro país (1,2,3,4,5,6,7,8,9). El programa tiene como objetivo interrumpir la cadena de transmisión del virus salvaje, para lo que se debe lograr una inmunidad poblacional contra el virus entre el 94 y el 97%. El mantenimiento de este nivel de inmunidad a través de la vacunación anti-sarampionosa es la principal herramienta para el control del sarampión.

El Programa de Control, Eliminación y Erradicación del sarampión se basa en tres pilares fundamentales: a) Vigilancia epidemiológica cuya función es la

captación y seguimiento de todos los casos probables de sarampión; b) Departamento de Inmunizaciones: encargado de implementar las campañas de vacunación y acciones de bloqueo y c) Laboratorio especializado: área en donde se realiza la confirmación por diagnóstico serológico de los casos probables y el monitoreo continuo del estado inmune de la población para detectar grupos susceptibles a la infección (10). Tanto los países desarrollados como los en vía de desarrollo que han dado prioridad al control de sarampión, han logrado reducir sustancialmente la morbimortalidad por esta patología. Sin embargo, no se ha podido evitar el resurgimiento del sarampión, originando brotes en distintos países de las Américas. Así, en 1990, en el continente Americano, se notificaron 250.000 casos de sarampión. En 1996, 3 años posteriores al inicio del Programa en toda la región de las Américas, se notificaron 2.109 casos confirmados de sarampión, que representó uno de los niveles más bajos jamás visto. No obstante este logro, en los años 1997-1998 hubo un resurgimiento significativo de la incidencia de sarampión en las Américas, que se logró controlar a partir de 1999 a través de la implementación de campañas de vacunación de puesta al día. Así, en el año 1999 se alcanza una reducción del 94 % de los casos en comparación con los registrados en 1997 y del 78 % respecto a los del año 1998. Este control de la circulación del virus se va consolidando en años posteriores. Así durante el período 2006-2007, la incidencia de sarampión en las Américas fue menor 1 caso/100.000 hab.

* Instituto de Virología "Dr J M Vanella" Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

** Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. División de Epidemiología.

Instituto de Virología "Dr J M Vanella" Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
Calle: Enfermera Gordillo Gomez s/n. Te 0351-4334022; Correo electrónico: mbisa @ yahoo.com

A partir del año 2007 y hasta la fecha se han notificado en diferentes países de América casos esporádicos de sarampión y brotes relacionados con casos importados, en particular en países que no han completado las campañas masivas en adultos (doble viral) como Brasil, México, y Venezuela (11,12,13,14). En Argentina no hay circulación del virus de sarampión desde el año 2000.

Haciendo historia local, el sarampión en la provincia de Córdoba hasta 1970, evolucionó naturalmente con brotes cada 3 o 4 años, con una incidencia de hasta 6600 casos/brote. Esta

situación comenzó a revertirse a partir del año 1971 cuando se implementó la Primera Campaña de Vacunación en acuerdo con la Ley Nacional N° 19968. Sin embargo, como consecuencia de la falta de regularidad en las campañas de vacunación, bajas coberturas e inadecuada cadena de frío esta enfermedad permaneció endémica en nuestra provincia con brotes periódicos. Es así que en el año 1977 se notificaron 6599 casos, en los años 1984 - 1985 se reportaron 3294 casos, y en 1991 - 1992 se notificaron 5047 casos. En el año 1993 se iniciaron las actividades del Programa Nacional de Control y Eliminación del Sarampión y como primeras acciones se realizó una campaña de vacunación antisarampionosa masiva en la población de 1 a 14 años y se estableció una Red Nacional de Laboratorios para el estudio serológico de los casos probables de sarampión. En ese mismo año, 1993, el laboratorio de sarampión y gastroenteritis del Instituto de Virología Dr J M Vanella, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, fue designado por el Ministerio de Salud de la Nación, laboratorio regional del Programa de Control, Eliminación y Erradicación del Sarampión. De este modo, al laboratorio se le asignaron funciones de: 1) Registrar la actividad del virus de sarampión en la provincia de Córdoba y La Rioja y 2) Llevar adelante proyectos de investigación tendientes a: Aportar información sobre la respuesta inmune inducida por el virus y el desarrollo de herramientas serológicas

para el diagnóstico de la infección por el virus de sarampión. Los resultados de los trabajos realizados en el área de epidemiología, inmunología viral y diagnóstico virológico fueron publicados en revistas científicas (15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25).

El registro de la actividad del virus de sarampión en la región implica la confirmación serológica de casos probables de sarampión y la descripción y análisis de los brotes de sarampión en las áreas de vigilancia asignada.

En el presente trabajo se resume y analiza el comportamiento epidemiológico del virus de sarampión en la Provincia de Córdoba en el marco de actividad desarrollada por el laboratorio de sarampión de Instituto de Virología.

Para la confirmación serológica, el laboratorio recepta las muestras séricas de los casos probables de sarampión captados por el Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud de la Provincia que se registran en la Provincia. Estas muestras se procesan para la detección de IgM específica por las técnicas de inmunofluorescencia indirecta o enzimoimmunoensayo. Un resultado de Ig M positivo confirma el diagnóstico presuntivo basado en la clínica y epidemiología (26).

Desde el año 1997 a la fecha se receptaron aproximadamente 1000 muestras de sueros provenientes de Córdoba y La Rioja y se caracterizaron dos brotes. El primer brote se registró en 1998, el cual tuvo una incidencia a nivel nacional y el segundo en el año 2000 circunscripto a la provincia de Córdoba. El análisis de ambos brotes permitió describir la circulación del virus de sarampión en una población con alta cobertura de vacunación en el grupo etáreo de 1 a 14 años y reflejó el cambio en la epidemiología del virus en la Provincia. Como consecuencia de la campaña de vacunación del año 1993, la incidencia de sarampión declinó notablemente lográndose la notificación negativa por laboratorio en los años 1996, 1997 y hasta mediados de 1998

En julio de 1998, el virus de sarampión, reingresó al país a través de la provincia de Misiones originando brotes en la mayoría

de las provincias argentinas. En el mes de agosto de 1998, en la semana epidemiológica 32, se confirmó el primer caso de sarampión en Córdoba. Durante ese año se analizaron en el laboratorio un total de 195 muestras correspondientes a casos probables de sarampión.

La totalidad de las muestras de los casos probables fueron procesadas en el laboratorio para su confirmación por serología. Del total de las 195 muestras séricas de Córdoba, se diagnosticaron como infección primaria natural 29 casos (14,9%). Del total de los 29 casos confirmados 8/29 (27,6%) fue en la población de individuos vacunados y el resto, el 75,9 % entre los no vacunados e individuos sin datos.

La mayor incidencia de sarampión fue en el grupo etáreo de 20-29 años 18/29 (62,1%) seguida por el grupo de 1-4 años 6/29 (20,7%) y en 3^{er} lugar los infantes menores a 1 año 4/29 (13,8%).

A diferencia del brote registrado en Córdoba en los años 1991 y 1992 donde aproximadamente el 50% de los casos correspondió al grupo etáreo entre los 6 y 19 años, en el año 1998 no hubo casos confirmados en la población entre 5 - 19 años. Esto podría ser atribuido a que esta población fue revacunada en el 1993 , lográndose alcanzar una cobertura de aproximadamente el 97 % y a la exigencia de la documentación de vacunación obligatoria para la concurrencia escolar. El brote del año 1998 ocurrido en la provincia de Córdoba, fue un indicio de los cambios de la epidemiología del sarampión. Antes de la introducción de la vacuna , y aún en la era vacunal pero con muy bajas coberturas, el sarampión afectaba principalmente a lactantes y pre-escolares. El brote de 1998 puso en evidencia que, la campaña de vacunación masiva en el grupo etáreo de 1 a 14 años realizada en el país en el año 1993, disminuyó notablemente la circulación del virus, en tanto que aumentó la edad promedio de las personas que contraen la infección (20).

Datos publicados en los años 1998 y 1999 (18,19) por nuestro laboratorio, indicaron que en Córdoba la proporción de infantes que conservan inmunidad pasiva contra el virus de sarampión (anticuerpos específicos transferidos a través de placenta) al mes de edad es del 85% (rango 73 - 96,3) , al final del cuarto mes del 40 % (rango 25,0 - 55,0) y que a la

edad de 7 - 8 meses sólo el 9,1 % (rango 0 -20 %) y 7,7 % (rango 0 - 17,7 %) respectivamente tienen anticuerpos. Estos datos sugieren que aproximadamente el 90 % de los infantes son susceptibles a la infección por sarampión, al menos tres meses antes de ser vacunados según la norma vigente. En el brote de 1998, el 10 % del total de casos se registró en niños fuera de la norma vigente de vacunación. Esto sugiere la conveniencia de administrar la primera dosis de vacuna a una edad más temprana que los 12 meses.

En el año 1999 no se registró actividad del virus de sarampión en la provincia de Córdoba, pero en febrero del 2000 (semana epidemiológica 8) el virus reingresó a Córdoba, originando un brote circunscripto y limitado, no registrándose ningún otro caso en el país. Durante el año 2000 se analizaron en el laboratorio 46 muestras de sueros de casos probables de la provincia de Córdoba. La totalidad de las muestras fueron procesadas por dos técnicas : inmunofluorescencia indirecta y enzimoimmunoensayo (ELISA - Beringher) como pruebas de tamizaje para la detección de anticuerpos (Acs) tipo Ig M (26). Esta decisión se tomó teniendo en cuenta que a medida que decrece la incidencia real de la enfermedad , disminuye el valor predictivo positivo de las pruebas de laboratorio. Por lo tanto, se estima que al incorporar al algoritmo diagnóstico dos pruebas altamente sensibles disminuiría la posibilidad de obtener resultados falsos negativos. Por otra parte se sensibilizó la definición de caso probable, considerando como tal a toda manifestación clínica que incluyera fiebre y exantema. Del total de 46 muestras de casos probables de Córdoba, se diagnosticó como infección primaria 6 casos (6/46 = 13,3 %) todos detectados en el área capital y con nexo epidemiológico. Es importante resaltar que ninguno de los seis casos confirmados de sarampión tenía antecedentes de vacunación (no vacunados o sin datos). Más aun, 2 correspondieron a trabajadores en actividad en el área de la salud. Este hecho resalta la necesidad de intensificar las acciones de vacunación en este grupo ya que además del riesgo personal de contraer la enfermedad, actuarían como fuente muy importante de diseminación del virus.

El brote de sarampión del año 2000 compartió características con el brote ocurrido en 1998 en esta provincia. En ambos, la mayor incidencia del sarampión fue en los grupos etáreos de mayores de 20 años de edad (1998: 60,7 % , 2000: 50,0 %) y en menores de 4 años (1998: 35,7 %, 2000: 33,3 %). (21). La magnitud de un brote es un indicador indirecto de la inmunidad poblacional, ya que una vez ingresado el virus en la comunidad, uno de los factores más importantes para limitar su propagación es la existencia en esa comunidad de un número bajo de individuos susceptibles. Por lo tanto, el bajo número de casos registrados de sarampión en nuestra provincia reflejaría indirectamente una alta prevalencia de Acs antisarampión en la población, como consecuencia de la sumatoria de la inmunidad natural y adquirida.

Desde el año 2000 a la fecha no se registra circulación del virus de sarampión en Córdoba ni en el resto del país a pesar de la circulación del virus en países limítrofes. Esto, sin duda, refleja una alta cobertura de vacunación poblacional.

Los esfuerzos sostenidos del área de salud para mantener tasas elevadas de cobertura de vacunación antisarampionosa son imprescindibles pero no suficientes para limitar la circulación del virus. Para sostener los logros alcanzados se requiere, además, continuar trabajando para consolidar una participación multisectorial activa, en la que se articulen las actividades de salud y educación para lograr la concientización y compromiso de la comunidad con el Programa de Eliminación del Sarampión.

BLIOGRAFÍA

- 1- Griffin D E, Ward B J, Esolen L M. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune response. *J Infect Dis*; 1994, 1: S 24-31.
- 2- Aaby P, Adersen M, Knudsen K. Excess mortality after early exposure to measles. *Int J Epidemiology*; 1993, 22:156-162.
- 3- Bellini WJ, Rota J S, Rota P A. Virology of Measles Virus. *J Infect Disease*; 1994, 170: S 15-23.
- 4- Cutts FT, R H Henderson, CJ Clementes, RT Chen, and P.A. Patriarca. Principles of measles control. *Bull, W. H. O* ;1991, 69;1-7.

- 5- Griffin . E, Ward B J, Esolen L.M. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune response. *J Infect Dis*; 1994,170: S 24-31.
- 6- Brunell P.A. Measles control in the 1990's. Measles serology. Expanded Programme of Immunization. WHO/EPI/GEN/90.4. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 1990.
- 7- The National Vaccine Advisory Committae. The measles epidemin. The problems, barriers and recommendations. *JAMA*; 1991, 266 :11.
- 8-Yorke J A, Nathanson N, Pianigiani G, Martin J. Seasonality and requeriments for perpetuations and eradication of virus in populations. *Am J Epidemiol*; 1978, 109 : 103-123.
- 9- World Health Organization. EPI (1990) Publication WHO/EPI/GEN/ 92.2 Geneva: World Health Organization.
- 10- Tulchinsky TH, Ginsberg GM,Abad Y, Angeles MT, Akukwe C, Bonn J Measles control in developing and developed countries: the case for two-dose policy. *Bulletin of the World Health Organization*; 1993, 71: 93-103.
- 11- Progress in global measles control and mortality reduction, 2000 – 2006 *MMWR. Mort. Morbil. Weekly Report*; 2007,56: 1237 – 1241.
- 12- Progress in global measles control and mortality reduction, 2000 – 2007 *MMWR. Mort. Morbil. Weekly Report*; 2008, 57: 1303 – 1306.
- 13- Parker AA, Staggs W, Dayan GH, et al. Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med*;2006,355:447 – 455.
- 14- Multistate Measles Outbreak Associated with an International Youth Sporting Event --- Pennsylvania, Michigan, and Texas, August--September 2007 *MMWR. Mort. Morbil. Weekly Report*; 2008, 57:169-173.
- 15- Nates SV, Rey GY, Giordano MO, Zapata M, Depetris A R, Boshell J. Modified seroneutralization assay for measles virus antibody detection. *Res Virol*; 1994,145: 45-49.
- 16- Nates SV, Rey GY, Giordano MO, Depetris AR, Boshell J. Neutralization enzyme-linked immunosorbent assay for evaluation of immunity to measles virus. *Viral Immunol*; 1995, 8:47-52.

- 17- Nates S, Rey G, Giordano M, Medeot S, Depetris A, Boshell J, de Wolff CD. Immunoglobulin M antibody response to measles virus following natural virus infection, primary vaccination, and reexposure to the virus. *Viral Immunol*; 1997,10:165-73.
- 18- Nates SV, Giordano MO, Medeot SI, Martínez LC, Baudagna AM, Naretto E, Garrido P, De Wolff CD. Loss maternally derived measles immunity in Argentinian infants. *Pediatr Infect Dis J*; 1998, 17:313-316.
- 19- Nates SV, Cumino A, Isa MB, Martínez LC, Naretto E, Medeot SI, Giordano MO, de Wolff CD. Measles antibody in pregnant Argentinian women relative to vaccine-induced immunity and natural infection. *Pediatr Infect Dis J*; 1999,18:937-939.
- 20- Isa M B, Gonzalez M, Martínez LC, Giordano MO, Lopez de Neira MJ, Passeggi C, De Wolf MC, Nates SV. Brote de sarampión en la provincia de Córdoba, Argentina, 1998. *Rev Microbiol*; 1999, 31: 90-95.
- 21- Isa M B, Gonzalez M, Martínez LC, Giordano MO, Ferreira LJ, Glatstein C, Passeggi C, De Wolf MC, Nates S V. Resurgimiento de sarampión en la provincia de Córdoba, Argentina, en 2000. *Rev Microbiol*; 2001 33: 229-234.
- 22- Isa M B, Martínez LC, Giordano MO, Ferreira LJ, Zapata M, Passeggi C, De Wolf MC, Nates S V. Measles viral specific immunoglobulin G isotype immune response in early and late infection. *J Clin Microbiol*; 2001,39:170-174 .
- 23- Isa M B, Martínez LC, Giordano MO, Ferreira LJ, Passeggi C, De Wolf MC, Nates S V. Comparison of Immunoglobulin G Subclass Profiles Induced by Measles Virus in Vaccinated and Naturally Infected Individuals. *Clin Diagn Lab Immunol*; 2002,9:693-697.
- 24- Isa MB. Virus de Sarampión: caracterización de la respuesta inmune isotípica en las fases temprana y de memoria de infecciones naturales, post-vacunales y de re-exposición al virus. Tesis de Maestría, Facultad de Ciencias Químicas - Universidad Nacional de Córdoba; 2003.
- 25- Isa MB, Martínez L, Ferreyra L, Giordano M, Barril P, Masachessi G and Nates S. Measles virus specific IgG4 antibody titer as a serological marker of post-vaccinal immune response. *Viral Immunol*; 2006,19:335-339.
- 26- Rossier E, Miller H, Mc Culloch B, Sullivan L, Ward K. 1991. Comparison of immunofluorescence and enzyme immunoassay for detection of measles, specific immunoglobulin M antibody. *J. Clin. Microbiol*; 1991, 29: 106.